

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2002

THESE N° 3221
1

SCD UNIV.LIMOGES.



D 065 089906 2

**TRAITEMENTS PAR LES HEPARINES ET LES ANTIVITAMINES K:
INTERET DE LA PRISE EN CHARGE ET DE L'EDUCATION DU PATIENT
PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le: 09 Septembre 2002

PAR

Mlle Christine Samantha NGOUANG

Née le 03 janvier 1975 à YAOUNDE (CAMEROUN)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M le professeur Jacques BUXERAUD.- **Président**

M Francis COMBY (M.C.)..... - **juge**

Dr Annie JULIA - **juge**

A Monsieur Le Professeur J. BUXERAUD,

pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse, recevez le témoignage de ma gratitude.

A Monsieur F. COMBI,

pour m'avoir permis de réaliser ce travail en m'orientant vers la bonne personne et pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici, l'expression de mes chaleureux remerciements.

A Madame le Docteur A. JULIA, directeur de thèse

pour m'avoir guidé et suivi dans ce travail, aidé pour mes recherches et relu page par page, merci de votre gentillesse et de votre disponibilité et recevez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur M BIDRI, pharmacien,

du laboratoire d'hématologie de l'hôpital LA PITIE SALPETRIERE pour m'avoir délivrer certains documents nécessaires à mon travail, merci pour tout.

A mes parents,

pour votre amour et votre soutien tout au long de mes études et pour toujours, je ne vous remercierai jamais assez. Votre fille qui vous aime.

A ma sœur Oula et son fils Carl,

pour tout l'amour et le bonheur que vous m'apportez, love forever.

A Géraldine, Sylvia et Janice,

vous avez toujours été là pour moi, merci de me supporter les filles...

A mes amis.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS Madame le Professeur **CHULIA** Dominique
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------------|
| BENEYTOUT Jean-Louis | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| BOSGIRAUD Claudine | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE- PARASITOLOGIE |
| BROSSARD Claude | PHARMACIE GALENIQUE |
| BUXERAUD Jacques | CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| CARDOT Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE |
| CHULIA Albert | PHARMACOGNOSIE |
| CHULIA Dominique | PHARMACIE GALENIQUE |
| DELAGE Christiane | CHIMIE GENERALE ET MINERALE |
| DREYFUSS Gilles | PARASITOLOGIE |
| DUROUX Jean-Luc | PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE |
| GHESTEM Axel | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| HABRIOUX Gérard | BIOCHIMIE FONDAMENTALE |
| LACHATRE Gérard | TOXICOLOGIE |
| MOESCH Christian | HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT |
| LOUDART Nicole | PHARMACODYNAMIE |

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------|
| ALLAIS Daovy | PHARMACOGNOSIE |
| BASLY Jean-Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE |
| BATTU Serge | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| BOTINEAU Michel | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE |
| CARDI Patrice | PHYSIOLOGIE |
| CLEDAT Dominique | CHIMIE ANALYTIQUE |
| COMBY Francis | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DELEBASSEE Sylvie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| DREYFUSS Marie-Françoise | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| EA KIM Leng | PHARMACODYNAMIE |
| FAGNERE Catherine | CHIMIE ORGANIQUE |
| FROISSARD Didier | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE |
| FOURNIER Françoise | BIOCHIMIE |
| JAMBUT Anne Catherine | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| LAGORCE Jean-François | CHIMIE ORGANIQUE |
| LARTIGUE Martine | PHARMACODYNAMIE |
| LIAGRE Bertrand | SCIENCES BIOLOGIQUES |
| LOTFI Hayat | TOXICOLOGIE |
| MOREAU Jeanne | IMMUNOLOGIE |
| PARTOUCHE Christian | PHYSIOLOGIE |
| ROUSSEAU Annick | PHYSIQUE-INFORMATIQUE |
| SIMON Alain | CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE |
| TROUILLAS Patrick | BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE |
| VIANA Marylène | PHARMACIE GALENIQUE |
| VIGNOLES Philippe | INFORMATIQUE |

ASSISTANT

FAURE Monique

PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE

MARFAK Abdelghafour

BIOPHYSIQUE

POUGET Christelle

CHIMIE THERAPEUTIQUE

RIAHI DEHKORDI Homayoun

PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE

TALLET Dominique

PHARMACOLOGIE

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | 10 |
| INTRODUCTION..... | 12 |
| PREMIERE PARTIE: PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE | 15 |
| I - DEFINITION | 16 |
| II - PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE..... | 16 |
| 1. HEMOSTASE PRIMAIRE..... | 16 |
| 2. COAGULATION | 17 |
| 3. FIBRINOLYSE..... | 20 |
| III - LES ANOMALIES DE LA COAGULATION..... | 21 |
| 1. ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES DE LA COAGULATION..... | 21 |
| 2. ANOMALIES ACQUISES DE LA COAGULATION | 21 |
| DEUXIEME PARTIE: TRAITEMENTS PAR HEPARINES ET ANTIVITAMINES | |
| K(AVK)..... | 23 |
| A - LES HEPARINES | 24 |
| I - INTRODUCTION..... | 24 |
| II - ORIGINE ET STRUCTURE..... | 25 |
| III - MECANISME D'ACTION..... | 27 |
| IV - PHARMACOCINETIQUE [13]..... | 32 |
| V - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES HEPARINES..... | 34 |
| VI - SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE..... | 37 |
| VII - INDICATIONS THERAPEUTIQUES | 41 |
| VIII - UTILISATION DES HEPARINES EN PRATIQUE [39]..... | 46 |
| IX - SURVEILLANCE BIOLOGIQUE..... | 58 |
| X - CONTRE - INDICATIONS..... | 63 |
| XI - EFFETS SECONDAIRES | 63 |
| XII - CONCLUSION | 68 |
| B - LES ANTIVITAMINES K (AVK)..... | 70 |
| 1 - RAPPEL SUR LA VITAMINE K [70]..... | 71 |
| 2 - LES ANTIVITAMINES K..... | 74 |
| I - HISTORIQUE..... | 74 |
| II - STRUCTURE ET PHARMACOCINETIQUE [7]..... | 75 |
| III - MODE D'ACTION DES AVK | 77 |
| IV -SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE, PRINCIPES ACTIFS, FAMILLES PHARMACOLOGIQUES..... | 78 |
| V- POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION..... | 79 |
| VI - SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET ADAPTATION POSOLOGIQUE DES AVK..... | 86 |
| VII- INDICATIONS THERAPEUTIQUES | 92 |
| VIII - SURDOSAGE..... | 103 |
| IX - RESISTANCE AUX AVK | 106 |
| X - GROSSESSE, ALLAITEMENT, CONTRACEPTION | 107 |
| XI - CONTRE - INDICATIONS | 109 |
| XII - MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI..... | 111 |
| XIII - EFFETS SECONDAIRES..... | 113 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| XIV - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS [79] | 123 |
| TROISIEME PARTIE: PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS | |
| ANTICOAGULANTS: SITUATION ACTUELLE ET PERSPECTIVES..... | 129 |
| A - PRISE EN CHARGE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE D'UN PATIENT | |
| SOUS ANTICOAGULANT. | 131 |
| I - MODALITES DE PRESCRIPTION DES AVK ET CONNAISSANCES DES PATIENTS SUR | |
| LEUR TRAITEMENT: ENQUETES [120] | 131 |
| II - ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE EN | |
| AMBULATOIRE..... | 134 |
| III - CONSEILS A TRANSMETTRE AUX PATIENTS..... | 139 |
| B - L'EDUCATION DU PATIENT: SITUATION ACTUELLE, MISE EN PLACE | |
| DES CLINIQUES D'ANTICOAGULANTS ET OUVERTURE VERS | |
| L'AUTOCONTROLE..... | 144 |
| I - SITUATION ACTUELLE: PROGRAMME DE SENSIBILISATION PAR L'AFSSAPS AUPRES DES | |
| PHARMACIENS ET DIFFUSION D'UN CD-ROM..... | 144 |
| II - MISE EN PLACE DES CLINIQUES D'ANTICOAGULANTS (CAC) [126]..... | 148 |
| III - OUVERTURE VERS L'AUTOCONTROLE [141]..... | 155 |
| CONCLUSION..... | 158 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 161 |
| ANNEXES..... | 172 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: coagulation plasmatique..... | 19 |
| Figure 2: molécule d'héparine..... | 26 |
| Figure 3: relation entre la structure et l'activité anticoagulante de l'héparine..... | 29 |
| Figure 4: la vitamine K1..... | 71 |
| Figure 5: cycle de la vitamine K..... | 72 |
| Figure 6: molécules d'antivitamines K..... | 75 |
| | |
| Tableau 1: facteurs de coagulation..... | 19 |
| Tableau 2: importance relative de l'inhibition de la thrombine en présence d'héparine[2]... 28 | |
| Tableau 3: hétérogénéité des HBPM [5]..... | 30 |
| Tableau 4: pharmacocinétique des héparines..... | 33 |
| Tableau 5: héparines standards..... | 37 |
| Tableau 6: héparines de bas poids moléculaires..... | 39 |
| Tableau 7: durée de traitement par HBPM en fonction des indications..... | 52 |
| Tableau 8: Posologies (UI anti-Xa) de 2 HBPM applicables aux nouveau-nés et aux nourrissons [39]..... | 53 |
| Tableau 9: Adaptation de posologie de 2 HBPM (CLIVARINE® et LOVENOX®) chez l'enfant [39]..... | 54 |
| Tableau 10: pharmacocinétique des AVK..... | 77 |
| Tableau 11: demi vie des facteurs plasmatiques..... | 78 |
| Tableau 12: AVK commercialisés en France..... | 78 |
| Tableau 13: posologie des AVK.[79]..... | 83 |
| Tableau 14: Doses moyennes d'AVK en pédiatrie, en mg/kg/jour..... | 86 |
| Tableau 15: Indications des AVK et Recommandations pour l'INR..... | 90 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 16: INR conseillé par Loeliger lors de diagnostics invasifs et interventions chirurgicales minimales. [84]..... | 92 |
| Tableau 17: Pathologies ayant motivé la prescription..... | 136 |
| Tableau 18: teneur des aliments en vitamine K d'après Sorano et coll [124] | 142 |
| Tableau 19: fréquence des complications hémorragiques majeures et des récurrences de thromboses chez les patients suivis avec des soins habituels (routine) ou dans des CAC [126]..... | 152 |
| Tableau 20: Recommandations pour un programme d'éducation thérapeutique..... | 155 |

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MVTE) est une affection fréquente et son incidence est d'environ 0.9% d'hospitalisés soit 107 pour 1000 habitants par an. La MVTE s'exprime par des phlébites et/ou des embolies pulmonaires. En France, 100000 embolies pulmonaires sont responsables de 25000 décès [1]. Cette maladie résulte d'une anomalie du processus de coagulation et conduit à la formation de thromboses vasculaires. La MVTE est une affection grave qui, même correctement traitée, expose à un risque de séquelles et de récurrence. Les héparines et les antivitamines K sont les principaux médicaments anticoagulants utilisés dans la prévention et le traitement de ces thromboses. La marge thérapeutique entre l'effet antithrombotique et le risque hémorragique est étroite, ainsi, connaître les complications potentielles liées aux anticoagulants est la condition d'une utilisation adaptée à chaque patient et d'un rapport bénéfices/risques optimal. En effet, en 1998, d'après une étude [2] menée par l'association française des Centres régionaux de pharmacovigilance, 13% des hospitalisations pour des effets indésirables étaient liées à une hémorragie sous antivitamines K lors d'une prise en charge des thromboses veineuses ou artérielles. Des enquêtes ont été menées auprès des patients sous anticoagulants sur les connaissances sur leur traitement et son suivi. Les résultats ont permis de montrer un manque d'information aussi bien du patient que du personnel soignant sur le suivi du traitement et sur les conseils à prodiguer. Cela a entraîné une prise de conscience des autorités publiques, la mise en place de mesures et de programmes destinés à enseigner le respect de règles strictes d'utilisation des anticoagulants et à instaurer un meilleur suivi du patient.

Dans un premier temps, nous étudierons la physiologie de l'hémostase, ses étapes notamment la coagulation et ses anomalies ; puis dans un deuxième temps nous présenterons successivement les héparines (héparine standard et héparines de bas poids

moléculaire) et les antivitamines K en insistant notamment sur leur mécanisme d'action, leurs indications, la surveillance, les effets secondaires et contre-indications. Enfin, nous parlerons de l'intérêt de l'éducation du patient sous anticoagulant notamment par le pharmacien d'officine, les mesures mises en place par l'agence française de sécurité sanitaire de produits de santé (AFSSAPS), la création de Cliniques d'anticoagulants et la possibilité d'utilisation des nouvelles techniques d'autocontrôle du patient.

**PREMIERE PARTIE: PHYSIOLOGIE DE
L'HEMOSTASE**

I - DEFINITION

L'hémostase est un ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à l'arrêt du saignement, à la prévention des saignements spontanés et des thromboses. Celle-ci est suivie d'une fibrinolyse qui dissout le caillot formé pour fermer la brèche.

Temps de l'hémostase :

La survenue d'une plaie vasculaire entraîne un mécanisme de défense qui lutte contre l'issue du sang hors du système vasculaire. Ce mécanisme est d'ampleur variable selon l'importance de la plaie vasculaire et fait appel à l'*hémostase primaire* avec vasoconstriction, adhésion plaquettaire, agrégation plaquettaire et à la *coagulation plasmatique* avec formation de fibrine insoluble et solide.

II - PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Elle met en jeu:

- Les vaisseaux: bonne élasticité nécessaire qui diminue avec l'âge
- Les éléments cellulaires: les cellules endothéliales, les plaquettes
- Les facteurs de coagulation.

1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire comprend l'ensemble des phénomènes qui lors d'une plaie vasculaire aboutissent à la formation du «clou plaquettaire» ce qui suffit à arrêter momentanément le saignement. Les différentes étapes de l'hémostase primaire sont:

- Vasoconstriction avec la rétraction du vaisseau lésé
- Adhésion plaquettaire: les plaquettes adhèrent au sous endothélium (collagène) grâce au facteur Von Willebrand et à la glycoprotéine membranaire Ib. Les plaquettes sont activées, elles s'aplatissent et libèrent un contenu cellulaire. La conséquence de cette activation est une modification des phospholipides membranaires créant la surface idéale pour une fixation des facteurs de coagulation.
- Agrégation plaquettaire nécessitant une faible concentration de Ca^{++} avec intervention du fibrinogène et des glycoprotéines (GPIIb/IIIa) de la membrane plaquettaire. Les plaquettes agrégées de façon irréversible meurent rapidement: les membranes fusionnent et les éléments du cytoplasme sont libérés et il y a lyse des cellules.

Le résultat de l'hémostase primaire est un **CLOU PLAQUETTAIRE** ou thrombus plaquettaire stable qui correspond à un caillot de plaquettes.

Les tests d'études de l'hémostase primaire sont le temps de saignement (méthode D'IVY) la numération et fonction plaquettaire, le facteur de Willebrand.

2. Coagulation

La coagulation est l'aboutissement d'une cascade de réactions protéolytiques conduisant à la formation d'une enzyme, la thrombine qui va transformer le substrat final, le fibrinogène, protéine soluble, en sel de fibrine insoluble. Cette cascade enzymatique met en jeu un certains nombre de facteurs (F) numérotés en chiffre romain (tableau 1) suivi d'un "a" après activation par protéolyse.

In vitro

La coagulation est initiée par deux voies [3]:

- la voie exogène: activation du facteur VII en VIIa par le facteur tissulaire (FT). Le complexe FT-VIIa active le X en Xa en présence de Va, de phospholipides membranaires en particulier plaquettaires et de Ca⁺⁺.
- La voie endogène conduit aussi à l'activation du F- X. Le F- XII est activé par contact avec une surface électronégative. Le XIIa active le F- IX. Le IXa en présence de VIIIa, de phospholipides et de Ca⁺⁺ constitue le complexe "tenase" qui peut activer le F- X.

Le complexe "prothrombinase" constitue quant à lui le tronc commun: le Xa active la prothrombine (F- II) en thrombine (IIa) en présence de Va, de phospholipides et de Ca⁺⁺. Ensuite la thrombine protéolyse le fibrinogène en monomères de fibrine qui s'associent d'abord par des forces électrostatiques. Ce réseau consolidé par l'action du F- XIII (qui établit les liaisons covalentes) constitue le caillot de fibrine.

In vivo

Les deux voies ne sont pas distinctes, le FT, démasqué par la rupture de la continuité endothéliale est responsable de l'initiation de la coagulation. Le complexe FT-VIIa active le F- X et le F- IX. Les facteurs XII et IX ont ainsi une activité très faible *in vivo*[3]

La plupart des facteurs de coagulation sont synthétisés par le foie et pour certains en présence de vitamine K (F- II, VII, X, IX). L'intervention de la vitamine K permet à ces facteurs de se fixer par l'intermédiaire du calcium sur des phospholipides.

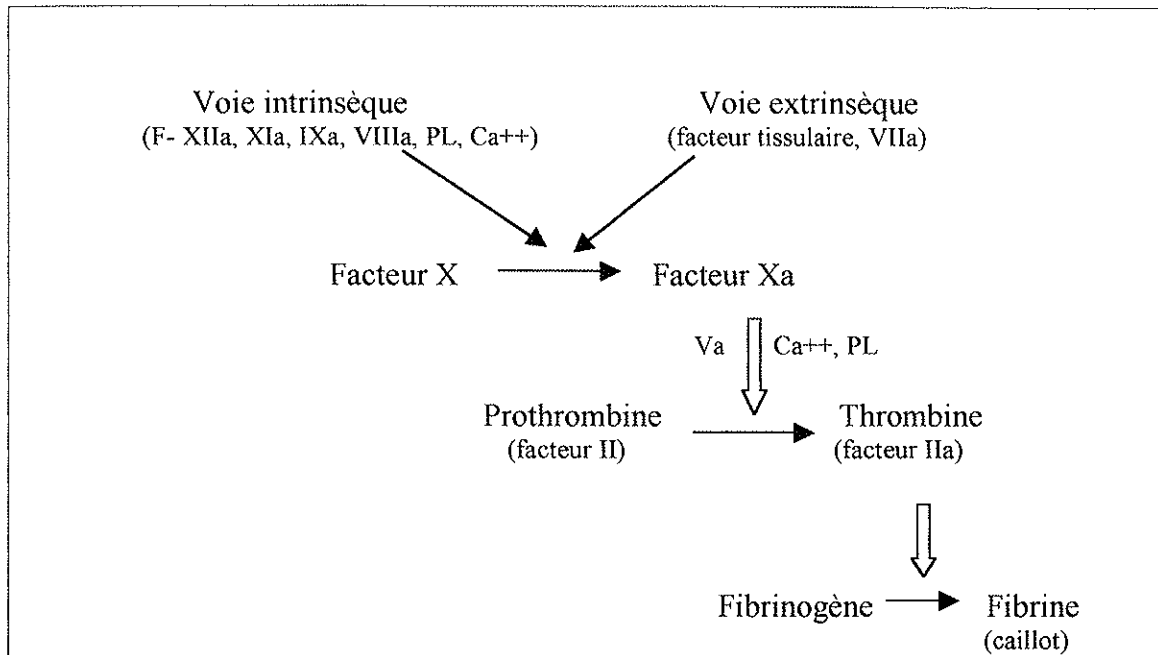


Figure 1: coagulation plasmatique.

| | |
|--------------------------------------|----------------------------------------|
| I | Fibrinogène |
| II | Prothrombine |
| V | Proaccéléline |
| VII | Proconvertine |
| VIII | Facteur anti hémophilique A |
| IX | Facteur anti hémophilique B |
| X | Facteur Stuart |
| XI | PTA (Plasma Thromboplastin Antecedent) |
| XII | Facteur Hageman |
| XIII | Facteur stabilisant de la fibrine |
| Prékallicréine | Facteur Fletcher |
| Kininogène de haut poids moléculaire | Facteur Flaageac |

Tableau 1: facteurs de coagulation.

Exploration de la coagulation plasmatique.

- La voie extrinsèque est explorée par le **temps de Quick (TQ)**. Il explore le F- VII, le tronc commun (X, II, V) et le fibrinogène. Valeurs normales: VN = 12 à 13 secondes, également exprimé en taux de prothrombine (TP) VN = 80 à 120% et en Rapport International Normalisé (INR) utilisé pour la surveillance des traitements par AVK.

- Le **temps de céphaline activé (TCA)** explore la voie intrinsèque (F- XII, XI, IX, VIII), le tronc commun et le fibrinogène. C'est un test semi-global dont les VN se situent entre 30 et 50 secondes selon les réactifs. Il peut être exprimé en rapport temps malade/temps du témoin qui est compris entre 0.8 et 1.2.
- Le temps de thrombine (TT) explore la fibrinoformation VN = 12 à 16 secondes.
- On peut doser le fibrinogène (VN = 2 à 4g/l plasma) et les différents facteurs de la coagulation.

Inhibiteurs de la coagulation

Ce sont trois glycoprotéines synthétisées par le foie : l'*antithrombine III* (AT III) qui dégrade le XIIa, XIa, IXa, Xa et le IIa, la *Protéine C* (vitamine K dépendant) activée par la thrombine fixée à la thrombomoduline et qui dégrade le VIIIa et Va; la *Protéine S* (vitamine K dépendant) qui dégrade le VIIIa et Va avec la protéine C. ces inhibiteurs sont indispensables pour limiter l'extension du caillot en inhibant les boucles d'amplification de la thrombine et du Xa. En effet, la thrombine active d'autres molécules de Va, VIIIa, XIa, et de nouvelles plaquettes (boucle de Josso) [4].

3. Fibrinolyse

La fibrinolyse représente la dernière étape de l'hémostase et permet de dissoudre la fibrine. Cette étape utilise le facteur XII a et le tPA (= tissu Plasminogen Activator). Le plasminogène, proenzyme synthétisée par foie, est transformé en une enzyme protéolytique, la plasmine. Celle-ci transforme la fibrine en produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène, fragments qui seront éliminés dans la circulation. La fibrinolyse est régulée par le PAI : inhibiteur de tPA et l' alpha-2-antiplasmine : inhibiteur de la plasmine.

III - LES ANOMALIES DE LA COAGULATION.

1. Anomalies constitutionnelles de la coagulation

Rares, héréditaires, elles portent sur un seul facteur. On distingue différents types d'anomalies par exemple:

- Allongement isolé du TQ : déficit en facteur VII.
- Allongement isolé du TCA : déficit en facteur VIII ou IX ; hémophilie A ou B, en facteur XI, XII, Prékallicroïne, kininogène.
- Allongement du temps de thrombine (TT) : afibrinogénémie congénitale, dysfibrinogénémie.

2. Anomalies acquises de la coagulation

- Anomalies du foie et/ou de la vitamine K : insuffisance hépato-cellulaire (syndrome hémorragique et thrombose); hypovitaminose K : par manque ou mal absorption de vitamine K (maladies hémorragiques).
- CIVD (coagulation intravasculaire disséminée): activation anormale de la coagulation par libération de facteur tissulaire dans la circulation et activation d'un seul coup des voies exo et/ou endogène puis microthromboses disséminées suivi d'un syndrome hémorragique. Les CIVD se rencontrent au cours de: septicémie, causes obstétricales, cancers, chirurgie du poumon, prostate, héparine.
- Anticoagulants circulants : antifacteurs rares, antithrombine, anticorps anti-phospholipidiques.

En conclusion, la coagulation est une étape très importante de l'hémostase, de ce fait nous étudierons les molécules actives sur les protéines plasmatiques du système de coagulation notamment les héparines et les antivitamines K (AVK), molécules anticoagulantes utilisées dans le traitement curatif qui consiste à limiter l'extension du thrombus déjà formé et le traitement préventif du syndrome thrombotique qui consiste à prévenir l'apparition du processus thromboembolique.

La prescription devra être adaptée à chaque patient et la surveillance biologique régulière pour assurer l'efficacité du traitement et diminuer le risque hémorragique.

**DEUXIEME PARTIE: TRAITEMENTS PAR
HEPARINES ET ANTIVITAMINES K(AVK).**

A - LES HEPARINES

I - INTRODUCTION

Il n'existe pratiquement pas de médicaments, excepté l'aspirine qui, presque un siècle après leur découverte suscitent autant d'intérêt que l'héparine, qui semble même aujourd'hui occuper une place de plus en plus importante dans notre arsenal thérapeutique. Les héparines sont largement utilisées en pratique clinique et elles représentent une dépense de santé importante, reflétant bien l'intérêt pour ces produits dans la prophylaxie et le traitement des thromboses veineuses en particulier. Elles possèdent de nombreuses propriétés biologiques qui se manifestent *in vivo* mais dont l'étude *in vitro* en constante progression reste incomplète voire imparfaite malgré une meilleure connaissance des relations structure/activité des héparines.

Les progrès de la chimie ont permis d'effectuer, dès 1976, des essais de dépolymérisation de la molécule d'héparine standard. Ils ont conduit à des héparines de bas poids moléculaires ou HBPM, dont l'intérêt comme agents antithrombotiques, vient du fait que les fractions de bas poids moléculaire préparées à partir d'héparine standard perdent progressivement leur capacité à prolonger le TCA (activité anti-IIa) alors que leur capacité à inhiber l'activité anti-Xa n'est que peu affectée. L'utilisation de ces nouvelles héparines a permis, du fait de leur biodisponibilité, une simplification de la prescription, de la surveillance et peut être aussi une diminution probable du risque hémorragique.

Au cours de ce demi-siècle, ces molécules ont fait la preuve de leur efficacité, contrebalancée en partie par le risque hémorragique qui impose une méthodologie rigoureuse dans les indications, les modes de prescription et de surveillance.

II - ORIGINE ET STRUCTURE

1) Origine

En 1916, Jay Mac Lean, âgé de 24 ans, étudiant en médecine, dans le laboratoire du Docteur Howell (maître de la physiologie américaine de l'époque) à Baltimore réussissait à montrer qu'une fraction étherée, obtenue à partir d'un cerveau animal, possédait des propriétés procoagulantes. Appliquant au foie la même technique de fractionnement, il obtint en même temps qu'une fraction procoagulante identique à celle trouvée dans les céphalines cérébrales, une fraction insoluble dans l'alcool bouillant, possédant des propriétés anticoagulantes qu'il appela antithrombine. Howell, aidé de Holt, décida de continuer le travail de Mac Lean et n'appréciant pas le terme d'antithrombine donna en 1918 à cette fraction le nom d'«héparine» du grec «hepar», du fait de son abondance dans le foie à partir duquel elle est extraite[5]. En 1928, on a pu extraire une poudre brune d'héparine avec un titre de 100 unités/mg.

C'est à Charles Best que reviendra le mérite de transformer, en un peu moins de dix ans, un réactif rare et coûteux en un médicament facile à obtenir. L'héparine a été utilisée en 1938, bien avant les antivitamines K. L'étude de la pharmacologie des héparines est très difficile car il s'agit d'une préparation pharmaceutique très hétérogène.

Extraite le plus souvent à partir de muqueuse intestinale du porc, ou du bœuf, ou parfois encore de poumon de bovidés, l'héparine est un mélange de mucopolysaccharides dont la masse est comprise entre 4000 et 30000 daltons.

2) Structure

Les héparines appartiennent à la grande famille des glycosaminoglycane endogènes retrouvés dans les granulations basophiles des cellules mastocytaires et à la surface de l'endothélium vasculaire. Elles sont formées de la répétition d'un disaccharide (association d'un acide glucuronique ou iduronique et d'une glucosamine), porteur de radicaux sulfatés et/ou acétylés lui conférant une forte charge électro négative (figure 2). Ces macromolécules sont ainsi douées d'une flexibilité conformationnelle particulière leur offrant la possibilité de s'associer et de modifier les fonctions des protéines ou de divers phospholipides. Ce phénomène rend compte de la plupart des activités pharmacologiques des héparines et de leur hétérogénéité fonctionnelle.

L'importance fonctionnelle des différentes unités saccharidiques est variable car elle dépend de leur position et de leur degré de sulfatation [6].

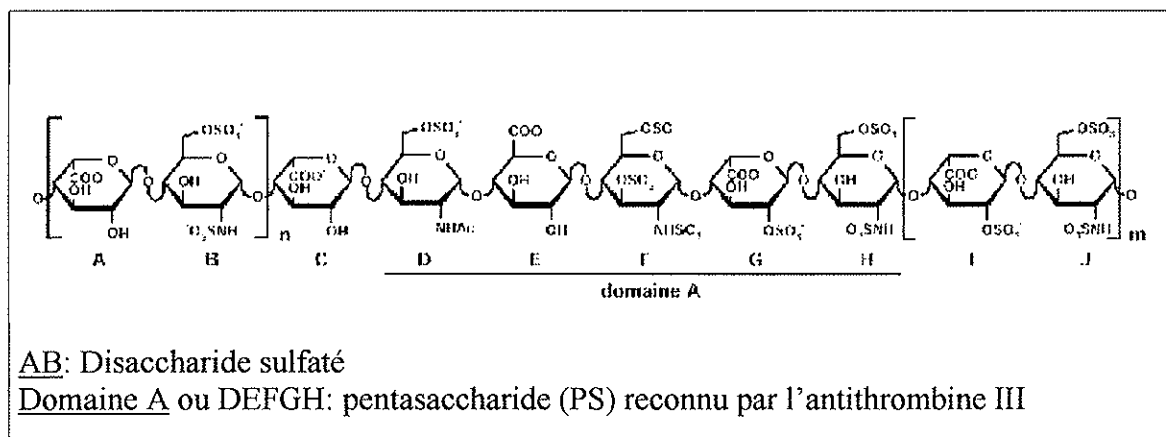


Figure 2: molécule d'héparine.

Les différents traitements subis au cours de l'isolement livrent un mélange des chaînes polysaccharidiques partiellement fragmentées, pratiquement exempt de tout autre composant. C'est ce mélange qui constitue ce que l'on appelle "**héparine standard**" ou **héparine non fractionnée (HNF)**. L'hétérogénéité de cette héparine est double par la présence de chaînes polysaccharidiques de poids moléculaire (PM)

variable allant de 5000 à 30000 daltons avec un PM moyen de 12000 à 15000 daltons (50 unités osidiques) et l'existence de fragments d'affinité différente pour le principal cofacteur de l'héparine, l'antithrombine III (ATIII). Un tiers des chaînes polysaccharidiques sont de haute affinité et les deux tiers restants de basse affinité [7].

Les **héparines de bas poids moléculaire (HBPM)** sont moins hétérogènes. Elles ont été préparées dès 1976 par dépolymérisation de l'HNF par des méthodes chimiques ou enzymatiques:

- désamination des résidus glucosamines et rupture des ponts glucosidiques par l'acide nitreux (Daltéparine, Nadroparine)
- béta-élimination des esters et clivage alcalin des ponts glycosidiques et hydrolyse des groupes esters (Enoxaparine)
- rupture des ponts alpha1-4glycosidiques par héparinase.

Leur PM est compris entre 2000 et 10000 daltons avec un PM moyen voisin de 5000 daltons. Un quart seulement des molécules possède des fragments de haute affinité pour l'ATIII.

III - MECANISME D'ACTION

Les héparines exercent leur action catalytique sur deux cofacteurs: l'ATIII au rôle prépondérant et le deuxième cofacteur de l'héparine (HCII) qui joue un rôle moins important.

1) In vitro

Un agencement particulier des unités saccharidiques constitue le pentasaccharide (PS), de poids moléculaire 1700 daltons, dont la découverte et la synthèse récente ont été capitales pour une meilleure compréhension de la pharmacologie des héparines [8].

L'action anticoagulante de l'héparine nécessite la liaison du PS à l'ATIII, inhibiteur physiologique majeur des sérines-protéases, d'action lente et progressive et dont l'activité devient immédiate en présence d'héparine.

L'héparine, en se fixant sur le site lysine de l'ATIII, modifie sa configuration et accélère son action anti-sérine-protéase en réalisant un complexe équimolaire dans des conditions stœchiométriques. Une fois constitué, ce complexe exposant idéalement le site actif de l'ATIII, peut alors se lier de façon non spécifique aux différentes protéases de la coagulation pour les inhiber (F- IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa...) [8]. La molécule d'héparine n'est pas catabolisée au cours de la réaction. Dès que la thrombine est fixée, l'affinité de l'héparine pour son cofacteur est 100 à 1000 fois plus faible et chaque molécule d'héparine libérée pourra agir à nouveau sur une autre molécule d'ATIII disponible. Les chaînes dépourvues de PS ont une activité qui ne s'exerce pratiquement pas sur le facteur Xa et le IIa. Une partie de ces chaînes possède néanmoins une activité anti-thrombine après leur liaison au deuxième cofacteur de l'héparine (HCII). Leur poids moléculaire (PM) est supérieur à 7000 daltons et leur participation effective à l'action antithrombotique de l'héparine reste mal connue. L'ATIII assure ainsi la neutralisation de près de 80% de la thrombine formée, enzyme-clé de la coagulation plasmatique. Le reste est neutralisé par le deuxième cofacteur(HCII) et l'alpha2-macroglobuline (tableau 2).

| | AT III % | HCII % | Alpha 2MG % |
|-------------|-------------|-----------|----------------|
| HNF | 87 | 7 | 6 |
| HBPM | 88 | 6 | 6 |
| Dermatan su | 18 | 78 | 4 |

Tableau 2: importance relative de l'inhibition de la thrombine en présence d'héparine[2].

Les fragments de haute affinité pour l'ATIII, de PM inférieur à 5400 daltons, seront uniquement anti-Xa et ceux de PM supérieur ou égal à 5400 daltons seront à la fois anti-Xa et anti-IIa. L'inhibition de l'activité IXa va de pair avec celle de la thrombine tandis que celle des activités XIa et XIIa est exercée par les molécules de PM inférieur à 5400 daltons (figure 3). Ainsi, l'HNF possède des activités anti-IIa et anti-Xa équivalentes, le rapport étant voisin de 1 par convention.

La réduction du PM dans l'HBPM est associée à une diminution beaucoup plus marquée de l'activité anti-IIa que celle de l'anti-Xa avec un rapport anti-Xa/anti-IIa compris entre 2 et 5 selon les préparations. En fait ce rapport ne semble plus être un critère de distinction suffisant car, *in vivo*, cette affirmation est moins évidente [9].

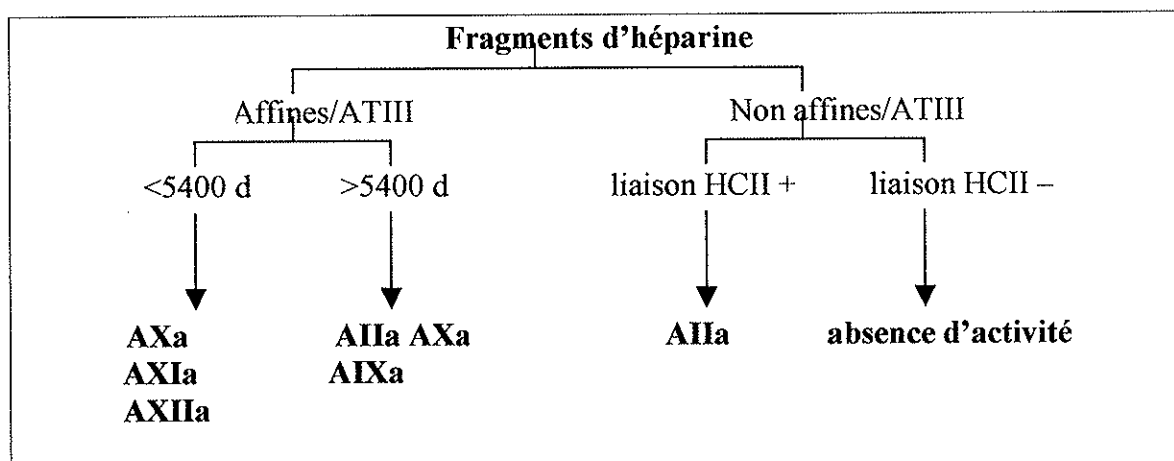


Figure 3: relation entre la structure et l'activité anticoagulante de l'héparine

AXa: activité Xa

AIIa: activité IIa

AIXa: activité IXa

AXIa: activité XIa

AXIIa: activité XIIa

HCII: deuxième cofacteur de l'héparine

2) In vivo

L'activité anticoagulante et antithrombotique de l'HNF est en grande partie liée à son activité anti-IIa. Elle est responsable de l'allongement du TCA. L'activité anti-Xa ne se manifeste essentiellement que sur le facteur X libre car il est peu ou pas accessible

en cas de liaison aux phospholipides participant alors à la formation de la prothrombinase où il sera relativement protégé.

L'activité anti-Xa exclusive exercée par le PS permet d'obtenir *in vitro* et dans un modèle animal de thrombose expérimentale (Wessler) une action antithrombotique mais à des doses nettement supérieures (en unités anti-Xa) à celle de l'HNF ou des HBPM. De ce fait, les études *in vitro* et *ex vivo* chez l'animal montrent que le PS n'allonge pas le TCA, il en est de même des molécules d'héparine possédant une activité anti-Xa exclusive [10]. Ainsi, plus les molécules sont longues plus leur richesse en molécules actives affines pour l'ATIII et possédant donc le PS, est grande (tableau 3).

| | PM moyen (d) | Anti-Xa (UI/mg) | Anti-IIa (UI/mg) |
|-----------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| étalon HNF | 15000 | 181 | 181 |
| étalon HBPM | 6500 | 168 | 68 |
| Lovenox® | 4800 | 104 | 32 |
| Fraxiparine® | 5500 | 94 | 31 |
| Fragmine® | 5000 | 122 | 60 |
| Pentasaccharide | 1700 | 800 | 0 |

Tableau 3: hétérogénéité des HBPM [5]

Dans l'HBPM, il y a une proportion importante de molécules à activité anti-Xa exclusive et également des molécules à la fois anti-Xa et anti-IIa. Ainsi, pour des PM variant de 5000 à 10000 daltons, les molécules auraient des activités équivalentes mais en proportion différente pour les deux types d'héparines.

Il était classique de penser que l'activité anti-Xa assurait la prophylaxie de la thrombose veineuse sans allonger le TCA et que l'activité de l'anti-IIa était nécessaire au traitement des accidents constitués avec allongement du TCA et augmentation du risque hémorragique. Les résultats obtenus *in vitro* et chez l'animal révèlent la

possibilité d'un effet antithrombotique avec une activité exclusive anti-Xa et l'augmentation de cet effet parallèlement à l'accroissement de l'activité anti-IIa [7].

Les tests de génération de thrombine [11,12] permettent de mieux apprécier le potentiel antithrombotique mais leur application en routine est difficile. L'efficacité de l'HNF est quasi immédiate sur les traces de thrombine formées dès le début de la coagulation, provoquant un retard d'activation de la proaccélélerine ou facteur V et du facteur antihémophilique A ou facteur VIII, inhibant ainsi la formation de la tenase et de la prothrombinase. L'HNF bloque l'activité amplificatrice de la thrombine (boucle de Josso). L'étude de la génération de thrombine en plasma en plaquettes permet de constater que les HBPM diminuent significativement la quantité de thrombine générée alors qu'elles allongent moins la phase de latence que l'HNF ce qui explique leur moindre retentissement sur le TCA. Cette différence de comportement est également significative sur la consommation de prothrombine.

Les molécules d'héparine fixent de nombreuses protéines plasmatiques qui les empêchent de se lier à l'ATIII et de développer leur activité sur les facteurs IIa et Xa. Plus il y aura de molécules non affines impliquées, plus les molécules affines pour l'ATIII, restées libres, seront encore disponibles pour exercer leur activité *in vivo* grâce à cette protection par détournement. Il existe donc une véritable compétition entre l'ATIII et les protéines plasmatiques pour conserver l'activité ou la perdre. En conclusion, il n'existe pas chez l'homme d'études permettant de corréler les effets sur les facteurs de coagulation et l'activité antithrombotique réelle *in vivo*. On peut dire tout de même que les fragments de faible affinité pour l'ATIII ont peu d'activité antithrombotique mais semblent potentialiser l'effet des molécules de haut PM par un mécanisme encore mal connu. Les polysaccharides sulfatés pourraient également relarguer un anticoagulant endogène *in vivo*..

IV – PHARMACOCINETIQUE [13]

Les héparines sont utilisées par voie parentérale (sous cutanée et intraveineuse).

L'héparine, de même que ses fractions dépolymérisées, n'est pas dosable en tant que telle dans le plasma. Il est donc nécessaire d'avoir recours à un dosage de son activité en particulier des activités anti-IIa et anti-Xa pour l'HNF et de l'activité anti-Xa pour les HBPM. La demi vie de l'anti-IIa est beaucoup plus courte que celle l'anti-Xa [10]. Néanmoins, les résultats des dosages de l'activité anti-Xa plasmatique peuvent présenter quelques défauts:

- La mesure représente davantage une inhibition du facteur Xa introduit dans le plasma, plutôt que l'inhibition du facteur Xa au cours de sa génération dans le plasma.
- Le dosage est réalisé sur un plasma citraté, donc en l'absence de calcium, ce qui entraînerait une surestimation de l'activité anti-Xa.

En administration sous-cutanée et intraveineuse, la demi-vie plasmatique de **l'héparine standard** est dose-dépendante, de 90 +/- 30 minutes chez le sujet normal, raccourcie en cas de maladie thromboembolique. Après injection d'une dose efficace, l'activité héparinique n'apparaît qu'après un délai de 30 à 60 minutes, atteint un équilibre entre 120 et 180 minutes, et disparaît après une durée de 8 à 14 heures, la disparition de l'activité anti-IIa est voisine de celle de l'anti-Xa et le rapport anti-Xa/anti-IIa varie assez peu au cours du temps.

Pour les **HBPM**, la demi vie plasmatique est deux fois plus longue pour l'activité anti-Xa et peu dépendante de la dose injectée aux posologies habituelles. Cela est lié à la faible affinité des HBPM pour l'endothélium vasculaire et le système réticulo-endothélial. La biodisponibilité des HBPM, après injection unique sous-cutanée à des

volontaires d'une faible dose de l'ordre de 2500 à 5000 UI anti-Xa, est proche de 100% alors qu'elle n'est que de 30% pour des posologies comparables d'HNF [14]. Cette plus longue durée de vie de l'activité anti-Xa permet donc l'injection unique quotidienne en prophylaxie antithrombotique. Le pic des activités anti-Xa est atteint 3 à 4 heures après l'injection sous cutanée d'une HBPM. A l'inverse de l'HNF, la clairance augmente peu avec les doses administrées. La clairance de l'activité anti-IIa est plus rapide (demi vie de l'ordre de 2 heures) que celle de l'anti-Xa (demi vie de 4 heures). L'HBPM sera éliminée préférentiellement par voie rénale et une accumulation est à craindre en cas d'insuffisance rénale alors que son intervention dans la cas de l'HNF est faible voire nulle. Une meilleure absorption et une plus grande résistance à la neutralisation par le FP4, leur assurent ainsi une bien meilleure biodisponibilité.

L'effet des HBPM sur les facteurs de coagulation est plus prévisible que pour l'HNF et il n'est pas nécessaire de contrôler fréquemment le traitement pour adapter les doses au résultat souhaité. Pour l'HNF en revanche, la demi-vie est d'autant plus longue que la dose injectée est forte. Les propriétés pharmacocinétiques de l'HNF sont influencées par l'affinité pour l'ATIII. La clairance des fractions de haute affinité pour l'ATIII est plus lente que celle des fragments de faible affinité.

| | HEPARINE STANDARD | HBPM |
|-----------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Pic d'activité (inj. sous-cutanée) | 3 à 4 heures | 3 à 4 heures |
| demi vie | 60 à 90 minutes | 4 heures |
| Biodisponibilité (inj. sous-cutanée) | Dose dépendante: de 30 à 90% | 90% |
| Elimination | endothélium vasculaire (rein) | rénale |

Tableau 4: pharmacocinétique des héparines

En conclusion, la complexité des mécanismes in vivo et la double hétérogénéité des héparines (PM variable et affinité pour l'ATIII présente ou absente) compliquent leur étude pharmacologique. Les études réalisées dans des modèles animaux de type Wessler avec le pentasaccharide, exclusivement anti-Xa et capable d'inhiber la génération de thrombine, révèlent un effet antithrombotique mais à des concentrations exprimées en unités anti-Xa nettement plus élevées que celles requises avec l'HNF ou l'HBPM. Les héparines libèrent également de l'activité anti-Xa par le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) au niveau de l'endothélium vasculaire de façon équivalente[15]. Il s'agit d'une glycoprotéine plasmatique appartenant à la famille des anti-protéases de type Kunitz et sa mobilisation contribue à l'action anticoagulante in vitro des héparines.

V - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES HEPARINES

Par la combinaison de ses caractéristiques physico-chimiques et de sa polyanionicité lui assurant une flexibilité conformationnelle originale, l'héparine peut interagir avec de nombreux constituants biologiques et être responsable de différentes fonctions pharmacologiques en dehors de son activité anticoagulante.

- Effet antithrombotique veineux et artériel [16]

D'après des études sur la stase veineuse jugulaire chez le lapin, l'activité antithrombotique de l'héparine standard est semblable à celle des HBPM mais sur une base pondérale. Pour obtenir une activité identique, il est nécessaire d'injecter par voie IV avant l'induction de la thrombose expérimentale une dose d'HBPM deux fois supérieure à celle de l'HNF. L'activité antithrombotique des HBPM a été très bien démontrée par la méthode de Wessler [16].

Sur un modèle d'angioplastie carotidienne chez le porc, la relation entre la dose d'héparine administrée et la présence d'un thrombus mural, a été étudiée [16] (dépôt plaquettaire au niveau de la lésion artérielle). L'importance des dépôts plaquettaires est inversement proportionnelle à la dose d'héparine administrée, mais chez le porc, l'efficacité des HBPM dans la réduction des dépôts observés après lésion mécanique de l'artère carotide n'est que partielle, il est donc nécessaire d'utiliser des doses d'HBPM deux à cinq fois supérieures à celle de l'HNF pour obtenir une activité antithrombotique identique.

Chez le chien, en revanche, des propriétés antithrombotiques ont pu être démontrées par la mesure de l'inhibition de la formation d'un thrombus après stimulation transluminale de l'artère coronaire par un courant anodique. Dans cette étude, l'HBPM possédait une efficacité identique à celle de l'héparine standard [17].

- Effet hémorragique

Les études effectuées chez l'animal pour l'évaluation du risque hémorragique (temps de saignement après incision standardisée du lobe de l'oreille du lapin, ou transection caudale chez le rat) ont montré qu'à activité antithrombotique équivalente, les HBPM étaient nettement moins «hémorragipares» que l'héparine standard. L'activité pro-hémorragique semble indépendante de la distribution des poids moléculaires, mais augmenterait avec le degré de sulfatation et avec l'activité anticoagulante mesurée par le TCA [16]. Cependant, bien que les HBPM ne modifient pas ou très peu les tests de coagulation et interagissent moins avec les facteurs impliqués dans l'hémostase primaire que l'héparine standard, elles conservent malgré tout une activité hémorragipare.

- Activité proagrégante

Elle est plus importante pour l'HNF qui augmente la fixation du fibrinogène sur les plaquettes. Cette hyperagrégabilité dépendante de l'ADP n'est pas retrouvée avec les HBPM ce qui pourrait constituer un avantage dans le cas de la prévention ou du traitement des thromboses artérielles où le rôle des plaquettes apparaît important [18].

- Libération de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique

à partir des glycosaminoglycanes de la surface endothéliale assurant l'hydrolyse des phospholipides et des triglycérides «effet clarifiant du plasma». Par ailleurs, l'héparine peut se fixer à l'apoprotéine B des "very low density lipoproteins" VLDL et des "high density lipoproteins" HDL. Le rôle précis et les conséquences de cette liaison ne sont pas encore élucidés [19].

- Inhibition de la prolifération myo-intimale des cellules musculaires lisses

par un mécanisme mal connu. Cette propriété de l'héparine est corrélée à l'importance de son PM et de sa densité de charge anionique [20]

- Facteur favorisant la cicatrisation et la régénération cellulaire

Par potentialisation de l'effet mitogène des facteurs de croissance des cellules endothéliales et des fibroblastes [21.22]. Ce rôle modulateur de l'héparine reste peu connu. Elle participe à la non-thrombogénicité et au maintien de l'intégrité de l'endothélium vasculaire. Par ailleurs, il semble que l'héparine active la néo-angiogénèse tumorale dans des modèles expérimentaux animaux [23].

- Inhibition du système du complément

à l'origine des effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs décrits avec l'héparine en expérimentation animale [24,25].

- Interaction avec le système fibrinolytique

difficile à mettre en évidence *in vivo* par les méthodes d'exploration classique. L'activité profibrinolytique de l'héparine a été évoquée dès 1940. la stimulation est réelle en utilisant des posologies élevées et répétées d'héparine mais le mécanisme reste obscur : effet direct limitant l'extension de la thrombose en facilitant la thromolyse physiologique ou par action directe de l'héparine avec libération de l'activateur tissulaire du plaminogène.

- **Interaction avec de nombreuses protéines adhésives:** thrombospondine, facteur de Willebrand, fibronectine et glycoprotéine riche en histidine. Elles peuvent influencer la réponse au traitement par l'héparine.

- Inhibition de la protéine kinase C et de l'élastase leucocytaire.

VI - SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE

1) Héparines standards ou non fractionnées.

| | |
|-------------------|--------------------|
| Héparine sodique | HÉPARINE SODIQUE® |
| Héparine calcique | CALCIPARINE SC® |
| | HÉPARINE CALCIQUE® |

Tableau 5: héparines standards.

Les héparines sont administrées par voie sous cutanée et par voie intraveineuse.

- Par voie sous cutanée SC

Sel de calcium ou héparine calcique: solution injectable (sol. Inj) SC

CALCIPARINE® sol inj

HEPARINE CALCIQUE LEO® sol inj

HEPARINE CALCIQUE PANPHARM® sol inj

- Par voie intraveineuse

Sel de sodium ou héparine sodique: sol inj IV et perf IV, sous différents volumes exprimés en unités internationales UI.

HEPARINE CHOAY® sol inj de 25000UI/5ml; 5000UI/1ml

HEPARINE SODIQUE LEO® sol inj de 25000UI/5ml; 5000UI/1ml

HEPARINE SODIQUE SOLUDIA® sol pour perf

2) Héparines de bas poids moléculaire.

Les HBPM se présentent sous forme de seringues préremplies destinées à la voie sous-cutanée. Leur dosage (exprimé en UI) est variable selon les produits et les indications thérapeutiques.

| | |
|----------------------|--------------|
| Daltéparine sodique | FRAGMINE® |
| | FRAXIPARINE® |
| Nadroparine calcique | FRAXODI® |
| Enoxaparine sodique | LOVENOX® |
| Réviparine | CLIVARINE® |
| Tinzaparine | INNOHEP® |

Tableau 6: héparines de bas poids moléculaires.

■ **Sel de sodium**

- daltéparine **FRAGMINE®** sol inj SC et IV,

2500 UI (anti-Xa) et 5000 UI (anti-Xa)/0.2ml: boîte de 2 et 6; boîte de 10 (modèle hospitalier)

7500 UI (anti-Xa)/0.75ml: boîte de 2 et 10

10000 UI (anti-Xa)/1ml: boîte de 2 et 10

- énoxaparine **LOVENOX®** sol inj SC et IV,

sol inj 20mg/0.2ml et 40mg/0.4ml : boîte de 2 et 6

sol inj 60mg/0.6ml , 80mg/0.8ml, 100mg/1ml

sol inj 300mg/3ml flacon de 3ml

- réviparine **CLIVARINE®** sol inj SC et IV

1750 UI (anti-Xa)/0.25ml

4200 UI (anti-Xa)/0.6ml

- tinzaparine **INNOHEP®** sol inj SC avec différents dosages en fonction de son utilisation:

• *traitement préventif*

2500 UI anti-Xa /0.25ml, 3500 UI anti-Xa /0.35ml, 4500 UI anti-Xa /0.45ml: boîte de 2 et 6; 10 (modèle hospitalier)

20000 UI anti-Xa /2ml flacons boîte de 10 (RSH)

• *traitement curatif*

10000 UI anti-Xa /0.5ml, 14000 UI anti-Xa /0.7ml, 18000 UI anti-Xa /0.9ml: boîte de 2 et 10

40000 UI anti-Xa /2ml boîte de 10 flacons (RSH)

■ **Sel de calcium** avec la nadroparine calcique

- **FRAXIPARINE®** sol inj SC, seringues préremplies avec système de sécurité (manchon plastique transparent)

1900 UI anti-Xa /0.2ml boîte de 10

2850 UI anti-Xa /0.3ml boîte de 2, 6 et 10

3800 UI anti-Xa /0.4ml boîte de 10

5700 UI anti-Xa /0.6ml boîte de 2, 6 et 10

7600 UI anti-Xa /0.8ml boîte de 2 et 10

9500 UI anti-Xa/1ml boîte de 2 et 10

- **FRAXODI®** sol inj SC, seringues préremplies, avec système de sécurité (manchon plastique transparent) boîte de 2 et de 10

11400 UI anti-Xa /0.6ml

15200 UI anti-Xa /0.8ml

19000 UI anti-Xa /1ml

VII - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Il s'agit de molécules actives par voie parentérale, intraveineuse ou sous cutanée dont l'effet est rapide, leur voie d'administration, le risque grave d'induction d'une thrombopénie, leurs effets indésirables à long terme, en font avant tout un traitement «d'urgence» permettant une adaptation rapide du degré de l'anti-coagulation en fonction du risque à traiter et ensuite relayé rapidement si nécessaire par les antivitamines K. Leur prescription au long cours se limite à certains terrains (grossesse) ou certaines pathologies.

Le traitement comporte une alternative depuis la mise à disposition des HBPM.

1) Le traitement curatif des thromboses veineuses.

Le traitement curatif peut continuer à recourir à l'HNF (elle possède l'indication dans le traitement de l'embolie pulmonaire). Elle est également utilisée au cours des désobstructions coronaires par les thrombolytiques comme thérapeutique adjuvante pour essayer de diminuer les récurrences de thromboses. Initialement, le but recherché était davantage la prévention des complications notamment la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire ou le thrombus mural intraventriculaire gauche, plutôt que le rôle

joué dans le traitement de la cause immédiate de l'infarctus. En revanche, si les accidents ischémiques constitués liés à l'athérosclérose ne semblent pas justiciables du traitement héparinique, celui-ci devra être recommandé en cas d'accidents dus à une cardiopathie emboligène. Enfin, l'héparine reste le traitement des phlébites de la grossesse [26].

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) constituent l'alternative à l'HNF pour le traitement des thromboses veineuses profondes [27,28]. La nadroparine **FRAXODI®** est réservé au traitement de la thrombose veineuse profonde constitué. Il est maintenant établi que les HBPM sont aussi efficaces que l'HNF pour traiter les thromboses veineuses, au prix d'un risque hémorragique comparable voire réduit [29,30]. Les HBPM ont donc simplifié le traitement de cette pathologie, et favorisent la prise en charge ambulatoire des patients, avec une introduction précoce des antivitamine K.

2) Le traitement préventif des thromboses veineuses

Dans la période péri-opératoire, HNF et HBPM peuvent être envisagées de façon équivalente [31,32]. La stratégie de la prévention est désormais adaptée au risque supposé [33].

Dans les interventions à faible risque

Dans les interventions à faible risque telle que la chirurgie de courte durée chez des patients de moins de 40 ans sans facteur de risque thrombogène, aucune prophylaxie spécifique, autre qu'un lever précoce n'est recommandé.

Dans les interventions à risque modéré

Dans les interventions à risque modéré notamment en chirurgie générale chez un patient de plus de 40 ans, d'une durée supérieure à trente minutes, ou en cas d'affection médicale majeure (cardiopathie, immobilisation prolongée, cancer, affection chronique, maladie inflammatoire de l'intestin), l'héparinothérapie à faible dose, associée à la contention est recommandée.

Dans les interventions lourdes

Dans les interventions lourdes, chez des sujets de plus de 40 ans, ayant des facteurs de risque, (chirurgie abdominale ou pelvienne lourde), en cas de néoplasie, chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs ainsi que chez les paraplégiques, l'héparinothérapie (HNF ou HBPM) à dose plus élevée est recommandée. La compression intermittente associée est également recommandée.

Chez des patients subissant une intervention neuro-chirurgicale

Chez les patients subissant une intervention neuro-chirurgicale, on a recours à la seule compression intermittente (+/- contention). En cas d'anesthésie péridurale, il n'est pas recommandé d'administrer une prophylaxie par les anticoagulation avant la ponction. Cependant, le consensus européen [32] suggère que l'héparinothérapie à faible dose n'augmente pas le risque hémorragique. Cette position demande cependant confirmation par des études complémentaires.

Dans l'ensemble, les HBPM assurent leur prééminence sur l'HNF dont il reste encore quelques indications: prévention des thromboses chez certains malades médicaux, indications cardiologiques en dehors de l'angor instable, circulation extracorporelle, insuffisance cardiaque sévère. Depuis 1996, un certain nombre de

progrès ont été réalisés dans les schémas thérapeutiques, les indications et la conduite à tenir en cas de thrombocytopénie par héparine. Il est désormais possible de traiter les thromboses veineuses avec une seule administration quotidienne d'HBPM. Cette simplification permet d'envisager de traiter désormais des thromboses veineuses à domicile.

3) Autres indications des héparines.

Le **LOVENOX®** est utilisé dans le traitement de l'angor instable et dans l'anticoagulation des hémodialysés, à la suite de travaux bien conduits et convaincants. Pour d'autres indications, telles que l'anticoagulation des patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, il n'y a pour l'instant que des travaux préliminaires dans la littérature, qui n'ont pas permis de justifier une AMM, et l'utilisation des HBPM dans ces conditions ne peut donc pas être recommandée.

Les HBPM sont également efficaces dans le traitement de l'embolie pulmonaire. Ceci a été démontré pour la clivarine dans une large étude multicentrique. **L'INNOHEP®** a obtenu une AMM dans cette indication.

A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, les indications de l'héparinothérapie ont pour but: de réduire la récurrence et le décès [34,35], de réduire l'incidence d'un thrombus mural [35,36], de prévenir la réocclusion précoce de l'artère coupable en cas de thrombolyse réussie. Dans ces conditions, si l'on a recours à la thrombolyse, c'est l'indication à un traitement par l'HNF selon le même protocole que pour la thrombose veineuse, associé à une prise quotidienne de 325 mg d'aspirine par jour.

Dans la pathologie artérielle périphérique [31], l'héparinothérapie peut être indiquée pour prévenir l'extension d'une occlusion artérielle thromboembolique si le geste de revascularisation est retardé et dans la chirurgie reconstructrice artérielle périphérique sur les artères de petit calibre et en cours d'angioplastie.

L'utilisation des HBPM en gériatrie est très fréquente chez les sujets immobilisés en raison de la commodité d'emploi des médicaments, L'utilisation à titre prophylactique chez les âgés se conçoit en cas d'alitement, d'infections et d'insuffisance cardiaque décompensée. En revanche, l'utilisation au long cours chez un sujet ayant une autonomie réduite n'est pas exempte de complications, en particulier osseuses. Mais ce mode de prophylaxie est relativement onéreux et n'a pas été bien validé.

La conduite à tenir en cas de thrombocytémie induite par l'héparine a bénéficié de l'introduction de deux médicaments: un glycosaminoglycane, **ORGARAN®** qui est utilisé dans la prévention et le traitement des thromboses chez les malades confrontés au problème de thrombocytémie induite par les HBPM et une hirudine recombinante, **REFLUDAN®**, dont le traitement est réservé au traitement des thromboses chez les malades avec cette spécificité. Ces médicaments ont permis une prise en charge efficace de cette complication [37.38].

4) Indications futures.

Il est envisagé d'une part sous l'angle du développement des indications des HBPM qui semblent pouvoir se substituer davantage à l'HNF dans un bon nombre d'indications, d'autre part dans l'utilisation des propriétés non anti-coagulantes de l'héparine peut être envisagée de par son action sur les cellules musculaires lisses, les facteurs de croissance cellulaire, les cellules endothéliales. Enfin, l'apparition de

nouveaux antithrombotiques (thrombomoduline, protéine C, analogue de la prostacycline) et notamment l'hirudine puissant antithrombotique direct, non neutralisé par le FP4 doit augmenter l'éventail des thérapeutiques disponibles.

VIII - UTILISATION DES HEPARINES EN PRATIQUE [39]

1) L'héparine non fractionnée.

L'HNF doit être prescrite en unités internationales (UI) Aujourd'hui, l'activité de l'HNF est comprise entre 150 et 200 UI/mg. Prescrire l'héparine en mg est une erreur d'autant plus que l'activité spécifique des préparations commerciales utilisées n'est pas mentionnée sur les flacons, de la même façon, la concentration des solutions d'héparine susceptibles d'être injectées varie selon les préparations, ce qui est une autre cause d'erreur.

1-1 - Traitement préventif

Prévention des risques modérés

Chez l'adulte, on effectue une injection sous-cutanée de 5000 UI d'HNF deux à trois fois par jour avec une réduction relative de 60 à 70% de risque de thrombose [40].

Prévention des risques élevés

Dans cette circonstance, et en particulier dans les prothèses totales de la hanche, la dose d'héparine administrée par voie sous-cutanée, plus rarement en intraveineux continu, doit être adaptée quotidiennement de façon à générer un allongement modéré du TCA (1.2 à 1.3 fois le temps du témoin avec un réactif de sensibilité moyenne) lorsque le prélèvement est effectué à mi-chemin entre deux injections, pour un rythme

d'injection toutes les 8 heures [41]. La complexité de ce schéma thérapeutique fait que, en pratique, il n'est plus utilisé.

Dépistage des thrombopénies

Dans tous les cas, il convient de vérifier la non-apparition d'une thrombopénie par une numération plaquettaire réalisée avant l'institution du traitement, puis au minimum deux fois par semaine et jusqu'au 21^e jour si le traitement est prolongé. Les thrombopénies survenant après ce délai sont exceptionnelles.

1-2 - Traitement curatif [42.43]

Il est nécessaire d'adapter la dose d'héparine non fractionnée administrée en fonction du poids. La dose moyenne utilisée en première intention est de 500 à 600 UI/kg/24h, quelle que soit la voie d'administration, intraveineuse ou sous-cutanée. Cette dose sera ultérieurement modulée en fonction des résultats de la surveillance biologique. En pratique, cette dose peut varier de 400 à 800 UI/kg/24h.

- perfusion continue

La perfusion continue avec seringue électrique reste la méthode de référence. Il faudrait précéder la perfusion de la dose calculée par un bolus initial de 5000 UI. En son absence, 4 à 6 heures seraient nécessaires avant d'atteindre une hypocoagulabilité stable.

- voie sous-cutanée

Des essais thérapeutiques ont montré que la voie sous-cutanée à raison de deux à trois injections par jour donne des résultats identiques à ceux obtenus par la voie intraveineuse continue, sous réserve que l'allongement du TCA corresponde aux

critères biologiques d'efficacité définis dans le paragraphe suivant. La dose totale requise par 24 heures exprimée en unités est comparable, ou légèrement supérieure, à celle qui serait injectée par perfusion continue. La première injection sous-cutanée peut être précédée par une injection intraveineuse continue pendant les premières heures, période pendant laquelle la dose quotidienne nécessaire sera plus rapidement établie.

En règle générale, la durée de traitement de maladie thromboembolique veineuse par HNF est de 5 à 10 jours. Etant donné que l'équilibration d'un malade par les AVK demande au minimum 4 à 6 jours, il est nécessaire d'introduire ces médicaments entre le 1^{er} et le 5^e jour après le début de l'héparinothérapie avec une période de recouvrement d'au moins 4 jours. Pour la prévention des récurrences précoces, les antivitamines K donnent des résultats équivalents à ceux de l'HNF sous-cutanée. Si l'option de la voie sous-cutanée est retenue, il est important que le TCA soit compris entre 1.5 et 2.5 fois le temps du témoin lorsque le prélèvement est réalisé à mi-distance entre deux injections.

2) Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)

Les HBPM sont préparées selon des procédés différents qui génèrent des produits dont les propriétés ne sont pas identiques. Une différence réside dans la distribution des poids moléculaires des chaînes polysaccharidiques qui composent l'HBPM. La proportion de chaînes dont le poids moléculaire est inférieur à 5400 daltons varie selon le type d'HBPM: elle est plus élevée pour **INNOHEP®** que pour **LOVENOX®**. Ces différences s'expriment par le rapport anti-Xa/anti-IIa qui varie de 1.8 à 3.6 [44]. Malgré ces différences, aucun argument ne permet de conclure à la supériorité d'une HBPM par rapport à une autre, tant sur le plan de l'efficacité (activité antithrombotique) que sur celui de la sécurité (risque hémorragique). Dans un travail récent [45,46], **INNOHEP®** (4500 UI anti-Xa, 1 fois /jour) et **LOVENOX®** (40mg,

1 fois/jour) ont été comparés dans la prévention des thromboses veineuses après prothèse totale de hanche; les résultats cliniques ont été équivalents bien que ces deux HBPM soient notablement différentes sur le plan pharmacologique, qu'elles aient généré des activités anti-Xa et un allongement du TCA différents.

Les posologies d'HBPM s'expriment en unités anti-Xa par rapport à un étalon international [47]. Les doses de **LOVENOX®** s'expriment en mg en sachant que 1 mg de **LOVENOX®** correspond à 100 UI anti-Xa.

2-1- Traitement préventif [39]

Dans la prophylaxie des accidents thromboemboliques veineux, les études cliniques ont été effectuées en milieu chirurgical comme pour l'héparine standard mais aussi chez le patient médical et la femme enceinte pour **LOVENOX®**.

Il faut distinguer les cas où le patient bénéficie d'une anesthésie générale et ceux pour lesquels une anesthésie rachidienne ou péridurale est effectuée.

▪ En cas d'anesthésie générale

Il est d'usage de prescrire la première injection d'HBPM en préopératoire.

- prévention d'un risque faible ou modéré, la dose administrée varie de 1432 à 3000 UI anti-Xa selon l'HBPM et l'injection est faite 2 heures avant l'acte chirurgical.

- prévention d'un risque élevé, la dose administrée est environ 2 fois plus élevée, comprise entre 3000 et 5000 UI anti-Xa. Dans ce cas, afin de réduire le risque hémorragique per et postopératoire, il est recommandé d'administrer l'HBPM 12 heures avant l'acte opératoire.

En chirurgie générale, la durée moyenne de traitement sera inférieure à 10 jours.

- En cas d'anesthésie rachidienne

Bien que le risque d'hémorragie intrarachidienne induit par l'HBPM soit très faible, il est déconseillé d'injecter l'héparine en préopératoire, d'autant que les techniques d'anesthésies rachidiennes diminuent le risque de thrombose veineuse postopératoire. La conférence de consensus de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris [48] précise que la prophylaxie peut débuter 6 à 8 heures après la ponction si celle-ci a été sans traumatisme. En cas de ponction traumatique, le début de la prophylaxie est retardé et l'ablation du cathéter se fait deux à trois heures avant l'injection de l'héparine. En chirurgie orthopédique de hanche, le traitement anticoagulant est nécessaire, il pourrait être poursuivi par l'héparine ou relayé par les anticoagulants oraux.

En tous les cas, la durée de traitement doit coïncider avec celle du risque thromboembolique. Ce traitement, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient.

2-2- Traitement curatif

Il est maintenant établi que les HBPM sont aussi efficaces que l'héparine standard pour traiter les thromboses veineuses au prix d'un risque hémorragique comparable voire réduit [29.30]. Les HBPM ont considérablement simplifié le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Le traitement des thromboses veineuses peut être efficace avec une ou deux injections sous-cutanées par jour: les résultats cliniques sont équivalents lorsqu'il s'agit

d'un traitement avec deux injections par jour, traitement anciennement utilisé, la dose administrée comprise entre 70 et 100 UI anti-Xa selon l'HBPM utilisée. Lorsqu'il s'agit d'un traitement avec une injection par jour, la dose administrée est d'environ 170 à 175 UI anti-Xa/kg/24h, aujourd'hui premier semestre 2002, seules deux HBPM (**INNOHEP®** et **FRAOXODI®**) ont obtenu l'AMM avec ce mode d'administration. La solution d'héparine est alors deux fois plus concentrée (environ 20000 UI anti-Xa/ml), ainsi, le volume de l'injection reste identique. Il est vraisemblable que les autres HBPM bénéficieront du même mode d'administration dans un avenir proche. Existe-t-il des arguments pour choisir un mode d'administration par rapport à un autre? La lecture des travaux publiés ne permet pas de répondre à la question puisque les résultats cliniques sont équivalents [49,50]. Cependant, la simplification du traitement des thromboses veineuses a rendu possible le traitement à domicile dans la plupart des cas. Plusieurs travaux ont montré la sécurité d'une telle stratégie ainsi que son rapport coût/efficacité favorable.

Toutefois, ces progrès ne doivent pas faire oublier la nécessité de confirmer le diagnostic de thrombose veineuse par une méthode objective avant d'entreprendre un traitement anticoagulant qui va durer plusieurs mois et le fait que les HBPM, comme l'HNF, soient des médicaments qui augmentent le risque de saignement en cas de surdosage.

En conclusion, L'utilisation des HBPM ne se conçoit que dans les indications validées par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (tableau 7) et nécessite de respecter les doses et les durées de traitement. Elle impose une surveillance biologique adaptée. Les indications sont déterminées en fonction du dossier d'AMM et ne peuvent pas être extrapolées d'une HBPM à l'autre en raison de leur composition, de leurs propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques différentes.

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prévention d'une thrombose veineuse profonde 1 injection par jour | Chirurgie générale | 10 jours maximum, sauf risque particulier lié au patient |
| | Chirurgie orthopédique de hanche | Jusqu'à déambulation active du patient Intérêt démontré jusqu'à 35 jours pour LOVENOX® ET FRAGMINE® SEULEMENT |
| | En médecine, LOVENOX® SEULEMENT | 14 jours maximum |
| | au-delà, si le risque persiste, l'intérêt d'un relais par les AVK doit être évalué | |
| Traitement 1 ou 2 injections par jour | Thrombose veineuse profonde | 10 jours maximum, relais AVK compris |
| | Embolie pulmonaire INNOHEP® SEULEMENT | 10 jours maximum, relais AVK compris |
| | Angor instable/infarctus sans onde Q LOVENOX®, FRAGMINE®, FRAXIPARINE® SEULEMENT | 8 jours maximum |

Tableau 7: durée de traitement par HBPM en fonction des indications.

3) Facteurs de variations

3-1- Chez le nouveau-né

Plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier la réponse du nouveau-né aux héparines: un taux bas d'antithrombine [51], une génération réduite de thrombine [52], un volume plasmatique plus grand que chez l'adulte et une clairance de l'héparine plus élevée. Pour l'HNF, les recommandations nord-américaines récentes [53] sont: dose charge de 75 UI anti-Xa/kg en IV sur dix minutes et doses d'entretien de 28 UI anti-Xa/kg. Les taux plus bas des facteurs de coagulation entraînent un allongement spontané mais modéré du TCA (1.3 fois le temps de l'adulte), ce qui complique le suivi biologique. Il est donc recommandé d'associer le TCA et l'héparinémie. A cet âge, les HBPM ont des avantages pratiques: administration sous-cutanée, moindre risque d'ostéoporose et de thrombopénie et, surtout contrôles biologiques réduits.

Le conditionnement des HBPM a été conçu pour une administration chez l'adulte. En conséquence, les concentrations des préparations disponibles sont

inadaptées à une utilisation chez le nouveau-né alors même que les difficultés d'accès veineux en font une indication privilégiée. Si cette option thérapeutique est choisie, il est nécessaire d'être très vigilant sur le calcul de la dose UI/kg, qui doit être extrapolée de celle qui serait utilisée chez un adulte, et sur la précision de la dilution en eau physiologique de la préparation commerciale d'HBPM qu'il convient de réaliser.

Pour deux HBPM (**CLIVARINE®** et **LOVENOX®**), le récent consensus américain [54] propose des posologies qui sont indiqués dans les tableaux (7 et 8). Compte tenu du risque hémorragique élevé, en particulier cérébral, la surveillance biologique est nécessaire. Le même consensus nord-américain a proposé un normogramme de l'adaptation posologique pour ces deux héparines en fonction de l'héparinémie.

| Age/poids | LOVENOX® | | CLIVARINE® | |
|--------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| | < 2 mois | > 2 mois | < 5 kg | > 5 kg |
| Traitement curatif | 150 U/kg x 2/j | 100 U/kg x 2/j | 123 U/kg x2/j | 82 U/kg x 2/j |
| Prévention | 75 U/kg x 2/j | 50 U/KG x 2/j | 41 U/kg x 2/j | 25 U/kg x 2/j |

Tableau 8: Posologies (UI anti-Xa) de 2 HBPM applicables aux nouveau-nés et aux nourrissons [39]

| Héparinémie UI anti-Xa/ml | retarder l'injection suivante | changement de dose | nouveau dosage |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------------------------|
| < 0.35 | non | augmenter de 25% | 4 h après injection |
| 0.35 - 0.49 | non | augmenter de 10% | 4 h après injection |
| 0.5 - 1 | non | non | 24h puis 1/semaine puis tous les mois |
| 1.1 -1.5 | non | diminuer de 20% | avant nouvelle injection |
| 1.6 - 2 | non | diminuer de 30% | idem et 4 h après |
| > 2 | jusqu'à héparinémie 0.5U/ml | diminuer de 40% | avant nouvelle injection |

Tableau 9: Adaptation de posologie de 2 HBPM (CLIVARINE® et LOVENOX®) chez l'enfant [39]

3-2- Chez la femme enceinte

L'HNF ne traversant pas la barrière placentaire constitue le traitement anticoagulant de choix en période gestationnelle. Elle semble entraîner un risque hémorragique faible mais, à long terme, un risque ostéoporotique. Les HBPM sont également moins ostéopéniantes même lors des traitements prolongés. Les HBPM ne franchissent pas la barrière placentaire durant le deuxième ni le troisième trimestre de la grossesse. Aujourd'hui, seul **LOVENOX®** peut être prescrit chez la femme enceinte au 2ème et au 3ème trimestre de la grossesse. La prescription d'HBPM relève donc de la responsabilité du médecin qui doit mettre en balance l'absence officielle de recommandation, d'effet indésirable reconnu chez la mère et le fœtus, la commodité d'utilisation de ces héparines pour une prévention au long cours. L'expérience des traitements curatifs avec une seule administration par jour est très limitée, contrairement à celle des traitements comportant deux injections. En l'absence d'antécédent, le risque

thromboembolique est faible (0.5 à 1/1000 grossesses) qui s'élève à 1 après l'accouchement.

En cas d'antécédent de thrombose veineuse profonde [55,56] ou d'embolie pulmonaire précédent la grossesse, une héparinothérapie par HNF 5000 UI peut être prescrite toutes les 12 heures par voie sous-cutanée pendant toute la grossesse. Si cela survient pendant la grossesse, traitement classique à dose efficace par voie veineuse pendant au moins cinq jours relayé par une héparinothérapie sous-cutanée à dose suffisante pour obtenir un allongement du TCA à 1.5 fois celui du témoin jusqu'à la délivrance.

En cas de grossesse chez une porteuse de prothèse cardiaque mécanique, une héparinothérapie SC est mise en place toutes les douze heures avec un TCA 1.5 fois celui du témoin pendant toute la grossesse ou jusqu'à la treizième semaine, suivi d'un relais par AVK jusqu'au milieu du troisième trimestre puis héparinothérapie jusqu'à la délivrance.

Chez la femme enceinte, il existe un risque hémorragique à l'accouchement, ce qui nécessite un arrêt temporaire. Certains obstétriciens préfèrent déclencher l'accouchement. Le recours à une anesthésie loco-régionale ne peut être envisagée que si l'héparine est arrêtée depuis au moins 12 heures. Cependant, un essai [56] a montré que la durée de vie des héparines était prolongée chez la femme enceinte. Il semble donc préférable avant une anesthésie de vérifier systématiquement l'héparinémie. En post-partum, il semble que le risque thrombotique soit prolongé pendant au moins un mois et chez les femmes présentant un risque, il est généralement proposé une prophylaxie sur 6 à 8 semaines. Les héparines ne passent pas dans le lait et peuvent donc être utilisées chez la femme allaitant.

Il existe un large registre national d'utilisation de l'HBPM pendant la grossesse montrant l'innocuité (pour la mère et l'enfant) et l'efficacité, les rares études [56] prospectives existantes aboutissent aux mêmes conclusions mais elles n'ont que des effectifs très modestes. Devant l'absence d'étude spécifique, l'administration par peur de mettre sur le marché une molécule dont la totale innocuité pour le fœtus n'a pas été démontrée par un ou plusieurs essais spécifiques (ou par un très long passé d'utilisation) n'a pas accordé l'AMM aux HBPM pendant la grossesse, (d'autant qu'il faudrait alors définir les doses et les durées de traitement dans les différents cas de figures).

La possibilité d'utiliser les HBPM a nettement amélioré la prise en charge du risque thrombotique et de la thrombose chez la femme au cours de la grossesse. Cette utilisation se fait en dehors de l'AMM et entraîne donc les contraintes qui se rattachent à cette pratique. Il faut dans les mois ou années qui viennent organiser les essais qui permettront l'obtention de cette AMM et d'utiliser en toute légalité cette forme moléculaire qui simplifie la vie des malades et de leurs médecins avec une efficacité prouvée et un risque minimal.

3-3- Chez le sujet âgé

Le protocole thérapeutique est classique: soit un bolus de 7500-10 000 UI, suivi d'une dose de 1000 – 2000 UI/heure par voie intraveineuse, soit continue à la seringue électrique, plus efficace et avec moins de complications hémorragiques. Habituellement, on note un allongement du TCA de 1,5 à 2 fois le témoin, la durée étant habituellement de 7 à 10 j. Comme le montre une multianalyse [57], l'âge augmente le risque hémorragique des sujets sous héparine.

Malgré ces risques, l'âge ne doit pas être une contre-indication à l'héparinothérapie qui nécessite seulement un contrôle biologique plus vigilant.

L'efficacité des HBPM a fait l'objet de quelques travaux chez le sujet âgé. Ainsi, dans une cohorte de 500 patients d'âge moyen 60 ± 15 ans, la randomisation sous héparine standard à des doses hypocoagulantes et sous HBPM avec pour les deux groupes la mise précoce sous warfarine, a permis de constater une diminution du risque de récurrence des thromboses (5,3 % à 6,2 %), des saignements modérés et de la durée d'hospitalisation (1,1j à 6,5j) dans le groupe traité par HBPM [58]; ces faits témoignent d'une meilleure biodisponibilité, d'une demi-vie plus longue et d'une activité anticoagulante plus constante des HBPM [59].

Plusieurs gériatres préconisent des posologies inférieures à celles utilisées pour les patients plus jeunes, avec en particulier 80 UI/kg/12h [60]. Malgré ces précautions, la fréquence des hémorragies lors des traitements hépariniques apparaît nettement plus élevée par rapport aux anticoagulants oraux compte tenu de la durée de l'exposition [61].

L'utilisation à titre prophylactique des héparines chez les âgés se conçoit en cas d'alitement, d'infections et d'insuffisance cardiaque décompensée. En revanche, l'utilisation au long cours chez un sujet ayant une autonomie réduite n'est pas exempte de complications, en particulier osseuses [61]. Les facteurs altérant la sensibilité de l'héparine et augmentant le risque d'hémorragies chez les sujets âgés sont:

- la modifications du poids et surtout de la composition corporelle (hypoprotidémie) avec des modifications du volume de distribution de l'héparine.
- la réduction de la clairance rénale de l'héparine avec augmentation de l'héparinémie et allongement du TCA.

4) Le rythme nycthéral

Il existerait un rythme nycthéral de la sensibilité au traitement héparinique (augmentation nocturne) avec une variabilité interindividuelle notable. Des phénomènes de liaisons non spécifiques de l'héparine aux protéines plasmatiques seraient évoqués [62]. D'autres mécanismes peuvent influencer la réponse au traitement anticoagulant: les interactions avec l'endothélium, la matrice extracellulaire et les macrophages.

IX - SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

Rappelons qu'avant la mise en route du traitement un bilan d'hémostase est nécessaire, servant de référence pour suivre l'évolution des résultats des tests au cours du suivi et une numération des plaquettes. La surveillance biologique est différente suivant qu'il s'agit d'un traitement préventif, curatif, sous HNF ou sous HBPM.

1) Surveillance des traitements par l'héparine standard

L'héparine standard possède une activité antithrombine importante, c'est à dire facilement mesurable, donc une activité anticoagulante *in vitro* qui est mise à profit dans le TCA.

Prélèvement

Il est réalisé à mi-chemin entre deux injections sous-cutanées (pic d'activité) ou à n'importe quel moment ,quand le malade est traité par voie IV continue, (faire le premier contrôle après 2h). Le prélèvement est effectué au niveau d'une veine périphérique, par une ponction franche, sur citrate de sodium 0.13M habituellement. Il faut se souvenir que l'héparine standard surtout est sensible au FP4 qui a un effet neutralisant et cet effet sera d'autant plus grand que le délai avant centrifugation est plus long. Il faut donc décanter rapidement le plasma (délai < 1heure pour le transport des

prélèvements au laboratoire) ou utiliser des tubes spéciaux contenant un inhibiteur des fonctions plaquettaires.

Les examens biologiques

- Le **TCA** est l'examen de choix car simple, automatisable et rapide. Des études [63,64] ont montré une corrélation entre l'efficacité antithrombotique de l'héparine et l'allongement du TCA. Il est compris entre 1.5 et 3 fois le temps du témoin pour les traitements curatifs avec la plupart des réactifs du commerce, mais cette zone thérapeutique n'est pas un dogme; le ratio peut être plus élevé avec certains réactifs très sensibles. A ce sujet, il est important avant de changer de réactif céphaline + activateur d'effectuer des essais comparatifs avec le réactif habituel du laboratoire afin de cerner la zone thérapeutique et de rechercher les ratios qui correspondent à des activités anti-IIa ou anti-Xa de 0.3 et de 0.6 UI/ml.

Le problème classique, mais pas forcément facile, est un allongement insuffisant du TCA. On peut évoquer des problèmes thérapeutiques: mauvaise posologie, erreur dans le réglage de la pompe,... ou biologiques: neutralisation partielle de l'héparine par le FP4, syndrome inflammatoire avec élévation du fibrinogène et des plaquettes, du Facteur VIII atteignant souvent 2 à 3 fois le taux normal lors d'une thrombose veineuse profonde, augmentation d'un grand nombre de protéines qui fixent plus ou moins l'héparine comme l'**Histidin Rich Glycoprotein**, augmentation de la clairance de l'héparine. Le déficit en AT III s'accompagne en général d'une résistance biologique à l'héparine. Il faut rappeler que le traitement curatif entraîne classiquement une chute d'ATIII de 20 à 30%, ce dont il faut tenir compte dans l'interprétation du dosage.

- Détermination de "l'héparinémie"

Dans tous ces cas où le TCA obtenu n'est pas celui escompté, la détermination de l'activité anti-IIa ou anti-Xa par une technique chromogène ou chromométrique permet de préciser le problème. Un étalonnage permet l'expression des résultats en UI/ml en principe indépendamment des réactifs utilisés. Cet examen est moins facile à exécuter, surtout dans les situations d'urgence. Il est en revanche, automatisable et peut être effectué par des instruments performants sur le plan analytique. Rappelons que ce dosage a pour but de préciser la quantité d'héparine circulante, sans préjuger de son efficacité et encore moins de son mode d'action. Les taux doivent être compris entre 0.3 et 0.6 UI/ml.

- Surveillance des plaquettes pour détecter les thrombopénies à l'héparine, avant la mise en route du traitement puis 2 fois par semaine. Dans plus de 80% la thrombopénie survient entre le 5ème et le 15ème jour de traitement.

Le relais héparine-AVK de plus en plus institué dès la première semaine permet de prévenir ces thrombopénies à l'héparine.

2) Surveillance des traitements par les HBPM

De plus en plus ce sont les HBPM qui sont utilisées, que ce soit à titre préventif ou curatif, au détriment des héparines standards en raison d'une bien meilleure biodisponibilité en sous-cutanée, d'une durée de vie plus longue, de la rareté des thrombopénies à l'héparine et d'une surveillance plus simple.

Les HBPM ont une activité antithrombine faible qui joue un rôle important, sans doute essentiel, dans leur mode d'action, mais cette activité est trop faible pour pouvoir être mesurée au laboratoire par les tests classiques que sont le TCA ou les tests dérivés

du temps de thrombine. Ces tests restent normaux et les temps ne s'allongent significativement qu'en cas de surdosage, en particulier dans les traitements curatifs. Le prélèvement est effectué entre la 3ème et la 4ème heure après l'injection sous-cutanée lorsque le médicament est administré en deux injections quotidiennes, ou 4 à 6 heures après lorsque le médicament est administré en une injection quotidienne (**INNOHEP®**, **FRAXODI®**) Les HBPM sont moins sensibles au FP4, ce qui permet une plus grande tolérance dans les délais d'acheminement du prélèvement vers le laboratoire.

Les traitements préventifs

On distingue comme pour l'HNF les risques modérés et les risques élevés de thrombose et donc deux posologies différentes mais toujours une seule injection sous-cutanée par jour. Ils ne nécessitent aucune surveillance biologique (hormis les plaquettes) car l'effet des HBPM est très voisin d'un individu à l'autre. Cependant les cas suivants nécessitent une surveillance:

- Sujets de poids extrêmes.
- Patients avec risque hémorragique ou avec plusieurs facteurs de risque de thrombose.
- Insuffisance rénale : le premier prélèvement se fait à la 48^e heure du traitement. Il faut rappeler que la plupart des HBPM sont pour l'essentiel éliminées par voie rénale et donc, que toute altération même modérée de la fonction rénale peut aboutir à une accumulation et à un surdosage relatif malgré une dose administrée conforme.
- Survenue d'une hémorragie: erreur de posologie, un problème chirurgical , médical ou autre?
- Personnes très âgées: Insuffisance rénale très fréquente.

Compte tenu de ce que nous avons vu, cette surveillance ne peut se faire ni par le TCA, ni par la détermination de l'activité anti-IIa, mais par la détermination de l'activité anti-Xa.

Les traitements curatifs

L'activité anti Xa doit être comprise entre 0.5 et 1,2UI/ml. Une détermination au 2ème jour, entre la 3ème et la 4ème heure, puis un autre contrôle sont suffisants mais non indispensables en raison de la stabilité des résultats d'un jour sur l'autre. L'étalonnage est réalisé avec des plasmas surchargés avec des quantités croissantes d'HBPM. Cette détermination doit être de préférence réalisée par une technique chromogénique car elle permet de déterminer de façon précise et spécifique l'activité anti-Xa. Les zones thérapeutiques ont été ainsi définies dans les études cliniques d'évaluation des HBPM.

Dans la majorité des cas, la surveillance biologique du traitement paraît inutile. Il existe cependant une catégorie de patients chez lesquels une surveillance biologique est nécessaire. Il est d'usage de prélever le malade au pic de l'activité anti-facteur Xa (0.6 à 1 U anti-Xa/ml), c'est-à-dire 3 à 4 heures après l'injection sous-cutanée lorsque le médicament est administré en deux injections quotidiennes, ou 4 à 5 heures après lorsque le médicament est administré en une injection quotidienne. Le premier prélèvement peut se faire à la 48^{ème} heure du traitement, c'est-à-dire 3 à 5 heures après la deuxième ou la quatrième administration (schéma à une ou deux injections par 24h), de façon à détecter une éventuelle accumulation. La répétition de la surveillance, par exemple toutes les 48h est affaire de cas individuel.

X - CONTRE – INDICATIONS

1) Contre-indications absolues

- Antécédents de thrombocytopénie sous nadroparine ou sous une autre héparine, fractionnée ou non : l'utilisation est à éviter chaque fois que possible.

- Manifestations ou tendances hémorragiques, liées à des troubles de l'hémostase (les CIVD peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine).

- Les lésions organiques susceptibles de saigner.

- Endocardite bactérienne aiguë en dehors de celle survenant sur prothèse mécanique.

- Hypersensibilité aux héparines

2) Contre-indications relatives

Insuffisance rénale sévère, accident vasculaire cérébral hémorragique, hypertension artérielle non contrôlée, associations avec l'aspirine, les AINS, le dextran, la ticlopidine.

XI - EFFETS SECONDAIRES

Les préparations d'héparines actuellement disponibles sont plus pures que celles utilisées il y a 25 ans et ne provoquent que très rarement des réactions allergiques ou immunologiques (frissons, fièvre, urticaire, choc anaphylactique), les effets indésirables les plus observés sont les hémorragies et les thrombopénies induites par les héparines.

1) Les hémorragies [65]

Elles représentent la complication la plus fréquente, environ 4 à 5 %. Le risque hémorragique est d'une part lié à l'intensité du traitement et à son retentissement sur la

coagulation plasmatique, les fonctions plaquettaires et la perméabilité capillaire et d'autre part, il existe surtout chez des malades affectés de lésions anatomiques locales notamment traumatisme, chirurgie récente mais aussi chez l'insuffisant rénal et lors de la prise d'antiagrégant plaquettaire.

L'incidence des accidents hémorragiques est néanmoins minimisée par le respect des doses, des règles d'utilisation avec interdiction de recourir à des techniques invasives, la connaissance des interactions médicamenteuses et des modalités de surveillance biologique du traitement anticoagulant. Le risque est accru en cas d'administration intraveineuse discontinue. La sûreté des voies sous-cutanée et intraveineuse continue semble équivalente malgré une majoration souhaitable de l'ordre de 20% de la première dose administrée par voie sous-cutanée par rapport à la voie intraveineuse. Le moindre degré de sulfatation des HBPM, leur masse moléculaire plus faible et leur moins grande affinité de liaison du facteur Von Willebrand leur permettraient de provoquer moins d'hémorragies en l'absence d'un éventuel surdosage.

En cas de surdosage, une dose de **sulfate de protamine** est administrée [39], celle-ci doit tenir compte des recommandations des laboratoires pharmaceutiques mais aussi des résultats des contrôles de TCA ou d'héparinémie demandés en urgence. La protamine est un polypeptide polycationique comportant environ 67% d'arginine. Elle forme un précipité avec l'héparine et neutralise l'action anticoagulante de l'héparine, mais elle neutralise mieux les effets de l'héparine standard que ceux des HBPM. Elle existe sous forme de solution injectable, à administrer lentement par voie intraveineuse et est aussi utilisée dans les préparations d'insuline à effet prolongé car elle forme avec l'insuline un complexe qui, après injection, libère progressivement l'insuline.

| | |
|-----------|-------------------------|
| Protamine | PROTAMINE FOURNIER® Inj |
| | PROTAMINE ROCHE® Inj |

Le sulfate de protamine neutralise complètement:

- les effets anticoagulants de l'héparine non fractionnée (1mg de protamine pour 100UI d'HNF)

- l'activité anti-IIa mais incomplètement l'activité anti-Xa des HBPM (1mg pour 100UI anti-Xa d'HBPM)

La contribution respective de ces deux activités au risque hémorragique induit par un surdosage est mal connue. Il est donc plus difficile de neutraliser une HBPM qu'une HNF. Les doses de sulfate de protamine recommandées sont identiques à celles qui sont utilisées pour l'héparine non fractionnée. Les injections de sulfate de protamine peuvent toutefois provoquer des accidents avec bradycardie et hypotension et il faut mettre en balance ce risque d'intolérance par rapport au risque hémorragique réel des héparines. L'intolérance à la protamine est plus rare lorsque celle-ci est administrée en perfusion lente de 10 minutes, en outre, une allergie au poisson peut être prédire cette intolérance.

2) Les thrombopénies induites par les héparines.

Décrite en 1970, la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) reste une complication pas toujours bien connue des cliniciens en raison de sa fréquence et d'une expression clinique trompeuse. Il existe deux types de thrombopénies à l'héparine:

- **TIH I ou thrombopénie de type I**

Bénigne, fréquente, apparaissant dès les premiers jours du traitement (j1 à j4), entraînant une diminution modérée des plaquettes qui restent cependant en règle toujours au-dessus de 100000/mm³, et qui va disparaître malgré la poursuite du traitement sans entraîner de complication. Cette TIH I serait liée à un effet proagrégant de l'héparine en présence d'ADP.

- **TIH II ou thrombopénie de type II**

Rare, grave parfois mortelle, d'apparition retardée en règle après le 5eme jour (ou avant si traitement antérieur), caractérisé par une diminution des plaquettes en dessous de 100000/mm³ ou une diminution d'au moins 40% par rapport à la valeur préalable avant la mise sous héparine. Le diagnostic de TIH est plus vraisemblable si elle est accompagnée de manifestations thrombotiques: thromboses artérielles (rares) et thromboses veineuses (plus fréquentes et sévères et compliquées d'embolie pulmonaire [66]) voire aussi de CIVD typique [65,67].

Le diagnostic clinique est toujours difficile à affirmer, il est donc nécessaire de confirmer le diagnostic par des tests biologiques. En effet, les TIH sont associées à des anticorps de classe IgG dirigés contre le complexe héparine-FP4 et qui activent les plaquettes ainsi que le revêtement endothélial vasculaire en présence d'héparine ou d'oligosaccharides sulfatés en générant une importante quantité de thrombine à l'origine de la consommation des plaquettes et des manifestations thrombotiques. Ces anticorps sont détectés dans le plasma des malades à l'aide de:

- Tests fonctionnels: recherche d'une activation plaquettaire induite par le plasma en présence d'héparine (tests d'agrégation plaquettaire), peu sensible mais spécifique.

- Tests immunologiques: mise en évidence de la présence d'anticorps contre le FP4 (tests ELISA, sensible mais spécificité imparfaite) [68].

Il est indispensable d'effectuer les deux tests afin d'affirmer le diagnostic de TIH.

Dès les signes cliniques, l'arrêt traitement est impératif sans attendre les résultats des tests biologiques, il est préférable de prescrire un traitement antithrombotique de substitution en évitant les antivitamines K qui majoreraient le risque thrombotique, l'aspirine qui serait inefficace, il existe deux possibilités thérapeutiques:

- Le danaparoïde **ORGARAN®** utilisable en sous-cutanée en l'absence de thrombose ou intraveineuse continue en présence de thrombose avec pour 10% de patients une réactivité croisée des anticorps vis à vis du danaparoïde. Du fait de la rareté des réactions croisées, il a été utilisé avec succès en substitution à l'héparine [69].
- La lépirudine **REFLUDAN®** obtenue par génie génétique et utilisable lorsque la TIH est associée à une thrombose, administrée par voie intraveineuse continue avec une surveillance biologique délicate. Elle s'élimine en grande partie par le rein et sa posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale. Il en est de même d'une antithrombine de synthèse, l'**ARGATROBAN®**.
- Un venin défibrinant «Arvin» (laboratoire Knoll) a été utilisé avec succès en remplacement de l'héparine en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle [7].

Chez un malade ayant un antécédent de moins de trois mois de TIH, la prescription d'héparine doit être évitée, si un traitement anticoagulant est nécessaire, le danaparoïde est un choix possible avec une surveillance rigoureuse de la numération plaquettaire à cause du risque faible mais réel d'allergie croisée. En cas de thrombose,

la lépirudine peut également être utilisée, elle ne provoque pas d'allergie croisée avec l'héparine. Au-delà de 3 mois après une TIH, la disparition des anticorps initialement présents sera vérifiée par le test ELISA et l'utilisation d'une héparine est alors envisageable mais uniquement pour une durée de traitement très courte de 3 à 5 jours en préférant une HBPM, et avec un relais précoce par une antivitamine K. Il est indispensable d'attendre que la numération plaquettaire soit corrigée avant d'effectuer un relais par AVK.

3) Cas de la femme enceinte

L'héparine calcique présente plusieurs inconvénients:

- la nécessité de plusieurs injections quotidiennes,
- les risques d'ostéoporose, d'hypoaldostéronisme, de thrombopénie, d'intolérance locale. Il faut insister sur le fait que ces risques généraux sont particulièrement fréquents chez la femme enceinte. Pour insister sur le risque d'ostéoporose qui du fait de la prolongation du traitement (9 mois) et de l'ostéoporose "physiologique" de la grossesse atteint toutes les femmes pour aller jusqu'au tassement vertébral dans une forte proportion. Ces risques sont beaucoup plus faibles avec les HBPM.

C'est la raison pour laquelle devant l'efficacité des HBPM (démontrée dans toutes les indications en dehors de la grossesse) de nombreux prescripteurs se sont tournés vers cette alternative thérapeutique.

XII - CONCLUSION

Les HBPM sont des anticoagulants de plus en plus utilisés pour prévenir et traiter phlébites et embolies pulmonaires dans des situations à risque : alitement prolongé, chirurgie... Cette classe de médicaments présente l'avantage de s'administrer

en une seule injection quotidienne sous-cutanée, à dose constante. Un net progrès par rapport aux héparines classiques, qui nécessitent une perfusion continue ou plusieurs injections par jour. Les HBPM ont pris la quasi-totalité du marché des héparines, on rappelle aussi que ces molécules sont moins allergisantes que les héparines classiques. Cela a démocratisé le traitement des phlébites, dont beaucoup sont maintenant prises en charge en dehors de l'hôpital. Ces produits ne sont pas si inoffensifs, d'autant que la démocratisation est telle que les garde-fous ne sont plus toujours respectés. Près de cinq millions de patients seraient ainsi traités chaque année par HBPM, le plus souvent dans un cadre de prévention. En général, pour des patients qui le nécessitent, un relais par antivitamines K est envisagé. Ce sont des anticoagulants en comprimés destinés à une prescription au long cours, elles impliquent une surveillance assez contraignante par des prises de sang.

B - LES ANTIVITAMINES K (AVK)

Bien que l'expérience des traitements préventifs des accidents thrombotiques par les antagonistes de la vitamine K ou antivitamines K (AVK) date maintenant de plus d'un demi-siècle, leur maniement reste souvent encore délicat. Leur mode d'action et les différentes étapes de leur métabolisme sont bien connues avec une excellente absorption digestive, une importante fixation à l'albumine plasmatique et seule la fraction libre (< 3%) est biologiquement active. Ces composés bloquent la formation hépatique de résidus γ -carboxyglutamiques médiée par une carboxylase vitamine K dépendante et induisent la génération de facteurs de la coagulation décarboxylés ou PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K) non fonctionnels. L'utilisation d'une dose de charge est inutile voire dangereuse et l'effet biologique est obtenu après un délai dépendant en faible partie de la molécule utilisée, de sa posologie et surtout de la demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.

Le problème du choix de l'AVK est fréquemment soulevé et l'option d'un produit à durée d'action longue ou intermédiaire permettrait une hypocoagulation plus ou moins stable avec une modification éventuelle du risque hémorragique, celui ci est de mieux en mieux évalué grâce à l'appréciation de l'indice de sévérité hémorragique et de l'estimation de la durée du traitement assurant le bénéfice thérapeutique attendu. La résistance aux AVK n'est pas exceptionnelle, il faut prendre soin d'éliminer les nombreuses causes d'interférences alimentaires et médicamenteuses, de s'assurer de la prise effective du médicament par son dosage plasmatique et de l'influence sur les facteurs de la coagulation. L'incidence du risque hémorragique est plus faible depuis une dizaine d'années liée principalement à l'utilisation plus large de l'INR (Rapport International Normalisé, dérivé du temps de Quick) à des niveaux d'hypocoagulation moindre, au respect des contre-indications, à l'éducation et la compliance du patient.

Les médicaments qui modifient la coagulation agissent sur divers facteurs de la voie commune. Ils agissent soit sur la synthèse de ces facteurs, soit sur leurs effets.

1 - RAPPEL SUR LA VITAMINE K [70]

Depuis sa découverte par Dam, la vitamine K (k pour coagulation en allemand) est associée à la physiologie de la coagulation plasmatique et désigne un ensemble de substances ayant une structure chimique et des propriétés biologiques communes avec un noyau naphthoquinone (2-méthyl-1-4-naphthoquinone) substitué en position 3 soit par une chaîne phytyl (phytoménadione ou vitamine K1) soit par des résidus phényl (ménaquinone ou vitamine K2) ou substitué par un hydrogène (ménadione ou vitamine K3). Seule la vitamine K1 (figure 3) dont la dénomination est phytoménadione, phylloquinone ou encore phytonadione, est utilisée.

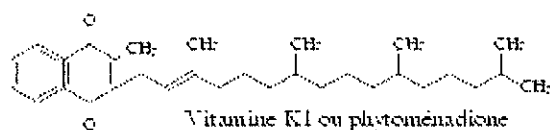


Figure 4: la vitamine K1

La vitamine K est une vitamine essentielle largement présente dans les végétaux (légumes), en moindre quantité dans les tissus animaux, il existe également une production endogène de vitamine K à partir des bactéries intestinales. La vitamine k est liposoluble. Sa concentration plasmatique est faible.

Son absorption se fait au niveau de l'entérocyte en présence de sels biliaires. Elle est utilisée principalement par le foie. Elle est éliminée sous forme oxydée ou glycuronée dans les urines et les selles. Les besoins quotidiens sont de l'ordre de 4 mg.

- Cycle de la vitamine K, carboxylase vitamine K dépendante

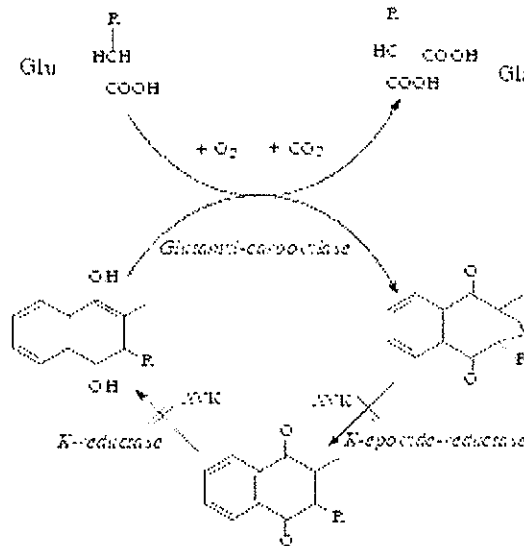


Figure 5: cycle de la vitamine K.

Après son ingestion, la vitamine K est transformée dans l'hépatocyte en vitamine K hydroquinone (vitamine KH₂) par une vitamine K réductase. La carboxylation s'effectue en présence d'oxygène, de dioxyde de carbone et de vitamine K réduite (KH₂). La vitamine K réduite est oxydée au cours de la réduction et sa régénération par une époxyde réductase et une NADPH-quinone-réductase, appelée aussi diaphorase, est nécessaire à la poursuite de la réaction. La réduction fait intervenir des groupes « thiols ». Les AVK inhibent la réduction de la vitamine K réduite.

Les protéines ainsi carboxylées interviennent dans la coagulation et la minéralisation osseuse.

Les facteurs vitamine K dépendants sont:

- les facteurs procoagulants: Le facteur II (prothrombine), le facteur X (facteur de Stuart), le facteur VII (proconvertine) le facteur IX (antihémophilique B).

- les facteurs anticoagulants: la protéine C; la protéine S; l'ostéocalcine qui intervient dans la minéralisation osseuse en se fixant sur le calcium de l'hydroxyapatite. Elle n'est pas d'origine hépatique mais osseuse.

L'ensemble de ces facteurs (à l'exception de la protéine S) sont des précurseurs d'enzymes sériques protéases possédant de nombreuses analogies structurales. La γ carboxylation permet en présence d'ions calcium, la fixation de ces protéines au niveau des phospholipides membranaires et la constitution de complexes (tenase, prothrombinase) indispensables soit à la génération de thrombine soit à sa régulation ce. Chacun de ces facteurs de coagulation se caractérise par un taux de synthèse et de catabolisme, et par une demi vie très variable.

- Utilisation

La vitamine K est administrée sous forme de vitamine K1. Elle est indiquée dans les troubles hémorragiques liés à une déficience:

- Chez le nouveau-né où la déficience en vitamine K est due au mauvais passage transplacentaire de la vitamine, à l'absence de microorganismes intestinaux, à l'existence d'un système hépatique immature pour permettre la régénération de la vitamine K réduite et aussi aux faibles quantités des vitamine K dans le lait maternel. La vitamine K est administrée par voie orale en prévention du risque hémorragique et par voie intramusculaire si des facteurs de risque particuliers existent.

- Chez la femme enceinte traitée par un médicament inducteur enzymatique, où elle est prescrite dans les quinze derniers jours précédant l'accouchement pour éviter une hémorragie par hypoprothrombinémie.

- En cas de troubles hépatiques comme l'insuffisance hépatique sévère ou l'ictère par rétention entraînant une absence de sels biliaires dans l'intestin.
- En cas de surdosage en AVK pour antagoniser les effets de ces derniers.

- **spécialité commercialisée:**

| | |
|-------------------------|---------------------------------|
| Vitamine K ₁ | VITAMINE K ₁ ROCHE ® |
| ou phytoménadione | Cp, amp buv et inj |

De fortes doses de vitamine E et A ont un effet antivitamine K et peuvent favoriser le saignement. Les antibiotiques en détruisant partiellement la flore intestinale réduisent la production de vitamine K. Des résines comme la cholestyramine peuvent réduire l'absorption de la vitamine K.

2 - LES ANTIVITAMINES K

I - HISTORIQUE

Les antagonistes de la vitamine K ou antivitamines K ont été découverts plus de vingt ans après l'héparine. Durant l'hiver 1921, au Canada, une nouvelle maladie hémorragique apparut parmi les bovins qui avaient consommé du «mélilot» avarié, plante de la famille des fabacées, qui avait été stockée en silo. En 1939, K.P.Link et ses collaborateurs identifièrent l'agent responsable, le dicoumarol (3.3-méthylene-bis-hydroxycoumarine) ou «melitoxine». Par la suite, des centaines de dérivés hydroxycoumariniques ont été synthétisés dans son laboratoire et notamment la warfarine.

Les antivitamines K sont actuellement les seuls médicaments anticoagulants actifs par voie orale. On les classe selon leur structure chimique ou selon leurs propriétés pharmacocinétiques.

II - STRUCTURE ET PHARMACOCINETIQUE [7]

1) structure

Les AVK sont des composés organiques de faible poids moléculaire dérivés de:

- La 4-hydroxycoumarine

▪ Les mono coumarines: warfarine, acénocoumarol, tiocoumarol

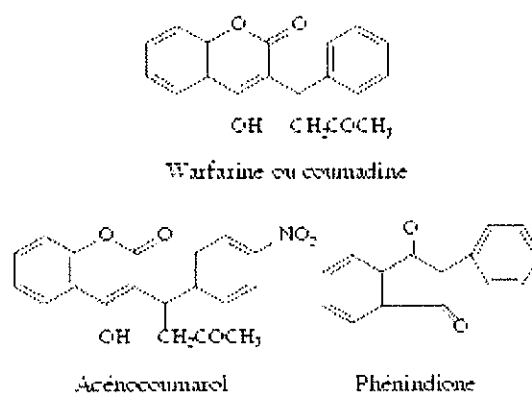


Figure 6: molécules d'antivitamines K.

▪ Les bi coumarines: Biscoumatate d'éthyle

- L'indiane-1,3-dione: Phénindione, fluindione, bromindione

2) Absorption et passage plasmatique

Les antivitamines K sont administrés par voie orale et leur absorption digestive est rapide et complète en deux heures, leur biodisponibilité est excellente (tableau 9). La liaison aux protéines plasmatiques est assurée essentiellement par l'albumine et elle varie de 90 à 99% selon les AVK. Cette liaison est toujours de forte affinité. Elle est dite restrictive car elle retient le médicament dans l'espace de diffusion de la protéine qui le lie et ainsi empêche toute distribution massive dans les tissus.

Cet aspect restrictif de la liaison est authentifié par le petit volume apparent de distribution des AVK, 0.1litre/kg proche de l'albumine.

Seule la forme libre plasmatique est active car seule diffusible dans les hépatocytes, toute modification de la concentration plasmatique d'albumine va donc modifier l'intensité de l'effet attendu. C'est en particulier, le cas des hypoalbuminémies qui, en augmentant la fraction libre plasmatique, potentialisent les effets de la dose administrée. On recommande dans ce cas de diminuer les doses d'AVK dans les mêmes proportions que l'albumine.

Les concentrations plasmatiques des AVK sont relativement élevées et tout déplacement de la forme liée, même partielle, peut entraîner une augmentation significative de l'effet anticoagulant.

3) Métabolisme et élimination

Les transformations métaboliques sont hépatiques avec une dégradation par les enzymes microsomiales (monoxydases et conjuguases).

L'élimination des métabolites hydroxylés et conjugués, le plus souvent sous forme inactive, est principalement urinaire.

Les AVK passent la barrière placentaire et ils peuvent entraîner un effet tératogène au premier trimestre avec un risque hémorragique chez la mère et le fœtus durant la grossesse. En revanche, leur concentration dans le lait est très faible (car la liaison plasmatique est restrictive) de sorte que les auteurs anglo-saxons ne contre-indiquent pas ce traitement en cas d'allaitement.

| | AVK | liaison protéique | demi vie (h) plasmatique | durée d'action(h) |
|-----------------------|--------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|
| dérivés l'indanedione | Phénylindanedione (Pindione®) | 90% | 5-10 | 24-48 |
| | Fluindione (Préviscan®) | 95% | 30 | 48 |
| dérivés coumariniques | Acénocoumarol (Sintrom®) | 97% | 8-9 | 36-48 |
| | Biscoumacétate d'éthyle (Tromexane®) | 90% | 2,5 | 24-48 |
| | Ticloumarol (Apegmone®) | 95% | 24 | 48-96 |
| | Warfarine (Coumadine®) | 97% | 35-45 | 96-120 |

Tableau 10: pharmacocinétique des AVK.

III - MODE D'ACTION DES AVK

Le cycle de la vitamine K dans les microsomes hépatocytaires fait intervenir une carboxylase, une époxydase-réductase et des quinones-réductases. Les protéines de la coagulation renferment 10 à 13 résidus carboxyglutamates (Gla) à l'extrémité aminoterminal. La vitamine K permet la carboxylation de l'acide glutamique en acide γ carboxyglutamique. Cette transformation est un préalable indispensable à la formation de ponts calciques nécessaires à l'amarrage de ces facteurs aux phospholipides plaquettaires, site catalytique des réactions de coagulation [70]. En l'absence de vitamine K, les protéines synthétisées seront hypo ou acarboxylées et elles ne seront plus fonctionnelles. Elles ont été appelées PIVKA (Hemker1963): Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonists.

Les AVK bloquent le cycle de la vitamine K en agissant sur l'époxyde réductase et en inhibant la quinone réductase responsable de la transformation de la vitamine K époxyde (KO) en vitamine K quinone. Il y a donc accumulation de vitamine K époxyde dans le sang en cas de traitement. L'effet biologique est fonction de l'abaissement des taux de ces protéines plasmatiques sous leur forme fonctionnelles en rapport avec leurs demi vies respectives:

| Facteurs plasmatiques | Demi vies |
|-----------------------|----------------|
| facteur II | 60 heures |
| facteur VII | 4 heures |
| facteur IX | 12 à 24 heures |
| facteur X | 40 heures |
| Protéine C | 6 heures |
| protéine S | 60 heures |

Tableau 11: demi vie des facteurs plasmatiques

Au début du traitement par AVK, la diminution précoce et rapide des taux de protéine C peut donc induire un état d'hypercoagulabilité transitoire justifiant l'association initiale à un traitement héparinique. L'état d'équilibre est généralement atteint en trois ou quatre demi vies soit 4 à 5 jours.

IV -SPECIALITES COMMERCIALISEES EN FRANCE, PRINCIPES ACTIFS, FAMILLES PHARMACOLOGIQUES

| Famille pharmacologique | Dénomination commune internationale | Nom commercial |
|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Coumarinique | acénocoumarol | SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable MINISINTROM 1 mg, comprimé sécable |
| | warfarine | COUMADINE 2 mg comprimé sécable COUMADINE 10 mg comprimé sécable |
| | ticloumarol | APEGMONE 4mg, comprimé sécable |
| Indanedione | fluindione phénindione | PREVISCAN 20 mg, comprimé sécable PINDIONE 50mg, comprimé sécable |

Tableau 12: AVK commercialisés en France.

V- POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Depuis leur découverte, les AVK sont les médicaments les plus utilisés dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques. Compte tenu de la gravité de la pathologie thrombotique, de la longue durée du traitement, et de la gravité de certains accidents hémorragiques, une telle prescription exige des précautions strictes:

Un interrogatoire et un examen clinique attentifs sont indispensables à la recherche de contre-indications. L'interrogatoire analysera plus particulièrement les antécédents hémorragiques (gynécologiques, obstétricaux, chirurgicaux, etc.): il dépistera les risques d'interactions médicamenteuses. Il faut également s'assurer que le comportement psychologique du sujet et son environnement familial permettront un suivi satisfaisant du traitement et des contrôles.

Un bilan d'hémostase écartera une contre-indication biologique: temps de céphaline activé (TCA), temps de Quick (TQ), numération plaquettaire. La détermination du groupe sanguin paraît souhaitable.

1) Choix d'une molécule AVK

Les AVK sont classés selon leur demi-vie plasmatique et leur famille chimique.

1-1- Choix selon la demi vie:

Une distinction importante peut être faite en fonction des propriétés pharmacologiques des différents AVK. On distingue, assez arbitrairement, des antivitamines K à durée de vie courte (demi-vie d'élimination <12 heures) et à demi-vie longue (demi-vie d'élimination >24 heures). Il y a peu d'arguments pour penser qu'un AVK à demi-vie courte sera plus rapidement efficace qu'un AVK à demi-vie longue,

puisque la latence d'action est surtout liée à la demi-vie des facteurs de la coagulation. En revanche, le degré d'inhibition de la synthèse dépend de la concentration d'AVK (et de vitamine K) présent, qui varie en fonction de la posologie et de la pharmacocinétique de chaque AVK.

La posologie d'équilibre est peut être plus rapidement trouvée avec un AVK à demi-vie courte, mais l'équilibre est moins stable. Les AVK à demi-vie courte ont une concentration plasmatique variable avec le nyctémère, ce qui entraîne une variabilité d'action. Ces variations concernent surtout les facteurs de coagulation à demi-vie courte comme le facteur VII mais touchent peu le facteur II, ce qui a probablement peu de conséquence dans les faits sur l'efficacité [71]. On distingue selon la demi-vie:

- courte: bicoumacétate d'éthyle TROMEXANE®: 2.5 heures

- Intermédiaire:- acenocoumarol SINTROM®: 9 heures

 - phénylindanedione PINDIONE®:10 heures

- longue:- fluindione PREVISCAN®:30 heures

 - warfarine COUMADINE®: 40 heures

- Voire très longue phenprocoumone:MARCOUMAR®:160 heures, non utilisé en France.

La réversibilité de l'action, qui inquiète le plus les praticiens en cas de surdosage, dépend en partie de la demi-vie d'élimination du produit utilisé, mais aussi de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K-dépendants, donc de leur demi-vie propre, et aussi de l'importance du surdosage. Cette réversibilité n'est donc que partiellement

dépendante de la demi-vie propre du médicament, l'activité prolongée du produit étant facilement neutralisée par la vitamine K1.

Au total, pour des raisons de simplification du traitement et d'amélioration de la stabilité, les AVK à demi-vie longue type COUMADINE® sont souvent conseillés. Les AVK à demi-vie courte peuvent être préférés chez des patients à risque hémorragique ou à sensibilité très importante.

1-2- Choix selon la famille chimique

L'avantage des indane-diones par rapport aux coumariniques est d'avoir une forte affinité aux protéines plasmatiques, ce qui les rend moins sensibles à certaines interactions médicamenteuses. Leur inconvénient est d'être parfois incriminés dans des accidents immuno-allergiques à traduction hématologique, rénale ou hépatique.

L'avantage des dérivés coumariniques est leur bonne tolérance, même si les interactions médicamenteuses sont un peu plus marquées (urticaire prurit, réversibles à l'arrêt immédiat du traitement). En outre, on dispose de peu d'études internationales sur les indane-diones et les grands essais thérapeutiques ont essentiellement concerné la warfarine.

En France, la fluindione est de loin l'AVK le plus prescrit (77%), devant l'acénocoumarol (16%), la warfarine ne représente que 3 à 5% des prescriptions alors qu'elle est l'antivitamine K le plus utilisé dans les pays anglo-saxons [72].

2) Mode d'administration

Les AVK sont administrés par voie orale.

3) Rythme d'administration

Ces médicaments peuvent être administrés en une ou deux prises (pour des molécules à durée d'action courte) par jour à 12 heures d'intervalle. En cas de prise unique, il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.

4) Choix de la dose

La dose de charge est d'une manière générale déconseillée. Elle est pourtant théoriquement possible et permettrait d'obtenir un effet anticoagulant plus rapide. Mais elle est considérée comme potentiellement dangereuse. L'introduction d'un traitement AVK sans couverture par l'héparine pendant les premiers jours n'est envisageable que dans quelques cas (fibrillation auriculaire stable). En pratique, la dose de charge ne se justifie pas lorsque les AVK sont utilisés en relais d'une héparine car il n'y a alors pas de nécessité de générer rapidement une hypocoagulabilité mais seulement de la poursuivre avec un autre médicament. Il est donc préférable de débiter par une dose moyenne connue et spécifique pour chaque AVK. En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K est strictement individuelle. La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. La dose initiale habituelle figure dans le tableau 13, elle doit être adaptée en fonction des résultats biologiques.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids <50kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose est habituellement plus faible.

La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR. L'ajustement de posologie se fait par palier.

L'arrêt des AVK est habituellement progressivement sur 3 à 4 semaines. L'intérêt théorique d'un arrêt progressif est de limiter un éventuel effet "rebond" d'hypercoagulabilité soupçonné dans certaines études sur des tests biologiques, mais jamais démontré cliniquement. Cet arrêt progressif ne saurait donc être recommandé systématiquement. Le vrai problème est plus probablement de définir à quel moment arrêter les AVK chez un patient donné.

| | |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SINTROM 4 mg, | dose initiale : 4 mg (1 comprimé à 4 mg) ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1 mg ou 1/4 de comprimé à 4 mg) |
| MINISINTROM 1 mg, | dose initiale : 4 mg (4 comprimés à 1 mg ou 1 comprimé à 4 mg) ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1 mg ou 1/4 de comprimé à 4 mg) |
| COUMADINE 2 mg, | dose initiale : 5 mg (1/2 comprimé à 10 mg ou 2 comprimés 1/2 à 2 mg) ajustement : palier de 1 mg (1/2 comprimé à 2 mg). |
| COUMADINE 10 mg, | dose initiale : 5 mg (1/2 comprimé à 10 mg) ajustement : palier de 1 mg (1/2 comprimé à 2 mg) |
| APEGMONE 4 mg, | dose initiale : 4mg (1 comprimé) ajustement : palier de 1mg (soit 1/4 de comprimé). |
| PREVISCAN 20 mg, | dose initiale : 20 mg (1 comprimé) ajustement : palier de 5 mg (soit 1/4 de comprimé). |
| PINDIONE 50 mg, | dose initiale : 25 mg (1/2 comprimé) ajustement : palier de 25 mg (soit 1/2 comprimé). |

Tableau 13: posologie des AVK.[79]

5) Utilisation chez le sujet âgé et très âgé

Les AVK ne sont pas contre-indiqués chez le sujet âgé, d'autant que le risque de thrombose augmente avec l'âge. Cependant, certaines études [59] ont montré une augmentation avec l'âge du risque hémorragique qui serait multiplié par 2. Le traitement doit débuter par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ de la dose. De plus, il existerait chez les sujets de plus de 70 ans, une augmentation de sensibilité aux AVK liée à une réduction de la clairance métabolique [73]. Chez ces patients, il existe souvent plusieurs pathologies lourdes associées, qui expliquent la multiplication des traitements et qui induisent une augmentation du risque hémorragique. Le contexte psychosocial va aussi intervenir dans l'évaluation du risque. Lorsque les fonctions cognitives sont altérées, l'observance peut être aléatoire. En effet, l'adhésion au traitement, la capacité d'éducation et de prise en charge est particulièrement importante avec les AVK: risque de prises multiples ou d'oubli, baisse de la vigilance pour détecter des signes avant-coureurs de saignement, alimentation trop riche ou trop pauvre en vitamine, automédication de type salicylés ou anti-inflammatoires. Avec le vieillissement, les chutes deviennent fréquentes et si le patient a une mobilité réduite, des zones de compression ou des manipulations maladroites peuvent s'observer; l'apparition d'hématomes sera d'autant plus fréquente qu'il existe aussi une fragilité vasculaire et endothéliale. Ces hématomes seront bien sûr aggravés par tout traitement anticoagulant et peuvent prendre des proportions dramatiques. Enfin, l'altération de la fonction rénale est toujours présente et physiologique, par l'altération de la fonction glomérulaire. Elle devra être systématiquement recherchée par le calcul de la clairance de la créatinine, surtout après 75 ans. L'expérience montre que cette fonction est trop souvent surestimée chez les patients très âgés. Ceci conduit, pour éviter tout risque de

surdosage, à la double recommandation d'une zone thérapeutique la plus faible possible et d'une surveillance plus régulière que chez l'adulte [74].

6) Utilisation chez l'enfant [75]

L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. Aujourd'hui encore, et en l'absence de résultats des études internationales en cours, les recommandations concernant l'utilisation des AVK en pédiatrie sont extrapolées des recommandations chez l'adulte [75].

- **COUMADINE®** 2 mg et 10 mg: les posologies chez l'enfant reposent à la fois sur l'expérience pratique et des données issues des études en pédiatrie.
- **SINTROM®/ MINISINTROM®/ PREVISCAN®**: pour ces anticoagulants oraux, les posologies reposent sur l'expérience pratique.
- **PINDIONE®**: aucune donnée sur l'usage pédiatrique de ces anticoagulants n'étant disponible, utiliser une spécialité pour laquelle des données existent.

La dose moyenne d'AVK est administrée per os, pour obtenir un INR cible à l'état d'équilibre entre 2 et 3 pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, et un INR entre 2.5 et 3.5 en cas de valve cardiaque mécanique. La dose doit être calculée en fonction du poids.

En raison du risque hémorragique potentiel, la prescription d'AVK doit être limitée au maximum pendant le premier mois de vie, qui est caractérisé par un statut particulier vis à vis de la vitamine K. Les taux physiologiques des facteurs vitamine K-dépendants peuvent être voisins de ceux d'un adulte traité par AVK. Il est à noter que

les doses d'AVK nécessaires pour obtenir un certain degré d'anticoagulation diffèrent selon l'âge de l'enfant.

Chez l'enfant de plus de 3 ans, la dose par kg de poids corporel est proche de celle de l'adulte. En revanche avant l'âge de 1 an, la dose nécessaire rapportée au poids, est 2 à 4 fois supérieure, pour diminuer progressivement jusqu'à l'âge de 10 ans environ. Les doses moyennes (en mg/kg/jour) à administrer per os pour obtenir un INR entre 2 et 3 sont proposées à titre indicatif dans le tableau suivant:

| Spécialités | < 12 mois | 12 mois-4 ans | 4 ans-15 ans |
|-------------|-----------|---------------|--------------|
| Sintrom® | 0.14 | 0.08 | 0.05 |
| Previscan® | 1.4 | 0.65 à 0.70 | 0.37 |
| Coumadine® | 0.32 | 0.10 à 0.20 | 0.09 |

Tableau 14: Doses moyennes d'AVK en pédiatrie, en mg/kg/jour

Le rythme d'administration (une ou deux fois par jour), la surveillance biologique par l'INR et surtout l'adaptation de la dose au cours du temps sont effectués suivant les mêmes principes que chez l'adulte. Néanmoins, la fréquence de surveillance est plus importante que chez l'adulte et seulement 10 à 22% des enfants peuvent être correctement équilibrés par une surveillance mensuelle, la fréquence moyenne de surveillance chez l'enfant se situerait vers une fois par semaine. Chez le très jeune enfant, il faudra tenir compte de la particularité liée à l'utilisation de ce produit (contrôle des prises, difficultés d'observances).

VI - SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET ADAPTATION POSOLOGIQUE DES AVK

1) Tests

Le test adapté est la mesure du temps de quick exprimé en INR.

Généralement on recourt au temps de Quick (appelé taux de prothrombine). Bien que simple dans sa réalisation, il pose des problèmes de standardisation [76]. Les résultats sont influencés par la nature du réactif (origine humaine ou animale) dont la sensibilité à l'abaissement des facteurs vitamine K dépendants est variable. Par ailleurs, plutôt que de transformer les valeurs en pourcentage sur une courbe d'étalonnage, ce qui entraînerait de nouvelles erreurs, est introduite la notion d'un rapport de temps malade/témoin. Le temps de Quick est alors exprimé en INR (International Normalized Ratio):

$$\text{INR} = [\text{temps du malade} / \text{temps du témoin}]^{\text{ISI}}$$

ISI: indice de sensibilité internationale du réactif

Des études cliniques [77] ont confirmé l'intérêt de ce mode d'expression recommandé par le comité international de thrombose [78] et d'hémostase et par le groupe français d'hémostase. Elles doivent être confirmées par les résultats du contrôle national de qualité car trois inconvénients persistent: la qualité du témoin influence le temps, l'influence de la technique de mesure de temps et l'imprécision dans le calcul du coefficient ISI. La plupart des réactifs sont rendus artificiellement insensibles à l'héparine, ce qui facilite la surveillance biologique du relais héparine-AVK. Il existe des appareils permettant au patient de doser lui-même son INR, comme un patient diabétique sa glycémie. Ces appareils ne sont pas encore commercialisés en France.

Le temps de Quick permet d'explorer les facteurs II, VII, X qui sont déprimés par les antivitamines K. Le facteur IX, lui aussi déprimé par les antivitamines K, n'est pas exploré par le temps de Quick. En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1, sous AVK, il doit être compris entre 2 et 4.5 selon les cas (voir tableau

14). Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique excessif.

Remarque: Autres tests

Le dosage amidolytique du facteur X est plus aisément standardisable et donne des résultats corrélés au temps de Quick. Malheureusement, il n'est pas adapté à la surveillance de l'induction du traitement et ne peut pas, actuellement, être recommandé.

Le temps de céphaline activé est peu sensible à l'abaissement des facteurs vitamine K dépendants avec cependant une variabilité des réactifs. Il garde sa place dans le relais héparine-AVK.

2) Rythme des contrôles biologiques [79]

Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48 +/- 12 heures après la première prise d'antivitamine K pour dépister une hypersensibilité individuelle: un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante selon les cas entre 3 à 6 jours après la première prise. Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de un mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 2 à 4 jours après une modification de dose, les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation tous les 4 à 8 jours. Par contre, toute modification de régime alimentaire toute

modification de traitements associés, s'ils interagissent avec les AVK, nécessitent des contrôles les premières semaines.

3) Recommandations pour l'INR et durée de traitement [79]

Les zones thérapeutiques et durée de traitement conseillées sont précisées dans le tableau ci-après, en fonction des principales situations. Elles sont conformes aux recommandations actuelles françaises et internationales [80.81.82]:

| INDICATIONS | Recommandations INR- durée de traitement |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrillations auriculaires <ul style="list-style-type: none"> - <65 ans avec facteurs de risque (HTA, accident cérébral ischémique, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral), si pas de facteurs de risque, la prescription d'aspirine est recommandée. - 65 à 75 ans - > 75 ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque ▪ Valvulopathies mitrales (rétrécissement mitral) si facteurs : dilatation de l'oreillette et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme. ▪ Prothèses valvulaires <ul style="list-style-type: none"> - prothèses mécaniques en position mitrale - prothèses mécaniques en position aortique avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA) - sans autre facteur de risque - prothèses mécaniques en position tricuspide - prothèses biologiques <p>infarctus du myocarde Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine | <p>cible 2.5; INR 2 à 3; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>cible 3.; INR 3 à 4.5; à vie</p> <p>cible 3.7; INR 3 à 4.5; à vie cible 3.7; INR 3 à 4.5; à vie</p> <p>cible 2.5; INR 2 à 3; à vie cible 2.5; INR 2 à 3; à vie cible 2.5; INR 2 à 3; 3 mois</p> <p>cible 2.5; INR 2 à 3; 1 à 3 mois</p> <p>cible 2.5; INR 2 à 3; à vie</p> |
| <p>Traitement des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire et la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine</p> | <p>cible 2.5; INR 2 à 3; 3 à 6 mois ou plus si persistance du risque thromboembolique</p> |
| <p>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche</p> | <p>cible 2.5; INR 2 à 3 Durée en fonction du risque thromboembolique</p> |
| <p>Prévention des thromboses sur cathéters (à faibles doses)</p> | <p>INR ne doit pas être modifié, pas de contrôle sauf à j 8 pour éliminer une hypersensibilité</p> |

Tableau 15: Indications des AVK et Recommandations pour l'INR.

4) Relais de l'héparinothérapie [83]

L'introduction des AVK en relais d'une héparinothérapie implique une période de chevauchement dont la durée (fonction de la molécule AVK, de la dose et de la sensibilité du patient), de l'ordre de trois à six jours, n'est pas exactement prévisible. Ce

chevauchement nécessite une surveillance biologique accrue. Il semble que l'utilisation d'AVK à demi-vie longue (**COUMADINE®**, **PREVISCAN®**) soit préférable en raison d'une stabilité de l'anticoagulation sur les 24 heures, ce qui permet une monoprise quotidienne du médicament (probable garant d'une meilleure observance et d'une baisse du risque d'erreur).

La dose initiale correspond en règle à un comprimé d'AVK sauf pour la COUMADINE® où la dose initiale est comprise entre 5 et 10 mg. L'augmentation de la dose initiale accélère un peu l'atteinte de l'état d'équilibre. Il vaut mieux éviter les doses de charge qui favorisent les nécroses cutanées.

L'INR effectué avant la mise en route du traitement est répété toutes les 48 heures jusque vers le quatrième – sixième jour. L'héparinothérapie maintenue à dose efficace peut être arrêtée quand l'INR est dans la fourchette thérapeutique deux jours consécutifs.

L'héparine peut augmenter l'INR et une légère réduction peut être observée lorsqu'elle est arrêtée. Le contrôle de l'INR est ensuite répété deux fois par semaine puis espacé si une bonne stabilité est obtenue. Un INR trop bas fait augmenter la dose d'AVK par quart ou demi comprimé, un INR trop élevé fait diminuer la dose dans les mêmes proportions avec dans les deux cas un contrôle quatre à cinq jours après.

5) Organisation générale de la surveillance.

Le patient doit être informé des risques de ces traitements. Il est souhaitable que les informations soient reportées sur un carnet de traitement délivré au patient sur lequel il notera les dates des contrôles et leurs résultats, les modifications de posologie, les modifications des traitements associés. Le patient doit être apte à assurer le suivi

clinique et biologique de son traitement. L'introduction ou l'arrêt de tout médicament associé aux AVK nécessite un contrôle biologique dans les huit jours.

Surveillance d'un malade traité par AVK et devant subir un acte chirurgical

Certains actes peuvent être réalisés sous AVK à la condition que l'INR ne soit pas trop augmenté par rapport au risque hémorragique (tableau 15). Lorsqu'il faut interrompre le traitement AVK, on mettra en route, de façon temporaire, une héparinothérapie. Elle peut être administrée dès que l'INR a atteint une valeur proche de 2. Si l'intervention est urgente, on pourra administrer le KASKADIL® (concentré de facteurs vitamino-K dépendant), l'AVK est arrêté et une prophylaxie par héparine mise en place. L'apport en vitamine K est à éviter car il entraînera lors de la reprise de l'AVK, un état de résistance prolongée.

| Manœuvre envisagée | INR conseillé__ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Gastroskopie Arthroscopie/ biopsie Thorascopie Implantation du pacemaker | ≤ 1.5 |
| Artériographie carotidienne Biopsie ostéo-médullaire, Biopsie musculaire Ponction lombaire | ≤ 2 |
| Ponction sternale, d'ascite Extraction dentaire | ≤ 2.5__ |

Tableau 16: INR conseillé par Loeliger lors de diagnostics invasifs et interventions chirurgicales minimales. [84]

VII- INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1) Accidents thromboemboliques veineux.

Longtemps seule thérapeutique préventive des thromboses veineuses, les AVK s'associent depuis quelques années avec l'héparine pour établir une véritable «stratégie»

thérapeutique. De nombreux essais cliniques ont validé différents protocoles qu'il importe de respecter même si de nombreuses questions restent encore sans réponse [85].

1-1- Prévention des thromboses veineuses en chirurgie à haut risque thrombotique.

C'est vers 1950 que les AVK ont commencé à faire l'objet d'études sur leur capacité à réduire le risque thromboembolique postopératoire. Les résultats étaient imparfaits au prix d'un risque hémorragique important, et ceci d'autant plus que la surveillance biologique n'était pas standardisée. Vers 1970 est apparue une nouvelle stratégie préventive fondée sur le recours à l'héparine standard administrée à dose faible. L'efficacité de la prévention, l'absence ou la discrétion de la surveillance biologique, le faible risque hémorragique concourent à faire abandonner les AVK dans les périodes préopératoires et postopératoires immédiates. L'avènement des héparines de bas poids moléculaire facilite encore les protocoles préventifs: une injection par jour, risque hémorragique réduit, moindre risque de thrombopénie à l'héparine.

- Recommandations en fonction du type de chirurgie:

▪ Chirurgie générale

Il n'existe pas d'études randomisées et la méthodologie des essais publiés reste discutable. Les études de Mathis et Greep [86] reposent sur des contrôles autopsiques: la réduction de la mortalité par embolie pulmonaire est significative au prix d'un petit risque hémorragique. Avec un contrôle par le fibrinogène marqué, Van Vroonhoven [87] montre que les AVK sont moins efficaces que l'héparine à faible dose par voie cutané. Toutefois, si le traitement AVK est débuté avant l'intervention, les résultats sont identiques à ceux de l'héparine standard mais s'accompagnent d'une majoration du

risque hémorragique et du coût de la surveillance qui ne compense qu'incomplètement un surcoût faible ou modéré des héparines.

Plus récemment, a été introduite la notion de traitement préventif par les AVK à faible dose, sans contrôle biologique, ni adaptation de la posologie. En chirurgie abdominale, de faibles doses de warfarine (1 mg/jour) influencent très modérément le temps de Quick et réduisent la fréquence des thromboses veineuses profondes.

▪ Chirurgie gynécologique

Les AVK ne sont efficaces en chirurgie gynécologique que s'ils sont débutés au moins 36 heures avant l'intervention. L'administration préopératoire permet d'obtenir un INR entre 2 et 2.5 pour 37% des patientes et 2 à 4 pour 50%.

En chirurgie gynécologique majeure, l'administration d'1mg/jour de warfarine allonge très modérément le temps de Quick et ne nécessite pas de surveillance biologique. Chez 33 patientes traitées, on observe 3% de phlébites contre 9% dans le groupe placebo [88]. De tels travaux demandent à être confirmés, en effet il est possible que cet effet favorable soit lié à une stimulation de la fibrinolyse [89].

▪ Chirurgie orthopédique

- prothèse de hanche

Dans ce type de chirurgie, les AVK semblent plus efficaces que l'aspirine et l'héparine à faible dose, et aussi efficaces que le dextran. Un INR ≥ 2.7 entraîne un risque hémorragique, celui-ci est surtout important pour les prothèses non cimentées. Le début du traitement doit se situer de 1 à 10 jours avant l'intervention (faible dose: 2 à 3mg de warfarine) pour obtenir un INR voisin de 2. Cependant, les résultats sont

meilleurs pour l'héparine à dose adaptée et les héparines de bas poids moléculaire qui de plus ont le mérite d'une grande facilité d'administration.

- fracture de hanche

Les AVK sont aussi efficaces que le dextran et plus que l'aspirine. Comme pour la prothèse de hanche, le risque hémorragique reste important et nécessite un contrôle particulièrement attentif (INR voisin de 2 à 2.5). Le traitement doit être mis en route le plus tôt possible.

- durée de la prophylaxie postopératoire.

Les essais [90] ont essentiellement étudié la période des 8 à 10 jours postopératoires. Effectivement, il est rare qu'une prévention soit nécessaire pour une longue période, sauf en orthopédie. Généralement, après 8-10 jours, un relais par AVK est proposé afin d'obtenir un INR voisin de 2.5. Pour réduire les risques de thrombopénie grave induite par l'héparine, certains proposent un relais dès le 5^{ème} jour, voire même le 1^{er} jour. L'introduction des HBPM, avec leur facilité d'emploi et leur sécurité (1 seule injection par jour) absence de surveillance biologique, faible risque de thrombopénie à l'héparine et faible risque hémorragique amène certaines équipes à recourir à une prophylaxie à long terme par les HBPM.

Les études portant sur la prévention des accidents thromboemboliques veineux postopératoires sont rares et souvent discutables dans leur méthodologie [90]. Les AVK semblent cependant efficaces, surtout s'ils sont commencés avant l'intervention, ce qui élimine la chirurgie d'urgence. Le risque hémorragique est important et nécessite un suivi biologique coûteux. L'efficacité, la sécurité, l'absence ou la réduction des contrôles biologiques des héparines font de celles-ci les produits les plus utilisés

actuellement, néanmoins celles-ci n'ont pas d'AMM au-delà de 10 jours. Il serait cependant intéressant de confirmer les résultats des faibles doses d'AVK sans surveillance biologique.

1-2- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que de la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

A la phase aiguë de l'accident thromboembolique, les AVK ne sont pas indiquées compte tenu de leur durée d'action et de la nécessité d'obtenir une anticoagulation rapide. Seule l'héparine est justifiée et, pour certaines localisations, les fibrinolytiques et même la chirurgie. Cependant, les thromboses veineuses profondes sont caractérisées par deux principaux risques: à moyen terme, les récurrences et à long terme la maladie veineuse postphlébitique. C'est pour prévenir ces risques à long terme que les AVK peuvent agir et sont prescrites en relais de l'héparinothérapie [91].

Le thrombus veineux s'organise en 10 jours environ. Logiquement, l'héparine devrait être administrée pendant ce temps. En fait, des essais cliniques ont montré que les résultats en terme de récurrence étaient les mêmes en commençant les AVK au 1^{er} jour [92] ou au 5^{ème} jour en relais d'HBPM. Ces traitements plus courts sont moins coûteux, plus faciles à prescrire et à surveiller à domicile. Ils permettent une sortie plus rapide du patient hospitalisé. Le risque de thrombopénie induite par l'héparine est réduit. Enfin, ils entraînent théoriquement un moindre risque hémorragique.

L'intensité du traitement postphlébitique par les AVK doit être suffisamment élevée. Dans plusieurs essais, Hull [93] a montré que l'héparine à faible posologie est moins efficace que les AVK à condition que l'INR soit compris entre 2 et 3. Le traitement par AVK est habituellement prolongé de 3 à 6 mois mais peu d'essais

randomisés répondent vraiment à la question de sa durée optimale. La difficulté des essais réside dans la lourdeur des explorations et la nécessité de prendre en compte les antécédents autant que la localisation de la thrombose. La durée de prévention par les AVK généralement recommandée est de trois mois.

L'importance du type de localisation reste mal connue: les formes proximales et étendues ou compliquées d'embolie pulmonaire sont généralement considérées comme justifiant un traitement d'au moins six mois.

1-3- Prévention des thromboses veineuses à répétition.

Chez les sujets atteints de déficits héréditaires en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, les informations cliniques sur la prévention par les AVK sont encore partielles. Celle-ci est généralement considérée comme efficace [94]. La mise en place de traitement à long terme reste discutée et semble surtout nécessaire chez des patients ayant déjà présenté plusieurs antécédents thrombotiques ou gardant un risque thrombotique élevé. En cas de risque thrombotique particulier (chirurgie, grossesse) l'héparinothérapie est généralement préférée aux AVK et parfois associée à une substitution.

Chez les patients atteints de déficits en cofacteur II de l'héparine ou de déficits en facteurs de contact dont le rôle prothrombogène reste discuté, une prévention à long terme ne s'envisage pas. En revanche, en période à risque thrombotique, une prévention particulièrement bien conduite s'impose.

2) Accidents thrombotiques artériels

2-1- Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est une indication classique et controversée des traitements anticoagulants, héparines et antivitamines K. Afin de proposer un traitement optimal dans sa durée et son intensité, les objectifs de ce traitement et ses justifications doivent être clairement établies [95,96]. Ils varient selon que l'on envisage la phase aiguë (prévention des complications) ou le long terme (prévention des récurrences) [86].

- Prévention de la maladie thromboembolique veineuse

Phlébite et embolie pulmonaire sont des complications fréquentes de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Leur incidence est évaluée entre 20 et 40% du type de détection et alourdit la mortalité immédiate après nécrose. Sans doute favorisée par l'âge et l'insuffisance cardiaque associée, elle justifie un traitement anticoagulant jusqu'à la mobilité complète du sujet. L'héparine standard ou les héparines de bas poids moléculaire sont alors impliquées. Le relais par les anticoagulants oraux est rarement nécessaire. S'il est indiqué, l'INR devra être maintenu entre 2 et 3.

- Prévention des accidents thromboemboliques artériels

Les embolies artérielles systémiques et cérébrales sont également une complication fréquente et grave de l'infarctus du myocarde. Ces phénomènes thromboemboliques surviennent soit dans la phase aiguë, soit secondairement dans les 3 mois suivant l'épisode initial. Les thrombi se forment au niveau du ventricule gauche et peuvent être diagnostiqués grâce à l'échographie. Ils sont le fait des infarctus antérieurs ou étendus.

Les zones dyskinétiques, voire akinétiques étendues vont également favoriser la constitution de thrombi. Les AVK se justifient ici pleinement. L'INR recommandé se situe entre 3 et 4.5. La durée de traitement reste difficile à déterminer avec précision; on suggère de maintenir une couverture anticoagulante d'au moins trois mois. Au-delà de ce terme, la discussion repose sur l'évaluation du rapport risque/bénéfice. La persistance d'une insuffisance cardiaque, d'un anévrisme du ventricule gauche, d'une dyskinésie, d'un trouble du risque plaiderait en faveur de la poursuite du traitement. Ces indications seront modulées en fonction du risque hémorragique individuel.

- prévention de la réocclusion après traitement thrombolytique

Les traitements fibrinolytiques représentent une thérapeutique efficace de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Le risque de réocclusion est majeur dans les deux mois qui suivent la thrombolyse. Le choix du meilleur médicament antithrombotique reste à définir, mais l'héparine est toujours prescrite en premier lieu, en même temps que le traitement fibrinolytique ou immédiatement après lui.

- prévention de la thrombose d'un pontage aorto-coronarien

L'indication d'un traitement anticoagulant est fonction du type de pontage: lorsqu'un greffon est utilisé, l'emploi d'un anticoagulant est recommandé à la phase précoce. Les pontages artériels utilisant l'artère mammaire interne ne justifient pas l'emploi d'anticoagulant [97].

- prévention de la récurrence

Initialement les AVK ont été utilisés dans le but de prévenir la récurrence de l'infarctus du myocarde. On retrouve des thrombi intra-coronariens chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde. La zone thérapeutique reste à définir: l'étude

hollandaise «sixty plus» [98] retrouve un effet bénéfique des AVK pour un INR compris entre 2.7 et 4.5. A long terme, la prévention des récives passe par le contrôle des facteurs de risque vasculaire (tabagisme, contrôle gluco-lipidique) ou l'utilisation de nouvelles thérapeutiques. Les AVK à long terme sont peu à peu abandonnées dans cette indication. De même, la maladie coronarienne et a fortiori la prévention primaire de l'infarctus du myocarde ne justifient pas la mise en œuvre de traitements antivitaminés K.

2-2- Pathologie vasculaire

La pathologie vasculaire, dans sa diversité, représente une des principales étiologies des accidents thromboemboliques artériels et en particulier des accidents vasculaires cérébraux.

- Valvulopathie mitrale

L'incidence des accidents thromboemboliques de la pathologie mitrale se situe entre 5 et 10% sur 10 ans [99]. Ces accidents sont favorisés par la présence d'une fibrillation auriculaire associée. La formation de thrombi serait le fait de la stase sanguine, ce qui justifierait l'emploi d'AVK, plus efficaces que les antiagrégants plaquettaires dans cette indication. L'INR devra être compris entre 3.0 et 4.5. Le prolapsus de la valve mitrale est une entité particulière: fréquent chez le sujet jeune, il est considéré comme bénin et ne se complique qu'exceptionnellement d'accidents thromboemboliques (un accident sur 6000 par an). Les AVK au long cours ne sont pas indiqués en première intention. L'emploi d'antiagrégants plaquettaires, telle l'aspirine, se discute. Les AVK seront réservés aux patients ayant présenté sous aspirine un accident ischémique transitoire (INR = 2 à 3).

- prothèses valvulaires

Le pouvoir thrombogène des prothèses valvulaires dépend d'une part du type de prothèse utilisée, d'autre part de la localisation valvulaire [100]. Il faut donc faire la distinction entre les valves prothétiques mécaniques à ailettes (type Saint-Jude), à bille (type Starr-Edward) ou à disque (type Bjork) très thrombogènes et les valves bioprothétiques. Les valves mécaniques justifient un traitement antivitamine K au long cours (INR entre 3 et 4.5), les bioprothèses sont peu thrombogènes, elles justifient au maximum un traitement anticoagulant dans les trois jours qui suivent leur mise en place.

La localisation de la valve est également importante à considérer, elle se révèle nettement moins thrombogène en position aortique que mitrale. Le risque thromboembolique est favorisé par les antécédents de thrombose, une fibrillation auriculaire associée. Par contre, l'âge du patient, le bas débit cardiaque, une dilatation de l'oreillette gauche ne sont pas des facteurs de risque parfaitement établis. La survenue d'une manifestation thromboembolique au cours du traitement par AVK justifie de modifier cette thérapeutique.

2-3- Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire est fréquente et associée à un risque accru de complications thromboemboliques notamment d'accident vasculaire cérébral. Les fibrillations paroxystiques semblent justifiables d'un traitement anticoagulant; cette notion reste toutefois controversée. Les formes classiques ne justifient pas la prescription d'AVK, sauf pathologie thrombotique associée ,sujet âgé avec pathologie cardiaque [101].

3) Accidents vasculaires cérébraux

Accidents ischémiques transitoires

Les accidents ischémiques transitoires se définissent comme des déficits neurologiques secondaires à un phénomène ischémique et complètement régressif en 21 heures. Les patients ayant présenté cet accident, présentent un risque majeur de présenter un accident vasculaire cérébral. Il faut distinguer les embolies d'origine cardiaque des phénomènes thrombotiques locaux. En cas d'origine cardiaque, les AVK pourraient être employés. Cependant, des essais thérapeutiques [102] solides dans leur méthodologie ont établi l'efficacité de l'aspirine, de la sulfinpyrazone, de la ticlopidine.

4) Artériopathie des membres inférieurs

L'artériopathie des membres inférieurs ne justifie pas la prescription d'AVK. Dans cette indication on considère que le risque hémorragique est plus important que le bénéfice antithrombotique.

Au cours de ces dernières années, des progrès ont été accomplis dans la connaissance des AVK. Les travaux réalisés ont rendu possible une meilleure standardisation de la surveillance biologique, qu'il importe de faire passer dans le domaine pratique pour obtenir une meilleure efficacité et un moindre risque iatrogène. Ils ont également permis de mieux définir les indications:

- prévention primaire et secondaire des thromboses veineuses profondes;
- traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires en relais de l'héparinothérapie initiale;

- prévention des embolies systémiques chez les patients atteints de valvulopathies ou porteurs de prothèses valvulaires intracardiaques, au cours de certains troubles du rythme et, dans certains cas de l'infarctus du myocarde.

VIII - SURDOSAGE

En cas de surdosage, un arrêt dégressif est nécessaire sur plusieurs jours afin d'éviter un «rebond» dont la traduction biologique serait un raccourcissement du temps de Quick. Cette notion n'est pas confirmée par les essais cliniques et reste controversée. Néanmoins, chez certains sujets traités abusivement par AVK au long cours, l'arrêt de la thérapeutique est parfois suivi de la survenue d'accidents thrombotiques. Ce type d'observation corrobore l'hypothèse de l'effet «rebond» et a pu justifier pour certains d'un relais temporaire par héparine ou aspirine.

La première démarche est d'en établir le mécanisme physiopathologique. Une hémorragie peut être consécutive à un surdosage ou à une lésion saignant malgré des valeurs biologiques satisfaisantes pour un traitement bien conduit.

Il est indispensable de s'assurer que l'INR se situe au niveau de la zone thérapeutique. Cependant, dans les séries publiées [76], la relation avec l'abaissement du temps de Quick reste difficile à mettre en évidence et beaucoup d'accidents apparaissent alors que les valeurs se situent dans les zones habituelles de traitements. Ceci pose la question de la sensibilité du temps de Quick. Furie [103] a proposé le dosage antigénique de la prothrombine résiduelle et de la prothrombine acarboxylée. L'intérêt en pratique reste à démontrer. Il faut insister cependant sur la nécessité de respecter une parfaite standardisation du temps de Quick.

Les circonstances pouvant conduire à un surdosage sont multiples:

- Posologie excessive: erreurs de laboratoire, erreurs d'interprétation des tests, mauvaise interprétation de la prescription par le patient.

- Modification de la sensibilité aux AVK: destruction de la flore intestinale, interactions médicamenteuses, atteinte de la fonction de synthèse hépatique et plus rarement de la fonction biliaire(cholestase avec défaut d'absorption digestive de la vitamine K)

- Anomalie associée à la coagulation: anticoagulant circulant spécifique d'un facteur; déficit héréditaire modéré non dépisté par le bilan de départ mais capable de potentialiser le pouvoir hémorragique des AVK.

Si le contrôle biologique au moment de l'hémorragie montre que l'on se trouve dans les zones «d'efficacité thérapeutique», il faut rechercher:

- une lésion susceptible de saigner: ulcère, tumeur, traumatisme
- une anomalie associée de l'hémostase ne retentissant pas sur le temps de Quick:thrombopénie, thrombopathie, allongement du TCA
- le non-respect d'une contre-indication: hypertension non stabilisée, atteinte hépatique, âge élevé.

Le traitement d'un surdosage nécessite une conduite rigoureuse et adaptée en tenant compte de la gravité de l'hémorragie, de l'importance des perturbations biologiques, mais aussi en tenant compte de la spécialité, de l'indication (en particulier en cas de valve mécanique pour lesquelles une correction trop rapide est redoutée) et des caractéristiques propres du malade (âge, risque hémorragique). Si l'anomalie est peu

grave, un arrêt temporaire ou un simple adaptation de posologie suffisent sous surveillance clinique et biologique étroite.

- si l'INR est au-dessus de la zone thérapeutique mais inférieur à 5 et si le patient n'a pas de manifestation hémorragique ou ne nécessite pas une correction rapide de la coagulation avant chirurgie: supprimer la prochaine prise, reprendre le traitement à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu;

- si l'INR est très voisin de l'INR souhaité, réduire directement la dose quotidienne sans suppression de dose;

- en l'absence de facteur de risque hémorragique, supprimer une ou deux prises d'AVK, mesurer l'INR plus fréquemment et reprendre l'AVK à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu;

- si autre risque hémorragique, supprimer une prise et donner de la vitamine K soit 1 à 2.5 mg par voie orale, soit 0.5 à 1 mg en perfusion lente sur une heure.

Si l'accident est grave avec un INR élevé, une correction doit être effectuée: utiliser une dose de 10 mg de vitamine K1 par voie intra-veineuse lente ou un concentré de facteur vitamino-K dépendant (KASKADIL ®), mais ces associations peuvent avoir des risques (stimulation de la coagulation, véritable «surdosage» par injection d'une quantité importante de facteurs). L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures.

Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des AVK. Si le traitement par AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.

IX - RESISTANCE AUX AVK

Ce terme de résistance s'applique aux patients pour lesquels des posologies doubles ou triples des valeurs habituelles n'entraînent que peu ou pas d'allongement du temps de Quick après plusieurs jours de traitement. Cette résistance peut exister d'emblée et paraître primitive ou secondaire après une période plus ou moins longue d'efficacité. Elle est dite sélective, touchant quelques AVK, ou généralisée quand tous les AVK paraissent impliqués. Elle est relative ou absolue selon le degré d'hypocoagulation obtenu quelle que soit la dose utilisée. Il importe d'écarter des causes simples:

- non suivi du traitement; une question est de savoir si le patient prend correctement son traitement aux doses indiquées [104]. Le problème ici relève de l'éducation des patients
- interférences médicamenteuses réduisant la sensibilité aux AVK et en particulier les somnifères, il peut s'agir de l'injection intraveineuse récente d'une grande quantité de vitamine K par exemple après un surdosage, la résistance peut alors persister 10 jours;
- erreur de laboratoire de moins en moins probable compte tenu des contrôles de qualité obligatoire et de l'automatisation.

Plus récemment on a mis en évidence le rôle de l'alimentation qui, lorsqu'elle apporte beaucoup de vitamine K, s'oppose à l'action des AVK. Ceci en particulier pour les régimes riches en végétaux notamment les épinards, le chou, les brocolis; il existe d'éventuels cas de résistances familiales due à une affinité trop basse aux AVK de type autosomique dominant rendant les patients insensibles à toutes les molécules AVK.

Si ces éléments cliniques ne sont pas retrouvés, on peut augmenter la posologie sous surveillance rigoureuse. Le changement de molécule est rarement utile, bien qu'il

semble que ce soit avec la COUMADINE® que l'on observe le moins de résistance [105]. Sur le plan pratique, il faut établir l'historique du traitement, s'assurer du respect de la posologie et de la qualité du contrôle biologique.

Si aucun mécanisme apparent n'est retrouvé, on pourra augmenter les posologies jusqu'à 3 comprimés par jour (sauf pour la warfarine dont la dose peut être augmentée au-delà de cette limite) par paliers successifs, le risque iatrogène est très faible sous bonne surveillance biologique. Il est parfois utile d'apprécier le taux d'antivitamine K circulant qui, s'il reste bas peut témoigner d'un trouble de l'absorption. Il est généralement inutile de changer la molécule. Une fois éliminées les interférences médicamenteuses, une réponse témoigne d'une résistance familiale primaire [106].

X - GROSSESSE, ALLAITEMENT, CONTRACEPTION.

1) Grossesse.

Les risques liés à la prise d'AVK pendant la grossesse concernent essentiellement l'embryon et le fœtus, les complications maternelles étant très rares [107]. Le passage de la barrière placentaire par les AVK (contrairement à l'héparine) est susceptible d'entraîner un effet tératogène et un risque hémorragique.

Pour le risque tératogène, diverses embryopathies ont été attribuées aux AVK, essentiellement lorsqu'ils sont administrés entre la sixième et la douzième semaine de grossesse: malformations graves associant à des degrés divers une hypoplasie nasale, des épiphyses ponctuées, un syndrome d'asplénie, des anomalies du système nerveux central, microcéphalie, hydrocéphalie et atrophie optique. Il est toujours difficile d'apprécier la fréquence de ces complications, les chiffres les plus pessimistes font état de près de 30% de cas d'embryopathies. Les études ultérieures ont conduit à minimiser

ce risque, estimé inférieur à 5% [108]. En fait, il semble que les AVK n'aient pas d'action délétère pendant les six premières semaines de grossesse, le risque tératogène étant maximum pendant les 6 semaines suivantes. Le risque hémorragique fœtal au troisième trimestre est lié à une hypocoagulabilité excessive responsable d'anomalies cérébrales, très rares, et de mort fœtales *in utero*.

Les pratiques habituelles consistent donc à éviter le traitement AVK pendant le premier et troisième trimestre de grossesse.[107,108].

2) Allaitement

Les mentions légales des AVK en France considèrent que l'allaitement est une contre-indication aux AVK. Pourtant, il a été démontré que la warfarine, l'hydroxycoumarine et l'acenocoumarine n'étaient pas éliminées sous forme active dans le lait, et aucune modification des paramètres de l'hémostase n'a été observée chez le nourrisson allaité par une mère sous warfarine [109]. Les opinions sont divergentes à ce sujet. Cette notion est importante pour prendre une décision propre à chaque cas. Une alternative possible, suggérée dans certains pays voisins pour les femmes pendant un traitement sous acenocoumarol, consiste à administrer au nourrisson 1 à 2 mg per os/semaine de vitamine K 1 à titre préventif.

3) Contraception.

Les contraceptifs oraux ne constituent pas une contre-indication. Compte tenu de l'action tératogène des AVK, il est indispensable d'assurer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer chez qui un traitement par AVK est prescrit, y compris lorsqu'elle a des antécédents de maladie thromboembolique. En dehors d'une éventuelle action antagoniste des oestroprogestatifs sur l'activité anticoagulante des

AVK, l'utilisation des AVK ne paraît pas poser de problème particulier. Lors de traitement hormonal substitutif, l'effet de l'œstrogène sur le sensibilité aux AVK serait différente en fonction de la voie d'administration de l'œstrogène [110].

XI - CONTRE – INDICATIONS

Il faut distinguer les contre-indications absolues , faisant courir un risque élevé d'accidents (surtout hémorragiques) et les contre-indications relatives qui nécessitent de peser entre le risque thrombotique et le risque hémorragique et d'accroître la vigilance clinique et biologique.

1) Contre-indications absolues.

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés des coumariniques ou de l'indanedione ou à l'un des excipients.
- Pour PINDIONE®, PREVISCAN®: en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé.
- Hypertension artérielle sévère non contrôlée : pression diastolique supérieure à 110mmHg et pression systolique supérieure à 170 mmHg.
- Neurochirurgie, traumatisme crânien récent sauf si scanner normal ou simple image hypodense cicatricielle.
- Accident vasculaire cérébral hémorragique.
- Accident vasculaire cérébral thromboembolique récent, moins d'une semaine.
- Trouble acquis grave de la synthèse hépatique.

- Premier et troisième trimestre de grossesse.
- Syndrome hémorragique: ulcère gastroduodenal récent ou évolutif, varices oesophagiennes.
- En cas d'association avec: l'aspirine à forte dose, le miconazole par voie générale ou en gel buccal, la phénylbutazone par voie générale, le millepertuis.

2) Contre-indications relatives.

- Intervention chirurgicale récente.
- Sujets âgés.
- Pathologie biliaire.
- Infection intestinale avec destruction de la flore intestinale.
- Insuffisance rénale et hépatique modérée.
- En cas d'association avec: l'aspirine à dose antalgique et antipyrétique par voie générale, les AINS par voie générale, le diflunisal, le chloramphénicol, le fluoro-uracile (uniquement pour la COUMADINE® 10mg et 2 mg).

XII - MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI,

1) Mises en garde

Avant de décider de l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.

Le patient doit être vigilant sur les médicaments associés, qui peuvent perturber l'équilibre du traitement (cf. interactions).

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement. La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé.

En cas de saignement, il faut rechercher un surdosage par la pratique d'un INR. En l'absence de surdosage, l'origine du saignement sera recherchée et si possible traitée. De plus, une adaptation thérapeutique transitoire sera discutée en fonction de l'indication et de la situation.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra-rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

En raison du temps de latence de plusieurs jours, les antivitamines K ne constituent pas un traitement d'urgence et la présence de lactose dans ces médicaments, les contre-indique en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

2) Précautions d'emploi

▪ Chez le **sujet âgé** et très âgé, la décision d'un traitement et son suivi doivent prendre en compte les risques particuliers liés au terrain:

- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques,
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute,
- altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.

▪ En cas d'**insuffisance rénale chronique** sévère, ce médicament est généralement déconseillé. Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

▪ La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas d'**insuffisance hépatique**, d'hypoprotidémie, au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisodes infection infectieux aigu.

▪ En cas de **chirurgie** ou d'**actes médicaux invasifs** dont extraction dentaire, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié au en particulier au type de chirurgie.

▪ Dans le cas d'une situation d'urgence nécessitant un **geste opératoire très rapide**, on utilisera un concentré de facteur vitamino-K dépendant (KASKADIL®);

certains cas à risque thrombotique élevé, par exemple en cas d'accident thrombotique datant de moins d'un mois: arrêt de l'AVK en surveillant l'INR et héparinothérapie IV ou SC dès que l'INR est inférieur à 2. l'intervention pourra être réalisée après interruption de l'héparine. L'héparine intra-veineuse est reprise très rapidement après le geste chirurgical et poursuivie jusqu'à l'obtention sous AVK d'un INR supérieur à 2.

- En cas de déficit congénital connu en protéine S ou C l'administration d'antivitamine K doit toujours se faire sous couvert d'une héparinothérapie et, dans le cas de déficits importants en protéine C (< 20%), de la perfusion de concentré de protéine C.

- L'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont: les tomates, les brocolis, la laitue, les épinards, les choux, les choux-fleurs, les choux de Bruxelles. Un régime alimentaire normal apporte 300 à 500 µg par jour de vitamine K, ce qui est largement au-dessus des besoins minimum. La consommation accrue des légumes frais au printemps et en été explique probablement en partie les variations saisonnières de l'anticoagulation, les INR étant plus bas à ces époques de l'année.

XIII - EFFETS SECONDAIRES.

1) Complications hémorragiques.

Elles représentent la complication la plus fréquente et la plus grave du traitement par AVK. Une étude rétrospective récente [111] de 560 patients montre une incidence de 2.7% de décès par hémorragie par année de traitement. On observe que toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège, que ce soit au niveau du système nerveux central, du tronc ou des membres: organes pleins, espaces virtuels et

articulations peuvent être concernés. Trois éléments, en partie liés, semblent intervenir dans leur fréquence comme dans leur gravité: la pathologie justifiant le traitement par AVK, l'intensité du traitement et sa durée.

1-1- fréquence des accidents.

L'analyse effectuée par Levine pour la conférence de consensus en 1989 [112] donne une excellente analyse de la fréquence des accidents hémorragiques en fonction des pathologies traitées. Ces risques varient considérablement d'un essai à l'autre.

La relation risque hémorragique/intensité du traitement reste difficile à démontrer et beaucoup d'accidents apparaissent alors que les valeurs de test se situent dans les zones habituelles de traitement. Certaines études [113] semblent néanmoins démontrer que le risque hémorragique s'accroît avec l'intensité du traitement. Il semble possible de prévenir efficacement la récurrence des thromboses veineuses profondes avec des posologies faibles (INR à 2) et un risque hémorragique moindre. Pour des posologies supérieures (INR à 4), on augmente la fréquence des hémorragies sans améliorer l'efficacité antithrombotique.

Les traitements les plus intensifs et les plus longs sont ceux effectués lors de prothèses valvulaires. Dans le cadre de protocoles rigoureux, la fréquence des hémorragies paraît modérée: 1.8 à 6 % patients-année pour les accidents graves et 0.2 à 0.8% pour les accidents fatals. Le risque augmente si l'on associe de l'aspirine mais pas avec le dipyridamole [102]. Les résultats observés au cours des prothèses valvulaires et après ischémie myocardique sont en faveur d'une corrélation entre l'intensité du traitement et le risque hémorragique.

Dans l'analyse de Forfar [114] effectuée sur 7 ans avec un équilibre de l'INR de 1.8 à 2.6, les valeurs biologiques étaient toujours anormalement allongées lors des hémorragies graves alors que, sauf dans un cas, elles se situaient dans les zones thérapeutiques chez les 27 patients présentant une hémorragie modérée. Levine [115] rapporte 7 études effectuées en chirurgie de la hanche et comparant les AVK à l'absence de prévention médicamenteuse. Les hémorragies rapportées touchent de 0 à 47% des patients et l'incidence s'élève jusqu'à 1% pour les formes graves.

Les accidents surviennent surtout le premier mois de traitement et la fréquence est très faible après douze mois. Cinq facteurs de risque semblent pouvoir être individualisés:

- âge supérieur à 65 ans
- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux
- pathologie associée: infarctus du myocarde récent, insuffisance rénale anémie sévère
- fibrillation auriculaire
- antécédents d'hémorragie gastro-intestinale.

1-2- Localisation des complications hémorragiques.

Elles ont fait l'objet de peu de descriptions globales récentes et il est important de séparer les hémorragies apparaissant dans le foyer opératoire proprement dit et les autres.

a) Accidents mineurs.

Bien que généralement bénins, ils constituent des signes d'alarme à ne pas négliger: les ecchymoses, les épitaxis, tout saignement anormalement prolongé doivent être reconnus par le patient qui demandera alors un avis médical. Un excès de prudence est ici préférable à un laxisme dangereux.

b) Hématomes des parties molles

Leur gravité varie en fonction de leur localisation:

- membres

Ils sont surtout liés aux traumatismes et moins d'une fois sur deux à un problème de surdosage. Ils peuvent entraîner des compressions nerveuses: brachial, médian, sciatique... cliniquement, ils peuvent simuler une phlébite. L'ultrasonographie permet d'en préciser l'étendue et de guider le geste thérapeutique ou chirurgical.

- Gaine du psoas

Cette localisation est liée à des surdosages (60% des cas) [85]. Sa sévérité tient à la compression du nerf crural. La localisation de la douleur, l'attitude en psoïtis évoque le diagnostic. Les symptômes neurologiques sont parfois masqués pendant 1 à 2 jours par l'intensité de la douleur: la paralysie quadricipitale réduit généralement la force de la flexion de la jambe mais peut aboutir à une paralysie flasque. Il se peut qu'une masse de la fosse iliaque objective l'hématome. Généralement, il faut avoir recours à l'échotomographie qui permet d'évaluer l'importance de la loge hématique. Elle permet également d'écartier certains diagnostics différentiels: hématome rétropéritonéal, phlébite iliaque, colique néphrétique, hernie inguinale étranglée, embolie artérielle...

bien que discutée, l'intervention en urgence améliore généralement la récupération nerveuse.

- Gaine des droits de l'abdomen

Ils sont liés à la rupture d'un vaisseau épigastrique après un effort (toux, lever) mais généralement dans le cadre d'un surdosage. Ils peuvent prendre un aspect clinique pseudo-chirurgical. Le diagnostic par palpation n'est pas toujours simple et peut nécessiter d'autres explorations: radiographie d'abdomen sans préparation, échotomographie. Le traitement chirurgical n'est proposé que lors d'hématomes importants.

- Hématomes rétropéritonéaux

C'est un accident grave par le choc qu'il peut entraîner. La relation avec un surdosage est loin d'être prouvée [116]. Cliniquement, les signes évoqués sont des douleurs et un météorisme associés à une masse abdominale. Parfois s'ajoute un tableau pseudo-chirurgical ou une atteinte des nerfs. Des signes d'anémie sont fréquents avec rarement un collapsus. L'échotomographie assure généralement le diagnostic. Le traitement chirurgical est discuté et l'évacuation de l'hématome comme l'hémostase du vaisseau responsable sont difficiles.

c) Complications hémorragiques digestives.

- Hémorragies digestives extériorisées

Après les hématomes, c'est la complication la plus fréquente [117]. Elle représente 28% des patients traités par AVK. Le plus souvent, l'hémorragie est associée à une lésion organique qu'il importe de mettre en évidence : ulcère, gastrite, cancers,

hernie hiatale. Une telle complication associée à une lésion organique peut contre-indiquer la poursuite du traitement.

- Hématomes intramuraux de l'intestin

Relativement fréquente, cette complication passerait souvent inaperçue. Elle semble généralement associée à un surdosage. Les hématomes se localisent surtout à l'iléon. Ils se résorbent souvent spontanément et évoluent rarement vers la nécrose.

Ils peuvent s'accompagner d'hématomes du mésentère parfois très importants ou d'hémopéritoine. Le syndrome occlusif apparaît plus tardivement.

- Hémorragies hépatiques, spléniques ou pancréatiques

Elles sont rares et entraînent un hémopéritoine. L'origine traumatique est rarement prouvée mais les surdosages sont fréquents.

d) Complications neurologiques.

Bien que rares (5 à 10%), elles dominent par leur gravité [118].

- Hématomes sous-duraux: anatomiquement, les hématomes sont de type subaigu ou chronique.

- Hématomes intracérébraux: le surdosage est moins souvent mis en cause que l'association à une hypertension artérielle et, plus rarement, à une lésion vasculaire où domine l'athérome.

- Hémorragies spinales: si les éléments favorisants sont identiques à ceux décrits pour les formes intra-cérébrales, le surdosage semble très fréquent dans cet accident rare. Toux et effort pourraient également les favoriser.

e) Atteintes rénales

- Hématurie: C'est une des complications les plus fréquentes. Le surdosage semble plus fréquent que les lésions organiques associées qu'il faut cependant rechercher systématiquement. C'est souvent le premier signe annonciateur d'autres complications hémorragiques.

- Hématomes rénaux: Accidents rares, ils peuvent correspondre à des hématomes périrénaux ou intrarénaux à partir des voies excrétrices pyélocalicielles. La mise en évidence d'un surdosage est inconstante.

f) Saignements gynécologiques.

- Ménométrorragies: accidents rares, ils semblent exceptionnellement correspondre à un surdosage mais plus souvent à une lésion organique de l'utérus.

g) Nécroses hémorragiques des surrénales.

Exceptionnelles, elles sont particulièrement graves. Elles apparaissent plus souvent chez l'homme et contrairement aux autres accidents, dès le début du traitement (7ème au 20ème jour). Cliniquement, elles peuvent entraîner une mort brutale par collapsus cardiovasculaire. Ce tableau peut être précédé de signes peu évocateurs : troubles digestifs, douleurs abdominales, hyperthermie, parfois troubles neuropsychiques.

Les perturbations de l'ionogramme font évoquer le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë. Les dosages hormonaux retrouvent un effondrement des 17-hydroxystéroïdes et de la cortisolémie.

h) Hémorragies pleuropéricardiques.

Elles sont rares et souvent sont associées à des lésions organiques.

- Hémothorax: il doit être distingué des conséquences d'une embolie pulmonaire à localisation corticale.
- Hémopéricardes: graves cliniquement, il faut les distinguer des complications d'un infarctus du myocarde.

i) Hémorragies de la sphère ORL.

- Epistaxis: parfois dues à un surdosage, elles peuvent révéler des lésions vasculaires banales nécessitant un traitement adapté.
- Hématomes compressifs: exceptionnels, ils sont dangereux par leur localisation: cou, base de la langue. Ils sont souvent liés à un surdosage mais associés à un traumatisme ou un effort (toux...)

2) Accidents non hémorragiques.

2-1) nécroses cutanées

Leur fréquence est difficile à apprécier, néanmoins elles sont plus fréquentes chez la femme. Elles apparaissent être le 3ème et le 6ème jour de traitement et dans certains cas, l'anticoagulation n'a pas encore atteint le taux thérapeutique. Les nécroses atteignent surtout la poitrine ou la partie haute du tronc et sont généralement multiples.

Le mécanisme reste discuté, cependant l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité [119] semble abandonnée au profit de l'hypothèse d'un déséquilibre activateur-inhibiteur de la coagulation. En effet, dans les zones nécrosées, on trouve de

nombreux microthrombi-capillaires. Les AVK pourraient favoriser la survenue de ces microthrombi en diminuant le taux de protéine C alors que les autres facteurs coagulants dont la demi vie est plus longue (facteur II 50 à 120h) restent encore dans la zone normale. On sait par ailleurs que la protéine C agit après fixation de la thrombine sur la thrombomoduline présente essentiellement dans les capillaires, pour inhiber le Va et le VIIIa.

Il est évident que les individus préalablement déficitaires en protéine C présenteront un abaissement encore plus important de ce facteur, ce qui les expose plus particulièrement à ce type d'accident. Cet accident a aussi été décrit chez les sujets déficitaires en anti-thrombine III ou présentant un lupus érythémateux disséminé. Cependant, cette hypothèse n'explique pas pourquoi certaines nécroses apparaissent en cours de traitement et non pas lors de l'induction. A l'inverse, certains patients qui avaient présenté une nécrose cutanée lors de la mise en route d'un AVK ont pu bénéficier ultérieurement de la reprise du traitement sans récurrence cutanée [120].

La prévention repose sur le refus des doses de charge au début du traitement et la réalisation systématique de l'induction du traitement AVK sous couvert d'héparine. Lors des nécroses constituées, le traitement recommandé est l'arrêt des AVK associé à une héparinothérapie. Il est possible que l'injection de concentrés de protéine C puisse être utile.

2-2) accidents de l'indanedione

Certains effets secondaires sont propres aux dérivés de l'indanedione. Ces effets non dose-dépendants sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. Les dérivés de l'indanedione peuvent induire chez certains patients des

états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes:

- œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire,
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie)
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique
- augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique
- dyspnée rare
- vascularite cutanée très purpurique rare, stomatite
- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse
- fièvre, hyperéosinophilie isolée

L'arrêt du traitement s'impose, il est en règle suivi d'une guérison sans séquelles. Il est contre-indiqué de réadministrer un dérivé de l'indanedione (réaction croisée).

2-3) autres accidents non hémorragiques

avec tous les AVK

- diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée
- arthralgies isolées

- alopecie rare

avec les coumariniques, des effets immuno-allergiques ont été décrits:

- éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt immédiat du traitement,

- vascularite rare

- atteinte hépatique très rare.

XIV - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES

D'INTERACTIONS [79]

Les interactions médicamenteuses sont une des causes principales de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK , mais il est impossible pour le praticien de se souvenir de toutes les interactions déconseillées entre médicaments et AVK. La règle de base est qu'une modification du niveau d'anticoagulation est possible :

- lors de toute introduction d'un nouveau médicament
- lors de la modification de posologie d'un médicament
- à l'arrêt d'un médicament associé aux AVK.

Il est alors impératif d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR de façon à ajuster la dose. Il faut également se souvenir que ces interactions sont variables d'un individu à l'autre (facteurs génétiques, état clinique, alimentation) et donc qu'un même médicament aura des effets différents sur l'INR de chaque patient. Les mécanismes d'interactions entre médicaments et AVK sont complexes et variés: Certains médicaments potentialisateurs augmentent l'effet des AVK. Les plus dangereux sont

ceux qui modifient la liaison de l'AVK avec les protéines plasmatiques (miconazole par exemple). Ils sont en général contre-indiqués en raison du risque hémorragique immédiat. D'autres sont inhibiteurs, il faudra alors des doses plus grandes d'AVK pour atteindre le niveau d'anticoagulation désiré.

Certains considèrent qu'il y a interférence pharmacologique avec le traitement anticoagulant oral lorsque, en l'absence de cause évidente de variation, la prise de médicament ou son interruption entraîne une élévation de l'INR au-dessus de 5, ou bien lorsque le médicament induit une modification des doses d'anticoagulation prescrites supérieure à 20%, chez un patient compliant correctement équilibré, c'est-à-dire dont les valeurs d'INR sont situées dans les zones thérapeutiques, cela à trois dosages successifs. Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

1) Associations contre-indiquées.

L'association de ces médicaments aux AVK entraîne une augmentation du risque hémorragique.

- Acide acétylsalicylique à forte dose (≥ 3 g par jour), voie générale: inhibition de l'agrégation plaquettaire et, à forte dose, déplacement de l'anticoagulant oral de ses liaisons aux protéines plasmatiques.
- Miconazole, voie générale et gel buccal: Hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves. Mécanisme invoqué: augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme des AVK.
- Phénylbutazone, voie générale: augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques et action sur l'agrégation plaquettaire conjuguée à l'agression de la muqueuse gastro-duodénale.

2) Associations déconseillées.

L'association à ces médicaments conduit à une augmentation du risque hémorragique. Elle nécessite une surveillance clinique et biologique (INR) étroite et une adaptation posologique de l'AVK jusqu'à quelques jours après l'arrêt du médicament.

- Acide acétylsalicylique ($\leq 3g$ par jour), voie générale: par inhibition de l'agrégation plaquettaire.

- AINS, voie générale: avec également agression de la muqueuse gastro-duodénale. Ceci conduit, théoriquement, à contre-indiquer les AINS chez un patient sous AVK. Néanmoins, il est parfois difficile de se passer de tels produits (rhumatismes inflammatoires sévères, douleurs rebelles). La Fédération des cliniques d'anticoagulant italienne propose pour cette raison d'utiliser l'ibuprofène à toxicité gastrique faible ().

- Diflunisal: déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques. Utiliser d'autres antalgiques notamment paracétamol.

- 5 fluoro-uracile (uniquement avec COUMADINE® 2mg et 10mg);

3) Associations nécessitant des précautions d'emploi.

Contrôle plus fréquent de l'INR, adaptation de la posologie de l'AVK pendant le traitement et quelques jours après son arrêt.

■ Augmentation de l'effet de l'AVK

- Allopurinol, Amiodarone pour SINTROM® et COUMADINE ®

- Androgènes, voie orale: modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation et inhibition compétitive au niveau des liaisons aux protéines

- Antiagrégants plaquettaires: plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlodipine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide, l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine, aux hirudines, aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques
- Corticoïdes par voie générale: impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'AVK et sur celui des facteurs de la coagulation, risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.
- Hormones thyroïdiennes: par augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombinique. Un contrôle particulier n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement substitutif stable.
- Antidépresseurs sérotoninergiques purs: citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
- Benzbromarone, Cisapride, Cytotoxiques par voie générale.
- Disulfirame uniquement avec **COUMADINE®** 10mg et 2mg
- Fibrates, inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine)
- Fluconazole, itraconazole: par diminution du métabolisme hépatique de l'AVK.
- Héparines (voie parentérale): potentialisation de l'action anticoagulante.

- Nitro-imidazolés; sulfaméthoxazole; ritonavir; propafénone; viloxazine, Orlistat; raloxifène; tamoxifène; tibolone

- Vitamine E \geq 500mg/j: déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques.

■ Diminution de l'effet de l'AVK

- Carbamazépine:(inducteur enzymatique)

- Cholestyramine, sulcrafate: par diminution de l'absorption intestinale de l'AVK, prendre la cholestyramine à distance de l'AVK (plus de 2 heures si possible).

- Phénytoïne: diminution ou augmentation (plus rare) de l'effet anticoagulant par induction enzymatique ou déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques.

4) Associations à prendre en compte.

- Alcool:variations possibles de l'effet anticoagulant, on a une augmentation de l'effet de l'AVK en cas d'intoxication aiguë ou une diminution en cas d'alcoolisme chronique.

- Thrombolytiques: augmentation du risque hémorragique.

5) Problème particulier des antibiotiques.

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Ceux-ci modifient la flore intestinale, source physiologique de vitamines K. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque hémorragique. Dans ces circonstances, il apparaît donc difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du

déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

**TROISIEME PARTIE: PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS:
SITUATION ACTUELLE ET PERSPECTIVES**

Voici plus d'un demi-siècle que les héparines et les AVK sont utilisés dans la prévention des accidents thrombotiques. Leur maniement facile en apparence reste encore délicat compte-tenu du risque hémorragique, des nombreuses interactions médicamenteuses et des variations inter-individuelles liées, notamment, au régime alimentaire et à la compliance du patient.

La tendance plus récente de recommander une hypocoagulation plus modérée et l'utilisation de l'INR plus largement admise, permet un meilleur contrôle biologique et évitent les répétitions fréquentes d'examens et de consultations spécialisées. Les AVK restent le médicament qui donne le plus d'accidents iatrogènes avec un facteur de risque de décès non négligeable comme nous l'avons déjà vu. Ce risque est corrélé à l'augmentation de l'INR (allongement du temps de Quick), à l'existence d'antécédents hémorragiques (accident vasculaire cérébral, hémorragie digestive) et d'autres facteurs de morbidité (HTA, insuffisance rénale, alcoolisme). Le problème du traitement anticoagulant oral durant la grossesse des femmes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque est encore non résolu et l'héparine sous-cutanée est de plus en plus souvent préférée aux AVK qui comportent un risque tératogène.

Au total, une adaptation du traitement anticoagulant au cas par cas et le respect des indications associées à l'éducation du patient permettraient un meilleur rapport bénéfice/risque. De plus, les conseils transmis par le pharmacien d'officine, la mise en place des Cliniques d'Anticoagulants(CAC), le développement des «home-tests» autorisant une surveillance individuelle au domicile ou au cabinet du médecin pourraient modifier sensiblement le comportement des patients et améliorer les résultats d'un tel traitement.

A - PRISE EN CHARGE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE D'UN PATIENT SOUS ANTICOAGULANT.

I - MODALITES DE PRESCRIPTION DES AVK ET CONNAISSANCES DES PATIENTS SUR LEUR TRAITEMENT: Enquêtes [120]

Enquête réalisée dans des pharmacies d'officine auprès de malades traités par antivitamines K par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Une enquête dont l'objectif était l'appréciation des connaissances des patients sur leur traitement a été réalisée dans 256 pharmacies d'officine tirées au sort (stratification par département) en France métropolitaine. A partir du mois de juillet 2000, chaque pharmacien devait, devant une ordonnance comportant un AVK, proposer au patient de participer à l'étude en remplissant un questionnaire. Il était prévu d'inclure jusqu'à cinq malades par pharmacie.

195 pharmacies ont participé à l'étude et 751 questionnaires ont été analysés. La population étudiée présente les caractéristiques suivantes :

- 458 hommes (61%), 291 femmes (39%)
- âge moyen : 67,3 ans (extrêmes : 23 – 99); 53% avaient plus de 70 ans.

Le plus souvent, il s'agit d'un traitement au long cours. Un tiers des patients a un schéma posologique compliqué (posologies variables selon les jours). La moitié d'entre eux a une co-prescription nécessitant de respecter des précautions d'emploi, il faut noter que le nombre moyen de médicaments associés est de 4,37 (extrême 0 -15).

Les principaux résultats font apparaître que:

- 98% des sujets connaissent la nécessité d'une surveillance biologique régulière,
- la notice présente dans la boîte a été lue par 76% des sujets,
- seulement 45,5% des malades portent une carte mentionnant le traitement par AVK,
- si 68% connaissent les risques d'un surdosage en AVK et 56,7% ceux d'un traitement insuffisant, seulement 52,5% connaissent les risques dus à la fois à un surdosage et à un traitement insuffisant
- les signes du surdosage ne sont pas très bien connus: 41,5 % savent qu'ils peuvent avoir des hématomes, 37,7% qu'ils peuvent saigner du nez, 31,3% qu'ils peuvent saigner des gencives, 18,9% qu'ils peuvent avoir du sang dans les urines et seulement 6,7% ont donné toutes les bonnes réponses.
- 41 % seulement savent qu'il faut signaler le traitement à la fois au médecin, au dentiste, au pharmacien, 61% au biologiste et au kinésithérapeute.
- 84% savent quel antalgique ils peuvent prendre en cas de douleur.
- 55% savent qu'ils ne doivent pas manger de chou de façon excessive, mais les autres interactions avec les aliments sont mal connues.

D'après ces résultats, il ressort que les patients sous AVK sont sous-informés sur le suivi de leur traitement.

Pour corroborer cette enquête, nous avons pratiqué une enquête similaire.

Enquête similaire à la pharmacie SIMOES à Argenteuil (Val d'Oise) pendant 8 mois (décembre 2001 à juin 2002) sur 10 patients sous AVK (PREVISCAN® et SINTROM®)

70% d'hommes; 30% de femmes, âge moyen 56ans (extrême 47-72ans) en traitement au long cours.

- 100% des sujets connaissent la nécessité de la surveillance biologique,
- la notice a été lue par 80% des sujets,
- 30% portent la carte ou un document mentionnant un traitement par AVK,
- 80% connaissent les risques d'un surdosage par AVK et 40% les risques liés à un traitement insuffisant,
- les signes de surdosage sont assez bien connus: 70% savent qu'ils peuvent avoir des hématomes, 50% savent qu'ils peuvent saigner du nez et des gencives, 30% qu'ils peuvent avoir du sang dans les urines, par contre uniquement 10% des sujets ont toutes les bonnes réponses,
- 80% savent qu'il faut signaler le traitement aux professionnels de santé,
- 100% savent quel antalgique prendre en cas de douleur,
- 100% savent qu'ils ne doivent pas manger de chou ou des aliments contenant de la vitamine K de façon excessive.

D'après ces résultats, même sur un petit échantillon (10 patients), on peut encore constater un danger potentiel dû à une sous information des malades qui ne perçoivent pas toujours les signes avant-coureurs d'une hémorragie mais on note tout de même une

amélioration de l'année 2000 à 2002 de la prise de conscience des patients sous anticoagulant, de la nécessité du suivi biologique, de la détection des signes du surdosage. Néanmoins, ces données ne me permettent pas de dire qu'il y a une différence significative entre les résultats réalisés sur le plan national en 2000, notamment du à la taille de l'échantillon, à l'âge des patients et la prise au long cours des traitements AVK depuis de nombreuses années. La moitié seulement des patients interrogés étaient au courant de la mise en place de programme qui pourrait les aider dans le suivi de leur traitement. En revanche, on note une meilleure prise en charge des patients par les professionnels de santé notamment par le pharmacien d'officine qui a un rôle essentiel.

L'efficacité des AVK a été prouvée mais vu les données constatées, on note l'importance des conseils donnés par le pharmacien d'officine mais aussi des enseignements apportés par tout le personnel soignant.

II – ANALYSE DES PRESCRIPTIONS DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE EN AMBULATOIRE

Enquête réalisée par la **Mutualité Sociale Agricole MSA [121]**

Cette enquête a porté sur l'analyse de 30 ordonnances en ambulatoire, au minimum, remboursées entre le 1er janvier et le 28 février 1999 comportant une HBPM, sélectionnées au hasard, par chacune des 49 caisses de MSA participantes. Les données ont été recueillies par questionnaire adressé au médecin prescripteur avec relance à quinze jours. Toutes les données ont été regroupées dans un fichier unique anonyme (patient ou prescripteur).

Résultats:

1650 questionnaires ont été reçus et exploités. Le taux de réponse global est de 74 %.

- Les patients

On note 45.3% d'hommes et 54.7% de femmes; âge moyen de la population étudiée est de 70 ans.

- Les prescripteurs

Les prescripteurs initiaux les plus nombreux sont, dans 35% des cas des généralistes, 33% des chirurgiens dont 42% sont des orthopédistes.

L'ordonnance étudiée peut être un traitement initial ou un renouvellement. Plus de 50% des prescripteurs sont des généralistes. Ceci s'expliquerait par le fait: qu'ils sont, dans l'étude, les prescripteurs initiaux les plus fréquents, et que le renouvellement d'un traitement est fréquemment effectué par les médecins généralistes, surtout en milieu rural.

- La prescription

Les ordonnances étudiées sont, dans 25,6 % des cas, un traitement curatif et dans 74,4 % un traitement préventif.

Les 241 dossiers (Non renseignés) correspondent à une prescription d'HBPM pour un acte chirurgical. Ce sont les actes chirurgicaux sur l'appareil locomoteur qui motivent le plus fréquemment la mise sous HBPM.

| CATEGORIES MAJEURES DE DIAGNOSTIC | EFFECTIFS | POURCENTAGES |
|---------------------------------------------------------------|-----------|--------------|
| Maladies de l'appareil circulatoire | 691 | 41,9 % |
| Maladies du système ostéo-articulaire et lésions traumatiques | 283 | 17,2 % |
| Facteurs influents l'état de santé | 80 | 4,8 % |
| Tumeurs | 60 | 3,6 % |
| Maladies de l'appareil digestif | 54 | 3,3 % |
| Causes externes de morbidité | 31 | 1,9 % |
| Maladies infectieuses et parasitaires | 30 | 1,8 % |
| Maladies de l'appareil respiratoire | 28 | 1,7 % |
| Maladies de l'appareil Génito-Urinaire | 23 | 1,4 % |
| Divers | 129 | 7,8 % |
| Non renseignées | 241 | 14,6 % |

Tableau 17: Pathologies ayant motivé la prescription

- La durée de traitement

Calculée à partir de la date de mise sous HBPM signalée par le prescripteur jusqu'à la fin de la prescription étudiée sans préjuger de la prolongation éventuelle:

- il existe des dossiers ne précisant pas de date de prescription.
- la durée moyenne des prescriptions étudiées est de plus de 30 jours.
- 57% des durées de traitement **précisées** sont supérieures à 10 jours.

- le suivi du patient

Dans 21 % des questionnaires, il n'y a pas eu de numération des plaquettes avant la mise sous HBPM. Dans 82.4% des questionnaires, il y a eu numération plaquettaire pendant le traitement dont 43% moins d'une fois par semaine.

- La conformité aux référentiels

58.8% des ordonnances sont conformes aux indications de l'AMM, l'âge est à 56.9% le facteur de risque le plus important lié au patient. Seulement 32,8 % des dossiers peuvent être considérés comme conformes pour la surveillance des plaquettes.

Conformément aux fiches de transparence, la mesure de l'activité anti Xa est justifiée dans un traitement préventif si le sujet est obèse ou insuffisant rénal et éventuellement dans le cadre d'un traitement curatif. Pour 152 dossiers (9,2%), le prescripteur signale une mesure de l'activité anti-Xa. Sur ce nombre, 61 concernaient des traitements curatifs et 16 concernaient des traitements préventifs chez des patients obèses ou insuffisants rénaux. Ainsi 75 dossiers (49,3 %) ne semblent pas justifier la mesure de l'activité anti Xa qui a été réalisée.

Les fiches de transparence préconisent une durée d'héparinothérapie inférieure à 10 jours puis un relais par AVK en l'absence de contre indication. 54, 5 % des traitements sont supérieurs à cette durée de 10 jours. Récemment un produit a obtenu, dans son AMM, une durée de traitement de 35 jours pour les prothèses de hanche. 60 % des traitements , quel que soit le produit, ont une durée supérieure à 35 jours.

- Conclusion

Les HBPM sont fréquemment utilisées hors de l'AMM que ce soit en matière: d'indications (40 %), durée (57%), surveillance (67%). L'explication des résultats de ce rapide cliché de pratiques revêt deux volets: la prophylaxie et le curatif.

En prophylaxie chirurgicale, cette enquête a été l'occasion de rappeler que la durée du traitement était de 10 jours maximum, au-delà un relais précoce par AVK doit être préféré (en l'absence de contre-indication) : cela diminue le risque de TIH et le coût

du traitement. Par ailleurs, la surveillance des plaquettes doit être faite avant traitement puis deux fois par semaine (quotidiennement avec surveillance de la clinique en cas d'antécédent de TIH survenue sous une autre héparine). Sur l'initiative des chirurgiens, les recommandations consensuelles de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris [122] ont été discutées et largement diffusées. Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la prophylaxie de la maladie thromboembolique en chirurgie d'après ces recommandations, un questionnaire élaboré par le pharmacien d'officine sera rempli par les anesthésistes lors des consultations préopératoires. La pharmacie a par ailleurs complété l'éventail des moyens de contention mis à disposition des services : bandes et bas de contention I à III. En effet, la contention avec bas élastiques, par la pression dégressive qu'elle exerce de la cheville à la racine de la cuisse, entraîne une accélération optimale du retour veineux. En revanche, une mauvaise application des bandes élastiques peut provoquer un ralentissement. L'efficacité de la contention élastique seule ou associée avec les HBPM n'est pas encore établie [123] mais celle-ci est de plus en plus répandue en milieu chirurgical.

Les HBPM en injection unique n'ont fait que rendre le traitement ambulatoire plus confortable pour le malade et le personnel soignant. Mais cette facilité et cette sécurité d'emploi ont aussi affaibli la vigilance des praticiens qui ont espéré que les HBPM allaient pallier les inconvénients connus de l'équilibrage du traitement par AVK et la variabilité posologique du traitement par l'héparine standard. Cette situation est particulière à la France qui est l'un des premiers pays à avoir développé le traitement par HBPM. Les écoles françaises ont beaucoup contribué à une très large utilisation des HBPM. En contrepartie, alors que nos voisins européens ont une consommation plus faible d'HBPM et donc une faible incidence d'hémorragie, il y a eu en France une

augmentation très forte de la prescription sans toujours respecter la surveillance biologique et clinique qui s'impose chez les patients à risque.

Devant ce constat, il est nécessaire de:

- Sensibiliser les professionnels à une bonne prescription garante de qualité et de sécurité.
- Préciser dans l'AMM les catégories d'actes chirurgicaux nécessitant la mise sous HBPM.
- Clarifier, harmoniser et adapter les AMM de cette classe thérapeutique aux données actuelles de la littérature médicale.

III - CONSEILS A TRANSMETTRE AUX PATIENTS

A propos de l'INR

Le bon usage des antivitamines K dépend également du patient lui-même. Il doit reporter chronologiquement ses résultats d'INR sur un carnet de surveillance. Un traitement par AVK se prenant préférentiellement le soir, il faut s'assurer que les résultats de l'INR seront transmis au médecin qui suit le patient dans l'après-midi de manière à ce que la dose puisse être modifiée si besoin, le soir même.

Attention aux interactions médicamenteuses

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK et donc de modifier l'INR sont très nombreux. L'INR doit donc souvent être contrôlé trois à quatre jours après toute modification, mise en route ou arrêt d'un médicament associé, pour réajuster la dose d'AVK, le cas échéant. Vérifiez avec le patient la transmission de l'information entre les différents prescripteurs. L'automédication est dangereuse, le patient doit donc

demander un avis au médecin avant de prendre un médicament et signaler au pharmacien sa prise d'AVK en cas de délivrance sans prescription y compris dans des situations banales, telles la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme, d'une lésion de la peau ou d'une infection (fièvre, grippe, angine). Le pharmacien devra de toute façon se renseigner aussi sur le traitement des patients.

Attention aux hémorragies

Pour éviter une hémorragie, il faut:

- signaler la prise d'AVK au personnel médical ou paramédical (médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, pharmacien, sage-femme, kinésithérapeute, infirmière, biologiste)
- éviter les sports violents ou comportements susceptibles d'entraîner des traumatismes qui pourraient déclencher un saignement,
- éviter les injections par voie intramusculaire susceptibles d'entraîner un hématome,
- manipuler avec beaucoup de précaution les objets tranchants.

Les signes évocateurs de surdosage peuvent être:

- gingivorragies, épitaxis, règles anormalement abondantes, apparition d'hématomes,
- plus inquiétants: hématurie, rectorragies ou méléna, hématurie, hémoptysie, saignement persistant, vomissements ou crachats sanglants
- trompeurs: fatigue, pâleur inhabituelle, dyspnée, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexplicé..

Attention à la prise de l'AVK

Un traitement antivitamine K doit être pris toujours à la même heure, le soir de préférence, en cas d'oubli, il ne faut jamais prendre deux prises d'AVK dans la même journée (risque d'hémorragie) . La prise médicamenteuse oubliée peut être rattrapée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable d'éviter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain et prévenir le médecin traitant. Afin d'éviter cet oubli, il est recommandé d'utiliser un pilulier-semicolonier, le pharmacien peut éventuellement proposer au patient de lui remplir son pilulier-semicolonier afin de lui éviter toute confusion ou un oubli de prise de médicament.

Attention à l'alimentation

Aucun aliment n'est interdit, cependant, l'apport du régime alimentaire en vitamine K doit être régulier et sans excès, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont: abats, choux, choux de Bruxelles, choux-fleurs, choucroute, avocats, brocolis, carotte, épinards, fenouil, laitue, tomate. Enfin, le jeûne augmente l'effet anticoagulant et attention à l'alcool.

| Aliments | Poids (g) | Vitamine K (µg) |
|-----------------|-----------|-----------------|
| lapin | 220 | 10 |
| agneau | 300 | 17 |
| poulet | 150 | 10 |
| bœuf | 150 | 10 |
| cheval | 150 | 10 |
| jambon | 110 | 8 |
| poisson (mulet) | 250 | 10 |
| thon | 80 | 8 |
| emmenthal | 40 | 2 |
| oeuf | n = 1 | 25 |
| Pomme de terre | 400 | 16 |
| pain blanc | 100 | 3 |
| riz | 80 | 3 |
| beurre | 10 | 5 |
| huile | 10 | 3 |
| laitue | 50 | 80 |
| brocolis | 200 | 66 |
| épinards | 60 | 65 |
| tomates | 200 | 36 |
| asperges | 250 | 27 |
| choux | 100 | 34 |
| choux-fleur | 300 | 10 |
| haricots verts | 100 | 14 |
| carottes | 100 | 10 |
| fraises | 100 | 12 |
| pommes | 240 | 11 |
| oranges | 250 | 10 |

Tableau 18: teneur des aliments en vitamine K d'après Sorano et coll [124]

Conseils à l'officine à un patient sous AVK (remarque)

Le pharmacien pourra reprendre avec le patient la rubrique (ANNEXE I), contenant ce qu'il est important de savoir pour un bon usage des AVK.

Conseils à l'officine à un patient sous HBPM

Les différentes spécialités d'héparines de faible poids moléculaire ont des concentrations exprimées dans des systèmes différents : unités non identiques ou milligrammes. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités. Ne pas injecter par voie intramusculaire. L'injection sous-cutanée de la nadroparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale

antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche. L'injection proprement dite consiste à introduire l'aiguille perpendiculairement et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Dans la majorité des cas, la surveillance biologique du traitement paraît inutile. Il existe cependant une catégorie de patients chez lesquels une surveillance biologique est nécessaire: les sujets âgés, insuffisants rénaux, à risque de saignement particulier. En effet, la plupart des HBPM sont pour l'essentiel éliminées par voie rénale et donc toute altération même modérée de la fonction rénale peut aboutir à une accumulation et à un surdosage relatif malgré une dose administrée conforme. Il est d'usage de prélever le malade au pic de l'activité anti-facteur Xa (0.6 à 1UI anti-Xa/ml), c'est-à-dire 3 à 4 heures après l'injection sous-cutanée lorsque le médicament est administré en deux injections quotidiennes, ou 4 à 5 heures après lorsque le médicament est administré en une injection quotidienne. Le premier prélèvement peut se faire à la 48^{ème} heure du traitement, c'est-à-dire 3 à 5 heures après la deuxième ou la quatrième administration (schéma à une ou deux injections par 24h), de façon à détecter une éventuelle accumulation. La répétition de la surveillance, par exemple toutes les 48h est affaire de cas individuel.

La surveillance d'un traitement curatif à domicile comprend, quelque soit l'âge et les antécédents du patient:

- La recherche de signes évoquant une récurrence thromboembolique est importante notamment: la reprise de douleurs aux membres inférieurs, fébricule, une apparition

d'une dyspnée, d'un crachat hémoptoïque, d'une douleur thoracique, d'une tachycardie inexpliquée, d'une syncope: toute symptomatologie pulmonaire inexpliquée.

- Les éléments orientant vers un syndrome hémorragique, notamment digestif ou cérébral que sont: céphalées, confusion, anémie, pâleur, vomissements sanglants, selles noires et douleurs abdominales.

Une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) peut survenir sous HNF quelle que soit la posologie et le mode d'administration mais aussi lors d'un traitement par une HBPM. Il ne faut pas donc pas oublier de vérifier la numération des plaquettes deux fois par semaine jusqu'au 21ème jour si le traitement est prolongé.

B - L'EDUCATION DU PATIENT: SITUATION ACTUELLE, MISE EN PLACE DES CLINIQUES D'ANTICOAGULANTS ET OUVERTURE VERS L'AUTOCONTROLE

I - SITUATION ACTUELLE: programme de sensibilisation par l'AFSSAPS auprès des pharmaciens et diffusion d'un CD-Rom.

1) programme de sensibilisation par l'AFSSAPS [2]

Face au constat du nombre d'hospitalisations liées à une hémorragie sous AVK(17000 hospitalisations sur 128000 recensés), aux études épidémiologiques menées auprès des pharmacies d'officine, l'AFSSAPS a retenu le risque hémorragique des AVK comme premier thème d'action. L'agence s'est donnée trois objectifs :

- Former les prescripteurs en développant la formation initiale et continue,
- informer et éduquer les patients,
- instaurer une coordination entre les soignants, dont les pharmaciens.

Dans un premier temps, l'information sur les AVK a été révisée et a donné lieu à l'élaboration d'un schéma commun à l'ensemble des AMM, ainsi qu'à la rédaction d'une fiche de transparence. Puis, début janvier 2001, l'agence a adressé aux professionnels de santé (pharmaciens, biologistes, médecins généralistes, cardiologues, angiologues, anesthésistes-réanimateurs, orthopédistes) un courrier synthétisant les données scientifiques et épidémiologiques et les incitant à interroger leurs patients, ainsi qu'une mise au point sur leurs indications, la surveillance biologique, la conduite du traitement, les interactions médicamenteuses et l'information du patient.

Ainsi le pharmacien d'officine pourra répondre aux questions des patients sous AVK telles que: «que puis-je manger?», «puis-je m'automédiquer?», «quels sont les signes d'un sous- ou surdosage?» Une rubrique intitulée «Vous et votre traitement» est éditée à l'intention des patients. Cette fiche d'information résumant les principales données est à remettre aux patients. Elle comporte:

- La prise et l'observance du traitement,
- les risques hémorragiques et thrombotiques,
- les risques liés à l'automédication,
- la surveillance régulière de l'INR,
- les signes annonciateurs d'un surdosage.

Ce programme d'information et d'éducation est relayé par les caisses d'assurance maladie, les ordres et les laboratoires pharmaceutiques. Ces informations sont également disponibles sur le site Internet de l'AFSSAPS. L'agence souhaite associer les infirmières et les autres professions paramédicales à ce programme.

En ce qui concernent les héparines, l'AFSSAPS, avec l'ensemble de ses réseaux, met en place une action de sensibilisation auprès des médecins, dont l'objectif est l'amélioration de la prescription et du suivi des HBPM, pour prévenir les effets indésirables que sont en premier lieu les saignements et les TIH. La "Mise au point" qui a été envoyée aux professionnels de santé résume les principales informations à connaître avant de prescrire un traitement par HBPM. Ces informations sont issues de l'AMM révisée et ciblent les erreurs de prescription ou de suivi déterminées par ces études.

De plus la révision de l'information des HBPM a donné lieu à l'élaboration d'un schéma commun à l'ensemble des autorisations de mise sur le marché. L'ensemble de ces documents sera consultable sur le site internet de l'AFSSAPS dans le dossier sur la iatrogénie des HBPM.

2) Diffusion d'un CD-Rom par le laboratoire Procter & Gamble Pharmaceuticals France. [125]

Ce laboratoire commercialise le PREVISCAN® qui représente plus de 70 % du marché des AVK. Pour compléter la mission de l'AFSSAPS, il vient d'éditer un CD-Rom interactif "Vous n'AVK: Les AVK en pratique quotidienne" en collaboration avec la clinique d'anticoagulants de Toulouse. Les objectifs sont:

- Limiter la prescription des AVK aux seuls patients qui doivent en bénéficier mais faire en sorte que tous ces patients en reçoivent,
- Diffuser une conduite du traitement qui suive des protocoles ou des lignes de conduite validées par des études ou des consensus d'experts.
- Optimiser la participation du patient à son traitement par une meilleure éducation.

Ce CD-ROM propose entre autres :

- une encyclopédie pouvant répondre aux questions auxquelles les prescripteurs se trouvent souvent confrontés.
- dix étapes essentielles résumant les fondamentaux sur la gestion des AVK,
- six observations réelles issues de l'expérience de la CAC de Toulouse,
- un test de connaissance via un questionnaire interactif, chaque argumentation explicitant la réponse exacte mais aussi les réponses fausses,
- des animations multimédia pour expliquer la pathologie au patient,
- des interviews-vidéos d'experts (neurologue, cardiologue, chirurgien orthopédiste, hématologue),
- des lignes de conduite à chaque étape du traitement : initiation, suivi, traitements associés, gestes invasifs, saignements ...
- des fiches à imprimer, utiles pour l'éducation du patient afin de mieux comprendre la pathologie, son traitement et de mieux suivre l'évolution de son INR.

La conférence de presse qui a eu lieu le 10 janvier 2002 a été le point de départ d'un vaste plan de diffusion. Procter & Gamble Pharmaceuticals a en effet choisi une diffusion du CD-Rom.

II - MISE EN PLACE DES CLINIQUES D'ANTICOAGULANTS (CAC)

[126].

D'après Bernard Boneu [126], «pour qu'un traitement anticoagulant oral soit bien conduit et que le patient suive son traitement, il faut qu'il puisse bénéficier d'un programme d'éducation». La raison principale est qu'un patient bien informé a plus de chance d'être dans la zone d'anticoagulation efficace prédéterminée et, de ce fait, est moins exposé à un risque de complications hémorragiques et/ou thrombotiques. L'éducation dispensée au patient permet d'améliorer l'adhésion au traitement. Un groupe d'experts de l'OMS a récemment proposé le terme «éducation thérapeutique du patient» et l'a défini comme un processus continu, intégré aux soins, centré sur le patient, prenant en compte ses caractéristiques psychosociales, culturelles et celles de sa maladie [127]. Ce rapport insiste sur le fait que l'éducation thérapeutique doit être organisée de manière formelle dans les différents secteurs de soins (ambulatoire et institutionnel) et que cette éducation, qui englobe l'information, la formation et le soutien psychosocial, s'adresse aux patients et à leur famille.

Un programme d'enseignement structuré comprend une définition des objectifs, une description du contenu, des moyens d'enseignements adaptés, une évaluation et une documentation de tout le processus d'éducation régulièrement mise à jour. Pour que les objectifs soient réalistes, il faut qu'ils soient partagés par les soignants et les patients. Ces objectifs, centrés sur le patient, peuvent être développés en collaboration avec les associations de personnes sous anticoagulants.

Différentes études ont comparé l'enseignement donné par des médecins, des infirmières ou des pharmaciens [128,129]. Les résultats ne sont pas très différents. L'enseignement est donc dispensé par des équipes interdisciplinaires telles qu'elles

existent au sein des cliniques d'anticoagulants (CAC). Une structure de ce type regroupe des médecins, des infirmières ainsi que des spécialistes de la diététique, de la pharmacologie, de laboratoire et du comportement (psychologie et pédagogie). Dans cette structure, un enseignement peut être élaboré, documenté et évalué (tableau 20), il est donc capital que les enseignants aient reçu eux-mêmes une formation. En effet, il faudrait que l'enseignement soit efficace, interactif et l'enseignant dispensera une information essentielle, progressive et capable d'être assimilée. L'éducation sera présentée de manière positive et évitera d'induire une anxiété et une crainte déplacée des activités quotidiennes. L'information sera spécifique pour promouvoir l'acceptation, la responsabilité et des changements de comportement au besoin.

Une étude récente [130] a comparé les complications observées chez des patients suivis avec les soins habituels avec celles constatées dans le cadre d'une Clinique d'anticoagulants, où l'éducation du patient a un rôle central. Les complications thrombotiques ont diminué de 72 % et les complications hémorragiques majeures de 59 % dans le groupe suivi dans une Clinique d'anticoagulants. Cette approche a permis de calculer une économie théorique d'environ 1 600 US dollars/année/patient. Cependant, il ne faut pas seulement tenir compte de la diminution des complications et du coût : la satisfaction du patient est un autre élément essentiel. Un patient bien informé adhérera mieux à son traitement. La mise en place de ces Cliniques d'anticoagulants, très développées en Italie et aux Pays-Bas, paraît difficile en France où quelques expériences ont néanmoins débutées.

1) L'enseignement proposé

Les principales rubriques relatives à l'éducation thérapeutique du patient anticoagulé sont retrouvées, avec des variantes possibles, dans des documents internes

ou dans le carnet d'anticoagulation. Ce carnet devrait faire l'objet d'un soin particulier, il sera analysé par les soignants avec les patients et/ou leurs familles. Le contenu de l'enseignement comprend:

- le but de l'anticoagulation, bénéfices et dangers
- les principes de base de la coagulation
- les mécanismes d'action des AVK
- le choix de l'INR cible et surveillance du traitement
- l'importance du carnet d'anticoagulation et des contrôles réguliers
- les interactions médicamenteuses
- les problèmes diététiques
- les attitudes en cas de saignements, de chirurgie de grossesse, de maladies intercurrentes, d'oubli de la prise d'anticoagulant
- les AVK et loisirs.

Pour informer le patient, il existe différents moyens:

- la communication orale (enseignement seul et/ou en groupe)
- la remise de documents écrits (en général le carnet d'anticoagulation) surtout pour des malades souffrant de maladies chroniques. Ces documents devraient être mis à jour régulièrement. Il existe également des cassettes audio ou vidéo [131].

Plus récemment, l'enseignement à l'aide de programmes informatiques ou via Internet s'est développé. En ce qui concerne Internet, une étude récente a montré que le matériel d'éducation disponible était d'une lecture trop difficile. L'arrivée sur le marché de programmes informatisés d'aide à la prescription (PARMA, DAWN) peut apporter une aide extrêmement intéressante.

Il est essentiel que les processus d'enseignement soient régulièrement mis à jour, cela permet d'élaborer une stratégie éducationnelle et de corriger les erreurs. Ces rapports sont indispensables pour les processus de certification, d'accréditations et lors d'audits. Il faut également signaler que le patient a reçu un enseignement et certains préconisent que le patient devrait, par une signature, confirmer qu'il a suivi un programme d'éducation et qu'il est prêt à en suivre les recommandations [132].

2) Evaluation de l'enseignement

Un programme structuré d'enseignement doit comporter une évaluation, à la fois des enseignants, de l'enseignement prodigué et des patients [127,133]. Pour ces derniers, le contrôle de l'INR est un moyen important d'évaluation [134,135]. Cependant, un INR bien ciblé ne signifie pas pour autant que le patient adopte une conduite adéquate dans une situation donnée (prise d'aspirine, information à son dentiste, etc.). Il faudra donc évaluer non seulement les connaissances, mais aussi le savoir-faire et le comportement des patients. Les études comparant les performances d'une prise en charge habituelle avec celle des centres spécialisés montrent en général la supériorité de ces derniers [136,137,138]. Une évaluation périodique est nécessaire et elle le sera particulièrement pour les patients contrôlant leur INR à domicile et ajustant eux-mêmes leur traitement. Il faudrait expliquer au patient son droit à l'erreur et il est par exemple illusoire de penser qu'un patient anticoagulé au long cours n'oubliera pas une fois la prise quotidienne de son médicament.

| Etude | Modèle de soins | patient années | Hémorragies majeures(%) | Récidives de thromboses(%) |
|-------|-----------------|----------------|-------------------------|----------------------------|
| [136] | Routine | 64.3 | 12.4 | 6.2 |
| | CAC | 41.9 | 2.4 | 0 |
| [137] | Routine | 677 | 4.7 | 6.6 |
| | CAC | 669 | 1.0 | 0.6 |
| [138] | Routine | 28 | 17.8 | 42.8 |
| | CAC | 60 | 0 | 0 |
| [130] | Routine | 102 | 3.9 | 11. |
| | CAC | 123 | 1.6 | 3.3 |

Tableau 19: fréquence des complications hémorragiques majeures et des récidives de thromboses chez les patients suivis avec des soins habituels (routine) ou dans des CAC [126]

3) Obstacle à l'élaboration de l'éducation du patient.

- contrainte de temps

La plupart des professionnels de la santé souffrent actuellement d'un manque de temps à consacrer aux patients. Il y a, en plus de l'activité clinique, les charges administratives, d'enseignement et de recherche. Il devient dans ces circonstances illusoire de demander aux professionnels de la santé déjà débordés de consacrer le reste de leur énergie à l'éducation des patients.

- contrainte budgétaire.

Certains professionnels de la santé sont désireux d'établir des programmes d'éducation mais, à l'heure des restrictions budgétaires, il peut paraître difficile de demander aux autorités sanitaires des ressources financières pour dégager des postes destinés à l'enseignement aux patients.

- Manque de soutien et de reconnaissance (hospitaliers, pouvoirs publics)

Il y a souvent un manque de soutien de la part des différentes autorités qui n'encouragent pas la mise en place de programmes d'éducation des patients. Au niveau

académique, le temps dévolu à l'éducation n'est que très peu reconnu et est de fait dévalorisé par rapport aux écrits scientifiques. En ce qui concerne les pouvoirs publics, le temps dispensé aux patients afin de leur apprendre à gérer leur affection et leur traitement n'est pas considéré comme un acte de soin dans de nombreux pays et n'est donc pas rémunéré.

- Manque d'enseignants qualifiés

Pour que l'éducation au patient soit appropriée et gérée dans le temps, il faut que cette éducation soit confiée à des soignants formés [127,139]. Or il y a un manque cruel de personnes qualifiées. Heureusement, certaines structures commencent à se mettre en place et l'université de Genève (en collaboration avec l'OMS et les universités de Paris et Bruxelles) a, par exemple, récemment créé un « diplôme de formation continue en éducation thérapeutique du patient ». Ce programme post-gradué est composé de neuf modules de 5 jours répartis sur 2 ans, suivis par une 3^e année de recherche-action encadrée sur le terrain.

- Formation et culture médicales

Jusqu'à ces dernières années, la formation des médecins acquise pendant leurs études ou à l'hôpital était destinée essentiellement à gérer des situations aiguës, ce qui explique en partie pourquoi les médecins sont peu sensibilisés à la notion d'éducation des patients. Ceci commence à changer et des divisions d'enseignement des maladies chroniques ont vu le jour dans certaines structures universitaires.

Comme toute technique de soin, la communication thérapeutique demande un apprentissage. Pour accéder à cette efficacité thérapeutique, les soignants doivent avoir acquis des compétences particulières d'ordre psychologique et pédagogique. Un

pharmacien formé à cette approche sera plus à même de comprendre que, selon les affections et les patients, son rôle sera en partie modifié.

4) Expérience en France: la Clinique d'Anticoagulant (CAC) de Toulouse-Rangueil [140]

Le professeur Bernard Boneu et H.Boccalon du laboratoire d'hématologie et d'angiologie de l'hôpital Rangueil à Toulouse ont élaboré un projet de création d'une CAC qui a été acceptée par le CHR et l'ARH. Une équipe a été constituée: 10 vacations médicales, une infirmière, une secrétaire, avec des moyens matériels: ordinateurs, logiciel, local.

La prise en charge en charge du patient se fait en plusieurs étapes:

- le malade est vu en consultation pour vérifier l'indication, noter les contre-indications relatives, décider du niveau de l'INR cible et de la durée du traitement.
- le patient reçoit une information détaillée, résumée sur un livret et il est invité à revenir au bout d'un à deux mois pour participer à un enseignement par groupe de 10 personnes avec QCM d'évaluation et correction publique avec commentaires
- le médecin traitant est informé de cette prise en charge et il est surveillé par son laboratoire de proximité. L'INR est faxée à la CAC, traitée le jour même par l'ordinateur de la CAC sous le contrôle du médecin. Une lettre type rappelant les INR précédents, l'INR du jour, la dose d'AVK et la date du prochain contrôle est faxée au médecin traitant qui reste responsable de la prescription de l'AVK et de celle du prochain contrôle.

Les biologistes de la région Midi-Pyrénées ont été associés à ce projet en signant une charte d'adhésion précisant d'utiliser un réactif sensible, de faxer les résultats en temps réel, de participer à un contrôle de qualité spécifique. La structure qui a été créée est inspirée de celle du professeur Palareti (Bologne) [81], fondateur et président de la fédération italienne des cliniques d'anticoagulants. D'après le professeur Boneu, cette CAC a permis d'économiser environ 1068 euros par patient-année de par la réduction des accidents thrombotiques et hémorragiques.

4) Conclusion

Dans le (tableau 19) figurent certaines recommandations pour les professionnels de santé notamment le pharmacien d'officine qui voudraient mettre sur pied un programme d'éducation pour les patients anticoagulés. Cette rubrique pourrait être distribuée aux pharmaciens qui pourraient en discuter avec leurs patients sous anticoagulants et leur expliquer la marche à suivre pour respecter ce programme éducationnel.

- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Faire reconnaître l'acte d'éducation du patient comme partie intégrante des activités de soins• Acquérir une formation en éducation• Etablir le programme de manière interdisciplinaire• Utiliser les compétences locales, nationales et internationales• Etablir un programme centré sur le patient• Avoir des documents écrits sur les stratégies envisagées, les objectifs visés, les mouvements choisis et les évaluations effectuées• Faire des évaluations périodiques |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tableau 20: Recommandations pour un programme d'éducation thérapeutique

III - OUVERTURE VERS L'AUTOCONTROLE [141]

L'introduction de l'autocontrôle se heurte aussi à des réticences de la part du corps médical et des biologistes. Néanmoins, cette approche doit maintenant être envisagée. Le développement de petits appareils portatifs permettant de réaliser un INR sur sang capillaire par le patient à domicile ou dans des centres de soin incite à envisager une

surveillance biologique du traitement AVK par le patient lui-même. Ce type de mesure sur sang capillaire donne des résultats proches de ceux du plasma issu du sang veineux pour un large éventail d'hématocrites (23 à 54%). Plusieurs types d'appareils ont été étudiés, le coefficient de variation des mesures obtenues (3 à 6%) et leur coefficient de corrélation avec les INR réalisés en laboratoire sont acceptables [135]. Cependant, ces appareils peuvent poser les mêmes problèmes que l'INR en laboratoire. Pourtant, ce type de surveillance est préféré par la majorité des patients, et il aboutirait à un contrôle de l'anticoagulation plus efficace et plus sûr que la surveillance classique assurée par le praticien aidé des tests du laboratoire de proximité [142,143]. Les améliorations apportées à ces appareils en font des outils intéressants, déjà très utilisés dans de nombreux pays européens (Allemagne).

Dans l'état actuel de la législation française, les analyses réalisées sur ces appareils ne peuvent être validées et donner lieu à un remboursement que si elles sont faites par un biologiste et dans un laboratoire, ce qui en réduit l'intérêt. Pourtant, ce type de surveillance est préféré par la majorité des patients, et il aboutirait à un contrôle de l'anticoagulation plus efficace et plus sûr que la surveillance classique assurée par le praticien aidé des tests du laboratoire. La plus grande attention doit donc être portée au développement de ces techniques nouvelles, qui pourraient s'intégrer dans une modification de la prise en charge des traitements anticoagulants.

Ainsi, le concept du traitement anticoagulant doit être revu puisqu'il ne se limite plus à la prescription et au suivi du traitement mais inclut désormais la formation du patient à la gestion du traitement. Il est donc de plus en plus important que les pharmaciens, associés à d'autres professionnels de la santé s'impliquent dans l'éducation des patients anticoagulés. Cet enseignement devrait être reconnu, car ses bénéfices sont

établis en termes de santé publique. Seule une volonté politique nationale permettra de créer un véritable réseau de CAC en France.

CONCLUSION

Les HBPM sont des anticoagulants de plus en plus utilisés pour traiter phlébites et embolies pulmonaires et pour les prévenir dans les situations à risque: alitement prolongé, chirurgie... Cette classe de médicaments présente l'avantage de s'administrer en une seule injection quotidienne sous-cutanée, à dose constante, un net progrès par rapport aux héparines classiques, qui nécessitent une perfusion continue ou plusieurs injections par jour. Quant aux antivitamines K, anticoagulants oraux destinés à une prescription au long cours, ils impliquent une surveillance assez contraignante par des prises de sang. Le vieillissement de la population s'accompagne d'une augmentation du risque thrombo-embolique artériel et veineux, d'une plus grande médicalisation et d'une prescription plus importante des anticoagulants. Cette augmentation de la prescription induit plus d'accidents iatrogènes liés à ce type de traitement du fait du mode d'action de ces médicaments et ceci d'autant plus que la population la plus traitée correspond à la population la plus fragile. D'autre part, ces produits ont une faible marge thérapeutique et un surdosage même léger chez un patient fragilisé peut avoir des conséquences graves. Ce sont les accidents hémorragiques qui constituent la complication majeure des anticoagulants. En effet, la iatrogénicité des traitements par AVK est évaluée en France à 4800 décès et 29400 accidents hémorragiques graves, générant environ 17000 hospitalisations. Il semble que le vieillissement de la population et la banalisation de l'ensemble des traitements anticoagulants (AVK et HBPM) aient un effet conjugué pour élever à la fois le nombre de prescriptions et la prévalence du risque thérapeutique. Il est donc indispensable d'évaluer de façon précise le rapport bénéfice/risque, propre à chaque malade. Pour avoir les moyens d'évaluer ce rapport, il faudra, d'une part, prendre en compte la prévalence du risque thrombo-embolique et d'autre part identifier les facteurs de risque hémorragique et enfin tenter de mettre en place des indices de mesure de ce risque. Cette iatrogénicité représente à l'heure

actuelle un souci majeur pour les Autorités de Santé Publique. Plusieurs instances se penchent sur ce problème pour étudier son impact exact en terme de morbi-mortalité, d'économie de santé. Plusieurs enquêtes menées par le Système National de Pharmacovigilance avec son réseau de centres régionaux ont permis de mettre en lumière certains facteurs de risque, confirmant les données rapportées dans la littérature. Une récente enquête sur les HBPM a montré qu'une grande partie des accidents hémorragiques étaient liés à un mésusage et/ou à une méconnaissance des facteurs de risque hémorragique présents chez le malade notamment le non-respect de la posologie ou des contre-indications, les associations médicamenteuses potentialisant le risque hémorragique, les indications hors AMM ne reposant pas sur les données scientifiques, la comorbidité et les populations fragiles.

L'AFSSAPS a fait une priorité de la diminution de cette iatrogénicité. Des laboratoires, tels Procter & Gamble Pharmaceuticals France, s'intéressent au plus près à l'utilisation en pratique courante des AVK en particulier le PREVISCAN® en éditant un CD-Rom interactif destiné à faciliter la prise en charge des patients sous AVK. Le concept de "Clinique des Anticoagulants" développé en Europe et repris en France par l'équipe du Pr BONEU du CHU RANGUEIL de TOULOUSE correspond à un outil d'aide à la prescription permettant de diminuer cette iatrogénicité. Les techniques nouvelles d'autocontrôle de l'INR par le patient lui-même pourraient se développer très prochainement en France et être intégrées dans la prise en charge des patients sous anticoagulants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **POTTIER P; BLANCHON B; TRUCHAUD F; PISTORIUS L.A; FRESSINAUD E; FURIC** incidence et facteurs de risque de la maladie thromboembolique en milieu médical polyvalent hospitalier : étude prospective sur 24497 patients. Service de médecine interne - service d'hématologie biologique - pharmacie centrale - CHR Nantes 1994-1997
2. **Education Sanitaire. Prévention de la iatrogénie médicamenteuse.** Bon usage des traitements anticoagulant par AVK. *les Nouvelles pharmaceutiques – bimensuel n° 209- Jeudi 1^{er} Février 2001. p10-11*
3. **LEROY J., POTRON G., SAMAMA M., GULLIN M.C. TOBELEM G.** Hémostase et thrombose. 4e Ed. 1994, La Simarre Ed. JOUE LES TOURS
4. **SAIMPOL J. - ARNOUX D. - BOUTIERE B.** Manuel d'Hémostase - 1995 - Elsevier Ed. Paris
5. **SAMAMA M.M., COLLET J.P.** les anciennes et les nouvelles héparines. in: Boisseau m.r, Boneu B., Potron G., Samama M.M. les héparines de bas poids moléculaire. *Sanofi-Winthrop, Gentilly, 1992; chap1, p.5-12.*
6. **ROSENBERG R.D.** Biochemistry of heparin antithrombin interactions and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med 1989; 87,(supp 3B): 2S-9S.*
7. **SAMAMA M.M. DESNOYERS P.C.** Bases pharmacologiques des traitements antithrombotiques. In: Samama M.M., Acar J.. Traitements antithrombotiques. Paris, Masson 1993; p16-72
8. **CHOAY J., PETITOU M., LORMEAU J.C., SINAY P., CASU B., GATTI G.** Structure activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high antifactor Xa activity. *Biochem Biophys Res Comm 1983; 116: p492-499.*
9. **ELALAMY I., HORELLOU M.H., SAMAMA M.M.** Caractéristiques pharmacologiques des héparines. *Sem hôp Paris 1995; 71: n13-14, p392-393.*
10. **SAMAMA M.M.** Les héparines de bas poids moléculaires. *Sang Thrombose Vaisseaux 1989; p107-117.*
11. **BENDETOWICZ A.V., BEGUIN S. CAPLAIN H., HEMKER C.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a low molecular weight heparin (Enoxaparin) after subcutaneous injection, comparison with unfractionated heparin-three way cross over study in human volunteers. *Thromb haemost 1994; 71(3): p305-13*
12. **BEGUIN S., MARDIGUIAN J., LINDHOUT T., HEMKER H.C.,** The mode of action of low molecular weight heparin preparation (PK10169) and two its major components on thrombin generation in plasma. *Thromb haemost 1989; 61: p3-34*

13. **BONEU B., CARANOBE C.,SIE P.** Pharmacokinetics of heparin an low molecular weight heparin. *In Baillière Clin Haematol* 1990; 3: p532-554.
14. **BARA L., SAMAMA M.M.** Pharmacokinetics of low molecular weight heparin. *Acta Clin Scand* 1988.; (suppl 543): p65-72
15. **SANDSET B.M., ABILDGAARD U.,LARSEN M.L.,** heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor(EPI).*Thromb Res* 1988;50: p803-813.
16. **SAMAMA M.M., DESNOYERS P.C.** Héparines *Encycl Med Chir (Elsevier Paris). Cardiologie – angéiologie, 11-912-A-10. Hématologie. 13-022-D.10. 1996 8p*
17. **HIRSH J.** Heparin *N Engl J. Med* 1991; 324: p1565-1574
18. **LORMEAU J.C.** Les activités pharmacologiques non anticoagulantes de l'héparine. *Sang Thromboses Vaisseaux* 1991; 3: p117-123
19. **FREEDMAN M.** Pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects of heparins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: p584-596
20. **CASTELLOT J.J, CHOAY J., LORMEAU J.C., PETITOU M., SACHE E., KARNOVSKY M.J.** Structural determinants of the capacity of heparin to inhibit the proliferation of vascular smooth muscle cells. Evidence for a pentasaccharide sequence that contains a 3-o-sulfate group. *J Cell Biol* 1986: 102: p1979-1984.
21. **BARZU T., LORMEAU J.C., PETITOU M., MICHELSON S., CHOAY J.** Heparin derived oligosaccharides: affinity for acidic fibroblast growth factor and effect on its growth-promoting activity for human endothelial cells. *J Cell Physiol* 1989;140: p538-548.
22. **ULRICH S., LAGENTE O., LENFANT M.,COURTOIS Y.** Effect of heparin on the stimulation of non-vascular cells by human acidic and basic FGF. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;137: p1205-1213
23. **FOLKMAN J., LANGER R., LINDAHL R.L., HAUDENSCHILD C., TAYLOR S.** Angiogenesis inhibition and tumor of cortisone. *Science* 1983. 221/ p 719
24. **LIDER O.,BAHARAV E., MEKORI Y.A.,** Suppression of experimental autoimmune diseases and prolongation of allograft survival by treatment of animals with low doses of heparin. *J Clin invest* 1989; 83: p 752-756
25. **HANANOE T.H.P., JONES D.R.,** Heparin and acute inflammation in the rat. *Int Archs Allergy Appl Immuns* 1988. 86: p243-244
26. **BABOUR L.A., PICKARD J.** Controversies in thromboembolic disease during pregnancy. A critical review. *Obstet. Gynecol.,* 1995; 86: 4: p621-633
27. **DESNOYERS P.C., SAMAMA M.M.** Effets secondaires des traitements antithrombotiques. In Samama M.M. Acar J eds. "traitements antithrombotiques". *Masson. Paris. Milan. Barcelone* 1993.11: p199-225

28. **DROUET L.** Héparines de bas poids moléculaire. *Presse Med.* 1993; 22: p2002-2008
29. **LEIZOROVICZ A., SIMMONNEAU G., DECOUSUS J., BOISSEL JP.** Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *Br Med J* 1994; 309: p299-304
30. **LENSING AWA., PRINS M H., DAVIDSON B.L., HIRSH J.,** Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. *Arch Intern Med* 1995; 71: p601-7
31. **Thirp ACCP Conference on antithrombotic therapy.** *Chest* 1992; 102: p303-549
32. **Prevention of venous thromboembolism.** European Consensus Statement 1-5 nov 1991. *Intern Angiol* 1992; 11: p151-9
33. **HIRSH J., HULL R., RASKOB G.E.** Epidemiology and pathogenesis of venous thrombosis. *JACC* 1986; 8: 104 B-113B
34. **NERI SERNERI G.G., ROVELLI F., GENSINI G.F., PIRELLI S., CARNOVALI M., FORTINI A.** Effectiveness of low-dose heparin in prevention of myocardial reinfarction: *Lancet* 1987; 1: p937-942
35. Randomized controlled of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction: **The SCATI (Studio sulla Calciparina nell'Angina e nella Trombosi ventricolare nell'infarto) Group.** *Lancet* 1989; 2: p182-186
36. **TURPIE A.G., ROBINSON J.G., DOYLE D.J. et AL.** Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: p1433-1437
37. **MAGNANI HN.** Orgaran (danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 1997; 8: p74-81.
38. **GRENACHER A., VOLPEL H., JANSSEN U. et AL.** Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 99: p73-80
39. **BONEU B., POTRON G., GRUEL Y., NGUYEN P., ALACH M.,** Utilisation des héparines en pratique médicale courante. *Sang Thrombose Vaisseaux n°spécial*; 12: p12-25
40. **COLLINS R., SCRIMGEOUR A., YUSUF S. et AL.** Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 309: p1162-73
41. **LEYVRAZ PF., RICHARD J., BACHMAN F. et AL.** Adjusted versus fixed doses subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309: p954-8

42. **BENTLEY PG., KAKKAR V., SCULLY MF. et AL.** An objective study of alternative methods of heparin administration. *Thromb Res* 1980; 8: p177-87
43. **PINI M., PATTACHINI C., QUINTAVELLA R. et AL.** Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A randomised clinical trial. *Thromb Haemost* 1990; 64: p222-6
44. **LANE D., DENTON J., FLYNN AM. et AL.** Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralisation by platelet factor 4. *Biochem J* 1984; 218: p725-32
45. **PLANES A. SAMAMA M.M., .LENSING AWA. Et AL.** Prevention of deep vein thrombosis after their hip replacement: comparaisn between two low molecular weight heparin, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb haemost* 1999; 81: p22-5
46. **BARA L., .PLANES A., .SAMAMA M.M.** Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and O-Dimer plasma levels in patients receiving o low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol* 1999; 104
47. **DAUTZENBERG MD., BARA L., CORNU P. et AL.** Specific anti-Xa activity of LMWH (Kabi 164, CY 216, PK 10169) against the first international standard of LMWH: a collaborative study. *Thromb Haemost* 1990; 64 : p490-1
48. **RAVAUD P., FOURCADE A., DURIEUX P.** Prophylaxie des thromboses veineuses postopératoires: recommandations de l'assistance publique des hôpitaux de paris. *Sang Thrombose Vaisseau* 1995;7 p119-29
49. **CHARBONNIER BA., FIESSINGER JN., BANGE JD., VENZEL E., D'AZEMAR P., SAGNARD I.** on behalf on the FRAXODI group. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weght heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 79: p897-901
51. **SPIRO TE.** for the enoxaparin clinical trial group. A multicenter clinical trial comparing once and twice daily subcutaneous enoxaparin and intravenous heparin in the treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77: p373 (abstract)
52. **ANDREW M., PAES B., JOHNSON M.** Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1990. 12: 95-104
53. **ANDREW M. MITCHELL L. VEGH P et AL.** Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin . *Thromb Haemost* 1994; p836-42
54. **MICHELSON AD.** Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1998; 114: S748-69
55. **FORESTIER F.** Anticoagulants, femme et enfant. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1990; 2: p119-120
56. **LAO T.T., DE SWIET M., LETSKY E., WALTERS B.N.J.** Prophylaxis of thromboembolism in pregnancy: an alternative. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: p202-6

- 57. BRATHWAITE CEM, MURE AJ., O'MALLE KF. et ALL** – Complications of anticoagulation for pulmonary embolism in low risk trauma patients. *Chest* 1993; 104: p718-20
- 58. LEVINE M., GENT M., HIRSCH J. et ALL.** A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for deep vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: p677-81
- 59. GENSINI GF., ROSTAGNO C., CACCIOLLI S.** Traitements des pathologies thrombo-emboliques aiguës du sujet âgé. *Gériatres - Praticiens et 3eme âge* 1998: p164-70
- 60. MONCIER G. et COLL.** Epidémiologie de la maladie veineuse thromboembolique en gériatrie, médecine réhabilitation, soins prolongés. *Rev. Gériatr.* 1993; 18: p119-126
- 61. CHAIX L., CHAIX A.F., LATOUR F. et COLL.** La maladie thromboembolique chez les personnes âgées de 80 ans et plus. Stratégies diagnostiques et thérapeutiques. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 1994, 43 (8), 437-442
- 62. YOUNG E., PRINS M., LEVINE M.N., HIRSCH J.** Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67: p639-643
- 63. HULL R., RASKOB G., HIRSH J. et AL.** Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315: p1109-14
- 64. HOLM HA., ABILDGAARD U., KALVENES S et AL.** The antithrombotic effect of heparin in deep venous thrombosis: relation to four heparin assays. *Acta Med Scand* 1984; 216: p287-93
- 65. LEVINE M.N., HIRSH J., LANDEFELD S., RASKOB G.** Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992; 102 (suppl) 4: p129-131
- 66. GRUEL Y., POUPLARD C.** Thrombopénies induites par l'héparine. Physiopathologie, manifestations biologiques, diagnostic et traitement. *Sang Thrombose Vaisseau* 1999; 11: p439-47: p1-7
- 67. WARKENTIN TE., CHONG BH., GREINACHER A.** Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79
- 68. AMIRAL J., BRIDEY F., DREYFUS M., VISSAC A.M., FRESSINAUD E., WOLF M., MEYER D.** Identification of PF4 as a target for antibodies generated in heparin induced thrombocytopenia. Development of a diagnostic test. *Thromb Haemost* 1992; 68,1: p95-96
- 69. MAGNANI H.N.** Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with orgaran (org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70: p554-561

70. ALLAIN P. Les médicaments 3^{ème} édition: Pharmacorama les médicaments modifiant la synthèse des facteurs de la coagulation *document internet* <http://www.pharmacorama.com>

71. BARCELLONA D., VANNINI ML., FENU L., BALESTRIERI C. Warfarin or acenocoumarol ; which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost* 1998; 80: p899-902

72. HIRSH J., DALEN JE., ANDERSON DR., POLLER L., BUSSEY H., ANSELL J., DEYKIN D., BRANDT JT. Oral anticoagulants : mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114 (5 suppl.) : p445-69

73. RUSSMANN S., GOHLKE-BARWOLF C., JAHNCHEN E., TRENK D., ROSKAMM H. Age-dependent differences in the anticoagulant effect of phenprocoumon in patients after heart valve surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: p31-35

74. HUTTEN BA., LENSING AW., KRAAIJENHAGEN RA., PRINS MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999; 14: p303-312

75. MICHELSON AD., BOVILL E., MONAGLE P., ANDREW M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1998; 114 (Suppl.): p748-769

76. FORESTIER F., BONEU B., POTRON G. Importance de la standardisation dans la surveillance biologique des traitements par antivitamines K. *Nouv Rev Fr Hématol* 1986; 28:p157-162

77. Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90: p1289-305

78. T LECOMPTE, MH HORELLOU. Anticoagulants. *Rev Prat* 1992; 42: p1280-1288

79. DOSSIER AFSSAPS Les médicaments antivitamines k (AVK). Document AFSSAPS Janvier 2001.

80. HIRSH J., DALEN JE., ANDERSON DR., POLLER L., BUSSEY H., ANSELL J., DEYKIN D., BRANDT JT. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114 (Suppl.): p445s-469s

81. FEDERATION ITALIENNE DES CLINIQUES D'ANTICOAGULANT. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale (traduction Française):1ère partie: *Sang Thrombose Vaisseaux* 1998 ; 10: 291-313. 2nde partie: *Sang Thrombose Vaisseaux* 1998 ; 10: 360-373

82. HIRSH J., GINSBERG JS., MARDER VJ. Anticoagulant therapy with coumarin agents in Hemostasis and Thrombosis: Basic principles and clinical practice, 3rd edition. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Salzman AW Ed. *JB Lippincott Comp, Philadelphia* 1994: p1567 -1583

- 83. FIESSINGER J.N., PAUL J.F.** Le relais héparine-antivitamines K. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1992; 4: p7-10
- 84. E.A. LOELIGER, A.M.H.P. VAN DEN BESSELAAR AND S.M. LEWIS:** Reliability and Clinical Impact of the Normalization of the prothrombin Times in Oral Anticoagulant Control - *F.K.Schattauer Berlach GmbH, 1985*
- 85. GOLD E.W.** Prophylaxis of deep venous thromboembolism: literature review. *Orthopedics*.1988; 11: p1197-1201
- 86. GREEP J.M.** Anticoagulants in surgical clinic. In: Proceedings dilright conference of prevention of thromboembolism in surgery. *Excerpta Medica Foundation publishers ed Amsterdam 1961. p5-17*
- 87. ETUDES M. VAN VROONHEN**
- 88. MORICE P., CASTAIGNE D., HAIE-MEDER C., PAUTIER P., EL HASSAN J., DUVILLARD P., GERBAULET A., MICHEL G.** Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: Indications and functional outcomes. *Fertil. Steril.*, 1998; 70: p956-960.
- 89. MORICE P., PAUTIER P., S. MERCIER, SPATZ A., DUVILLARD P., CASTAIGNE D.** Laparoscopic prophylactic oophorectomies in women with inherited risk of ovarian cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 1999 ; 20 : p202-204
- 90. LEVINE M., HIRSH J., GENT M., et AL.** Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomised trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: p606-611
- 91. LAGERSTEDT C.I., OLSSON C.G., FAGHER B.O., OQVIST B.W., ALBRECHTSSON U.** Need for long term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: p1676-1681
- 92. GALLUS A.S., JACKAMAN J., TILLET J., MILLS W., WYCHERLEY A.** Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986. p1293-1296
- 93. HULL R. HIRSH J. JAY R. CARTER C. ENGLAND C. GENT M. TURPIE A.G. Mc LOUGHLIN D. DODD P. THOMAS M. RASKOB G. OCKELFORD P.** Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: p1676-1681
- 94. GALLUS A.S.** Long term warfarin treatment in artery disease. *Blood* 1980 Rev; 2: p95-101.
- 95. SMITH P., ARNESEN H., HOLME I.** The effect of warfarine on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: p147-152
- 96 CAIRNS J., HIRSH J., LEWIS H.D., RESNEKOV L., THEROUX P.** Antithrombotic agents in coronary artery disease . *Chest* 1992: 102 (suppl): p456-481.

97. **BARRILLON A.** Le Traitement anticoagulant est-il utile après un pontage aorto-coronarien? *La lettre de Cardiologie* 1990; p142-3
98. **Coumadin, Aspirin, Reinfarction Study (CARS) Investigators,** *The Lancet*, 1997; 350: p389-396
99. **FUSTER V., STEIN B., HALPERIN J.L., CHESEBRO J.H.** Antithrombotic therapy in cardiac disease: an approach based on pathogenesis and risk stratification. *Am J Cardiol* 1990, 65: p38c-44c
100. **ALTMAN R., BOUILLON J., RACA R., De la FUENTE L., FAVATORO R.** Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complication in patients with substitute heart valves. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1976; 72: p127-129
101. **The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigations.** The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: p1505-1511
102. **BOUSSER MG., SCHWEGE E., HAGUENAU H. et AL.** "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of the atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: p5-14
103. **FURIE B., FURIE B.C.** Molecular basis of vitamine K-dependant γ -carboxylation. *Blood* 1990;75: p1753-1762
104. **ARNSTERN J., GELFAND J., SINGER DE.** Determinants of compliance with anticoagulation: a case-control study. *Am J Med* 1997; 103: p11-17
105. **HORELLOU M.H., SAMAMA M.M.** Pourquoi et comment changer d'antivitamines ? *Sang Thrombose Vaisseaux* 1992; vol 4,7: p459-463
106. **O'REILLY R.A., AGGELER P.M., HOAG M S., LEONG L.S., KROPATKIN M.L.** Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. *N Engl Med* 1964; 271: p809-815
107. **GINSBERG JS., HIRSH J.** The use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114 (Suppl.): p524-530
108. **OAKLEY CM.** Anticoagulation and pregnancy. *Eur Heart J* 1995; 16: p1317-1319
109. **MCKENNA R., COLE ER., VASAN U.** Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983; 103: p325-327
110. **COTTON F., SORLIN P., CORVILAIN B., FOCKEDEVY JM, CAPEL P.** Interference with oral anticoagulant treatment by oestrogen- Influence of oestrogen administration route. *Thromb Haemost* 1999; 81: p471-472
111. **LAUBJERG J.** Bleeding complications to oral anticoagulant therapy : multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Int Med* 1991; 229: p351-352

112. ACCP/NHLBI National Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1989; 95: p1-169
113. LEVINE M, RASKOB GE, LANDEFELD CS, KEARON C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1998; 114, 5: p511-23
114. FORFAR J.C. A 7 years analysis of haemorrhage in patients on long term anticoagulant treatment. *Br Heart J* 1979; 42: p128-132
115. LEVINE MN., RASKOB G., LANDEFELD S., HIRSH J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108 (suppl): p276-290.
116. FOURNIER C., Van TUEN G.N., BARRILLON A., GERBAUX A. Hématomes rétro-péritonéaux graves au cours du traitement anticoagulants. *Ann Med Intern* 1977;126: p307-310
117. DEBRAY C., LEYMARIOS J., BRUNOT H. Les hémorragies du tubes digestifs au cours des traitements anticoagulants. *Arch Mal App Dig* 1966; 55: p605-624
118. BRET P., LECUIRE J., LAPRAS C., DERUTY R., GEORGES M., PRUDHON J.L. Hématome sou-dural et thérapeutique anticoagulante. *Neurologie* 1978; 22: p603-620
119. COLE MS., MINIFEE PK., OLMA F.J. Coumarinic necrosis: an review of literature surgery 1988; 103: p271-277
120. DOSSIER AFSSAPS. Les médicaments antivitamines k (AVK). Suivi biologique du traitement par antivitamines K. AFSSAPS Janvier 2001. Dossier disponible sur le site de l'AFSSAPS : www.afssaps.sante.fr
121. DOSSIER MSA. analyse des prescriptions des héparines de bas poids moléculaire résultats de l'enquête réalisée par la Mutualité Sociale Agricole. *Etude CCMSA* 1999/2000.
122. CHAPUIS Y., AUGEREAU B., CLERGUE F., FLAM T., HORELLOU MT., LEVARDON M. ET AL. Coordonnateurs RAVAUD P., FOURCADE A., DURIEUX P. Prophylaxie et thromboses veineuses postopératoires : recommandations de l'AP-HP. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1995, 2, 7: p119-129
123. GOSSELIN J., BARRELIER MT., BERLON A. Méthodes physiques de prévention des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 1994, 9, 6: p613-618.
124. SORANO G.G., BIONDI G., CONTI M., MAMELI G., LICHERI D., MARONGIU F. Controlled vitamins content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993; 23: p77-92
125. PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS 10 janvier 2002. Un CD-Rom sur les Antivitamines K: " Vous n'AVK :Les AVK en pratique quotidienne " caducée.net

- 126. DE MOERLOOSE P., BONEU B.** Traitement anticoagulant et éducation du patient: une nécessité. Mini revue. *Sang Thrombose Vaisseaux* n° 9; 11: p647-652
- 127. Report of a WHO working group.** Therapeutic patient education. *World Health Organization* 1998 : p1-76
- 128. RADLEY AS, HALL J, FARROW M, CAREY PJ.** Evaluation of anticoagulant control in a pharmacist operated anticoagulant clinic. *J Clin Pathol* 1995; 48: p545-7
- 129. TAYLOR FC, GAMINARA E, COHEN H, RAMSAY M, MILLER D.** Evaluation of a nurse specialist anticoagulant service. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: p267-72
- 130. CHIQUETTE E, AMATO MG, BUSSEY HL.** Comparison of an anticoagulation clinic and usual medical care : anticoagulation control, patient outcomes and health care costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: p1641-7
- 131. STONE S, HOLDEN A, KNAPIC N, ANSELL J.** Comparison between videotape and personalized patient education for anticoagulant therapy. *J Fam Pract* 1989; 29: p55-7
- 132. BROSANAN J.** A patient-focused pathway for ambulatory anticoagulation care. *J Nurs Qual Care* 1996; 11: p41-53
- 133. WYNESS MA.** Evaluation of an educational programme for patients taking warfarin. *J Adv Nursing* 1990; 15: p1052-63
- 134. CHRISTEN Y., PERRIER A., DE MOERLOOSE P.** Le suivi ambulatoire de l'anticoagulation orale: des recommandations à la pratique. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: p471-6
- 135. HIRSH J., DALEN JE., ANDERSON DR., et AL.** Oral anticoagulants. Mechanisms of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114: p445-69
- 136. GARABEDIAN-RUFFALO SM., GRAY DR., SAX MJ., RUFFALO RL.** Retrospective evaluation of a pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: p304-8
- 137. CORTELAZZO S., FINAZZI G., VIERO P., et AL.** Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemos* 1993; 69: p316-20
- 138. WILT V.M., GUMS JG., AHMED O.I., MOORE LM.** Outcome analysis of a pharmacist-managed anticoagulation clinics. *Pharmacotherapy* 1995; 15: p732-9
- 139. MEHLBERG J., WITTKOWSKY AK., POSSIDENTE C.** National survey of training and credentialing methods in pharmacist-managed anticoagulation clinics. *Am J Health Syst Pharm* 1998 ; 55: p1033-6

140. BONEU B.,BOCCALON H. Une expérience en matière de surveillance des traitements par les antivitamines k: la clinique des anticoagulants de **Toulouse-Rangueil**. Laboratoire d'Hématologie et service d'Angiologie, Hôpital Rangueil. Toulouse

141. MÖRSDORF S, ERDLENBRUCH W, TABORSKI U, et AL. Training of patients for self-management of oral anticoagulant therapy : standards, patient suitability, and clinical aspects. *Semin Thromb Hemos* 1999; 25: 109-15

142. SAWICKI PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: p145-50

143. ANDERSON D, HARRISON L, HIRSH J. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153: p1441-1444

ANNEXES

(fiches de transparence AVK)

Ce que le médecin doit expliquer au patient lors de la prescription d'AVK:

- Prenez votre anticoagulant tous les jours à la même heure, habituellement le soir.
- Il est très dangereux de prendre d'autres médicaments que ceux prescrits par votre médecin, y compris les médicaments en vente libre ou ceux qui peuvent vous paraître anodins. Ils peuvent, en effet, augmenter l'activité de l'anticoagulant et donc le risque d'hémorragie, ou au contraire le diminuer et faciliter les accidents de thrombose (vaisseau qui se bouche). Ne prenez jamais d'aspirine, même en cas de douleur ou de fièvre: votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament efficace en cas de douleur ou de fièvre.
- Lors d'une consultation chez un médecin, d'une hospitalisation, d'un soin dentaire, d'un soin infirmier, d'un entretien avec un pharmacien, précisez toujours que vous prenez un traitement anticoagulant et mentionnez le nom du médicament et la dose.
- Vous devez éviter de recevoir une injection intramusculaire.
- Un traitement anticoagulant doit être surveillé par une prise de sang régulière. Une prise de sang au minimum mensuelle est indispensable, mais votre médecin pourra estimer qu'un contrôle plus fréquent est nécessaire, notamment en début de traitement anticoagulant, ou s'il doit modifier votre traitement (introduction ou arrêt d'un autre médicament), ou si votre traitement est difficile à équilibrer. Cette prise de sang permet de mesurer l'INR. Votre INR doit être à 2,5 (zone thérapeutique entre 2 et 3), sauf cas particulier, par exemple si on a remplacé une de vos valves cardiaques par une valve

artificielle mécanique : L'INR doit alors être plus élevé. Dans ce cas votre médecin vous précisera quel INR est souhaitable.

- Portez toujours sur vous, (dans votre portefeuille), une carte de traitement par AVK ou une photocopie de votre ordonnance avec l'ensemble de votre traitement dont les AVK.

-Faites toujours faire cette prise de sang dans le même laboratoire, sauf impossibilité. N'oubliez pas d'en récupérer le résultat le jour même et de le communiquer à votre médecin traitant. Notez régulièrement le résultat (avec la date) dans un petit carnet. Si l'INR est trop élevé (le plus souvent donc supérieur à 3), ou en cas de saignement anormal, ne prenez pas votre anticoagulant et téléphonez immédiatement à votre médecin (ou son remplaçant). S'il n'est pas joignable, appelez le médecin de garde. Il est nécessaire de recueillir un avis médical dans la journée. Si l'INR est très élevé, supérieur à 5, en cas de saignement important, ne prenez pas votre anticoagulant, appelez le SAMU (n°15) où un médecin vous indiquera la meilleure conduite à tenir : consultation immédiate avec votre médecin ou le médecin de garde, ou hospitalisation en urgence. Si l'INR est trop bas (généralement inférieur à 2), appelez votre médecin (ou son remplaçant) pour adapter le traitement. S'il n'est pas joignable immédiatement, prenez la dose habituelle de votre médicament plus $\frac{1}{4}$ de comprimé. Joignez impérativement votre médecin (ou son remplaçant) dans la demi journée. Certains patients, traités par un anticoagulant oral depuis de nombreuses années, ont eu l'habitude de faire surveiller leur TP. Il s'agit d'une méthode ancienne de surveillance, moins adaptée, qui est aujourd'hui remplacée par la surveillance de l'INR.

- Une contraception est indispensable pour les femmes. Les patientes qui souhaitent programmer une grossesse doivent en informer leur médecin, sauf cas particulier le traitement devra être interrompue.

BON A IMPRIMER N° 322

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La thrombose veineuse provient d'un déséquilibre du système de la coagulation du sang. C'est souvent une maladie silencieuse mais sa prévention chez les sujets à risque est essentielle pour éviter les complications ultérieures qu'elle peut engendrer. Les héparines de bas poids moléculaire sont aujourd'hui des médicaments essentiels pour prévenir et traiter les thromboses vasculaires, avec un relais, assuré au long cours par les antivitamines K (AVK) dont le mécanisme d'action consiste à diminuer le taux de certains facteurs de coagulation. La marge thérapeutique entre l'effet antithrombotique et le risque hémorragique est étroite, ainsi, connaître les complications potentielles liées aux anticoagulants est la condition d'une utilisation adaptée à chaque patient et d'un rapport bénéfices/risques optimal. Des études ont permis de constater l'augmentation des hospitalisations liées à une hémorragie et de nombreuses enquêtes ont prouvé que ce fait était lié à une prise en charge insuffisante des patients sous anticoagulant. Les autorités publiques ont pris conscience du déficit d'information des patients anticoagulés sur leur traitement et des programmes de sensibilisation ont été menés dès janvier 2001. Les perspectives sur l'amélioration de l'éducation du patient résident sur la mise en place de Cliniques d'Anticoagulants et l'utilisation des techniques d'autocontrôle.

DISCIPLINE – HEMATOLOGIE

MOTS-CLES:

- Thromboses
- Traitement
- Héparines
- Antivitamines K
- Hémorragies
- Prise en charge
- Education

LABORATOIRE DE RATTACHEMENT

Laboratoire d'hématologie
Faculté de pharmacie
2 rue du Docteur Marcland
87000 limoges.