

6 TRT ANTI-THROMBOTIQUE ET THROMBOLYTIQUE

Hémostase permanente : maintien du sang fluide dans les vx intacts

Hémostase correctrice : Hémostase primaire – coagulation – fibrinolyse

1) Hémostase primaire

- **Temps vasculo-plaquettaire** : formation du thrombus blanc plaquettaire
- **Facteurs intervenant :**
 - **Paroi vasculaire :**
 - **Endothélium** : Synthèse 80% f. Willebrand
Synthèse de prostacycline (dilatateur et antiagrégant plaq)
Synthèse des activateurs tissulaires de la fibrinolyse
 - **Sous endothélium** : Activation et adhésion des plaq à la brèche
Activation de la voie endogène de la coagulation
 - **Média + adventice** : Barrière mécanique
 - **Plaquettes :**
 - **Zone périphérique** : glycoprotéines de surface
GP Ib : adhésion du f. Wilbrand sur les plaquettes
GP IIb – IIIa : permet l'agrégation des plaquettes entre elles
 - **Zone centrale** : contient sérotonine + adrénaline (maintien de la vasoconstriction)
Synthèse 20% f. Wilbrand
 - **F. Willebrand** : permet l'adhésion des plaquettes au sous endothélium
 - **Fibrinogène** : permet l'agrégation plaquettaire
- **Mécanismes :**
 - **Temps vasculaire** : brèche d'un petit vx => vasoconstriction réflexe entretenue par la sérotonine + adrénaline (sécrétés par la zone centrale des plaquettes)
 - **Temps plaquettaire** : adhésion des plaquettes au s/endothélium grâce au f. Willebrand qui se fixe sur les plaquettes par le récepteur GP Ib => activation des plaquettes et agrégations entre elles grâce aux récepteurs GP IIb – IIIa et au fibrinogène
- **Résultat** : formation d'un thrombus blanc + activation de la voie endogène de la coagulation
- **Exploration de l'hémostase primaire :**
 - Dosage du fibrinogène et du f. Willebrand
 - FNS + frottis des plaquettes (étude qualitative et quantitative)
 - Temps de saignement : méthode Ivy (brassard au bras + incision) temps normal 4 à 8 mn
Pathologique > 10 mn

2) Coagulation :

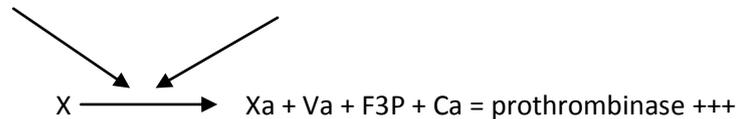
- **Définition** : ensemble des étapes qui permettent la transformation d'une protéine soluble (fibrinogène) en une protéine insoluble (fibrine) qui consolide le thrombus blanc et constitue le thrombus rouge

- **Facteurs intervenant :**

- Thrombus blanc + F3P des plaquettes activées
- Les facteurs plasmatiques de la coagulation
- Ca⁺
- Facteurs tissulaire (thromboplastine) : intervient dans la voie exogène
- Les régulateurs de la coagulation :
 - Anti-thrombine III => inhibe le X et la thrombine IIa
 - Protéine C => inhibe VIIIa et Va

- **Déroulement de la coagulation :**

Voie endogène (XII 12, XI 11, IX 9, VIII 8) + voie exogène (VII 7 + facteur tissulaire)



a) Génération de prothrombinase

b) Thrombino-formation : prothrombine $\xrightarrow{\text{prothrombinase}}$ thrombine (II)

c) Fibrino-formation : fibrinogène $\xrightarrow{\text{thrombine}}$ fibrine (I)

- **Exploration de la coagulation :**

- Temps de Quick (TQ ou **TP** : taux d'activité prothrombinique vraie) : explore la **voie exogène**
TP normal : **75 à 100%** => expression en INR (Ratio normalise international)
- Temps de Céphaline activateur **TCA** : explore la **voie endogène**
TCA normal : 35 à 45 sec **pathologique > 10 sec** par rapport au témoin
- Si TP allongé + TCA normal => déficit voie exogène (VII)
- Si TP allongé + TCA allongé => déficit voie commune (I – II – V - X)
- Si TCA allongé + TP normal => déficit voie endogène (XII – XI – IX - VIII)
- Si TCA allongé + TP allongé => déficit voie commune (I – II – V - X)

Remarque

- Les protéines vit K dépendant : II – VII – IX – X
- INR = TP malade en sec/TP témoin en sec => permet la surveillance du TRT par les AVK
- Prévention et TRT des thromboses veineuses => INR = 2 à 3
- Prothèses valvulaires et embolies récidivants => INR = 3 à 4.5

Très important : le bilan d'hémostase est réalisé dans 3 circonstances

- **Bilan préop :** TP – TCA – Tx de plaquettes
- **Manifestations hémorragiques**
 - Spontanées => troubles de l'hémostase primaire (TS augmenté)
 - Provoquées => troubles de la coagulation (TS normal – faire TCA et TP)
- **Maladie connue entraînant des troubles de l'hémostase**

3) Fibrinolyse :

- Permet la cicatrisation des blessures et la reperméabilisation des vaisseaux
- 3 mécanismes :
 - Système RE + foie => élimination des facteurs activés de la coagulation
 - Anti-thrombine III => neutralise le Xa et IIa
 - Système fibrinolytique : plasmine
- Plasminogène → Plasmine
Fibrine → PDF (produit de dégradation de la fibrine)

TRT ANTI-THROMBOTIQUE (HEPARINES ET AVK)

1) Les héparines :

- **Glycosamines d'origine biologique**
- **Variétés :**
 - Héparines non fractionnées HNF
 - Héparines de bas poids moléculaire HBPM
- **Pharmaco :**
 - Les héparines accélèrent l'activité inhibitrice de l'anti-thrombine III. Ses effets sont :
 - Inhibiteurs sur le IIa (thrombine) : action anticoagulante (curative)
 - Inhibiteurs sur le Xa (Stuart) : action antithrombotique (préventive)
 - Héparines à fortes doses : action anticoagulante + antithrombotique
 - Héparines à faibles doses et HBPM : action antithrombotique uniquement
 - Effets antalgique et anti-inflammatoire
 - Ne traverse pas la barrière placentaire et les séreuses
 - Administration IV ou s/cut (voie orale détruite par le TD)
 - Inactivation hépatique et élimination rénale
- **Présentations :**
 - HNF : héparinate de Na⁺ ou de Ca⁺
 - HBPM : Lovenox – Inohep – Fraxiparine
- **Modes d'administration :**
 - Héparine dans un but curatif
 - Durée du TRT ≤ 10j incluant l'équilibration par AVK
 - HNF en IVSE 20ui/kg/H
 - HNF en s/cut 0.1ml/10kg 3x/j
 - HBPM en s/cut 2x/j
 - Héparine dans un but préventif
 - HNF : protocole Kakkar (5000 ui 2H avant opération puis toutes les 12h jusqu'à déambulation complète)
 - HBPM : 1inj 2h avant opération puis 1inj 0.4ml /j pendant 10j
- **Surveillance :**
 - HBPM : inutile
 - HNF curatif : TCA doit être 2 à 3x > à celui du témoin. Surveillance quotidienne jusqu'à équilibration puis chaque 2 à 3j
 - Numération des plaquettes avant le début du TRT puis 2x/semaine pour HNF et HBPM

- **Contre indications absolues**
 - Tout accident ou manifestation hémorragique récente
 - Thrombopénie
 - Péricardite aigue
 - HTA sévère avec lésions au FO
- **Contre indication relatives**
 - Age > 70 ans
 - IRénaleA ou IRC
 - Ulcère ancien
- **Complications du TRT :**
 - Si accident hémorragique : diminuer ou arrêter le TRT + protamine (1mg pour 100ui d'héparine) pour neutraliser l'héparine circulante + transfusion sanguine
- **Indications :**
 - TRT curatif :
 - Thromboses veineuses
 - Embolie pulmonaire
 - Ischémie aigue des membres
 - IDM phase aigue et angor instable
 - TRT préventif
 - Thromboses veineuses post op
 - Patient alité

2) Les anti-vitamine K

- **Actions :**

Les AVK perturbent au niveau de l'hépatocyte la synthèse des facteurs vit K dépendant (II – VII – IX – X) => ralentissement de la coagulation
- Délai d'action > 48h => ne pas utiliser pour les thromboses aigues
- **Pharmaco :**
 - Administrés per os, absorption digestive, métabolisme hépatique, excrétion rénale
 - Les AVK traversent la barrière placentaire et les séreuses => CI 1^{er} et 3^{ème} mois de grossesse et allaitement
- **Modes d'administration :**
 - 1cp /j puis contrôle INR au début et 48h après pendant 4 à 6j
 - Introduire l'AVK en relai d'une héparinothérapie avec une période de chevauchement de 3 à 6j
 - L'héparine est maintenue jusqu'à obtention d'un INR stable pendant 2j consécutifs
- **Indications et contre indications :** idem que héparines
- **Interférences médicamenteuses :**
 - Potentialisateurs : AINS, hypoglycémiant, diurétiques, amiodarone
 - Inhibiteurs : barbituriques, anti-épileptiques, oestroprogestatifs
- **Surveillance :** au moins 1x/mois
 - Prothèses mécaniques : 3<INR<4.5
 - Autres indications : 2<INR<3
 - TCA > 1.5 à 2x témoin
- **Complications :**

- Accident hémorragique sans gravité => interrompre TRT pendant 48h et reprendre à une dose plus faible
- Si accident grave => inj vit K (10 à 20mg) + perfusion plasma