

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de pharmacie



ANNÉE 2004



THÈSE N° 332

12

LE RELAIS
HEPARINE-ANTIVITAMINES K
Ses difficultés à propos de 32
patients

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2004

par

Sabine DELAGE

née le 20 février 1978
à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Docteur J.F. LAGORCE.....PRESIDENT
Madame le Docteur A. JULIA.....JUGE
Mademoiselle le Docteur D. CLEDAT.....JUGE
Madame le Docteur C. BLANCHARD.....JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté 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

Biochime-Biologie moléculaire

BOTINEAU Michel

Botanique - Cryptogamie

BROSSARD Claude

Pharmacie Galénique

BUXERAUD Jacques

Chimie organique-chimie thérapeutique

CARDOT Philippe

Chimie Analytique

CHULIA Albert

Pharmacognosie

CHULIA Dominique

Pharmacie Galénique

DELAGE Christiane

Chimie générale- Chimie Minérale

DREYFUSS Gilles

Parasitologie

DUROUX Jean-Luc

Physique –Biophysique

GHESTEM Axel

Botanique - Cryptogamie

HABRIOUX Gérard

Biochimie Fondamentale

LACHATRE Gérard

Toxicologie

MOESCH Christian

Hygiène-Hydrologie- Environnement

OUDART Nicole

Pharmacodynamie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES**ADMINISTRATIFS****ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	Pharmacognosie
BASLY Jean-philippe	Chimie Analytique
BATTU Serge	Chimie Analytique et Bromatologie
CALLITE Claude	Biophysique
CARDI Patrice	Physiologie
CLEDAT Dominique	Chimie Analytique
COMBY Francis	Chimie Thérapeutique
DELABASSE Sylvie	Bactériologie- Virologie
DREYFUSS Marie-Françoise	Chimie Analytique et Bromatologie
EA KIM Leng (CLM)	Pharmacodynamie
FAGNERE Catherine	Chimie Organique
FROISSARD Didier	Botanique et Cryptogamie
FOURNIER Françoise	Biochimie
JAMBUT Anne Catherine	Chimie thérapeutique
LAGORCE Jean François	Chimie Organique
LIAGRE Bertrand	Sciences Biologiques
LOTFI Hayat	Toxicologie
MARION-THORE Sandrine	Chimie Thérapeutique
MOREAU Jeanne	Immunologie
PARTOUCHE Christian	Physiologie
ROUSSEAU Annick	Biomathématique
SIMON Alain Chimie	Physique et Chimie Minérale
TROUILLAS Patrick	Biomathématiques et Informatique
VIANA Marylène	Pharmacie Galénique
VIGNOLES Philippe	Informatique

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel Anglais

A Florence,

A mes parents,

Pour m'avoir permis de faire ces études.

Je les remercie chaleureusement.

A mes grands parents,

A mon mari,

A mes sœurs,

Pour le soutien inconditionnel dont ils ont fait preuve.

Je les remercie énormément

A Monsieur le Professeur J.F. LAGORCE

*Pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence
du jury de cette thèse.*

Recevez le témoignage de ma gratitude.

A Madame le Docteur A. Julia, directeur de thèse,

Pour m'avoir guidé et suivi dans ce travail.

Merci de votre gentillesse et de votre disponibilité.

Je tiens à vous témoigner ma profonde reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur D. CLEDAT

A Madame le Docteur C. BLANCHARD

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je vous en remercie.

*A Monsieur le Professeur LASKAR,
A Monsieur le Professeur ARNAUD,
A Madame le Docteur SOMIER,*

*Pour m'avoir délivré certains documents nécessaires à
mon travail.
Merci pour tout.*

LISTE DES ABREVIATIONS

- MTE : Maladie ThromboEmbolique
- TVP : Thrombose Veineuse Profonde
- EP : Embolie Pulmonaire
- HNF : Héparine Non Fractionnée
- HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- AVK : Anti Vitamine K
- CTCV : Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- t-PA : Activateur Tissulaire de Plasminogène
- PGI₂ : Prostaglandine I₂
- vWF : Facteur von Willebrand
- GP Ib : Glycoprotéine Ib
- PL : PhosphoLipides
- GP IIb IIIa : Glycoprotéine IIb IIIa
- TX A₂ : Thromboxane A₂
- ADP : Adénosine Di Phosphate
- NO : Monoxyde d'Azote
- AMP : Adénosine MonoPhosphate
- F : Facteur
- FT : Facteur Tissulaire
- TFPI : Facteur Inhibiteur du Facteur Tissulaire
- AT : AntiThrombine
- PC : Protéine C
- PS : Protéine S
- u-PA : Urokinase

- PAI : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène
- PDF : Produits de Dégradation du Fibrinogène
- VR : Valeurs de Référence
- Sec. : Secondes
- Min. : Minutes
- CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
- CEC : Circulation Extra Corporelle
- VPN : Valeurs Prédictives Négatives
- ECG : ElectroCardioGramme
- Da : Daltons
- SC : Sous-Cutanée
- IV : Intra Veineuse
- FP₄ : Facteur 4 Plaquettaire
- Ac : Anti-Corps
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- NFS : Numération Formule Sanguine
- SNC : Système Nerveux Central
- PTH : Prothèse Totale de Hanche
- PTG : Prothèse Totale de Genou
- PAC : Pontage Aorto-Coronarien

I) TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

-I- <u>Introduction</u>	19
-II- <u>Physiologie de l'hémostase et de la coagulation</u>	22
<u>2.1 Définition</u>	23
<u>2.2 Hémostase primaire</u>	23
2.2.1 Le temps vasculaire	23
2.2.2 Le temps plaquettaire	23
2.2.2.1 <i>Structure</i>	24
2.2.2.2 <i>Adhésion</i>	24
2.2.2.3 <i>Activation et sécrétion</i>	24
2.2.2.4 <i>Agrégation plaquettaire</i>	25
2.2.3 Régulation	25
<u>2.3 La coagulation</u>	26
2.3.1 Les facteurs de la coagulation	26
2.3.2 Genèse de la thrombine	27
2.3.2.1 <i>Par la voie extrinsèque</i>	27
2.3.2.2 <i>Par la voie intrinsèque</i>	27
2.3.2.3 <i>La voie commune d'activation du F II</i>	28
<u>2.4 La fibrinofomation</u>	30
<u>2.5 Les inhibiteurs de la coagulation</u>	30
<u>2.6 La fibrinolyse</u>	31
<u>2.7 Exploration de l'hémostase</u>	32
2.7.1 Exploration de l'hémostase primaire	32
2.7.2. Exploration de la coagulation	32
2.7.2.1 <i>Le temps de céphaline activée (TCA)</i>	32
2.7.2.2 <i>Le temps de Quick (TQ)</i>	33
2.7.2.3 <i>Le temps de prothrombine (TP)</i>	33
2.7.2.4 <i>Rapport Normalisé International (INR)</i>	33
2.7.3 Exploration de la fibrinofomation	34
2.7.3.1 <i>Le temps de thrombine</i>	34
2.7.3.2 <i>Dosage du fibrinogène</i>	34

<u>2.8 Anomalies de l'hémostase</u>	35
2.8.1 Anomalies de l'hémostase primaire	35
2.8.2 Anomalies de la coagulation	35
2.8.2.1 <i>Les déficits congénitaux</i>	35
2.8.2.2 <i>Pathologies acquises</i>	36
2.8.2.2.1 Par insuffisance de synthèse.....	36
2.8.2.2.2 Par consommation.....	36
-III- <u>La thrombose</u>	37
<u>3.1 Définition</u>	38
<u>3.2 Mécanismes de la thrombogénèse</u>	39
3.2.1 Les facteurs thrombogènes.....	39
3.2.2 Différents types de thromboses.....	39
<u>3.3 Les facteurs de risques</u>	40
-IV- <u>Diagnostic des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires</u>	42
<u>4.1 Diagnostic des TVP</u>	43
4.1.1 La clinique.....	43
4.1.2 Exploration complémentaire.....	43
<u>4.2 Diagnostic des embolies pulmonaire</u>	44
4.2.1 Les signes fonctionnels et physiques.....	44
4.2.2 Examens complémentaires.....	44

DEUXIEME PARTIE

-I- <u>Les héparines</u>	48
<u>1.1 Introduction</u>	49
<u>1.2 Historique</u>	49

<u>1.3 Pharmacologie des HNF</u>	50
1.3.1 Structure et hétérogénéité des HNF	50
1.3.2 Mécanisme de l'effet anticoagulant	53
1.3.3 Propriétés pharmacocinétiques et conséquences pour l'utilisation pratique	55
1.3.4 Différentes HNF, mode d'administration et doses	55
<u>1.4 Pharmacologie des HBPM</u>	56
1.4.1 Structure et hétérogénéité des HBPM	57
1.4.2 Mécanisme de l'effet anticoagulant	57
1.4.3 Propriétés pharmacocinétiques et conséquences	57
1.4.4 Différentes HBPM, mode d'administration et doses	58
<u>1.5 Indications des héparines</u>	59
1.5.1 Traitement préventif	59
1.5.2 Traitement curatif	59
<u>1.6 Surveillance biologique</u>	60
1.6.1 Le prélèvement	60
1.6.2 Surveillance biologique	60
<i>1.6.2.1 Pour les HNF</i>	60
<i>1.6.2.2 Pour les HBPM</i>	61
<u>1.7 Effets secondaires indésirables</u>	62
1.7.1 Le risque hémorragique	62
1.7.2 Thrombopénies induites par l'héparine (TIH)	62
<i>1.7.2.1 Mécanisme d'une TIH de type II</i>	63
<i>1.7.2.2 Diagnostic</i>	66
<i>1.7.2.3 Traitement</i>	66
1.7.3 Autres complications	67
<u>1.8 Contre-indications</u>	67
-II- <u>Les AVK</u>	69
<u>2.1 Introduction</u>	70
<u>2.2 La vitamine K</u>	70
2.2.1 Structure chimique	70
2.2.2 Rôle de la vitamine K	72
2.2.3 Origine et pharmacocinétique	72
2.2.4 Présentation	74
<u>2.3 Les AVK</u>	74

2.3.1	Historique et structure chimique.....	74
2.3.2	Pharmacocinétique.....	75
2.3.3	Facteurs influencants l'efficacité d'une même dose d'AVK.....	81
2.3.3.1	<i>L'alimentation</i>	81
2.3.3.2	<i>L'hérédité</i>	81
2.3.3.3	<i>L'âge</i>	82
2.3.3.4	<i>Les interactions médicamenteuses</i>	82
2.4	<u>Indications des AVK</u>	83
2.5	<u>Posologie, surveillance biologique, adaptation posologique et durée de traitement</u>	85
2.5.1	Posologie.....	85
2.5.2	Surveillance biologique.....	85
2.5.3	Adaptation posologique.....	85
2.5.4	Durée de traitement.....	86
2.6	<u>Contre-indications</u>	88
2.6.1	Contre-indications absolues.....	88
2.6.2	Contre-indications relatives.....	88
2.7	<u>La grossesse et l'allaitement</u>	89
2.7.1	La grossesse.....	89
2.7.2	L'allaitement.....	89
2.8	<u>Mises en garde et précautions d'emploi</u>	89
2.9	<u>Incidents et accidents des AVK et conduite à tenir</u>	90
2.9.1	Les accidents hémorragiques.....	91
2.9.2	Conduite à tenir devant un surdosage au AVK.....	92
2.9.3	Les accidents non hémorragiques.....	93
-III-	<u>Le relais héparine-AVK</u>	95
3.1	<u>Le relais AVK-héparine</u>	96
3.2	<u>Le relais héparine-AVK</u>	96

TROISIEME PARTIE

<u>-I- Introduction</u>	99
<u>-II- Matériel et méthodes</u>	101
<u>2.2 Sélection des patients</u>	102
<u>2.3 Suivi biologique</u>	102
<u>2.4 Analyses statistiques</u>	102
<u>-III- Résultats</u>	103
<u>3.1 Age et sexe ratio</u>	104
3.1.1 En orthopédie.....	104
3.1.2 En CTCV.....	104
<u>3.2 Indications du traitement anticoagulant</u>	104
3.2.1 En orthopédie.....	104
3.2.2 En CTCV.....	105
<u>3.3 Mise en place du traitement anticoagulant</u>	107
3.3.1 Types de traitement anticoagulant mis en place.....	107
3.3.1.1 L'héparine en orthopédie.....	107
3.3.1.2 L'héparine en CTCV.....	107
3.3.2 Mise en place du relais.....	108
3.3.2.1 Le relais en orthopédie.....	108
3.3.2.2 Le relais en CTCV.....	109
3.3.3 Durée du relais héparine-fluindione.....	112
3.3.3.1 En orthopédie.....	112
3.3.3.2 En CTCV.....	112
<u>3.4 Durée du traitement de la fluindione</u>	115
3.4.1 En orthopédie.....	115
3.4.2 En CTCV.....	115
<u>3.5 Durée de suivi des patients</u>	115
3.5.1 En orthopédie.....	115
3.5.2 En CTCV.....	116

<u>3.6 L'INR</u>	116
3.6.1 L'INR cible	116
3.6.2 Evolution du TCA et de l'INR au cours du relais héparine- fluidione	116
3.6.2.1 <i>En orthopédie</i>	116
3.6.2.2 <i>En CTCV</i>	117
3.6.3 Evolution de l'INR après le relais	117
3.6.3.1 <i>En orthopédie</i>	117
3.6.3.2 <i>En CTCV</i>	121
<u>3.7 Adaptation posologique de la fluidione</u>	122
<u>3.8 Interactions médicamenteuses</u>	125
3.8.1 En orthopédie	125
3.8.2 En CTCV	125
<u>3.9 Les complications</u>	125
3.9.1 Les complications hémorragiques	125
3.9.2 Les complications non hémorragiques	126
<u>-IV- Discussion</u>	127
Annexe	137
Bibliographie	145

- **PREMIERE PARTIE** -

-I-

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique (MTE) veineuse est la conséquence d'une thrombose veineuse profonde (TVP), elle est due à l'oblitération ou à l'obstruction d'une veine profonde par un thrombus. Sa formation n'est pas le fait du hasard mais la conséquence d'un des trois phénomènes suivants selon Virchow [1] :

- altération de la paroi veineuse notamment athérosclérose
- stase veineuse (stagnation du sang dans les vaisseaux)
- anomalie du système de coagulation

L'épidémiologie de la maladie est mal connue. Schématiquement, on estime en France à un million de nouveaux cas de thromboses veineuses responsables de 100000 embolies pulmonaires (EP) et de 10000 décès chaque année. Deux à trois pourcents de la population générale seraient porteurs d'un syndrome post-phlébitique [2]-[10].

Le traitement de référence, pour les MTE sont les anticoagulants. Le traitement anticoagulant repose actuellement sur une héparinothérapie initiale par Héparine Non Fractionnée (HNF) ou par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) avec un relais par anticoagulant oral, sans oublier la mobilisation précoce et la contention élastique[3]. Les AntiVitamines K (AVK) représentent le traitement oral. En France, il y a plus particulièrement la Fluindione (DCI) PREVISCAN*, c'est l'AVK le plus prescrit [4].

Une étude réalisée par l'AFSSAPS en 1998 montre que les AVK sont responsables de 13% des accidents iatrogènes hospitalisés [4].

Dans un premier temps, nous étudierons la physiologie de l'hémostase avec ses différentes étapes, puis la thrombose.

Dans un second temps, nous verrons une revue de la littérature sur les héparines (HNF et HBPM) et sur les AVK.

Enfin, ce travail présentera une étude sur la mise en place du relais héparine-AVK chez certains patients admis dans le service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV) du Professeur LASKAR et dans le service d'Orthopédie-Traumatologie du Professeur ARNAUD du Centre Hospitalier et Universitaire de Limoges au cours de l'année 2003.

-II-

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Normalement, les vaisseaux sont non thrombogènes grâce à l'endothélium vasculaire.

Le système est en équilibre avec des activateurs et des inhibiteurs.

Une rupture de cet équilibre peut entraîner des accidents hémorragiques ou des accidents thrombotiques.

2.1 Définition

L'hémostase est un processus physiologique qui permet de maintenir l'intégrité du vaisseau lors d'une agression vasculaire. Ce processus conduit à la formation d'un caillot constitué de plaquettes agrégées et de fibrine enserrant dans ces mailles les éléments figurés du sang [5].

2.2 Hémostase primaire

Le but est l'obturation de la brèche vasculaire par la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc.

2.2.1 Le temps vasculaire

Il s'agit d'une vasoconstriction réflexe immédiate et transitoire grâce à l'action de la sérotonine, de la noradrénaline et de l'adrénaline.

2.2.2 Le temps plaquettaire [7]

Il est fonction du nombre et de la qualité des plaquettes.

2.2.2.1 Structure

Ce sont des cellules anucléées dont la durée de vie moyenne est de 10 jours. Elles sont au nombre de 150 G/L à 400 G/L .

Leur membrane est constituée d'une bi-couche de phospholipides (PL) membranaires. Elles contiennent différents granules dont le contenu sera sécrété lors de l'activation.

2.2.2.2 Adhésion

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium est due à l'interaction du vWF avec une protéine de la membrane plaquettaire : la glycoprotéine Ib (GP Ib). Les plaquettes peuvent également se fixer directement au collagène.

2.2.2.3 Activation et sécrétion

Cette adhésion au sous-endothélium va activer les plaquettes via les récepteurs membranaires. L'élévation du calcium intra-cytoplasmique et la phosphorylation de nombreuses protéines concourent à l'activation des plaquettes.

Il en résulte un changement de forme des plaquettes avec émissions de pseudopodes suivi de la sécrétion du contenu des granules denses et des granules α .

Dans le même temps, la bicouche de phospholipides de la membrane plaquettaire subit un réarrangement "flip-flop membranaire" : les

phospholipides (PL) pro-coagulants de la face interne de la membrane (masqués) passent à la face externe (exposés au contact du sang). Les facteurs de la coagulation peuvent alors se fixer sur la membrane plaquettaire et former des complexes enzymatiques [5]-[7].

2.2.2.4 Agrégation plaquettaire

L'adhésion des plaquettes aux composants de la matrice sous-endothéliale déclenche l'activation de glycoprotéine IIb-IIIa (GP IIb-IIIa). Cette protéine change de conformation et se transforme en récepteur pour le fibrinogène. Ce phénomène active l'agrégation des plaquettes entre elles et conduit à la production de thromboxane A_2 (TX A_2).

Le collagène, le TX A_2 , l'adénosine diphosphate (ADP) et la thrombine sont de puissants activateurs des plaquettes : ils recrutent de nouvelles plaquettes et le thrombus s'accroît.

Ainsi, le thrombus blanc est formé.

2.2.3 Régulation

L'endothélium participe activement à la limitation de l'activation des plaquettes.

En effet, il produit trois inhibiteurs importants : la prostaglandine I_2 (PG I_2) et le monoxyde d'azote (NO) qui bloquent l'activation, la sécrétion et l'agrégation, et une ecto-ADPase qui dégrade l'ADP en adénosine monophosphate (AMP) ce qui limite le recrutement des plaquettes.

2.3 La coagulation

Elle conduit au thrombus rouge par transformation du fibrinogène (soluble) en fibrine (insoluble) sous l'action de la thrombine.

C'est une cascade enzymatique qui met en jeu un certain nombre de facteurs (F) numérotés en chiffres romains suivis d'un 'a' après activation par protéolyse.

Les mécanismes physiologiques impliqués doivent à la fois assurer l'activation de la coagulation et son contrôle.

2.3.1 Les facteurs de la coagulation

Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques. Ces protéines sont des proenzymes activées en enzymes de type sérine protéase à l'exception des F V et VIII qui sont des cofacteurs. Ils sont tous synthétisés par les hépatocytes.

Parmi les facteurs de la coagulation, quatre sont vitamine K dépendants :

- le F VII ou la proconvertine
- le F II ou la prothrombine
- le F X ou le facteur de Stuart
- le F IX ou le facteur antihémophilique B

Ces facteurs vitamine K dépendants doivent être gamma-carboxylés pour pouvoir se fixer sur les PL par l'intermédiaire du calcium et devenir des sérines protéases (des facteurs activés).

Le substrat est le fibrinogène, il va être transformé en fibrine grâce à la thrombine.

2.3.2 Genèse de la thrombine (Fig. 1)

La coagulation peut être initiée de deux façons distinctes [2].

2.3.2.1 Par la voie extrinsèque

Le phénomène de la coagulation est déclenché par la mise en contact du sang circulant avec le facteur tissulaire (FT) lors d'une lésion vasculaire. Le FT active le F VII de la coagulation en VIIa. Ce complexe FT / F VIIa agit de façon préférentielle sur le F X pour le transformer en F Xa, cependant il active aussi le IX (en IXa) mais de manière beaucoup plus lente que le F X.

Quand les concentrations en FT sont fortes, la voie d'activation par le F X est prépondérante (c'est ce qu'il se produit lors du test in vitro mesurant le temps de Quick). In vivo, la voie d'activation physiologique passe par le F IX ce qui explique la symptomatologie hémorragique de l'hémophilie.

Le F IXa forme un nouveau complexe avec le F VIIIa activé par les traces de thrombine capable d'activer lui aussi le F X. Ces réactions se font en présence de PL et de calcium.

2.3.2.2 Par la voie intrinsèque

A côté de la voie classique d'activation de la coagulation, il existe une voie d'amplification dite voie intrinsèque d'activation du F X. Elle fait intervenir des facteurs contacts : le F XII et le kininogène. En contact avec une surface électronégative le F XII va être protéolysé en XIIa et le F XIIa va activer le F XI en F XIa. Le F XIa va en présence de calcium et de PL activer le F IX en IXa qui à son tour va protéolyser le F X en Xa, rejoignant ainsi la voie commune de la coagulation.

La prékallicroéine est transformée en kallicroéine par le F XIIa. Elle va pouvoir ainsi amplifier l'activation du F XII.

2.3.2.3 La voie commune d'activation du F II

Le F Xa en présence de son cofacteur d'activation le F Va activé par les traces de thrombine, de calcium et de PL va transformer la prothrombine (F II) en thrombine (FIIa).

La thrombine va amplifier sa formation par des boucles de rétroactivation : elle active le F V, le F VIII, le F XI et les plaquettes.

2.4 La fibrinoformation

La formation du caillot correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble par l'intermédiaire de la thrombine.

La thrombine permet la formation de monomères de fibrine qui vont spontanément se polymériser afin de donner des polymères solubles. Les polymères ainsi formés vont être stabilisés par le F XIII activé par la thrombine.

Le thrombus rouge est enfin constitué.

2.5 Les inhibiteurs de la coagulation [6]-[8]

L'équilibre hémostatique global est assuré par les inhibiteurs qui agissent par des mécanismes de rétrocontrôle. Les principaux sont :

- L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) : il peut complexer les F Xa et VIIa.
- L'anti-thrombine (AT) : elle inhibe toutes les sérines protéases.
C'est le cofacteur plasmatique de l'héparine : l'héparine accélère son action.
- Le système Protéine C - Protéine S (vitamine K dépendant)
La protéine C (PC) est activée par le complexe [thrombine-thrombomodoline] ; puis elle protéolyse le F Va et le F VIIIa en présence de la protéine S (PS).
- Il existe également la α_2 -macroglobuline qui inhibe la thrombine.
- L' α_1 -antitrypsine inhibe la PCa et le F XIa.
- L'inhibiteur de la C1 estérase inhibe le système contact.
- Le second cofacteur de l'héparine inhibe la thrombine.

2.6 La fibrinolyse

C'est la dernière étape de l'hémostase.

C'est un processus enzymatique de dissolution de la fibrine. Elle est déclenchée au même moment que la coagulation et permet de limiter la taille et l'extension du caillot.

Les acteurs sont :

- le substrat qui est le plasminogène . Il synthétisé par l'hépatocyte et est transformé en plasmine par les activateurs. La plasmine est une enzyme puissante qui lyse la fibrine et le fibrinogène indistinctement.

- Les activateurs sont :

- t-PA (tissu Plasminogen Activator). Il est synthétisé par les cellules endothéliales.
- u-PA (urokinase)

- Les inhibiteurs sont :

- l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) produit par les cellules endothéliales.
- L' α_2 -antiplasmine : puissant inhibiteur de la plasmine

La fibrinolyse se fait au niveau local et cellulaire. Sous l'effet des activateurs notamment le t-PA , le plasminogène fixé à la fibrine est transformé en plasmine. La fibrine est protéolysée en fragments solubles : ce sont les produits de dégradation de la fibrine (PDF). Parmi ces PDF nous distinguerons les D-dimères.

Cette activité est régulée par les inhibiteurs en phase liquide c'est à dire dans le sang circulant.

2.7 Exploration de l'hémostase

2.7.1 Exploration de l'hémostase primaire [18]

Le temps de saignement (TS) et la numération plaquettaire sont les tests les plus couramment pratiqués. Des tests d'exploration fonctionnelle des plaquettes sont pratiqués par des laboratoires spécialisés.

2.7.2 Exploration de la coagulation [19]-[20]

2.7.2.1 Le Temps de Céphaline Activée (TCA) :

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté en présence de céphaline (rôle des phospholipides) de calcium et d'un activateur d'un système contact de la coagulation.

Il est exprimé en seconde et en rapport du temps du malade/ le temps du témoin. Ce rapport doit être compris entre 0.8 et 1.2.

C'est un test qui explore la voie endogène (intrinsèque) d'activation du F X. Il explore donc les F XII, XI, VIII, IX, X, II, V et le fibrinogène.

C'est un test sensible à la présence d'HNF, il peut être allongé en cas de traitement curatif par HBPM.

2.7.2.2 Le temps de Quick (TQ)

Le TQ est le temps de coagulation d'un plasma citraté après addition de calcium et de thromboplastine tissulaire (préparation concentrée de FT et de PL). Les valeurs de références (VR) sont de 10 à 13 secondes (sec).

Ce test explore la voie exogène : le F VII et le tronc commun (F X, II et V) ainsi que le fibrinogène.

2.7.2.3 Le taux de prothrombine (TP)

C'est une conversion qui exprime le TQ en pourcentage de la normale à l'aide d'une courbe d'étalonnage. C'est la droite de Thivolle [2].

La droite d'étalonnage est établie pour chaque lot de thromboplastine. Par définition, le TQ en pourcentage du mélange de plasmas normaux est de 100 %. Il est de 50 % pour une dilution de un demi et de 25 % pour la dilution au quart. Le temps de coagulation du plasma à tester est reporté sur la droite d'étalonnage pour obtenir un pourcentage.

Les VR sont de 70 à 120 %.

Ce TP évalue l'activité globale des facteurs X, VII, II et V.

2.7.2.4 Rapport Normalisé International (INR)

L'INR est le mode d'expression du TQ pour les sujets traités par AVK.

$$\text{INR} = [\text{TQ malade} / \text{TQ normal moyen}]^{\text{ISI}}$$

ISI = indice de sensibilité international de la thromboplastine utilisée

C'est à dire que chaque lot de thromboplastine est calibré par rapport à un étalon international dont l'ISI a été établi à 1.

L'INR normalise et uniformise l'expression de la surveillance des traitements par AVK : entre divers laboratoires, réactifs et pays, les résultats sont comparables.

L'INR souhaité varie entre 2 et 4.5 selon les indications thérapeutiques.

2.7.2 Exploration de la fibrinoformation

2.7.3.1 Le temps de thrombine (TT)

Le TT explore la phase finale de la coagulation : c'est le temps de coagulation d'un plasma citraté en présence de thrombine.

Les VR sont de 15 à 20 sec.

2.7.3.2 Dosage du fibrinogène

Pour cela nous mettons du plasma avec une solution de thrombine très concentrée (pour minimiser les éventuelles interférences par l'héparine et les AT présentes dans le plasma).

Le temps est converti en taux de fibrinogène à partir d'une courbe d'étalonnage.

Les VR sont de 2 à 4 g/L

Nous pouvons également explorer la fibrinolyse : parmi les tests d'exploration nous citerons le dosage des D-dimères plasmatiques. C'est un test très important dans le diagnostic d'exclusion des phlébites et des EP.

2.8 Anomalies de l'hémostase

2.8.1 Anomalies de l'hémostase primaire

Le temps de saignement est augmenté (hémorragies).

On va distinguer

- Les thrombopénies (les plaquettes sont inférieures à 120G/L)
- Les thrombopathies acquises et congénitales
- La maladie de Willebrand (fréquente, c'est un déficit en Facteur von Willebrand (vWF))

2.8.2 Anomalies de la coagulation

2.8.2.1 Les déficits congénitaux

- Hémophilie A : c'est un déficit en facteur F VIII (elle représente 80% des hémophilies).
- Hémophilie B : c'est un déficit en F IX (elle regroupe 20% des hémophilies).
- Les déficits en F XII et F XI.
- Nous pouvons parfois constater des déficits en F X, V ou II .

- Nous pouvons également rencontrer des anomalies de la fibrinoformation. Ce sont des anomalies quantitatives ou qualitatives du fibrinogène.

2.8.2.2 Pathologies acquises

2.8.2.2.1 Par insuffisance de synthèse

- Insuffisance hépatocellulaire (cirrhose, hépatites virales)

Les facteurs synthétisés par le foie sont diminués.

- Avitaminose K ou hypovitaminose K

Seuls les facteurs vitamines K dépendants sont diminués : F II, VII, IX , et X.

Les causes peuvent être :

- un traitement par AVK
- une malabsorption (diarrhées..)
- une carence d'apport exogène ou endogène.

2.8.2.2.2 Par consommation : la CIVD

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) se traduit par une induction anarchique de la coagulation, ce qui entraîne des micro-thromboses disséminées. Il y a une consommation des facteurs et des plaquettes, une fibrinolyse réactionnelle et un syndrome hémorragique grave.

-III-

LA THROMBOSE

3.1 Définition

Les thromboses vasculaires peuvent être considérées comme une réponse de l'organisme à l'agression de la paroi du vaisseau et de son contenu sanguin, cellulaire et plasmatique.

A la différence du caillot, la thrombose est une masse organisée de cellules sanguines (plaquettes, globules rouge, leucocytes) , de fibrine et d'autres protéines plasmatiques (la fibrinectine, vWF, plasminogène..) [5].

Les mécanismes de la thrombose ressemblent à ceux de l'hémostase, mais sont pathologiques par leur localisation intra-vasculaire anormale, par la croissance plus ou moins rapide de la masse fibrino-plaquettaire et par sa fragmentation emboligène dans la micro circulation des organes.

Il existe plusieurs types de thromboses qui peuvent survenir au niveau des artères, des veines de la micro-circulation des organes, des cavités du cœur et des surfaces artificielles en contact avec le sang.

Afin de prévenir le développement et de traiter les thromboses, il est important de comprendre les mécanismes qui en sont responsables.

3.2 Mécanismes de la thrombogénèse

3.2.1 Les facteurs thrombogènes

Virchow a défini une triade :

- ✓ Stase
- ✓ Hyper-viscosité
- ✓ Altération pariétale

Nous pouvons développer une thrombose si nous avons un de ces trois éléments.

L'interaction de ces facteurs hémodynamique, vasculaire et sanguin détermine le type de thrombose.

3.2.2 Différents types de thromboses [9]

Les thromboses peuvent se développer dans les artères, les veines, les cavités du cœur, ou au contact d'une surface artificielle.

Typiquement, la thrombose artérielle se produit dans un vaisseau à débit élevé et se compose essentiellement d'agrégats plaquettaires stabilisés par le réseau de fibrine. C'est un thrombus blanc plaquettaire qui est souvent mural et a tendance à se fragmenter et à emboliser dans la micro circulation des organes en aval.

La thrombose veineuse se forme dans des zones de stase, souvent au niveau d'une valvule (d'un membre inférieur par exemple) et se compose essentiellement de globules rouges pris dans un réseau abondant de fibrine.

Le thrombus rouge est souvent obstructif et a tendance à se fragmenter et à emboliser dans la circulation pulmonaire. Le rôle de la lésion endothéliale et du dépôt du thrombus semble moins important.

Il existe de plus en plus de circonstances, où des surfaces artificielles sont mises en contact du sang (oxygénateurs, shunts artério-veineux, prothèse cardiovasculaire, circulation extra-corporelle (CEC) pour pontage cœur-poumon, hémodialyse ou aphérèse). L'introduction d'une surface artificielle au contact du sang peut entraîner l'adhésion des plaquettes et ainsi formation d'une thrombose d'où l'utilisation fréquente des antiagrégants plaquettaires.

La thrombose veineuse où l'activation du système de la coagulation prédomine, est sensible à un traitement anticoagulant.

Les anticoagulants sont :

- les héparines
- les AVK

3.3 Facteurs de risque [9-22]

L'identification des facteurs de risques a surtout un intérêt dans la décision de mise en place d'un traitement préventif et dans le choix de la durée de traitement [10].

Parmi ces facteurs, nous distinguons :

- Les caractéristiques constitutionnelles :

- o l'âge

- o le sexe
- o la grossesse
- o le cancer

-Les facteurs génétiques :

- o les antécédents thromboemboliques
- o le syndrome des antiphospholipides
- o les déficits en PC ou PS
- o le déficit en AT
- o une résistance à la PC activée
- o la mutation du gène de la prothrombine
- o une augmentation du taux de fibrinogène
- o une hyper homocystéinémie

-Les caractéristiques physiologiques et biochimiques

- o l'hypertension artérielle
- o une insuffisance cardiaque et veineuse
- o les hyperlipidémies
- o le diabète
- o l'obésité

-une immobilisation

-une intervention chirurgicale

-le mode de vie :

- o le tabac
- o le régime alimentaire
- o l'alcool
- o le stress
- o la sédentarité et le manque d'activité physique....

-IV-

-DIAGNOSTIC DES THROMBOSES
VEINEUSES ET DES EMBOLIES
PULMONAIRES

4.1 Diagnostic des TVP :

4.1.1 La clinique

L'examen clinique ne permet jamais à lui seul d'éliminer le diagnostic de thrombose veineuse profonde.

Les signes sont

- une douleur du mollet +++ (même lors de la marche)
- signe de Homans
- œdème unilatéral
- augmentation de la chaleur locale
- fébricule

4.1.2 Exploration complémentaire

Devant le tableau clinique et la suspicion de phlébite, le dosage des D-dimères plasmatiques va être effectué avant les explorations complémentaires.

Le dosage du taux plasmatique des D-dimères [13] par une méthode sensible (ELISA) permet l'exclusion de TVP et/ou d'EP pour un seuil à 500 ng/mL avec une valeur prédictive négative supérieure à 95 %. Si la suspicion clinique est forte avec un dosage des D-dimères négatif, le patient passera des examens d'imagerie :

- L'écho doppler veineux pour les membres ++ [13]
- Une phlébographie (plus rarement)

Une fois la thrombose affirmée, il faut envisager une thérapeutique et rechercher la cause.

4.2 Diagnostic des EP

4.2.1 Les signes fonctionnels et physiques

Ces signes sont :

- une dyspnée ou une polypnée superficielle, une douleur basi-thoracique, sensation d'angoisse, une fièvre, un malaise, des sueurs.
- une thrombose veineuse, une tachycardie ou une hypotension artérielle, un épanchement pleural.

4.2.2 Examens complémentaires

Le premier examen va être le dosage plasmatique des D-dimères. Suivant les résultats le malade passera ou pas les examens d'imagerie :

- L'électrocardiogramme (ECG) anormal dans 70% des cas, on parle de cœur pulmonaire
- La radio pulmonaire anormale dans 80% des cas avec une opacité des bases , un épanchement pleural +++
- La gazométrie artérielle
- L'échographie cardiaque
- La scintigraphie pulmonaire
- L'angiographie pulmonaire
- Le scanner thoracique

- DEUXIEME PARTIE -

La coagulation est donc une étape majeure de l'hémostase.

Une anomalie acquise ou induite peut entraîner une hémorragie ou une thrombose.

Les médicaments antithrombotiques sont divisés en deux catégories:

- Les antiagrégants pour les thromboses à point de départ plaquettaire.
- Les anticoagulants pour la TVP ou l'EP : les héparines et les AVK.

Dans notre étude, où nous traitons du risque thromboembolique veineux, nous allons étudier la thérapeutique anticoagulante avec les héparines (HNF et HBPM) et les antivitamines K.

Les héparines sont prescrites en préventif ou en curatif de la MTE.

Dans un traitement préventif le but est d'éviter la formation d'une thrombose et de minimiser le risque hémorragique.

Le médecin doit évaluer le type de risque (faible ou élevé) afin de pouvoir adapter la posologie.

Sont considérés comme risque élevé :

- une surcharge pondérale
- une chirurgie orthopédique (hanche, genou ...)
- des antécédents de thromboses
- un déficit en inhibiteur de la coagulation
- un cancer
- un diabète
- un âge avancé
- une chirurgie importante (cardiaque, pulmonaire)
- une grossesse

En revanche, si aucun de ces facteurs n'est présent, nous considérerons le risque comme faible.

Un traitement curatif sera mis en place lorsque la thrombose sera constituée. Le but du traitement est donc de limiter son extension.

Les AVK sont des médicaments utilisant la voie orale et généralement prescrits en relais aux héparines. Ils sont utilisés en traitement prophylactique de la thrombose souvent à long terme.

- I -

- LES HEPARINES -

1.1 Introduction

Il n'existe pratiquement pas de médicaments, excepté l'aspirine, qui, presque 80 ans après leur découverte suscitent autant d'intérêt que l'héparine, et semble même aujourd'hui, occuper une place de plus en plus importante dans notre arsenal thérapeutique.

Les héparines appartiennent à la famille des glycosaminoglycanes.

Leur activité biologique repose sur une séquence commune (pentasaccharidique), de structure variable [24].

En fonction de leur structure nous distinguerons :

- l'Héparine standard ou Non Fractionnée (HNF)
- les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)

1.2 Historique [23]

La découverte de l'héparine a été faite en 1916 par Jay Mc Lean, alors jeune étudiant en médecine. Il a réussi à montrer qu'une fraction étherée issue de cerveau animal avait des propriétés procoagulantes. Il utilisa la même technique en l'appliquant au foie afin d'extraire une molécule qu'il appela l'antithrombine.

Le professeur Howell aidé de Holt, continua ses travaux en 1918 et rebaptisa l'antithrombine par héparine pour rappeler le nom grec de l'organe à partir duquel elle est extraite.

C'est Charles Best qui réussit à la fin des années 30 à la transformer en un médicament facile à obtenir.

1.3 Pharmacologie des HNF [24]-[25]

1.3.1 Structure et hétérogénéité des HNF

L'HNF est un mucopolysaccharide sulfaté extrait de l'intestin de porc et de bœuf ou parfois du poumon de bœuf.

Les molécules d'HNF sont constituées d'un enchaînement linéaire d'unités disaccharidiques : glucosamine et acide uronique (Fig. 2).

Chaque unité disaccharidique contient en moyenne deux groupements sulfates ou acétyles.

Les HNF ont un poids moléculaire variant de 4000 à 30000 daltons (Da) avec un pic entre 12000 et 15000 Da (Fig. 3).

Une structure de 5 sucres (pentasaccharidique) est nécessaire pour avoir l'activité anticoagulante par liaison à l'AT (Fig.5).

La fraction non liée à l'AT est dépourvue d'effet anticoagulant.

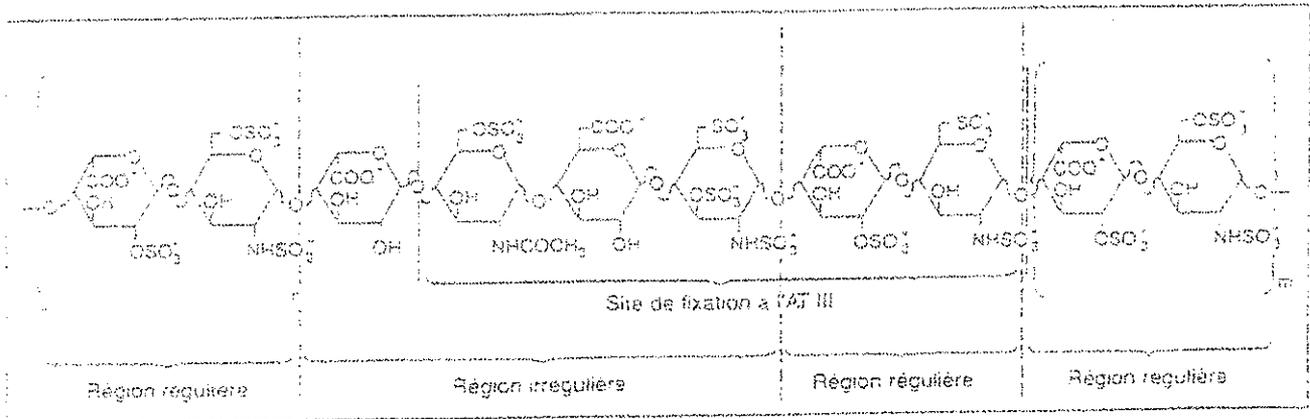


Fig.2 : Structure d'une molécule d'Héparine [24]

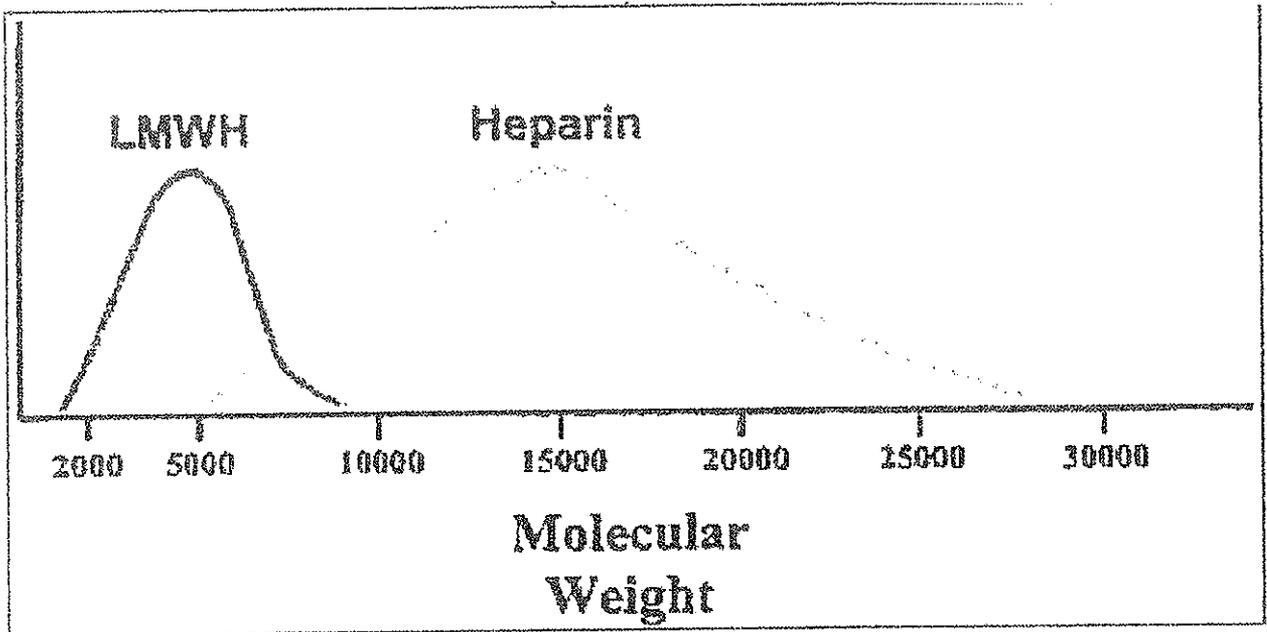


Fig.3 : Distribution du poids moléculaire des HNF comparée à celle des HBPM [27]

1.3.2 Mécanismes de l'effet anticoagulant (Fig. 4)

➤ Grâce à la séquence pentasaccharidique, l'HNF se fixe à l'AT, ce qui entraîne une modification de la conformation de celle-ci. Ainsi la sérine protéase anti Xa peut se lier à l'AT. La modification de structure de l'inhibiteur lié à l'héparine permet d'accélérer d'environ 1000 fois la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation. Nous avons une action anti Xa et donc un effet antithrombotique.

➤ L'HNF lié à l'AT interagit avec d'autres protéases : la IIa, avec la même rapidité que la Xa. Cependant, cette activité anti IIa dépend de la longueur des chaînes mucopolysaccharidiques. Celles-ci doivent avoir un poids moléculaire (PM) supérieur à 5400 Da (Fig.5) [23]-[28].

L'HNF neutralise de manière à peu près identique les facteurs IIa et Xa.

➤ L'héparine peut également être inhibée par le facteur 4 plaquettaire (FP₄). Le FP₄ est produit par les granules α .

➤ L'héparine mobilise l'inhibiteur tissulaire de la coagulation (TFPI). Il participe à l'effet anticoagulant de manière indépendante de l'inhibition de la thrombine.

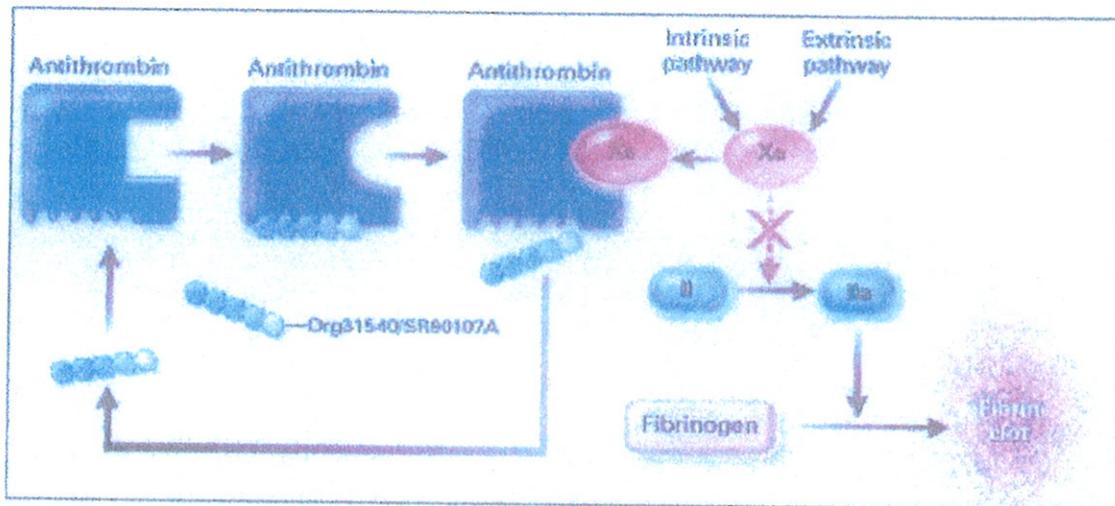


Fig.4 : Mécanisme de l'effet anticoagulant [27]

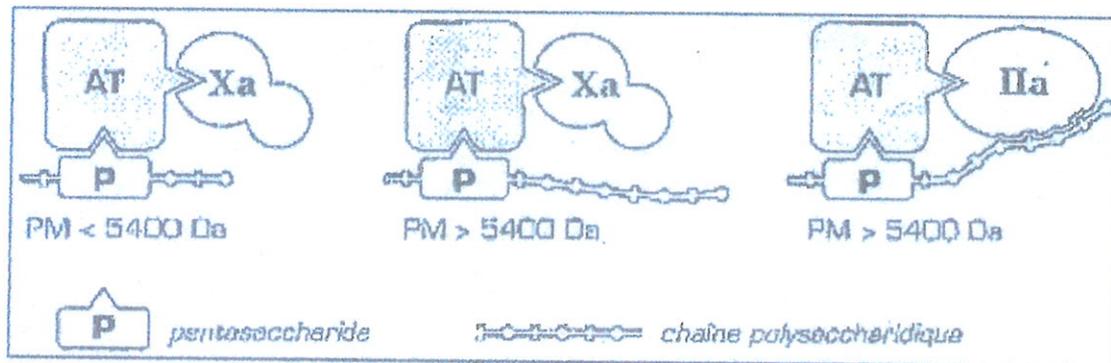


Fig. 5 : Schéma des interactions entre la séquence pentasaccharidique d'une héparine, l'AT et les sérines protéases [8]

1.3.3 Propriétés pharmacocinétiques et conséquences pour l'utilisation pratique

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des HNF sont dose dépendantes. La demi-vie plasmatique va s'allonger pour des quantités croissantes administrées par voie sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV).

Cette demi-vie varie de 30 à 90 minutes chez un sujet normal. Elle sera raccourcie en cas de maladie thromboembolique.

Avec une injection IV, nous avons une efficacité immédiate mais brève ; alors qu'une injection SC nécessite un délai d'attente de 30 à 60 min. Un état d'équilibre s'installe 120 à 180 minutes après, puis la disparition de l'effet se produit 8 à 14 heures après [23]. La dose d'héparine doit donc être ajustée pour chaque malade.

L'héparine est éliminée par l'endothélium et par le système réticulo-endothélial.

1.3.4 Différentes HNF, mode d'administration et doses

Nous distinguons 2 types d'HNF selon leur voie d'administration :

- ❖ héparine sodique (DCI) = HEPARINE SODIQUE*
HEPARINE CHOAY*
- ❖ héparine calcique (DCI) = CALCIPARINE S.C*
HEPARINE CALCIQUE*

Les HNF sont rarement utilisées en traitement préventif mais plutôt en traitement curatif.

□ L'héparine sodique est administrée essentiellement en intraveineux continu à la seringue électrique (SE) à la dose de 400 à 800 UI/Kg/jour, de préférence après un bolus initial de 50 à 100UI/Kg.

Cette posologie initiale sera adaptée :

- Elle sera diminuée chez les sujets âgés, les femmes, les insuffisants rénaux ou hépatiques.
- Elle sera augmentée en cas d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde (TVP) importante.

En fonction des résultats biologiques, les doses d'héparine seront aussi adaptées.

□ L'héparine calcique utilise la voie SC.

On peut proposer 2 ou 3 injections de CALCIPARINE* (0.1ml = 2500 UI) sachant qu'il ne faut pas dépasser 0.6ml par injection soit 15000 UI/injection.

En traitement préventif, la dose est de 150 UI/Kg/jour en 2 à 3 injections.

Le traitement curatif est de 7 à 10 jours pour les HNF

Les posologies doivent être exprimées en UI d'activité et non en mg. La correspondance ancienne de 100 UI pour 1 mg n'est plus vraie, elle est comprise actuellement entre 150 et 200 UI/mg [25].

1.4 Pharmacologie des HBPM

1.4.1 Structure et hétérogénéité des HBPM

Les HBPM sont obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique de l'HNF.

Leur poids moléculaire varie de 2000 à 12000 Da avec un prépondérance vers 5000 Da (Fig. 3).

1.4.2 Mécanismes de l'effet anticoagulant (Fig. 4)

Comme nous l'avons vu précédemment, les chaînes qui ont un PM supérieur à 5400 Da peuvent inhiber la thrombine (action anti IIa) et le facteur Xa (action anti Xa). Alors que les chaînes plus légères n'ont qu'une action anti Xa.

Le ratio pour les HNF activité anti Xa / activité anti IIa est voisin de 1, alors que pour les HBPM, il varie de 2 pour la tinzaparine (INNOHEP*) à 3.5 pour la nadroparine (FRAXIPARINE* ou FRAXODI*).

C'est pourquoi, les HBPM sont titrées en UI anti Xa.

1.4.3 Propriétés pharmacocinétiques et conséquences

La demi-vie des HBPM est indépendante de la dose administrée. De plus, elle est 2 fois plus longue que celle des HNF : elle est de 3 à 4 heures.

La biodisponibilité est de l'ordre de 98% ce qui permet de ne pas avoir de réponse individuelle.

L'effet biologique est prévisible à une dose donnée, donc la surveillance biologique est faible : c'est un confort pour le malade et pour le personnel infirmier.

L'élimination des HBPM s'effectue par la voie rénale. Elles sont ainsi contre-indiquées chez les insuffisants rénaux (risque d'accumulation).

1.4.4 Différentes HBPM, mode d'administration et doses [30]

- ❖ Reviparine (DCI) CLIVARINE*
- ❖ Daltéparine (DCI) FRAGMINE*
- ❖ Nadroparine (DCI) FRAXIPARINE*
FRAXODI*
- ❖ Tinzaparine (DCI) INNOHEP*
- ❖ Enoxoparine (DCI) LOVENOX*

La mise sur le marché des HBPM a simplifié la prise en charge thérapeutique :

- ✓ Elles sont plus maniables que les HNF car elles se présentent en seringues pré-remplies.
- ✓ Elles ne nécessitent pas de dose de charge.
- ✓ Elles utilisent la voie SC.
- ✓ Elles permettent de réaliser une (voire deux) injection SC par 24 heures, avec une dose fixe parfois adaptée au poids.

La dose en traitement préventif est de 1 injection/jour :

- de 2000 à 3000 UI anti Xa si le risque est faible.
- de 4000 à 5000 UI anti Xa si le risque thrombotique est élevé.

La dose en traitement curatif est de :

- 100 UI anti Xa/Kg/injection en 2 injections/jour
- 175 UI anti Xa/Kg/jour en une seule injection quotidienne.

1.5 Indications des héparines

1.5.1 Traitement préventif

En préventif, les HBPM sont préférées [36] aux HNF sauf pour la grossesse car les HBPM n'ont pas l'AMM. Cependant, le LOVENOX* est utilisé suite aux nombreuses études faites au cours de la grossesse.

La surveillance des plaquettes ne doit, malgré ces avantages, pas être négligée.

1.5.2 Traitement curatif [29]

Les indications sont fonction des AMM, mais elles évoluent régulièrement pour les HBPM grâce aux différentes études en cours [31].

L'HNF est indiquée dans :

- les embolies pulmonaires
- les oblitérations artérielles des membres inférieurs
- à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM)
- accident vasculaire cérébral d'origine cardiaque prouvée

Les HBPM sont indiquées dans :

- les thromboses veineuses profondes
- l'angor instable, l'angioplastie coronaire [32], IDM
- des études sont en cours pour l'embolie pulmonaire

1.6 Surveillance biologique [30]

1.6.1 Le prélèvement

- Pour les HNF : le moment du prélèvement est indifférent en cas d'administration continue , alors qu'il est réalisé à mi-distance entre 2 injections pour une administration SC.
- Pour les HBPM : il sera effectué uniquement quand une héparinémie (dosage de l'activité anti Xa) sera nécessaire et dans tous les cas 3 à 4 heures après la dernière injection.

1.6.2 Surveillance biologique

Rappelons, qu'avant la mise en route du traitement, un bilan d'hémostase est nécessaire. Celui-ci servira de référence pour suivre l'évolution des résultats au cours du suivi. Un hémogramme sera également pratiqué permettant d'avoir en particulier le nombre de plaquettes.

1.6.2.1 Pour les HNF

La surveillance se fait par le temps de céphaline activée (TCA).

Le TCA cible du patient est de 2 à 3 fois celui du témoin en cours de traitement.

Une numération des plaquettes sera faite avant le traitement, mais aussi 2 fois par semaine durant le traitement à cause du risque de survenue de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Une numération des plaquettes sera faite avant le traitement, mais aussi 2 fois par semaine durant le traitement à cause du risque de survenue de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

1.6.2.2 Pour les HBPM

Il n'y a pas de surveillance de l'hémostase à faire sauf dans certains cas particuliers :

- insuffisance rénale
- sujet de plus de 75 ans
- obèse
- risques hémorragiques

Dans ces cas là, l'héparinémie sera recherchée car le TCA n'est pas modifié par les HBPM. Elle devra être comprise entre 0.3 et 1 U anti Xa /mL de plasma.

Une numération des plaquettes doit être effectuée avant et pendant le traitement 2 fois par semaine pendant 3 semaines car il y a un risque de survenue d'une TIH de type II entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour.

Les TIH sont évitées, par un relais précoce, par AVK dès le 3^{ème} jour de traitement voire même dès le premier jour.

1.7 Effets secondaires indésirables

1.7.1 Le risque hémorragique

La fréquence des accidents hémorragiques avec les HNF est comprise entre 4 et 5%.

Les HBPM offrent une meilleure sécurité, mais le risque hémorragique reste présent. Ces hémorragies sont favorisées par l'âge du patient, l'insuffisance rénale et surtout un surdosage.

En cas d'accident grave, il existe un antidote à l'héparine :

le sulfate de protamine (DCI) = PROTAMINE FOURNIER* inj.

PROTAMINE ROCHE* inj. [24]

Il agit surtout sur l'activité anti IIa et peu sur l'activité anti-Xa. La neutralisation est immédiate.

Cet antidote n'est valable que pour les héparines de PM supérieur à 5400 Da, c'est à dire que les HNF sont totalement neutralisées, alors que les HBPM ne le sont que partiellement.

1.7.2 Thrombopénies Induites par l'Héparine (TIH) [33]-[34]

Il existe 2 types de TIH :

- La TIH de type I : elle survient dans les quatre premiers jours, elle est transitoire et ne nécessite pas l'arrêt du traitement d'héparine. Elle s'accompagne d'une chute peu importante du nombre de plaquettes.

- La TIH de type II : c'est une complication majeure par effet immuno-allergique. Elle se produit rarement, dans 0.1 à 2% des cas [35], mais elle est grave, parfois fatale.

1.7.2.1 Mécanisme d'une TIH de type II (Fig. 8)

Les TIH de type II surviennent de façon retardée (voir très retardée [36]), classiquement 5 à 20 jours après le début de traitement, avec une fréquence maximale entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour.

Elles sont provoquées par les HNF et les HBPM.

Les TIH de type II sont dues à la présence d'anticorps anti PF₄ -héparine (Anticorps de type IgG). Cet anticorps en présence d'héparine et du PF₄ va former un complexe macro moléculaire. Le complexe anticorps- héparine-facteur 4 plaquettaire va activer les plaquettes via le récepteur au niveau du fragment Fc (Fc γ R IIa ou CD 32).

Le PF₄, constituant des granules α des plaquettes, se lie à l'héparine et la neutralise. Il s'en suit une forte activation plaquettaire, se traduisant par une libération de PF₄, se liant à son tour à l'héparine et créant ainsi une boucle d'amplification.

Parallèlement, il se produit une activation de la coagulation, à cause de l'interaction des anticorps avec les cellules endothéliales : lésion des cellules endothéliales, libération du facteur tissulaire et donc activation des plaquettes et de la coagulation.

Ainsi des thromboses le plus souvent veineuses se forment.

La thrombopénie est due à l'élimination des plaquettes opsonisées et à leur consommation au niveau de la thrombose.

Les TIH se compliquent de manifestations thrombotiques (4/5 veineuses) dans 50 % des cas dont 20 % auront une amputation, 30 % vont décéder et 50 % guériront sans séquelles.

Les thromboses artérielles dues à une TIH sont plus rares et se traduisent généralement par un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus du myocarde (IDM).

Dix à 20 % des malades développent des lésions cutanées notamment au site d'injection.

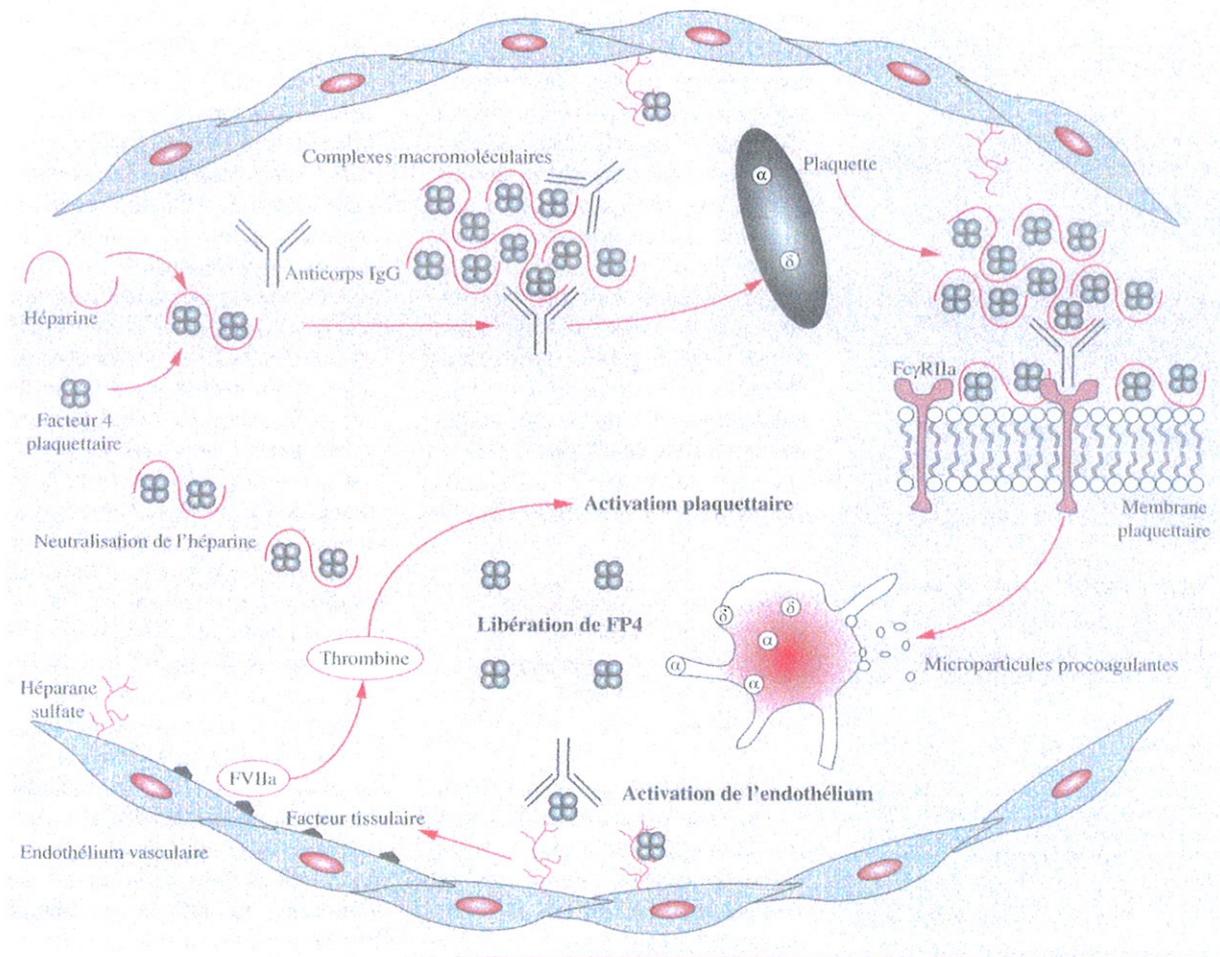


Fig. 6 : Mécanisme d'une TTH [33]

1.7.2.2 Diagnostic

Le diagnostic repose à la fois sur les données cliniques et biologiques.

Le diagnostic biologique se fera après arrêt de l'héparine par un test d'agrégation plaquettaire et par une recherche des anticorps anti PF₄ -héparine par technique ELISA.

Le diagnostic biologique est toujours rétrospectif.

Lorsque le diagnostic est établi, un certificat médical est remis au patient et une note est ajoutée dans son dossier médical. Cette sensibilisation contre-indique une utilisation ultérieure de toute héparine.

1.7.2.2 Le traitement

L'arrêt de l'administration d'héparine est insuffisante pour traiter les troubles de l'hémostase liés à la TIH.

✓ Chez les patients ayant une TIH sans thrombose, un traitement anticoagulant préventif sera mis en place par :

- Le sel sodique de danaparoiide (DCI) = ORGARAN*

ORGARAN* est un mélange de glycoaminoglycanes anticoagulants à activité anti Xa.

- Une antivitamine K

✓ En cas de thrombose compliquant la TIH, deux thérapeutiques seront proposées :

- L'hirudine recombinante = REFLUDAN IV*.

L'hirudine est une antithrombine naturelle.

- L'ORGARAN*

Le REFLUDAN n'a l'AMM qu'en curatif d'une TIH alors que l'ORGARAN* a l'AMM pour les TIH en préventif et en curatif.

La prévention d'une TIH passe essentiellement par une prescription limitée dans le temps et par la surveillance de la numération plaquettaire deux fois par semaine si le traitement doit être poursuivi au delà de cinq jours.

1.7.3 Autres complications

- ✓ Allergie au point de piqûre, bénigne
- ✓ Ostéoporose pour les traitements de longue durée et à fortes doses

1.8 Contre-indications

Les contre-indications sont :

- ✓ Les antécédents de thrombopénie et/ou d'allergie à l'héparine
- ✓ Les manifestations ou tendances hémorragiques (sauf CIVD non liées à l'héparine)
- ✓ L'AVC hémorragique
- ✓ L'endocardite bactérienne, l'épanchement péricardique, l'ulcère gastro-duodéal évolutif
- ✓ L'insuffisance rénale sévère

En conclusion, les héparines sont des médicaments d'usage très fréquent en chirurgie et en médecine. Leur efficacité anticoagulante s'accompagne d'un risque de complications (hémorragies et TIIH notamment) potentiellement graves.

Les HBPM tendent peu à peu à remplacer les HNF en raison surtout de leur facilité d'utilisation [56].

-II-

- LES ANTIVITAMINES K -

(AVK)

2.1 Introduction [36]-[37]

La classe thérapeutique des antivitamines K (AVK) fait actuellement l'objet de toutes les attentions.

En effet, c'est une classe thérapeutique ancienne, qui a prouvé son efficacité et son utilité mais qui est cependant difficile à manier.

Environ 600000 patients (soit 1% de la population française) bénéficient d'un traitement par AVK. Plus de 60% des indications relèvent de la cardiologie, et moins de 20% d'une maladie veineuse thromboembolique.

Ces médicaments sont très bon marché mais ils ont le prix de la iatrogénicité : en France, environ 17000 patients sont hospitalisés chaque année à cause d'un accident hémorragique lié aux AVK.

Les AVK sont caractérisés par une fenêtre thérapeutique étroite et par un équilibre thérapeutique souvent difficile et long à obtenir et à garder.

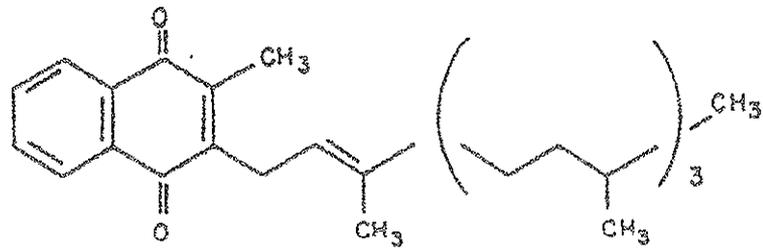
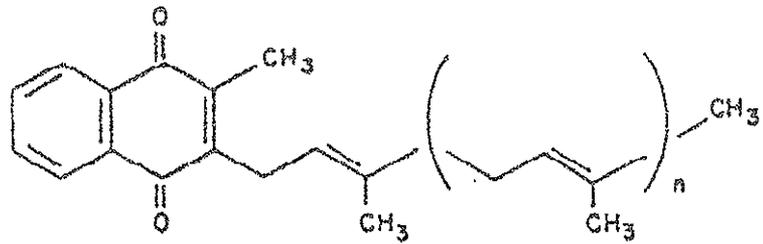
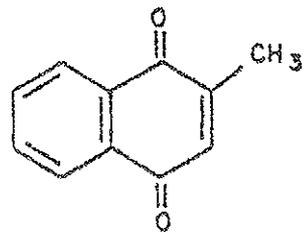
2.2 La vitamine K [39]

2.2.1 Structure chimique (Fig.7)

Le terme de vitamine K désigne en fait un ensemble de substances ayant une structure chimique à noyau naphthoquinone (2-méthyl-1,4-naphthoquinone) substitué en position 3 :

- soit par une chaîne phytyl (phytoménadione ou vitamine K1)
- soit par des résidus prényl (ménaquinone ou vitamine K2)
- soit par un hydrogène (ménadione ou vitamine K3)

Seule la vitamine K1 est utilisée comme médicament.

Vit. K₁ (phylloquinone)Vit. K₂ (ménaquinones) n = 5

ménaol

Fig. 7 : Structure chimique des vitamines K
(D'après Hemker HC et Thijssen HHV)

2.2.2 Rôle de la vitamine K

La vitamine K est nécessaire à la carboxylation des résidus glutamates de certaines protéines pour les transformer en gamma-carboxyglutamate (par l'intermédiaire d'une carboxylase).

Ces résidus carboxylés sont des diacides de type $[R-C-(COOH)_2]$ qui vont chacun fixer un ion calcium ce qui les rend fonctionnels et capables d'interagir notamment avec les phospholipides.

Cette carboxylation s'effectue en présence de dioxyde de carbone, d'oxygène et de vitamine K réduite (KH_2). La vitamine K réduite est oxydée puis régénérée grâce à deux réductases.

Les AVK inhibent la régénération de la vitamine K oxydée (Fig. 8) .

La vitamine K intervient dans la gamma-carboxylation de :

- 4 facteurs de la coagulation (vitamine K dépendants), ce sont les facteurs II, VII, IX et X.
- 2 inhibiteurs de la coagulation (vitamine K dépendants) : la protéine C et la protéine S.

2.2.3 Origine et pharmacocinétique

La principale source de vitamine K est l'alimentation, notamment les végétaux. Elle est également issue de la flore bactérienne.

C'est une vitamine liposoluble, absorbée en présence de bile, qui parvient au foie via le système porte, afin de permettre la synthèse des facteurs de la coagulation.

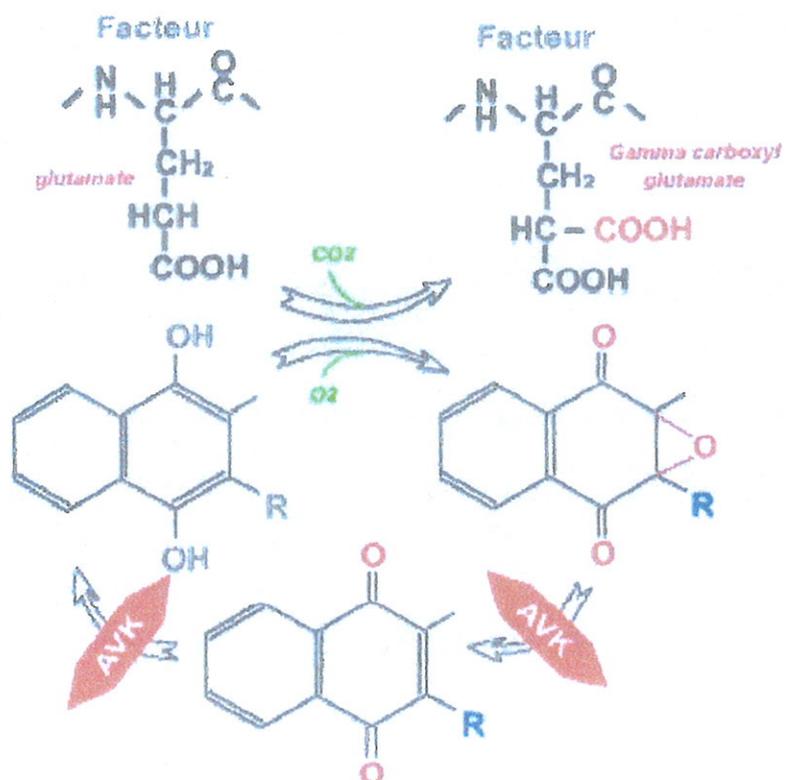


Fig. 8 : Mécanisme des AVK [92]

2.2.4 Présentation

La vitamine K est administrée sous forme de vitamine K1 :

- vitamine K1 ou phytoménadione (DCI) = VITAMINE K1 ROCHE*
(comprimés, gouttes buvables ou injectables)

2.3 Les AVK

2.3.1 Historique et structure chimique

La découverte des AVK remonterait aux années 20 aux Etats-Unis et au Canada, par l'observation d'hémorragie chez des animaux qui auraient mangé du mélilot avarié : il contenait de la bishydroxycoumarine qui a une activité AVK.

A partir de cette première molécule, de nombreux dérivés ont été synthétisés dont la warfarine (DCI) = COUMADINE*. Elle a d'abord été utilisée comme raticide, puis dans les années 50, son utilisation en thérapeutique a été suggérée.

De nos jours, dans cette classe thérapeutique, nous disposons de cinq molécules qui sont classées en fonction de leur structure :

- en dérivés coumariniques :
 - acécoumarol (DCI) SINTROM* et MINI-SINTROM*
 - tiocloमारol (DCI) APEGMONE*
 - warfarine (DCI) COUMADINE*

- en dérivés de l'indane-dione :
 - phénindione (DCI) PINDIONE*
 - fluindione (DCI) PREVISCAN*

La figure 9 représente la structure chimique de quelques AVK.

En France, ces molécules sont inégalement prescrites [36] : le PREVISCAN* représente 2/3 des prescriptions, le SINTROM 1/4 des prescriptions, la COUMADINE 10% et l'APEGMONE et la PINDIONE quelques pourcents. Aux Etats-Unis c'est la warfarine qui est la plus prescrite d'où un nombre important d'études à propos de cette molécule.

Le tableau 1 reprend les principales caractéristiques de chacune des molécules.

2.3.2 Pharmacocinétique

Les AVK constituent la classe thérapeutique d'anticoagulants par voie orale [37].

Leur absorption se fait au niveau digestif en presque totalité.

Plus de 90% vont se lier à l'albumine : c'est la forme inactive. En effet, seule la forme libre va pouvoir gagner les hépatocytes et être active : en inhibant la vitamine K époxy-réductase et la vitamine K réductase.

Au fur et à mesure, que la forme libre est utilisée, il y a une libération d'AVK par l'albumine. C'est ce phénomène qui explique la longue durée d'action des AVK même après leur arrêt.

De nombreux médicaments peuvent interférer avec ces molécules : soit en potentialisant leur effet (risque hémorragique accru) soit en inhibant leur action (risque de thrombose) (Tableau 2).

La vitesse de diminution de la composition en formes actives est fonction de la demi-vie des facteurs vitamine K dépendants qui est de :

- 4 à 6 heures pour le F VII
- 24 heures pour le F IX
- 36 à 48 heures pour le F X
- 50 à 120 heures pour le F II

Les AVK subissent le cycle entéro-hépatique et une élimination rénale.

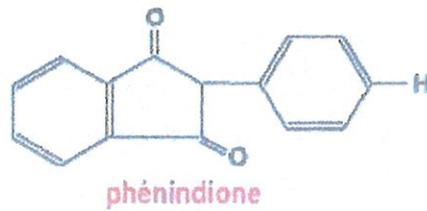
L'avantage pour les AVK à demi-vie courte est que la réversibilité d'action est plus rapide qu'avec un AVK à longue demi-vie.



Warfarine (Coumadine[®])



Acénocoumarol (Sintron[®])



Phénindione (Pindione[®])

Fig. 9 : site <http://www.sante.uif-grenoble.fr>

DCI	NON COMMERCIAL	DEMI-VIE	DOSE PAR COMPRIME (mg)	POSOLOGIE MOYENNE POUR UN ADULTE (mg/j)	TEMPS DE RETOUR A LA NORMALE DE LA COAGULATION APRES ARRET DU TRAITEMENT (j)
<u>T1/2 courte</u>					
acénocoumarol	Sintrom®	8 h	4	4 - 8	2 - 3
	Minisintrom®		1		
Phénindione*†	Pindione®	5 à 10 h	50	25 - 100	2 - 4
<u>T 1/2 longue</u>					
Ticloumarol	Apegmone®	24 h	4	4 - 8	2 - 4
Fluindione*	Préviscan®	31 h	20	20 - 40	3 - 4
Warfarine	Coumadine®	35 à 45 h	2 ou 10	4 - 10	4

DCI : dénomination commune international

* : dérivé de l'indanedione.

† : arrêt de commercialisation

Tableau 1 : Principales caractéristiques des AVK disponibles en France [37]

Potentialisation	Potentialisation	Inhibition
Contre indication absolue	Association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi	
Aspirine à forte dose (> 3g/j) Miconazole (danger+++) Phénylbutazone par voie générale	Aspirine Tétracycline Céphalosporine Pénicillines Néomycine Sulfamides hypoglycémiants Métronidazole Kétoconazole Sulfamides Sulfinpyrazone AINS Ticlopidine, clopidogrel Acide tiénilique Clofibrate Antidépresseurs tri cycliques Chlorpromazine Tolbutamine Allopurinol Chloramphénicol Hormones thyroïdiennes (thyroxine) Amiodarone Cimétidine Isoniazide Quinidine Simvastatine Alcoolisme aigu	Barbituriques Antiépileptiques Rifampicine Griséofulvine Phénytoïde Cholestyramine Ethinylestradiol Nafcilline Oestrogènes Vitamine K Millepertuis Alcoolisme chronique

Tableau 2 : Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamines K. [37]

Aliments	Vitamine K ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
Lait entier	1
Côtelette	5,7
Blanc de poulet	6,7
Jambon	7,3
Pain blanc	3,3
Filet de poisson	4
Thon frais	10
Fromages	5
Semoule	3,8
Riz	3,8
Pain	3
Beurre	50
Champignons	6,4
Épinards	108
Laitue	160
Brocolis	33
Choux-fleurs	33
Petits pois	7
Pommes	4,6
Oranges	4
Viande de lapin	4,5
Viande de cheval	6,7
Bœuf fumé	7,1
Rouget	3,7
Sole	3,8
Thon en boîte	11
Pommes de terres	4
Pâtes	3,8
Maïs	3,8
Huile d'olive	50
Carottes	10
Asperges	11
Tomates	18
Betteraves	4
Choux	34
Concombres	4
Haricots	14
Framboises	12
Œufs	25

Tableau 3 : Contenu en vitamine K de quelques aliments [41]

2.3.3 Facteurs influençant l'efficacité d'une même dose d'AVK

Pour avoir une bonne efficacité au niveau de la coagulation, il faut un équilibre entre la production des facteurs de la coagulation et leur non-production par les AVK [37].

Cependant, différents éléments comme l'alimentation, l'hérédité, l'âge et les interactions médicamenteuses vont pouvoir perturber cet équilibre.

2.3.3.1 L'alimentation

La principale source de vitamine K est notre alimentation. Donc suivant la quantité de vitamine K dans les aliments l'effet de l'AVK sera différent (pour une même dose).

La consommation des aliments riches en vitamine K est certes autorisée mais avec modération (Tableau 3).

Il est important d'avoir un régime alimentaire équilibré.

2.3.3.2 L'hérédité

Certains sujets peuvent présenter un polymorphisme au niveau du cytochrome P450 qui métabolise la warfarine rendant ainsi les sujets hypersensibles à cette molécule à cause de la diminution du métabolisme [37].

A l'inverse, de rare cas de résistance héréditaire aux AVK ont été observés.

Cela se traduit par une impossibilité à obtenir une hypocoagulabilité avec une dose trois fois supérieure à la dose habituelle.

Cette résistance ne sera confirmée qu'après avoir vérifié :

- que le patient prenait réellement ses médicaments
- qu'il n'y avait pas un apport trop important en vitamine K
- qu'il ne prenait pas d'inhibiteur
- qu'il n'avait pas eu de résection intestinale

En cas d'échec, il faut changer de famille chimique.

On vérifiera également, s'il n'existe pas d'autres cas dans la famille.

2.3.3.3 L'âge

La dose d'AVK nécessaire chez le sujet de plus de 60 ans diminue à cause de la diminution du catabolisme.

De plus, le fait que ces patients soient souvent polymédicamentés interfère sur l'efficacité de ces médicaments.

2.3.3.4 Les interactions médicamenteuses (IM)

Les IM sont des causes très fréquentes de déséquilibre d'un traitement.

Dès que l'on associe plusieurs médicaments entre eux, il existe un risque d'IM.

Certaines classes de médicaments vont potentialiser l'effet de l'AVK : le risque hémorragique sera donc plus important. A l'inverse, d'autres molécules vont plutôt inhiber l'AVK, ainsi le risque de thrombose sera majoré (Tableau 2).

En cas d'accumulation de l'AVK, un effet retard peut se faire ressentir et entraîner des hémorragies plus tardives.

C'est pourquoi, toute modification de traitement [57] doit faire l'objet d'une étroite surveillance biologique. L'INR doit être contrôlé trois à quatre jours après.

➤ Problèmes particuliers des antibiotiques

De nombreuses augmentations de l'activité des AVK ont été rapportées lors d'utilisation d'antibiotiques. Cependant il est difficile de savoir si ce déséquilibre est dû aux antibiotiques eux mêmes ou aux autres facteurs de risques présents : altération de l'état général, contexte infectieux ou inflammatoire, âge ...

Certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées, notamment les fluoroquinolones, les macrolides, des cyclines, certaines céphalosporines...

Une surveillance biologique plus fréquente sera conseillée.

2.4 Indications des AVK

Les AVK sont prescrits pour la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques veineuses ou artérielles [38-49] [65-67].

- La prévention de la maladie veineuse thromboembolique
- Le traitement des thromboses veineuses ou de l'embolie pulmonaire.
- Les prothèses valvulaires cardiaques
- Les valvulopathies
- La fibrillation auriculaire
- L'infarctus du myocarde (IDM)
- Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)

Les INR cibles et les indications sont résumées dans le tableau 4.

INDICATIONS	Recommandations INR - durée de traitement
<p>Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes</p> <p><u>Fibrillations auriculaires (FA)</u> selon les conditions suivantes :</p> <p><u>Age</u> < 65 ans avec facteurs de risque * 65 à 75 ans > 75 ans **</p> <p>* <i>antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral. En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i></p> <p>** <i>après évaluation soigneuse du rapport bénéfice /risque</i></p> <p><u>valvulopathies mitrales</u> (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p> <p><u>prothèses valvulaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * prothèses mécaniques en position <u>mitrale</u> * prothèses mécaniques en position <u>aortique</u> <ul style="list-style-type: none"> - avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1ère génération - sans autre facteur de risque ou de 2ème génération * prothèses mécaniques en position <u>tricuspidale</u> * prothèses <u>biologiques</u> 	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>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>Infarctus du myocarde : Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p>
<p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine.</p> <p>* <i>Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*</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 thrombo-embolique</p>
<p>Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).</p>	<p>L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.</p>

Tableau 4 : Indications et recommandations [50]

2.5 Posologie, surveillance biologique, adaptation posologique et durée de traitement.

2.5.1 Posologie [51]

La posologie est difficile à établir à cause de la grande variabilité interindividuelle.

La dose de charge, à l'induction du traitement, est à proscrire. Elle serait théoriquement possible mais potentiellement dangereuse.

La dose initiale choisie est la dose quotidienne moyenne nécessaire à l'équilibre. C'est une dose probatoire, elle représente généralement une unité de prise soit un comprimé.

Chez le sujet à risque hémorragique, la dose initiale est en principe plus faible.

2.5.2 La surveillance biologique

La surveillance biologique pour un traitement par AVK est indispensable.

Le test de référence est l'INR (voir première partie).

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

2.5.3 Adaptation posologique

La prise de l'AVK est conseillée le soir car le lendemain matin le malade aura une prise de sang. L'INR est obtenu dans la journée, ainsi la posologie pourra être adaptée si nécessaire le même jour.

Cette adaptation est effectuée par palier (Tableau 5).

Le premier contrôle de l'INR est fait 48 heures \pm 12 heures après la première prise d'AVK pour dépister une éventuelle hypersensibilité individuelle.

Suivant les résultats du premier contrôle, un second sera effectué le lendemain ou plus tôt si nécessaire (notamment en cas de surdosage).

En pratique lors du début du traitement un INR est effectué tous les 2 à 4 jours.

Quand l'INR sera stabilisé, les contrôles seront espacés jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.

2.5.4 Durée du traitement

La durée du traitement reste une question débattue.

Plusieurs études ont comparé des durées de traitement différentes, sans qu'une durée optimale soit clairement établie [58-60].

Cependant, ces études démontrent une efficacité accrue pour un traitement prolongé de 3 à 6 mois par rapport à un traitement de 4 à 6 semaines lors d'un premier accident thromboembolique veineux, ceci malgré une augmentation de l'incidence des accidents hémorragiques.

Néanmoins, il faut souligner que chez les patients à faible risque et quand les circonstances sont favorables, un traitement bref de 4 à 6 semaines est aussi efficace qu'un traitement plus long.

En cas de récurrence d'un accident thromboembolique veineux, le traitement à vie est conseillé.

SINTROM 4 mg,	Dose initiale : 4 mg (1 comprimé à 4 mg) Ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1mg ou ¼ 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 1mg ou 1/4 de comprimé à 4 mg).
COUMADINE 2 mg,	Dose initiale : 5 mg (1 comprimé à 5 mg) Ajustement : palier de 1 mg (½ comprimé à 2 mg).
COUMADINE 10 mg,	Dose initiale : 5 mg (½ comprimé à 10 mg) Ajustement : palier de 1 mg (½ comprimé à 2 mg)
APEGMONE 4 mg,	Dose initiale : 4 mg (1 comprimé) Ajustement : palier de 1 mg (soit ¼ de comprimé).
PREVISCAN 20 mg,	Dose initiale : 20 mg (1 comprimé) Ajustement : palier de 5 mg (soit ¼ de comprimé).
PINDIONE 50 mg,	Dose initiale : 25 mg (½ comprimé) Ajustement : palier de 25 mg (soit ½ comprimé).

Tableau 5 : Doses initiales et paliers d'ajustement des posologies par spécialités [50]

2.6 Contre-indications

Nous pouvons distinguer les contre-indications absolues où il existe un risque élevé d'effets secondaires hémorragiques, des contre-indications relatives où le traitement par AVK sera autorisé en fonction du rapport bénéfice/risque.

Dans ce cas là, une surveillance biologique accrue sera de mise.

2.6.1 Contre-indications absolues

Sont considérées comme contre-indications absolues :

- Les hypersensibilités connues à ce médicament ou à la classe thérapeutique ou à l'un des excipients
- Les insuffisances hépatique ou rénale sévères
- L'association avec d'autres médicaments (aspirine à forte dose, miconazole)
- La grossesse et l'allaitement
- Le syndrome hémorragique ou une lésion susceptible de saigner : ulcère gastro-duodéal récent, HTA maligne, péricardite liquidienne, AVC récent (sauf embolie)
- Des interventions neurochirurgicale ou ophtalmologique récentes
- Des injections intramusculaires et des ponctions par voie intra-artérielle ou par voie intra-articulaire (risque d'hématome ou d'hémarthrose)

2.6.2 Contre-indications relatives

Des précautions d'emploi accompagnent souvent ces contre-indications relatives :

- Le sujet âgé

- La pathologie biliaire
- Les insuffisances rénale et hépatique modérées
- La suite d'une infection intestinale traitée par antibiotique ayant détruit la flore.

2.7 La grossesse et l'allaitement

2.7.1 La grossesse

Les AVK ont un effet tératogène au cours de la grossesse.

Un syndrome malformatif a été observé dans près de 4% des grossesses au cours du premier trimestre ; et quelques rares anomalies du système nerveux central ont été observées chez les fœtus exposés in utero au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

Ainsi les AVK ne sont autorisées qu'au 2^{ème} trimestre.

2.7.2 L'allaitement

L'usage des AVK du groupe des indane-diones est à proscrire durant l'allaitement ; alors qu'il est à éviter dans le groupe des coumariniques. En cas d'allaitement, il est conseillé un apport en vitamine K1 (comme pour tout enfant nourri au sein).

2.8 Mises en garde et précautions d'emploi

- Il faudra tout d'abord effectuer un bilan préalable avec numération de la formule sanguine (NFS), créatininémie, bilan hépatique, TCA, TP, INR.
- Ensuite, il faudra éduquer le patient pour avoir une bonne observance, une alimentation équilibrée, il effectuera régulièrement un contrôle biologique de son

INR dans le même laboratoire et enfin il devra être vigilant aux médicaments qu'il associe avec son AVK.

- Les risques hémorragiques sont maximum durant les premiers mois de traitement ; en particulier lors du retour à domicile du patient hospitalisé.
- En cas d'hémorragie, il faudra faire la recherche d'un surdosage
- La posologie devra être adaptée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et chez le sujet âgé car le catabolisme est diminué.
- Un avis spécialisé sera nécessaire en cas d'extraction dentaire ou d'intervention chirurgicale.
- En cas d'intervention chirurgicale programmée, l'AVK sera arrêté plusieurs jours avant l'intervention et un relais avec l'héparine sera mis en place. L'AVK sera repris ultérieurement.
- En cas d'arrêt définitif de l'AVK il doit être progressif (réparti sur 2 à 4 semaines)

2.9 Incidents et accidents des AVK et conduite à tenir

Les effets indésirables peuvent être des accidents hémorragiques (problème majeur des AVK) ou des accidents non hémorragiques.

L'incidence annuelle des hémorragies graves est de l'ordre de 3 à 5% et celle des hémorragies mortelles de 0.6% [4].

Les incidents peuvent se produire lorsque le traitement est bien équilibré mais ils se produisent surtout en cas de surdosage.

2.9.1 Les accidents hémorragiques

Les localisations sont très variées. De plus, plusieurs localisations peuvent coexister chez un même malade [51].

➤ Les accidents mineurs (ecchymoses, épistaxis)

Ils constituent des signes d'alarme qu'il ne faut pas négliger et que le patient doit connaître pour consulter rapidement.

➤ Les hématomes des parties molles

Ils entraînent un risque de compression des nerfs. Le saignement peut concerner la gaine du psoas : dans ce cas là, on doit chercher une compression du nerf crural.

➤ Les hémorragies digestives

Elles sont les plus fréquentes (25 % des cas) et peuvent menacer le pronostic vital. Dans plus de 2/3 des cas, une lésion organique (ulcère, cancer, oesophagite) est responsable de ces saignements.

➤ Les hémorragies du système nerveux central (SNC) sont rares (5 % des cas) mais sont toujours graves. Elles se traduisent par un hématome sous dural, une hémorragie intra-cérébrale ou un hématome épidural. Ce sont des urgences neurochirurgicales.

➤ Les hémorragies urinaires (hématuries)

Elles peuvent révéler une lithiase ou un cancer.

➤ Une nécrose hémorragique des surrénales.

C'est peu fréquent mais extrêmement grave. Elle se traduit par une insuffisance surrénale aiguë qui peut entraîner la mort par collapsus cardiovasculaire .

2.9.2 Conduite à tenir devant un surdosage aux AVK

Elle dépend de trois éléments :

- Du malade : son âge, l'indication de l'AVK, les antécédents hémorragiques, les pathologies associées
- Les signes hémorragiques : la localisation, la gravité immédiate et potentielle, la possibilité d'un choc hypovolémique
- L'INR suivant s'il est modérément élevé (>5), très élevé (de 5 à 9) ou extrêmement élevé (>9).

Le traitement comporte trois volets :

- ❖ Si l'INR est compris entre 5 et 9 sans hémorragie, l'AVK sera stoppé et repris plus tard avec une surveillance de l'INR. Une injection de vitamine K peut aussi être envisagée.
- ❖ En cas d'INR très élevé ou extrêmement élevé associé à quelques signes hémorragiques sans gravité, la vitamine K1 à faibles doses sera donnée (1 à 10 mg selon la gravité). Elle est efficace en 6 à 8 heures. Elle peut être répétée mais elle est insuffisante dans les hémorragies graves.
- ❖ En cas d'hémorragie grave ou potentielle, ou de chirurgie en urgence le PPSB* ou KASKADIL* sera administré. C'est un concentré de facteurs II, VII, IX et X. La posologie est 20 à 30 U de facteur IX/ Kg.

Attention, il y a un risque de thrombose, le médecin pourra être amené à prescrire une héparino-thérapie si l'INR est au dessous de la zone thérapeutique.

Une action locale vis à vis du saignement est nécessaire. C'est à dire l'évacuation d'un hématome compressif intracrânien ou musculaire, la sclérose de varices oesophagiennes ou d'un ulcère, une ligature vasculaire...

2.9.3 Les accidents non-hémorragiques [50]

Les plus fréquents sont :

- Des nécroses cutanées : elles sont rares 0.01% mais graves. Elles vont surtout survenir dans les cinq premiers jours chez les gens qui ont un déficit congénital en protéine C ou S. Elles siègent dans la partie haute du tronc et aux extrémités.

- Des diarrhées parfois accompagnées de stéatorrhées
- Des arthralgies isolées
- Une alopecie rarement
- Des manifestations immuno-allergiques (avec les indane-diones plus souvent qu'avec les coumariniques) [54-55]

Elles se traduisent par un œdème local ou un œdème de Quincke , prurit, urticaire, insuffisance rénale, atteinte des différentes lignées globulaires, enzymes hépatiques élevées..

Les AVK sont donc une thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle.

Dans la plupart des cas, l'INR doit se situer entre 2 et 3, correspondant à une anti-coagulation modérée.

La fréquence des modifications du niveau d'anti-coagulation , leur caractère non prévisible et la gravité potentielle des hémorragies sous AVK justifient un contrôle biologique régulier et une éducation des patients.

-III-

- LE RELAIS HEPARINES-AVK -

Nous pouvons distinguer deux types de relais :

-le relais AVK-héparine qui peut être instauré au domicile du patient ou à l'hôpital

-le relais héparine-AVK qui lui est généralement effectué à l'hôpital

3.1 Le relais AVK-héparine

Il est fréquemment rencontré chez le patient prenant un AVK au long cours devant subir une intervention chirurgicale.

La conduite à tenir, pour un relais AVK-héparine proposée par les experts [61] :

- 4 à 5 jours avant la date d'intervention arrêt de la prise d'AVK
- Le lendemain (de l'arrêt), on débute le traitement par HBPM à dose curative : 100 UI/ Kg 2 fois / jour ; afin d'obtenir une efficacité au moins égale à celle des AVK.
- Par le TP ou l'INR, on vérifie que les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants soient remontés à une valeur permettant d'assurer une hémostase satisfaisante (TP > 50% ou INR < 2)
- La dernière injection d'HBPM, avant l'acte chirurgical est effectuée à la dose préventive (4000 à 5000 UI anti Xa)

3.2 Le relais héparine-AVK

La littérature conseille le mise en place du relais héparine-AVK dans les cinq jours qui suivent l'intervention voire même dès le premier jour [37]-[50]-[62] à la dose moyenne efficace pour atteindre l'équilibre.

Avec une HNF, la surveillance biologique associe le TCA et l'INR, alors qu'avec les HBPM, elle se résumera à l'INR.

Deux études randomisées (Medical Research Council [63] et Veterans Administration Cooperative [64]) ont montré une même tendance sur la mortalité mais une réduction significative des AVC et des embolies pulmonaires quand on commence le relais le plus tôt possible.

Au début du traitement par l'AVK, l'héparine est maintenue à dose inchangée jusqu'à ce que l'INR soit supérieur à 2 sur deux prélèvements consécutifs à 24 heures d'intervalle.

Les deux traitements se chevauchent pendant cinq à six jours. Ce délai est le temps nécessaire à l'AVK pour réduire le taux de facteur II compte tenu de sa demi-vie.

Ensuite, en fonction de la valeur des INR, on adaptera la posologie par palier (Tableau 5).

Après l'acte chirurgical, le relais héparine-AVK sera mis en place dès que possible (dans les cinq jours qui suivent l'intervention). Quand l'INR est supérieur à 2, le traitement anticoagulant sera réduit à l'AVK seul avec une adaptation posologique si nécessaire afin d'obtenir un INR dans la zone thérapeutique souhaitée.

- TROISIEME PARTIE -

- I -

- INTRODUCTION -

Depuis les années 1980, les traitements anticoagulants oraux sont de plus en plus utilisés du fait de l'amélioration du suivi biologique par l'INR. Ils sont notamment très prescrits en relais aux héparines (HNF et HBPM) pour de nombreuses indications en particulier cardiologiques et orthopédiques.

Suivant l'indication, une héparine sera instituée à dose préventive ou curative alors que le traitement par AVK (la fluindione (DCI) PREVISCAN* dans notre étude) ne sera mis en place que dans un but de prévention des maladies thromboemboliques veineuses ou artérielles.

Pour évaluer les difficultés du suivi d'un traitement anticoagulant oral, nous avons colligé 32 patients accueillis au Centre Hospitalier et Universitaire de Limoges. Nous nous sommes intéressés à l'âge des patients, aux indications, aux anticoagulants mis en place, au suivi biologique pendant et après le relais de l'héparine avec la fluindione, aux interactions médicamenteuses et aux complications.

- II -

- MATERIEL ET METHODES -

2.1 Sélection des patients

Depuis le mois de février jusqu'au mois de juin 2003, nous avons fait une étude sur la mise en place du relais héparine-fluindione chez 32 patients issus de deux services du Centre Hospitalier de Limoges : 5 patients du service d'Orthopédie-Traumatologique du Professeur ARNAUD et 27 patients du service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire du Professeur LASKAR.

Ces patients ont été suivis au plan du traitement anticoagulant et des résultats biologiques au cours de leur hospitalisation, puis pour certains à la phase de convalescence pendant trente jours maximum.

Le jour de l'intervention sera le J_0 pour tous les patients.

2.2 Suivi biologique

Les tests de coagulation ont été effectués dans le secteur d'Hémostase (Docteur Annie JULIA) du laboratoire d'Hématologie du Professeur FEUILLARD sur un automate STA-R (DIAGNOSTICA STAGO*).

La thromboplastine utilisée pour réaliser le test de QUICK est la Néoplastine CI* pré-calibrée du même fabricant.

L'ISI (International Sensitivity Index) de la Néoplastine CI* se situe entre 1.7 et 1.9 selon les lots utilisés.

2.3 Analyses statistiques

L'analyse a consisté au suivi biologique des TCA et des INR par méthode statistique descriptive.

L'association entre deux variables qualitatives a été étudiée par le test de CHI 2 ou le test exact de Fischer.

-III-

- RESULTATS -

3.1 Age et sexe ratio

La répartition est donnée par les figures 10 et 11.

3.1.1 En orthopédie

L'âge moyen est de 70.8 ans (50 - 78 ans) pour les 5 patients ; 69 ans pour les femmes et 78 ans pour l'homme.

Nous avons quatre femmes et un homme dans notre étude. Le sexe ratio est de 0.25.

3.1.2 En CTCV

L'âge moyen est de 68.5 ans (53 - 88 ans) pour les 27 patients ; 74.8 pour les femmes et 67.4 pour les hommes.

Nous avons quatre femmes et vingt trois hommes. Le sexe ratio est de 5.75.

Tous cas confondus, les sujets de plus de 70 ans représentent plus de 50 % des patients.

3.2 Indications du traitement anticoagulant

Dans l'annexe, les indications et le suivi biologique sont précisés pour chaque patient.

3.2.1 En orthopédie

Pour ces 5 patients nous avons :

- 4 patients en chirurgie programmées : 2 prothèses totales de hanche (PTH), 1 prothèse totale de genou (PTG) et 1 ostéotomie.

- 1 patient a subi une greffe de peau.

Le patient 2 a fait une thrombose veineuse profonde (TVP) à j₂ : une phlébite surale.

Le patient 4 a fait une embolie pulmonaire (EP) à j₁₁.

Les autres malades n'ont pas eu de complication.

3.2.2 En CTCV

Pour les 27 patients, nous avons :

- 7 remplacements valvulaires
- 4 remplacements valvulaires et PAC
- 16 PAC

Mais parmi, les 16 PAC, les motifs d'hospitalisation étaient :

- Pour 2 cas des IDM récents
- Pour 8 cas des angors
- Pour 6 cas les résultats des bilans hémodynamiques et coronarographiques

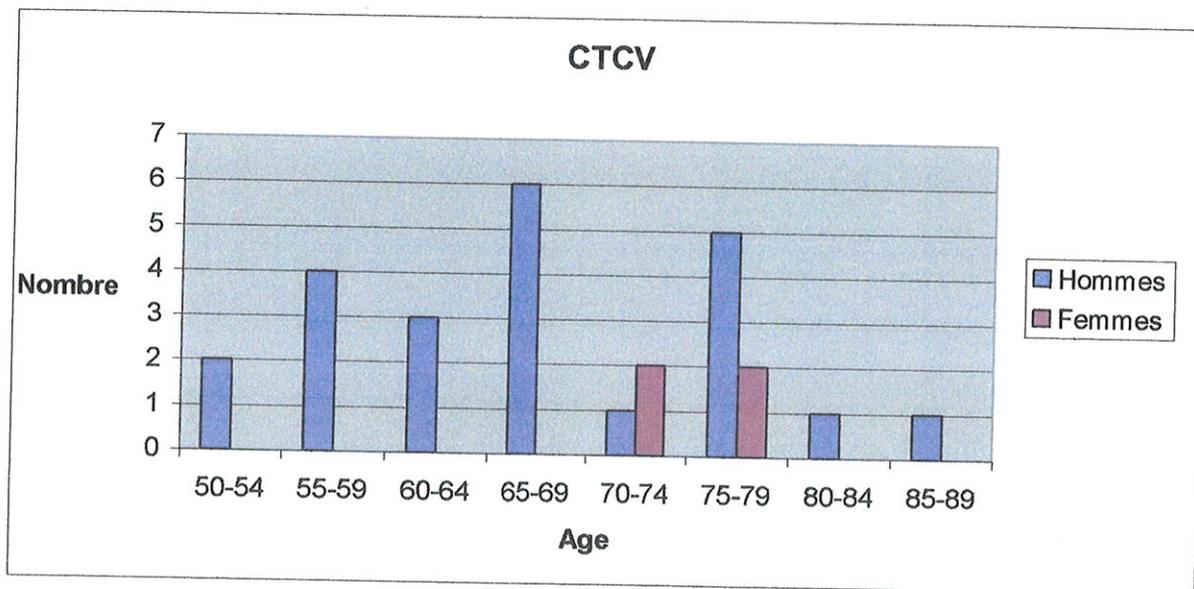
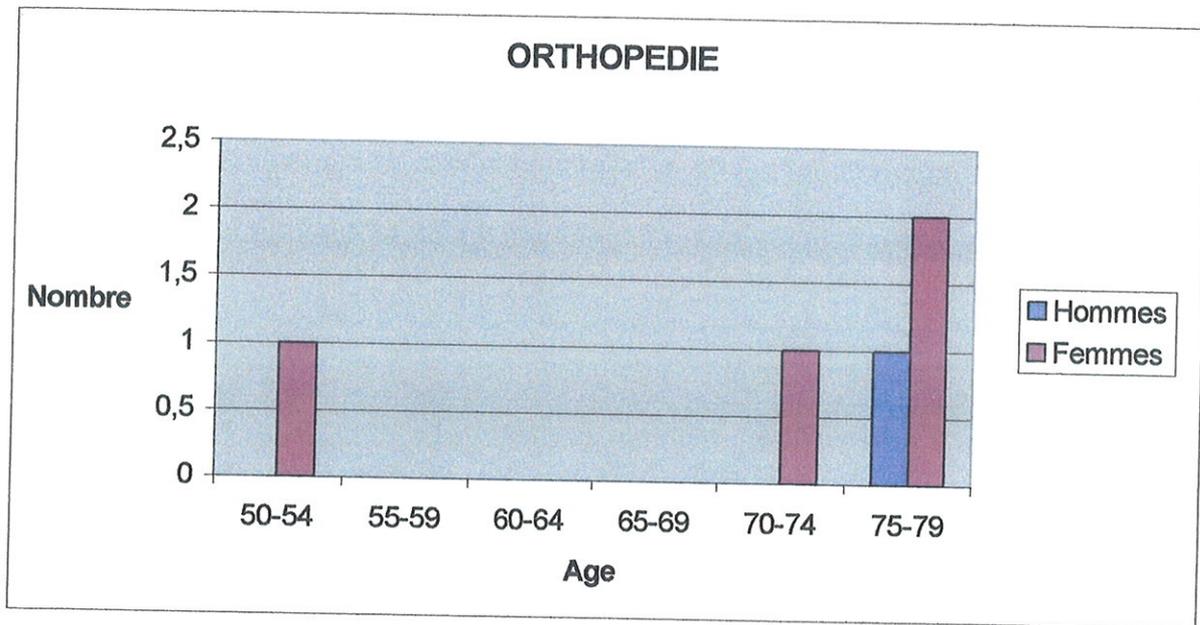


Fig. 10 et 11 : Distribution des patients selon l'âge et le sexe

3.3 Mise en place du traitement anticoagulant

3.3.1 Types de traitement anticoagulant mis en place

3.3.1.1 L'héparine en orthopédie

Trois patients ont été placés sous traitement préventif :

- 2 patients ont reçu de la CALCIPARINE*
- 1 patient a été mis sous héparine sodique à la seringue électrique (SE). Il est à noter que ce malade a reçu des doses croissantes d'HNF pour arriver à une dose curative à la fin du relais.

Deux patients ont un traitement curatif :

- Le patient 2 a été sous HNF à la SE. Après l'ostéotomie, ce patient était sous HBPM (LOVENOX 0.4*) puis à J₃ une phlébite surale a été diagnostiquée et confirmée par Doppler veineux, entraînant la mise sous HNF.
- Le patient 4 a été également mis sous HNF à la SE le jour de son EP. Ce malade était avant sous HBPM (LOVENOX 0.2*) à dose préventive car il était alité après une greffe de peau dix jours plus tôt.

Tous les patients ont été traités ensuite par fluidione (PREVISCAN*).

3.3.1.2 L'héparine en CTCV

Les patients opérés en CTCV ont un traitement à titre préventif par de l'HNF à dose élevée, en post-opératoire.

Pour les valvuloplasties :

- 3 patients sous CALCIPARINE*
- 4 patients sous HNF à la SE. Parmi ces 4 patients, un a présenté 15 jours après l'intervention une phlébite superficielle au niveau du bras et une au niveau de la saphène gauche. Les doses d'HNF ont alors été augmentées afin de passer d'un traitement préventif à un traitement curatif.

Pour les quatre doubles opérations (valvuloplastie et PAC) :

- 1 patient a été mis sous CALCIPARINE*
- 3 patients ont été mis sous HNF à la SE

Les 16 malades ayant subi un PAC ont tous été sous CALCIPARINE*.

Soit au total :

- ❖ 20 patients sous CALCIPARINE*
- ❖ 7 patients sous HNF à la SE.

L'AVK mis en relais est la fluindione.

3.3.2 Mise en place du relais

3.3.2.1 Le relais en orthopédie

Cinq relais ont été mis en place :

- 1 relais à j₁₁
- 1 relais à j₃
- 1 relais à j₄

- 2 relais à j₆

Pour le patient 4 qui a présenté une EP, le PREVISCAN* a été débuté à j₁₁, le jour du diagnostic de l'EP.

Le patient 2 a été mis sous PREVISCAN* à j₃ deux jours après le diagnostic de phlébite.

Le TCA moyen le jour de la mise en place du relais était de 1.6 (de 1.10 à 2.99).

3.3.2.2 le relais en CTCV

La figure 12 présente la répartition du jour du relais suivant l'indication.

Pour les valvuloplasties :

- 4 relais ont été effectués à j₅
- 1 relais à j₆
- 1 relais à j₇
- 1 relais à j₁₆

La moyenne du jour de mise en place du relais est le septième jour.

Un relais a été mis en place tardivement à cause d'un problème hépatique non dû à l'HNF.

La moyenne du TCA ce jour là était de 1.45 (de 1.23 à 2.11).

Pour les 4 valvuloplasties et PAC, les relais ont été débutés :

- 1 relais à j₄
- 1 relais à j₅
- 1 relais à j₈
- 1 relais à j₉

Le relais a été mis en place en moyenne entre le sixième et le septième jour.

La valeur moyenne du TCA ce jour là était de 1.5 (de 1.28 à 1.69).

Pour les 16 PAC, ont été mis en place :

- 3 relais à j₄
- 4 relais à j₅
- 6 relais à j₆
- 2 relais à j₇
- 1 relais à j₈

Le jour moyen de mise en place du relais est proche de six jours (5.8 jours).

Le TCA moyen ce jour là était de 1.4 (de 0.98 à 2.21).

Le jour moyen de mise en place de ce relais héparine-fluindione pour l'ensemble des malades est le sixième jour.

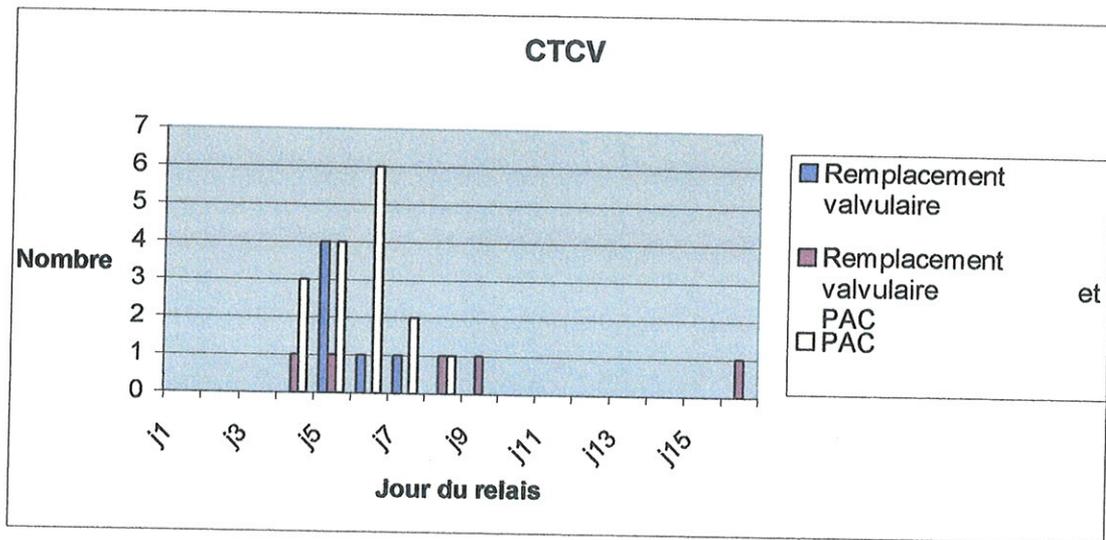


Fig. 12 : Répartition du jour de mise en place du relais héparine-fluindione en CTCV

3.3.3 Durée de relais héparine-fluindione

3.3.3.1 En orthopédie

La durée du relais varie peu :

- 4 relais durent 4 jours
- 1 relais dure 7 jours

la durée moyenne est 4.6 jours.

3.3.3.2 En CTCV

La figure 13 présente l'ensemble des durées de relais en CTCV.

Pour les valvuloplasties :

- 2 relais durent 3 jours
- 1 relais dure 4 jours
- 2 relais durent 6 jours
- 2 relais durent 7 jours

La durée moyenne est 5.1 jours.

Pour les valvuloplasties et les PAC :

- 1 relais dure 2 jours
- 2 relais durent 3 jours
- 1 relais dure 7 jours

Le relais héparine-fluindione dure en moyenne 3.8 jours.

Pour les PAC :

- 1 relais dure 2 jours
- 4 relais durent 3 jours
- 5 relais durent 4 jours
- 1 relais dure 5 jours
- 3 relais durent 6 jours
- 2 relais durent 7 jours

La durée moyenne d'un relais pour un PAC est de 4.4 jours.

En CTCV, un relais héparine-fluindione dure en moyenne 4.5 jours.

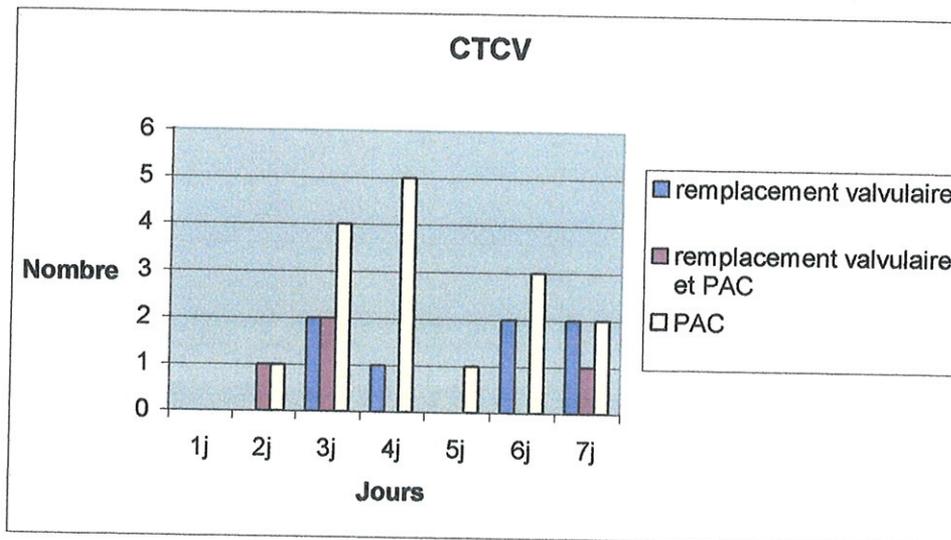


Fig. 13 : Répartition de la durée du relais héparine-fluindione en CTCV

3.4 Durée de traitement de la fluindione

3.4.1 En orthopédie

- Pour 1 patiente, le traitement à la fluindione a été prescrit pour 10 jours après la sortie de l'hôpital.
- Pour 3 patients, la prescription de fluindione était à vie.
- Pour 1 patient, la durée de prescription n'a pas été précisée. Cependant des consultations ultérieures sont prévues.

3.4.2 En CTCV

- Pour 1 patient la fluindione a été arrêtée quatre jours après le début du traitement pour reprendre le clopidogrel (DCI) PLAVIX*.
- Pour 1 patient le PREVISCAN* au bout de 15 jours de traitement a été remplacé par de la warfarine.
- 1 patient a été remis sous HNF à la SE pour cause de complication l'obligeant à revenir au bloc opératoire.
- Pour les 22 autres patients, aucune durée de traitement n'a été précisée.

Des consultations ultérieures ont été prévues dans les 3 à 6 mois qui suivent.

3.5 Durée de suivi des patients

3.5.1 En orthopédie

- 4 patients ont été suivis pendant 10 jours
- 1 patient a été suivi pendant plus de 20 jours

3.5.2 En CTCV

- 2 patients ont été suivis pendant moins de 10 jours
- 12 patients ont été suivis entre 10 et 20 jours
- 13 patients ont été suivis pendant plus de 20 jours

3.6 L'INR

3.6.1 L'INR cible

Pour les 5 patients d'orthopédie, l'INR cible était compris entre 2 et 3.

Pour les 27 patients de CTCV, l'INR cible était également compris entre 2 et 3.

3.6.2 Evolution du TCA et de l'INR au cours du relais héparine-fluindione

Les valeurs sont répertoriées dans l'annexe.

3.6.2.1 En orthopédie

Au cours de la mise en place du relais, nous avons suivi le rapport TCA M/T pour l'héparine puis l'INR par l'AVK :

- 1 seul patient a été régulier, c'est à dire peu souvent éloigné de la zone cible d'INR.
- Les 4 autres patients ont eu des suivis de TCA et d'INR irréguliers voire très irréguliers. La figure 15 présente l'évolution des TCA et INR du patient 4.

3.6.2.2 En CTCV

La figure 14 donne l'évolution des rapports de TCA et d'INR.

- 6 patients (22.2%) sont en zone thérapeutique
- 21 patients (77.8%) ont des INR fluctuants autour de la zone cible sans pouvoir y rester.

3.6.3 Evolution de l'INR après le relais

C'est un paramètre qui dépend de la durée de suivi biologique après le relais.

3.6.3.1 En orthopédie

- Le patient 1 suivi durant 2 jours après le relais a eu des INR proches de la zone cible sans y parvenir.
- Les patients 2 et 3 ont eu des INR compris dans la zone thérapeutique sur une période d'observation de l'ordre d'une semaine.
- Les patients 4 et 5 ont eu une évolution d'INR fluctuante durant une semaine après le relais.

Au total, deux patients sont dans la zone thérapeutique alors que trois patients n'y sont pas.

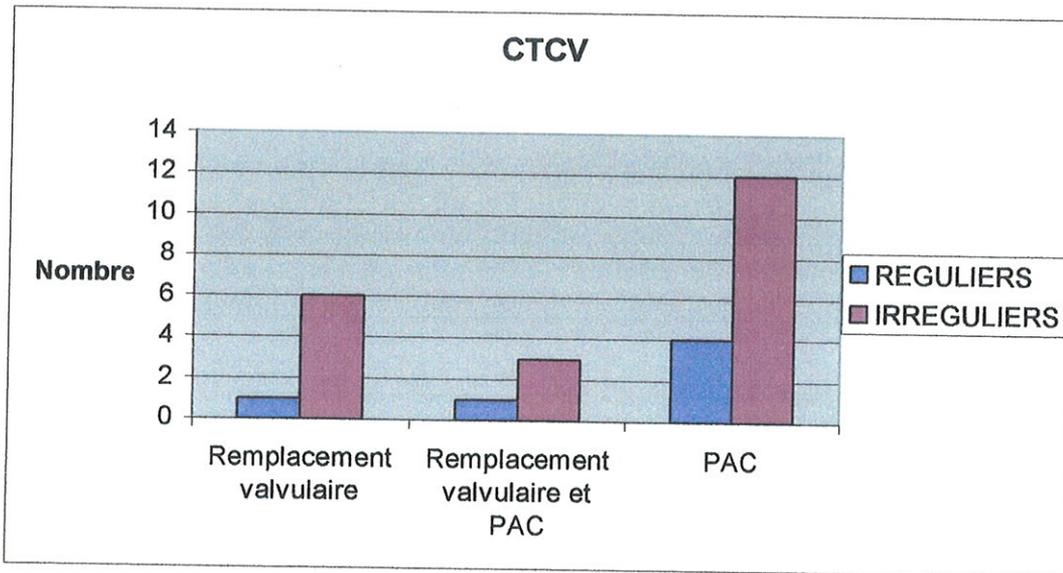


Fig. 14 : Evolution des TCA et INR au cours du relais héparine-fluindione en CTCV

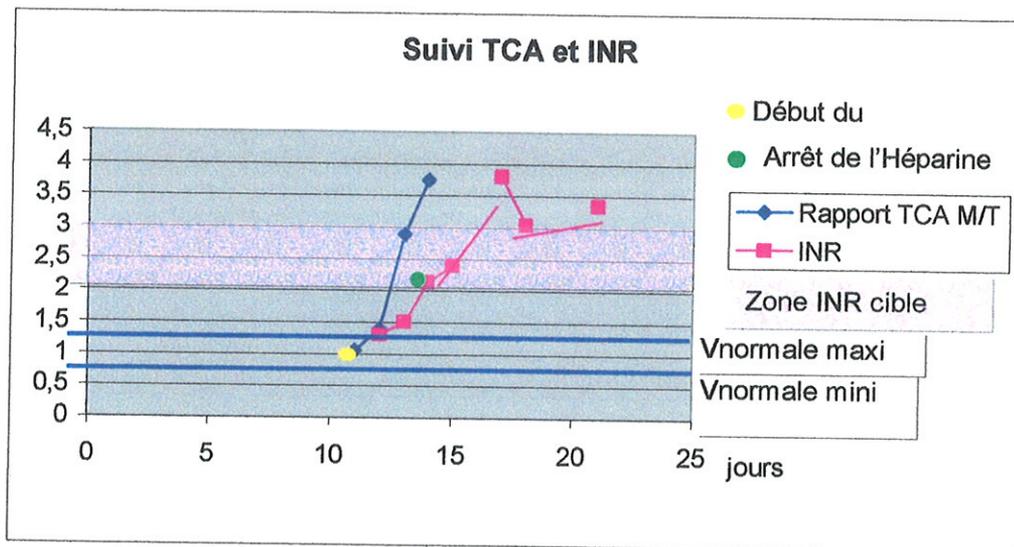


Fig. 15 : Suivi biologique du patient 4

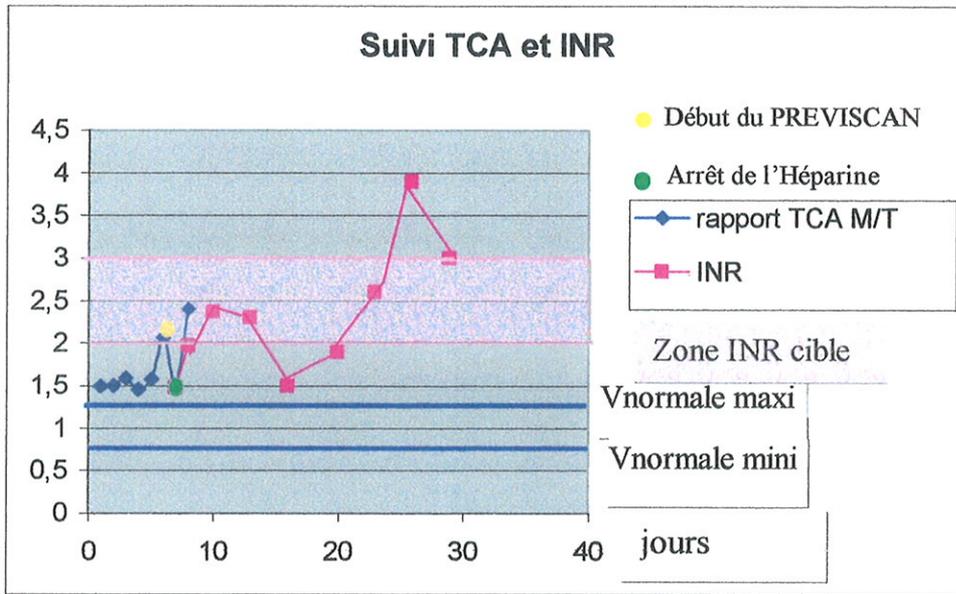


Fig. 16 : Suivi biologique du patient 30

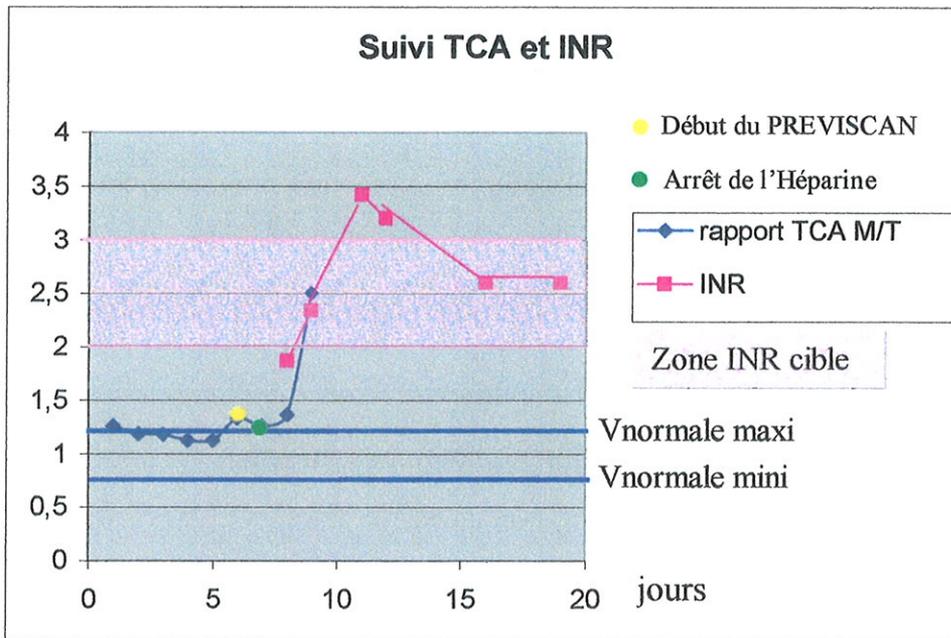


Fig. 17 : Suivi biologique du patient 31

3.6.3.2 En CTCV

Nous avons constaté que :

- 12 patients avaient un INR régulier (exemple figure 17) :
 - 8 patients sur 2 jours d'observation après le relais
 - 4 patients sur 2 semaines
 - 1 patient sur 3 semaines
- 13 patients avaient un INR fluctuant de 1.20 à 4.71 (exemple figure 16) :
 - 2 patients sur 2 jours d'observation
 - 2 patients sur 1 semaine
 - 6 patients sur 2 semaines
 - 3 patients sur plus de 3 semaines
- Pour 1 patient la fluindione a été arrêtée après sept jours de relais afin de revenir au bloc opératoire car il avait une médiastinite (patient 19).
- Pour 1 patient la fluindione a été arrêtée après quatre jours de relais pour reprise du PLAVIX* (patient 29).

Au total, seulement 14 patients (44 %) avaient un INR compris dans la zone thérapeutique cible, 9 patients (28 %) un INR inférieur à la valeur minimale souhaitée, et 9 patients (28%) un INR supérieur à la valeur maximale souhaitée.

Aucun surdosage n'a été observé dans les 30 jours qui ont suivi l'hospitalisation.

3.7 Adaptation posologique de la fluindione

La posologie est difficile à établir à cause de la variabilité interindividuelle. Cependant, la dose initiale choisie est la dose quotidienne moyenne nécessaire à l'équilibre.

Cette dose probatoire est de un comprimé de PREVISCAN* soit 20mg de fluindione. Ce sont des comprimés quadrisécables permettant l'adaptation posologique. La figure 19 illustre le malade 31.

L'adaptation posologique est liée aux fluctuations de l'INR. Autant de fois l'INR sortira de la zone thérapeutique cible, autant de fois il faudra ajuster la dose de fluindione afin de revenir dans la zone souhaitée.

Cependant, du fait de la longue demi-vie des facteurs de la coagulation, nous observerons l'effet de cette adaptation posologique seulement 24 à 48 heures après.

Nous aurons autant de patients à qui il faudra modifier le dosage de fluindione que de patients qui ont un INR fluctuant soit :

- en orthopédie, 4 malades pendant le relais et 3 après. (la figure 18 illustre le malade 4)
- en CTCV, 21 malades (77.8%) pendant le relais et 13 (48%) après. (la figure 20 présente le patient 30)

Donc :

- en orthopédie, 1 malade pendant le relais puis 2 après ont eu une faible modification de la posologie.
- en CTCV, 6 malades pendant le relais et 12 après ont également une faible variation du dosage de fluindione. La figure 18 en est un exemple.

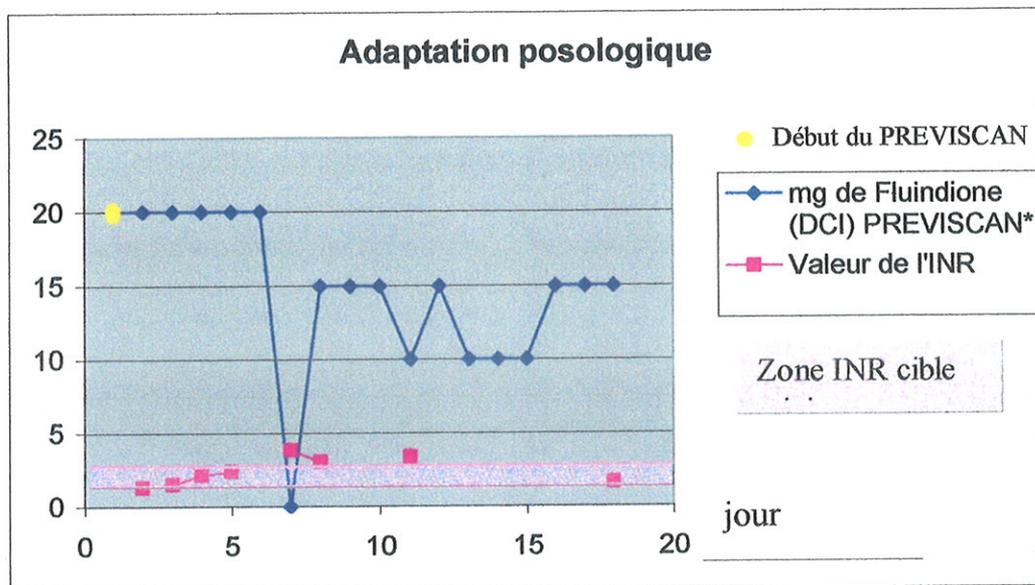


Fig. 18 : Adaptation posologique du patient 4

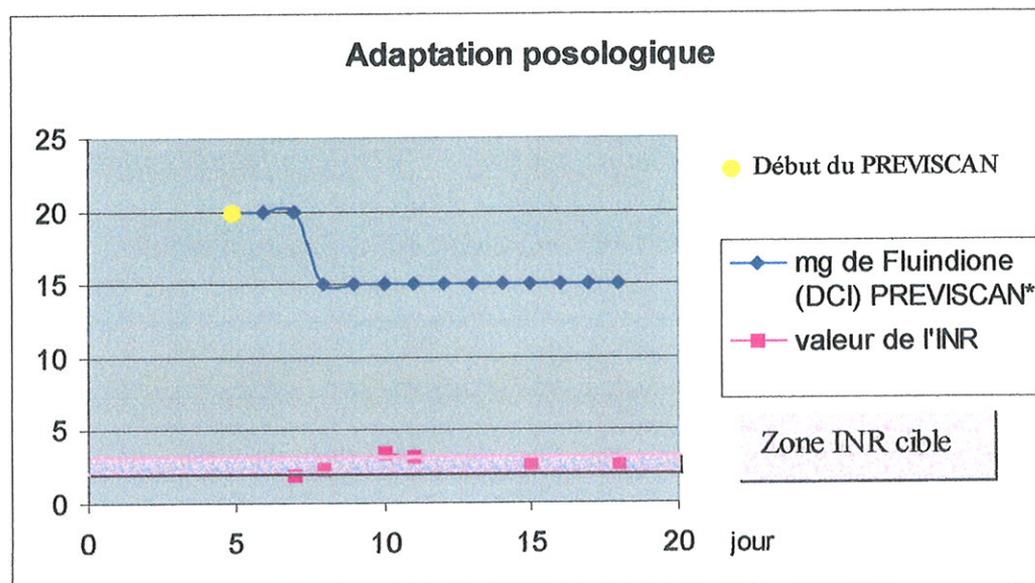


Fig. 19 : Adaptation posologique du patient 31

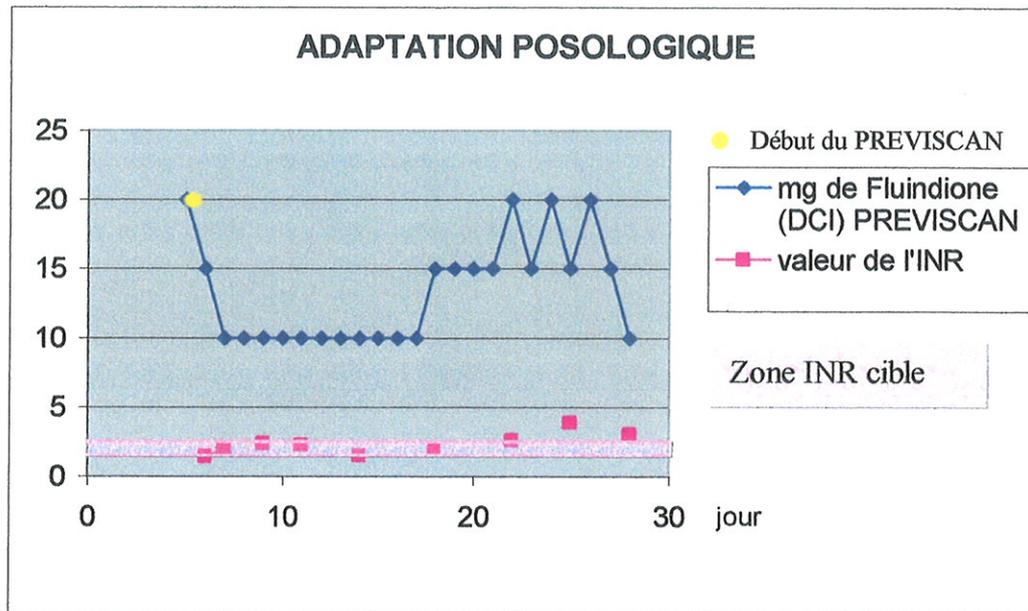


Fig. 20 : Adaptation posologique du patient 30

3.8 Interactions médicamenteuses

3.8.1 En Orthopédie

Une seule interaction (6.7%) a été décelée chez un patient. Il avait de l'allopurinol co-prescrit à la fluindione.

3.8.2 En CTCV

14 interactions ont été décelées chez 12 patients. Les médicaments co-prescrits sont :

- la simvastatine dans 5 cas (33.3%) dont une fois avec l'amiodarone
- dans 4 cas (26.7%) ce sont des sulfamides hypoglycémiants
- dans 2 cas (13.3%) l'amiodarone
- dans 1 cas (6.7%) l'amoxiciline
- dans 1 cas (6.7%) la rifampicine est associée chez le même patient (6.7%) au cotrimoxazole.

Ces médicaments ont tous été co-prescrits à l'AVK durant l'hospitalisation des malades. De plus, ils faisaient partie de leur traitement de sortie comme le PREVISCAN*.

3.9 Les complications

3.9.1 Les complications hémorragiques

Aucun patient d'orthopédie n'est concerné par ce type de complication.

Un patient (3.7%) sur 27 de CTCV a présenté un surdosage à la fluindione 2 mois après la mise en place du traitement.

3.9.2 Les autres complications

Un patient (3.7%) a eu une médiastinite, ce qui l'a obligé à revenir au bloc opératoire 13 jours après sa première opération (patient 19).

Nous noterons une absence de résistance à la fluindione et une absence de nécrose à l'induction du traitement.

3.10 Devenir des patients

Un patient d'orthopédie est rentré chez lui 15 jours après l'intervention chirurgicale (patient 2).

Les 4 autres patients sont allés dans différents centres de rééducation fonctionnelle.

Les 27 patients (100%) de CTCV sont allés dans différents centres de rééducation cardiaque avant de pouvoir rentrer chez eux.

-IV-

- DISCUSSION -

La prescription d'un traitement anticoagulant par voie orale est de plus en plus utilisée dans la prévention et dans le traitement des maladies thrombo-emboliques (MTE) notamment, en relais à une héparine (HNF ou HBPM).

Dés 1948, Wright [68], fut l'un des premiers utilisateurs du traitement anticoagulant oral en prévention des MTE veineuses et artérielles concluait : « Il n'est pas suffisant de dire qu'un patient reçoit un traitement anticoagulant. Les questions auxquelles il faut répondre sont : quelle dose, pour combien de temps, quels niveaux d'efficacité ont été atteints et combien de temps ces niveaux doivent -ils être maintenus ? Cette information est nécessaire pour déterminer si un éventuel échec du traitement est causé par le traitement lui même ou s'il est dû à une mauvaise administration. »

Déjà à l'époque, il était jugé utile d'avoir un suivi biologique du traitement anticoagulant oral afin d'avoir une idée du rapport bénéfice / risque de ce traitement.

L'âge est un facteur de risque prépondérant dans les MTE. En effet, les risques de complications thrombotiques ou hémorragiques sont plus importants chez les sujets âgés. De nombreuses études, dont celle de Fihn *et al* [69] et celle de Palareti *et al* [70], montrent une recrudescence des hémorragies chez les sujets de plus de 70 ans avec un risque relatif (RR) égal à 1.69 ($p < 0.001$).

Le risque des anticoagulants chez les sujets âgés a été attribué à diverses causes telles que la sensibilité accrue aux AVK, l'existence d'interactions médicamenteuses (IM) étant donné que ce sont souvent des patients poly-médicamentés, une dégénérescence neurovasculaire [71].

Dans notre étude, les sujets âgés de plus de 70 ans représentent 50 % de notre population. Cette prépondérance des sujets âgés est en rapport avec la démographie du Limousin. Pour les patients d'orthopédie, le sexe ratio est de 0.25 mais cela est peu interprétable car nous n'avons que cinq patients. Par contre en CTCV, le sexe ratio est de 5.75. Ceci représente les observations nationales : c'est à dire que les hommes ont plus de problèmes cardiovasculaires que les femmes.

Dans le cadre du traitement des thromboses veineuses et artérielles, plusieurs essais cliniques [72] ont démontré que les HBPM étaient au moins aussi efficaces que les HNF. Certains auteurs [3] vont même plutôt recommander les HBPM aux HNF pour un traitement préventif et curatif avec un risque faible ou élevé. Cette préférence est due au fait qu'elles ne nécessitent pas de surveillance biologique hormis les plaquettes (comme toutes les héparines). Une vérification régulière du TCA est obligatoire pour les HNF. Le rapport TCA M/T doit être compris entre 1.2 et 1.3.

Parmi les essais qui ont comparés les HBPM et les HNF, une méta-analyse [74] regroupant 2045 patients randomisés a montré que les HBPM préviennent l'extension des caillots de façon plus efficace ($p = 0.006$) avec une diminution du RR de 49 % de thrombose.

En terme de récurrence thromboembolique (diminution de 34 %), de décès (diminution de 28 %) et de complication hémorragique (diminution de 35 %), les résultats sont aussi en faveur des HBPM, mais pas de façon statistiquement significative.

Dans notre étude, un patient issu du service d'orthopédie a été mis sous HBPM (LOVENOX 0,2*) en préventif. Mais trois jours après son ostéotomie, il a fait une phlébite surale. Le médecin qui avait confirmé le diagnostic par exploration échographique (échoDoppler) avait prescrit des HBPM à dose curative. Malgré cette prescription le malade a été mis sous HNF à la SE. Les trois autres patients issus du même service ont reçu de l'HNF en traitement préventif (deux fois la CALCIPARINE* et une fois l'héparine sodique à la SE).

Le cinquième malade a fait une EP quinze jours après une greffe de peau. Il a fait cette TVP alors qu'il était traité par HBPM (LOVENOX 0,4*) en préventif. Le jour de sa complication, l'HBPM a été remplacée par une HNF à la SE.

Vingt patients de CTCV (74%) ont été mis sous CALCIPARINE* et 7 patients (26%) sous HNF à la SE.

Un article [75] parle d'héparine du nouveau millénaire pour les HBPM. La conclusion de cet article était : « est ce que les HNF vont survivre ? » Vu les résultats de notre étude, la prescription des HNF est loin d'être désuète.

Le relais de l'héparine par l'AVK doit être précoce. Plusieurs études [76-78] recommandent même un début simultané. Cette recommandation comporte trois avantages essentiels :

- un chevauchement plus long entre les deux traitements permet une baisse de tous les cofacteurs vitamine K dépendants (ils ont une cinétique de décroissance non uniforme).

- une moindre durée de traitement par l'héparine, avec le corollaire d'une moindre incidence de TIH.

- une durée d'hospitalisation plus courte.

D'autres auteurs [10] en accord avec les études précédentes préconisent un relais d'au moins quatre jours même si l'INR se trouve dans la zone thérapeutique cible dès la quarante huitième heure.

Une autre étude [79] conseille la mise en place du relais à partir du deuxième ou troisième jour. Cependant elle rejoint les études précédentes en ce qui concerne la durée de bithérapie.

Parmi les patients d'orthopédie, trois ont eu un relais précoce dans les quatre premiers jours. Les deux autres patients ont reçu l'AVK à partir du sixième jour.

Par contre en CTCV, peu de malades, sept soit 26 % ont eu un relais héparine-AVK qui s'est effectué dans les cinq premiers jours. Le jour moyen de mise en place du relais se situe entre six et sept jours, ce qui est plus tard comparé aux recommandations précédentes, mais sans doute en rapport avec le geste chirurgical.

Ces études conseillaient une durée de chevauchement des deux médicaments d'au moins cinq jours ; celle de nos malades est de l'ordre de quatre jours. Le nombre de relais inférieur ou égal à quatre jours représentent 72 % soit vingt trois relais sur trente deux (quatre en orthopédie et dix neuf en CTCV).

La durée optimale du traitement préventif de la MTE reste une question débattue. Plusieurs études ont comparé des durées de traitements différentes sans qu'une durée optimale soit clairement établie.[58-60] L'American College of the Chest Physicians (ACCP) conseille une thromboprophylaxie de sept à dix jours pour un risque faible et

elle pourrait être prolongée durant trois à quatre semaines en cas de majoration du risque thromboembolique. Les recommandations de la Société Française de Cardiologie à propos de la durée de traitement sont de six semaines en cas de thrombose veineuse distale, de trois à six mois de traitement en cas de thrombose veineuse proximale ou d'EP, et enfin une prise d'AVK à vie en cas d'anomalie de l'hémostase ou de récurrence prouvée. Une étude multicentrique randomisée [80] a démontré qu'en cas de récurrence de TVP ou d'EP, une thérapeutique par AVK permettait une prévention beaucoup plus efficace des récurrences à long terme (2.6% versus 20.7% après quatre ans) qu'un traitement de six mois, au prix d'une élévation modérée du risque hémorragique.

Dans notre étude, les durées de traitement ne sont pas précisées pour un patient d'orthopédie et pour vingt deux patients (81.5%) de CTCV. La patiente 2 avait la fluindione prescrite pour dix jours, les trois autres malades d'orthopédie avaient déjà ce médicament avant la chirurgie pour cause d'antécédents et allaient le prendre à vie. En CTCV, un patient a arrêté l'AVK pour reprendre le PLAVIX* . Pour un autre sujet la fluindione a été remplacée par la warfarine à prendre à vie. Un dernier patient a été remis sous HNF seule car il a fait une complication.

Dans la majorité des cas la durée de prescription n'est pas définie ; cependant pour tous ces patients une consultation ultérieure a été demandée pour suivre l'état du malade et par là même son traitement.

En prophylaxie des thromboses veineuses après une chirurgie orthopédique, l'ACCP recommande un INR cible de 2.5.[73]

Trois études cliniques [65-67] montrent l'efficacité des anticoagulants oraux pour un INR compris entre 1.5 et 4 dans le cadre de la prévention des TVP. Dans cette même indication, la Fédération Italienne des Cliniques d'Anticoagulants (FCSA) conseille des valeurs d'INR comprises entre 1.5 et 2.5 .[80]

L'INR cible des patients d'orthopédie était compris entre 2 et 3, ce qui est en accord avec la littérature.

Pour les malades atteints d'un IDM, le traitement anticoagulant oral est recommandé avec un INR allant de 2 à 3. L'étude ASPECT [81] qui a été conduite avec un INR compris entre 2.8 et 4.8 montre une réduction de la mortalité et du risque de récurrence d'infarctus. Par contre, en cas de récurrence d'infarctus, l'INR souhaité est de 3 à 4.5. Le traitement anticoagulant oral n'est pas indiqué chez les patients qui bénéficient d'une revascularisation coronaire chirurgicale ou d'une angioplastie sauf si ceux-ci présentent des risques de complications thromboemboliques veineuses et artérielles telle que la fibrillation auriculaire. Dans ce cas là, l'INR cible serait compris entre 2 et 3. S'il n'y a pas de risque de complication les médicaments antiplaquettaires (aspirine [82], et plus récemment le PLAVIX*) sont préférés.

Les seize patients qui ont subi un PAC avaient un INR cible de 2 à 3. Cette zone thérapeutique correspond avec celle de la littérature.

L'intensité souhaitable d'anticoagulation après un remplacement valvulaire reste encore discutée. Il est recommandé de traiter les sujets porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique en ciblant un INR de 3 à 4.5.[46] L'ACCP suggère plutôt un INR entre 2.5 et 3.5, cependant aucune étude ne confirme l'efficacité dans cette zone thérapeutique. Chez les malades à risque élevé un INR allant de 2 à 3 a été proposé.[83] Les patients porteurs d'une bioprothèse ont un risque thromboembolique moindre que ce qui porte une prothèse mécanique. C'est pourquoi la FCSA, en accord avec les recommandations nord américaines [44] et la Société Française de Cardiologie [62] conseille un INR compris entre 2 et 3.

Dans notre étude sept patients ont eu une valve mécanique. Ils avaient tous une prescription d'INR en dessous des recommandations scientifiques. Les quatre sujets qui ont eu une prothèse biologique avaient un INR cible en accord avec la littérature.

Une enquête diligentée par l'AFSSAPS en 2001 auprès d'un échantillon représentatif de laboratoires d'analyses médicales français a montré que pour une fourchette d'INR souhaitée comprise entre 2 et 3, seulement 43% des patients avaient un INR correct, 24% un INR insuffisant et 33% un INR trop élevé. Pour une

fourchette d'INR comprise entre 3 et 4.5, seulement 36% des patients avaient un INR correct, 48% un INR insuffisant et 16% un INR trop élevé.

Parmi nos malades, seulement quatorze sur trente deux soit 44% (deux en orthopédie et douze en CTCV) ont un INR dans la zone cible, alors que neuf malades soit 28% (un en orthopédie et huit en CTCV) ont un INR trop faible et neuf patients soit 28% (deux en orthopédie et sept en CTCV) ont un INR trop élevé. Cependant, il est à noter que nous n'avons pas de surdosage.

Les interactions médicamenteuses (IM) sont une cause très fréquente de déséquilibre voire d'accident chez les patients sous AVK [84-85]. Un grand nombre de médicaments interfèrent avec la pharmacocinétique des AVK : certains les potentialisent (majoration du risque hémorragique), tandis que d'autres diminuent leur effet (majoration du risque thrombotique) (voir tableau page 79). En pratique, cette liste est loin d'être exhaustive et elle est difficile à mettre à jour en raison de l'apparition de nouveaux médicaments. C'est pourquoi toute modification thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un médicament) doit faire contrôler l'INR trois à quatre jours après.

Nous avons observé les IM avec une grande fréquence car elles concernent près de 44% des patients. Cependant tous ces médicaments ont été coprescrits à la fluindione durant leur hospitalisation, donc leur effet potentialisateur ou inhibiteur ont été pris en compte. Les médicaments à visée cardiovasculaire sont très largement impliqués notamment avec les hypolipémiants (33%) et l'amiodarone (13.3%). Les sulfamides hypoglycémiantes tiennent une place également importante (26.7%). L'amoxicilline est aussi retrouvée du fait de son utilisation courante en pathologie infectieuse.

Ce sont tous des sujets âgés, ce qui explique qu'ils soient souvent polymédicamentés.

Les IM sont l'une des causes qui va obliger le malade à avoir un suivi d'INR régulier.

Une enquête récente de 1998 réalisée par les centres de pharmacovigilance sur un échantillon représentatif de services d'hospitalisation français a révélé que les AVK

représentaient la première cause d'hospitalisation pour effets secondaires soit plus de 17000 hospitalisations par an pour un événement indésirable principalement hémorragique.

Dans la littérature, l'incidence des accidents hémorragiques est estimée de façon variable par les différents auteurs. Seules les manifestations hémorragiques significatives sont prises en compte : saignement fatal, saignement majeur et mineur. Palareti *et al* [70] ont rapporté en 1996 une incidence sur 2745 patients issus de trente quatre cliniques d'anticoagulants de respectivement 0.25% , 1.1% , et 6.2% pour les saignements fatals ,majeurs et mineurs.

Van der Meer *et al* [86] en 1993 rapportent un risque annuel de 15% de saignement dont 2 à 3% de saignements majeurs.

Dans d'autres publications [87-88], est constatée une incidence annuelle de complications hémorragiques iatrogéniques sous AVK de l'ordre de 7.5% à 10% , dont 1 à 3% d'hémorragies majeures et 0.25 à 0.65% d'hémorragies fatales.

D'après l'étude ISCOAT [70] , les quatre vingt dix premiers jours de traitement sont l'un des facteurs majeurs dans la survenue des effets indésirables. Le RR est de 2.5 par rapport à une durée plus longue ($p < 0.001$). De même, la valeur de l'INR cible en est un aussi : le RR de survenue d'hémorragie avec un INR à 4.5 est de 5.96 par rapport à des valeurs d'INR inférieures. D'autres facteurs interviennent tels que la variabilité interindividuelle, la non observance du patient, les caractéristiques propres au patient (âge, antécédents...), les IM, la durée du traitement...

Les complications non hémorragiques du traitement anticoagulant seraient peu nombreuses [89-90]. Plusieurs cas d'hypersensibilité à la fluindione notamment, ont été décrits [53-54] : ils se traduisent par des rashes cutanés et des prurits. Ils surviendraient après le début du traitement. La plus grave des complications non hémorragiques est l'apparition d'une nécrose cutanée [91-92]. Cette complication grave apparaît surtout à l'induction du traitement anticoagulant chez les sujets porteurs d'un déficit en PC et en PS.

Au cours de notre étude, nous avons constaté que un seul patient âgé de 75 ans sur trente deux soit 3.7% avait eu un surdosage à la fluindione deux mois après le début du traitement. Ce surdosage a été décelé au cours d'une seconde hospitalisation : la

patient était asthénique et présentait des douleurs thoraciques. Devant ce tableau clinique, une suspicion d'endocardite après une valvuloplastie a été infirmée. L'INR était de 5.68. La zone thérapeutique cible était comprise entre 2 et 3. Cette complication était due à un problème d'observance.

Notre étude a permis de constater que la majorité des patients en post opératoire étaient sous HNF (30 patients sur 32).

En CTCV, le traitement AVK débute en moyenne au sixième jour et le temps de relai est de quatre jours. En orthopédie, le traitement commence plus tôt vers le quatrième jour et le temps de relais est de cinq jours en moyenne.

Nous avons pu suivre certains malades jusqu'à 30 jours après leur hospitalisation et pourtant l'INR n'était pas souvent dans la zone thérapeutique cible. En effet, à la fin de notre étude, près de 56% des patients avaient un INR en dehors de la zone cible et donc une posologie de fluindione encore irrégulière.

Cette étude permet de confirmer toutes les difficultés dans la mise en place du relais héparine – fluindione et notamment dans la régularisation de l'INR au cours du premier mois de traitement.

Cependant de nouveaux médicaments tels que le fondaparinux et le mélagatran ouvrent la voie sur une nouvelle classe thérapeutique prometteuse.

Le fondaparinux (DCI) ARIXTRA* est une héparine d'ultra bas poids moléculaire à activité anti-Xa exclusive.

Le ximélatran (DCI) EXANTA* est la prodrogue par voie orale du mélagatran (DCI) MELAGATRAN* par voie injectable . Ce sont des inhibiteurs directs, compétitifs et réversibles de la thrombine.

Ces nouveaux médicaments sont pour le moment uniquement indiqués en prévention des évènements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure programmée (PTH et PTG).

Le fondaparinux permettrait d'après l'étude MOSS de réduire l'incidence des accidents thromboemboliques veineux de 54% en comparaison à l'énoxoparine (LOVENOX*) . L'étude METRO III conclue que l'efficacité du traitement par ximélatran a été non inférieure à celui de l'énoxoparine.

Cependant les évènements hémorragiques seraient plus fréquents.

Plusieurs études sont en cours afin d'évaluer les bénéfices apportés par cette nouvelle classe de médicaments et pour l'extension de leurs indications thérapeutiques.

- ANNEXE -

Patient N°	Indication (s)	Début du PREVISCAN*												
		Arrêt de l'héparine												
1	PTH		0	5	6	7	9							
		TCA M/T	1.09		1.1	1.31	1.38							
		INR			1.39	1.56	1.85							
2	ostéotomie	Jour	2	3	4	5	6	7	8	11	12	13	14	
		TCA M/T	1.29	1.99	2.99	2.44	2.22	2.24	2.01					
		INR					1.33		1.93	3.59	2.19	2.49	2.62	
3	PTH	Jour	0	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		TCA M/T	1.71	1.33	1.24	1.48	1.37	1.61	3.24	3.75	>3.75	2.37		3.26
		INR	1.86					1.2	1.22	1.42	1.54	1.72		2.9
4	Greffe de peau	Jour	11	12	13	14	15	17	18	20	21			
		TCA M/T	1.06	1.4	2.89	>3.75	2.40	1.46		1.81	2.03			
		INR		1.31	1.51	2.13		3.81	3.04		3.35			
5	PTG	Jour	1	2	3	5	6	7	8	10	11			
		TCA M/T	1.19	1.40		1.65	1.63	1.63	1.42	1.42	1.53			
		INR				3.5	4.63	3.1	2.30		3.4			
6	Valve	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		TCA M/T	2.58	1.33	1.71	1.66	2.11	1.59	2.08	2.36	2.35		1.79	2.43
		INR						1.19	1.29	1.48		2.42	2	2.02
		Jour	13	16	19	22	25	27	30	33	35	37	39	41
		TCA M/T												
		INR	2.2	1.5	1.4	1.2	1.2	1.3	1.5	2.2	2.5	3.4	4.5	4.7
7	Valve et PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		TCA M/T	1.26	1.27	1.73	1.84	1.86	1.67	1.54	1.59	3.73			
		INR							1.58		2.22		2.6	
8	Valve	Jour	0	1	2	3	4	5	7	8	10	11	12	14
		TCA M/T	2.12	1.32	1.52	1.76	1.35	1.23	1.42	2.12	2.55	2.89	3.19	
		INR							1.36		1.42	1.77	2.42	3.08
9	Valve	Jour	0	1	2	3	4	6	8	10	12	14	15	16
		TCA M/T	2.06	1.17	1.82	1.13	1.10	1.12	1.13	1.02	1.07	1	1.22	1.44
		INR												
		Jour	17	18	19	20	21	22	23					
		TCA M/T	1.78	2.04	1.63	1.21	1.45	2.34						
		INR	1.61	1.61	1.58		1.63	1.82	2.32					
		Jour	1	2	3	4	5	8	10	11				

10	PAC	TCA M/T	1.08	1.22	1.30		1.26	1.07	1.96	1.39					
		INR						1.54	2.20	2.58					
11	Valve	Jour	0	1	2	3	4	5	6	11	13	16	21	25	
		TCA M/T	1.24	1.22	2.61	1.66	3.3	1.33							
		INR									2.02	2.3	2.5	1.9	2.9
		Jour	28	32	37	39									
		TCA M/T													
		INR	3.2	4.1	4.5	2.6									
12	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	9				
		TCA M/T	1.18	0.87	1.24	1.44	1.42	1.36	2	3.16					
		INR						1.42	2.56	3.60	2.91				
13	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	
		TCA M/T	1.33	1.17	1.27	1.39	1.12	1.23	1.28	1.21	1.71		>3.75		
		INR									1.50		2.58	3	
		Jour	17	21	24										
		TCA M/T													
		INR	3.6	4.4	3										
14	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11		
		TCA M/T	1.46	1.78	1.42	1.14	1.34	1.4	1.30	2.27		1.71			
		INR								4.66	4.66	4.4	3.91		
15	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	7	11	14	18	22	25	
		TCA M/T	1.26	1.30	1.53	1.37	1.33	1.43	1.42						
		INR							1.22	3.2	3.6	2.7	2	2.2	
16	Valve	Jour	0	1	4	7	8	9							
		TCA M/T	1.47	1.18		1.38	1.99								
		INR				1.61	1.73								
17	Valve et PAC	Jour	0	1	2	3	4	6	7	11	14	18	22	25	
		TCA M/T	1.60	1.19	1.18	1.19	1.69	1.11	1.23						
		INR						1.72	2.3	3.6	3.3	2.3	1.8	2.3	
		Jour	26												
		TCA M/T													
		INR	2.4												
18	Valve et PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
		TCA M/T	1.45	1.88	2.24	1.75	1.51	1.55	2.37	1.98	1.41	1.78	2.26	1.68	
		INR											3.46	4.71	
		Jour	13	15	19	23									

		TCA M/T	1.83											
		INR	4.33	3.2	2.1	1.5								
19	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
		TCA M/T	1.05	1.42	1.55	1.47	1.96	1.38	0.98	1.06	1.26	1.14	1.65	
		INR									1.42	1.63	1.78	
20	Valve	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		TCA M/T	1.15	1.06	1.34	1.65		1.55	1.33	2.07	1.88	2.21		
		INR							1.43	1.77	1.93	2.22	2.66	3.5
		Jour	14	17	21	25	29							
		TCA M/T												
		INR	3.9	3.8	3.8	3	2.6							
21	PAC	Jour	0	1	3	4	5	6	7	9	10	14	18	21
		TCA M/T	1.43	1.44	1.12	1.09	1.37	1.96						
		INR					1.97	3.25		5.7	3.7	2.8	2	1.9
		Jour	24											
		TCA M/T												
		INR	2.7											
22	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	7	8	9	10	13	16
		TCA M/T	1.44	1.16	1.24	1.3	1.39	1.32	1.91	1.51	1.77			
		INR							1.72	1.89		1.94	1.9	2.1
23	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		TCA M/T	1.73	2.16	1.25	1.48	1.40	1.69	1.45	1.49	1.69	1.84	1.29	1.59
		INR												2.02
		Jour	12	15	17	18								
		TCA M/T												
		INR	2.80	4.38	4.6	3.9								
24	PAC	Jour	0	1	2	3	5	8	9	10	11			
		TCA M/T	1.10	1.08	1.44	1.19	1.13	1.05	1.48	1.48	1.52			
		INR						1.32	1.60	1.85	2			
25	PAC	Jour	0	1	2	3	4	7	10	14	18	22	25	
		TCA M/T	2.49	1.24	1.42	1.46	1.6	2.07						
		INR						2.34	2.7	3.1	2.4	1.9	2.1	
26	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	8	10	13	16	19
		TCA M/T	1.27	1.22	1.19	1.39	2.53	2.92	3.01					
		INR					1.22		4.13	3.69	3.55	1.5	1.5	1.6
		Jour	0	1	2	3	4	6	8	9	10	11	12	13
		TCA M/T	1.78	1.25	1.46	1.46	1.27	1.28	2.32	2.63	>3.75	1.35		

27	Valve et PAC	INR								1.94	3.08	2.68	3.04	3.44	
		Jour	15	18	22	26									
		TCA M/T													
		INR	3.9	3.3	4.6	3.1									
28	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	13	18	
		TCA M/T	1.12	1.02	1.23	1.24	1.41	1.57	2.32	2.74	1.82	1.63			
		INR									1.65	1.78	2.04	1.9	1.8
		Jour	21	25	30										
		TCA M/T													
		INR	1.9	2.5	2.7										
29	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	7						
		TCA M/T	1.27	1.28	1.42	1.41	1.29	2.21	2.99						
		INR						1.78							
30	Valve	Jour	0	1	2	3	5	6	7	9	11	14	18	22	
		TCA M/T	1.62	1.51	1.59	1.55	2.07	1.51	2.41						
		INR						1.48	1.97	2.37	2.3	1.5	1.9	2.6	
		Jour	25	28											
		TCA M/T													
		INR	3.9	3											
31	PAC	Jour	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	
		TCA M/T	1.26	1.03	1.18	1.13	1.13	1.34	1.26	1.33	2.51				
		INR								1.87	2.34	3.42	3.2	2.6	
		Jour	19												
		TCA M/T													
		INR	2.6												
32	PAC	Jour	1	2	3	4	5	6	10						
		TCA M/T	2.45	1.19	1.11	1.31	1.24	1.31							
		INR							1.87						

- BIBLIOGRAPHIE -

1. Phlébites, penser à la prévention

Bien être et Santé 2003 octobre ; 34-35

2. Trzeciak MC., Denninger

L'hémostase en question

Ed. Biomérieux 2004

3. Pinède L. , Ninet J.

Traitement anti-coagulant de la maladie veineuse thromboembolique.

Revue de Praticien 2003 ; 53 : 42-50

4. Drouet L., Fiessinger J. N. , Boneu B. , Decousus H.

Mobilisation pour les Antivitamines K .

STV 2000 ; 12 : 347-349

5. Aiach M., Guillin M. C.

La thrombose veineuse et ses traitements.

Ed. John Libbey Eurotext. 1999

6. <http://www.perso.ch/ceppim/final/medecine%20interne/hemostose.htm>

Hémostase le 12/01/04

7. Gachet C. , Lanza F. , Cazenave J. P.

Récepteur et voies de transduction de l'activité plaquettaire. Implication pour de nouvelles stratégies antithrombotiques.

STV 1994 ; 6 : 577-586

8. Boneu B. , Cazenave J. P.

Introduction à l'étude de l'Hémostase et de la thrombose .

Ed. Boehringer Ingelheim France 1997 ; chapitre II : 54-64

9. Boneu B. , Cazenave J. –P.

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

Ed. Boehringer Ingelheim France 1997 ; chapitre VIII : 163-177

10. Pr Humbert M., Parent F. , Simonneau G.

Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

La revue du Praticien 2002 ; 52 : 555-564

11. Bauters C. , Amayel P. , Ferrières J. , Durand-Zaleski I.

Athérombose.

Ed. John Libbey Eurotext 2001 ; tome 1 : 29-53

12. Drouet L.

Troubles de l'hémostase et de la coagulation .

La revue du praticien 2003, 53 : 873-882

13. Trivaux D.

Hémorragies et thrombose : de nouvelles perspectives.

Cardio-Abstract 2001 N° 360

14. Clinical Synthesis Panel on HRT (Hormone replacement therapy)

Lancet 1999 ; 354 : 152-5

15. Wood D. , Backer G. , Faergeman O. , Groham J. , Mancica G. , Pyörölä K.

Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention : European society of Cardiology, European Atherosclerosis Society.

European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine,

European Society of General Practice/ Family Medicine, European Heart Network.

Eur. Heart J. 1998 ; 19 : 1434-503

16. Larsson B.
Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease
In : Marmot M., Elliot P. , eds Coronary heart disease epidemiology to public health.
Oxford University Press, 1992 : 233-41

17. Dwyer J. H.
Exposure to environmental tobacco smoke and Coronary risk.
Circulation 1997 ; 96 : 1367-69

18. Jobin Fr.
L'Hémostase .
Ed. Maloine 1995 ; 4 : 141-86

19. Bezeaud A. , Guillin M. C.
Exploration de la coagulation.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Edition Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,
Paris), Hématologie, 13-019-A-25, 2001, 3p

20. Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants
Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale (2^{ème} partie).
STV 1998 N°6 ; 10 : 360-73

21. Lozinguez O.
Les embolies de cholestérol .
Abstract cardio 2002 ; 371 : 16

22. Lecerf J. M.
Y a t-il des preuves de l'efficacité de la prévention des maladies cardiovasculaires par
la nutrition ?
STV 1994 ; 6 : 603-11

23. Samama M. M. , Desmoyers P. C.

Héparines.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier, Paris), Cardiologie-Angiologie, 11-912-A-10, Hématologie, 13-022-D-10 1996, 8 p

24. Schiele F

Anticoagulants : Principes et règles d'utilisation des héparines.

<http://www.besancon-cardio.net/student/cours/56-anticoagulants-héparines.htm>.10/01/04

25. Boneu B. , Cazenave J. P.

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

Ed Boehringer Ingelheim France 1997 chapitre XI et XII 216-80

26. Lormeau J. C.

Les activités pharmacologiques non anticoagulantes de l'héparine.

STV 1991 ; 3 : 117-23

27. Turpie A et al

A synthetic pentasaccharide for prevention of deep vein Thrombosis after local hip replacement.

N. Eng J 2001 ; 344 : 619-25

28. Allain P.

Les médicaments.

CdM Editions 3ème éd. 2002

29. Vidal 2004

37. Simonnet V., Cambus J.P., Léger P., Boneu B.
Antivitamines K : utilisation pratique.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Ed. scientifique et médicales Elsevier, Paris)-
Hématologie, 13-022-D50, 2003, 10p.
38. Schiele F.
Anticoagulants : principes et règles d'utilisation des antivitamines K.
<http://www.besancon-cardio.net> 10/01/04
39. Allain P.
Les médicaments troisième édition : Pharmacorama . Les médicaments modifiant la
synthèse des facteurs de la coagulation.
<http://www.pharmacorama.com> 12/01/04
40. Esmon C.T., Sadowski J.A.
A new carboxylation reaction. The vitamin K-dependent incorporation of H-14-CO₃-
into prothrombin.
J.Biol. Chem. , 1975; 250: 4744-68
41. Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants
Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale (1^{ère} partie).
STV 1998 , N°5 ; 10 : 291-313
42. Levin M.N., Hirsh J., Gent M. et al
Optimal duration of oral anticoagulant therapy : a randomized trial comparing four
weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis.
Thromb Haemost 1995; 74 : 606-11

43. Hull R.D., Demore T., Carter C et al
Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis.
N.Engl. J. Med. 1982; 306 : 189-94
44. Steim P.D., Albert J.S., Capelaud T., Dalen J.E., Goldman S., Turpie A.G.G.
Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves.
Chest 1992 a; 102 suppl. 4 : s 445-55
45. Van den Besselaar A.N.P.H., Van den Meer F.J.M, Gerrits-Drabbe C.W.
Therapeutic control of oral anticoagulant treatment in the Netherlands.
Am J. Clin. Pathol. 1998 ; 90 : 685-90
46. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., WintzenA.R., Van der Meer F.J.M.,
Vandenbroncke J.P., Briet E.
Optimal oral anticoagulant therapy in patient with mechanical heart valves.
N.Engl.J. Med. 1995 ; 333 : 11-17
47. Petersen P., Beysen G., Godtfredsen J., Andersen B.
Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation : the Copenhagen AFSAK study.
Lancet 1989 ; I : 175-9
48. The Boston Area Anticoagulant Trial for Atrial Fibrillation Investigators.
The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with non rheumatic atrial fibrillation.
N.Engl. 1990 ; 323 : 1505-11

49. Caims J.A.
Oral anticoagulants or aspirin after myocardial infarction ?
Lancet 1994; 343 : 497-8
50. Dossier AFSSAPS
Les antivitamines K (AVK)
Avril 2004
51. Gruel Y., Maakaroun A.
Accidents des anticoagulants
La Revue du Praticien 2002 ; 52 : 1929-35
52. Crowther M.A. et al.
Treatment of warfarin associated coagulopathy with oral vitamin K : a randomized controlled trial.
Lancet 2001 ; 356 : 1551-3
53. Antivitamines K attention aux risques hémorragiques !
Le Moniteur des Pharmacies cahier 1 N° 2383 j- 2003 : 14
54. Ensemble de la rédaction de la Revue Prescrire
Effets indésirables immuno-allergiques de la fluindione.
Prescrire 2003 ; 23 (240) : 436-37
55. Sparsa A., Bedane C., Benazahary H., De Vencay P., Gauthier M.L., Le Brun V., Soria P., Vidal E., Bonnet Blanc J.M.
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la fluindione
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2001 ; 128 (10 ; part. 1) : 1014-18

56. Breddin H.K., Fared J., Marder V., Hoppensteadt D.A.
 Prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis. Heparins in the New Millenium :
 will Unfractionated Heparin Survive ,
 Seminars in thrombosis and hemostasis 2000 ; 26 (sup. 1) 47-52
57. Costadoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G., Sevin O., Wechsler B.,
 Cacoub P., Le Thi Huong D.U., Diquet B. ,Ankri A., Piette J.C.
 Annals of internal medecine 2000 ; 132 (8) : 631-35
58. Research committee of the British Thoracic Society
 Optimal duration of anticoagulation foe deep vein thrombosis and pulmonary
 embolism.
 Lancet 1992 ; 340 : 873-6
59. Schulman S. , Rhedin A.S., Lindmaker P et al.
 A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first
 episode of venous thromboembolism.
 N. Eng. J. Med. 1995 ; 332 : 1661-5
60. Drouet L.
 Comment passer d'un AVK à une thérapie sous cutanée ?
 Le concours Médical 1995 ; 4 , 117-16 : 1213-14
61. Steg P.G. et al.
 Maladie veineuse thromboembolique.
 Archives des maladies du cœur et des vaisseaux , sept. 1997 ; tome 90 , N°9 : 1292
62. Drapkin A., Merskey C.
 Anticoagulant therapy after myocardial infarction : relation of therapeutic benefit to
 patient's age, sex and severity of infarction.
 JAMA. 1972 ; 222 : 541-8

63. Veterans administrative cooperative study : anticoagulants in acute myocardial infarction : results of a cooperative clinical trial.

JAMA. 1973 ; 225 : 724-9

64. Poller L., Mc Kernan A., Thomson J.M. et al.

Fixed minidose warfarin : a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery.

Br.Med. J. 1987 ; 295 : 1309-12

65. Francis C.W., Marder V.J., Evarts C.M., Yaukoolbodi .

Two step warfarin therapy : prevention of post operative venous thrombosis without excessive bleeding

JAMA 1983 , 249 : 374-8

66. Powers P.J., Gent M., Jay R.M. et al

A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractures hip.

Arch Intern Med. 1989 ; 149 : 771-4

67. Wright I.S., Marple C.D., Beck D.F.

Anticoagulant therapy coronary thrombosis with myocardial infarction

JAMA. 1948 ; 138 : 1074-9

68. Fihn S.D., Callahan C.M., Martin D.C. et al.

The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics.

Arch. Intern Med. 1996 ; 11 : 970-79

69. Palareti G., Leoli N., Coccheri S. et al
Bleeding complications of oral anticoagulant treatment an inception-cohort, prospective, collaborative study (ISOCOAT : Italian study on complications of oral anticoagulant).
Lancet 1996 ; 348 : 423-28
70. Sebastian J.L., Tresch D.D.
Use of oral anticoagulants in older patients.
Drug Aging 200 ; 6 : 409-35
71. Gould M.C., Dembitzer A.D., Doyle R.L. et al.
Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A meta-analysis of randomized controlled trials.
Ann. Intern Med. 1999 ; 130 : 800-9
72. Barellier M.T.
Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique majeure : recommandations et incertitudes.
STV 2003, mai ; N15 , Vol.5 : 257-66
73. Leizorowicz A., Simoneau G., Decours H et al.
Comparison of efficacy and safety of LMWH and UFH in the initial treatment of deep venous thrombosis. A meta analysis.
BJM. 1994 309 : 299-304
74. Lgerstedt C.I., Olsson C.G., Fagher B.O., Oqvist B.W., Albrechtsson Y.
Need for long term anticoagulant treatment in symptomatic calf vein thrombosis.
Lancet 1985 ; 2 : 515-8

75. Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh et al.
Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis.
N.Eng. J Med. 1986 ; 315 : 1109-14
76. Gallus A., Jackman J., Tillet J. et al.
Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism.
Lancet 1986 ; 2 : 1293-6
77. Mohiuddin S.M., Hilleman D.E., Destache C.J. et al.
efficacy and safety of early versus late initiation of warfarin during therapy in acute thromboembolism.
Am Heart J 1992 ; 123 : 729-32
78. Schulman S., Granqvist S., Holmstrom M. et al.
The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism.
N. Engl. J Med. 1997 ; 336 : 393-8
79. Hirsh J.
Oral anticoagulant drugs.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 324 : 1865-75
80. Anticoagulants in secondary prevention of events in coronary thrombosis (ASPECT) Research group. Effect of long term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction
Lancet 1994 ; 343 : 499-503

81. Stein P.D., Dalen J.E., Goldman S., Schwartz L., Turpie A.G.G., Thérroux P.
Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery
by pass graft following PTCA.
Chest 1992 b ; 102 (supple. 4) : 5507-15
82. Airsh J., Fuster V.
Guide to anticoagulant therapy. Part 2 : oral anticoagulants.
Circulation 1994 a ; 89 : 1469-80
83. Van der Meen F.J.M., Rosendal F.R., Vandenbroucke J.P. et al.
Bleeding complications in oral anticoagulant therapy an analysis of risk factors.
Arch Intern Med. 1993 ; 153 : 1557-62
84. Levine M.N., Raskob G. Landefeld S., Kearon C.
Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.
Chest 2001 ; 119 : 108 s–121 s
85. Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld S.
Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in out
patients treated with warfarin.
Am J Med. 1998 ; 105 : 91-9
86. Levine M.N.
Non hemorrhagic complication of oral anticoagulant therapy
Semin. Thromb Hemost 1986 ; 12 : 63-6
87. Gallerani M., Manfredini R., Moratelli S.
Non hemorrhagic adverse reactions of oral anticoagulant therapy
Int. J Cardiol. 1995 ; 49 : 1-7

88. Cole M.S., Miniffee P.K., Wolma F.J.

Coumarin necrosis

A review of the litterature Surgery 1988 ; 103 : 271-7

89. Eby C.S.

Warfarin- induced skin necrosis.

Hematol. Oncol. Ciln. North AM 1993 ; 7 : 1291-300

90. Boneu B.

Acquisitions récentes dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, nov. 2003 ; N°123 : 7

91. Vitoux J.F.

Une nouvelle stratégie en chirurgie orthopédique

Impact Médecine , N°115 : 65

92. Girault S.

Surdosage aux antivitamines K : étude rétrospective aux urgences du CHU de Limoges en 2001

Thèse de Médecine 2002 p.34

SERMENT DE GALIEN

Le jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- † d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- † d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- † de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

332

Vu, le Doyen de la Faculté

DELAGE (Sabine). – Le relais héparine-antivitamines K Ses difficultés à propos de 32 patients. – 157 f ; Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2004.

RESUME :

Après un rappel de la physiologie de l'hémostase, nous avons étudié les médicaments anticoagulants : les héparines et les antivitamines K (AVK).

Nous avons réalisé une étude chez 32 patients hospitalisés pour intervention chirurgicale : 27 dans le service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV) et 5 dans le service d'Orthopédie-Traumatologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Limoges en 2003.

Ces patients tous traités par héparine en post-opératoire, bénéficient d'un relais par la fluindione (PREVISCAN*). Nous avons étudié cette phase de relais. La majorité des patients étaient sous HNF.

En CTCV, le traitement AVK débute en moyenne au sixième jour, le temps de relais est de quatre jours. Des patients suivis jusqu'à 35 jours maximum ont permis de confirmer les difficultés d'équilibre du traitement AVK.

En orthopédie, le traitement commence plus tôt vers le quatrième jour, le temps de relais est de cinq jours en moyenne mais les difficultés d'équilibre sont identiques.

En effet, l'évolution de l'INR est aléatoire. C'est une valeur biologique qui est très fluctuante et difficile à stabiliser dans la zone thérapeutique cible.

Nous avons pu constater qu'à la fin de leur suivi, près de 56% des patients avaient un INR en dehors de la zone thérapeutique cible et donc une posologie de fluindione encore irrégulière.

En attendant le remplacement des AVK par de nouvelles molécules efficaces par voie orale, comme le ximélagatran, et plus simple d'utilisation, une éducation et une information accrues des patients et de toute la chaîne médicale devraient être mises en place.

MOTS CLES :

- AVK
- Héparine
- INR
- Maladie Tromboembolique
- Education