

## 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 :**

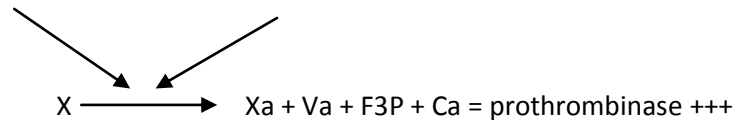
- Thrombus blanc + F3P des plaquettes activées
- Les facteurs plasmatiques de la coagulation
- $\text{Ca}^{2+}$
- Facteurs tissulaire (thromboplastine) : intervient dans la voie exogène
- Les régulateurs de la coagulation :

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
- $\text{INR} = \frac{\text{TP malade en sec}}{\text{TP témoin en sec}}$  => permet la surveillance du TRT par les AVK
- Prévention et TRT des thromboses veineuses =>  $\text{INR} = 2 \text{ à } 3$
- Prothèses valvulaires et embolies récidivantes =>  $\text{INR} = 3 \text{ à } 4.5$

**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<sup>+</sup> ou de Ca<sup>+</sup>
  - 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<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> 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, hypoglycémians, 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