



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 35

Apport de l'héparinémie dans la surveillance des traitements anticoagulants A propos de 10 cas et revue de la littérature

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/03/2015

PAR

Mlle. Soukaïna SELLAMI

Née Le 1 Mai 1989 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Activité anti-Xa - TCA - HBPM - HNF

JURY

Mme. S. CHELLAK

Professeur de Biochimie

PRESIDENTE

Mr. M. CHAKOUR

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mr- M. AIT AMEUR

Professeur d'Hématologie

Mr. R. MOUTAJ

Professeur de Parasitologie

Mme. L. ARSALANE

Professeur agrégée en Microbiologie

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

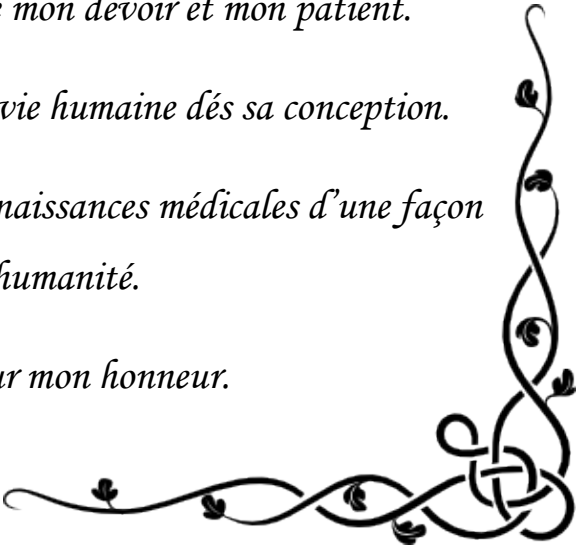
Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



A decorative horizontal scroll frame with a light gray shadow. The frame has a black outline and rounded ends that resemble unrolled scrolls.

*LISTE
DES PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Secrétaire Générale: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie– obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie– chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato– orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato– orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie– réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie– obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto– rhino– laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato– orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie– vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B

AMINE Mohamed	Epidémiologie– clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie– réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato– orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie – Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo– phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie

BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUESS Youssef (Militaire)	Anesthésie– réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie– générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique

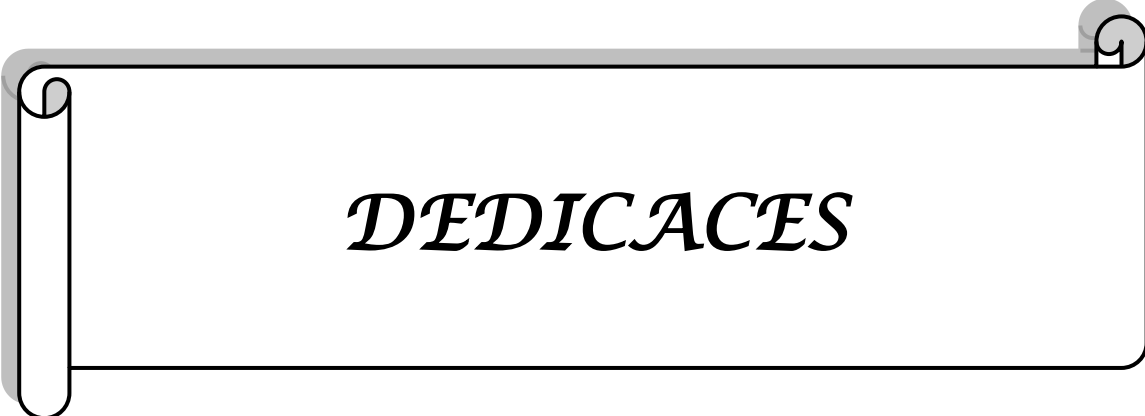
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro– entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo– phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette thèse ... ✍

A mon cher père,

La réussite de vos enfants et leur éducation a été votre principal souci. Vous avez fait tellement d'effort pour y parvenir et vous nous avez mis dans de bonnes conditions.

Pour tous les sacrifices consentis, ce travail vous est entièrement dédié.

A ma chère mère,

Le moment est venu de vous rendre hommage, de vous témoigner mon affection et ma profonde reconnaissance. Vous étiez toujours présente pour nous, toujours prête à nous aider, vous nous avez comblés de bonheur.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et de mon attachement.

Puisse DIEU t'accorder longue vie et bonne santé.

A mon cher frère Marouane,

tenter de décrire mes sentiments envers vous serait obsolète, car aucun mot ne décrira jamais assez mon affection et ma fierté d'être votre petite soeur.

A mon cher frère Soufiane,

Votre aide précieuse, votre patience, votre compréhension et surtout votre soutien, étaient mon grand atout. Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

A ma chère sœur Mariem,

Pour votre foi en moi, votre soutien, votre amour, votre aide et votre présence à mes côtés dans les moments difficiles de ma vie et votre encouragement dans cette voie.

A ma belle sœur Sandra, à mon beau frère Amine ainsi qu'à leurs familles,

Que cette dédicace soit l'expression de mon affection et de ma reconnaissance de l'aide Précieuse que vous m'avez apporté. Que dieu vous protège et vous aide à concrétiser vos espérances.

A ma nièce Soha et sa petite sœur,

Pour votre joie de vivre et votre énergie, et qui a été source d'inspiration pour ce travail.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite et vous aider à réaliser vos rêves.

A mes chers amis,

Mes fidèles compagnes de longue date : Meryem Oueriagli, Soukaina jiddi : pour tout le soutien que vous m'avez apportée durant toutes ces années et pour être mes meilleures amies, j'ai tellement de chance de vous avoir.

Hanane El Ansari, Imane Ezzouhri: en témoignage de la grande amitié qui nous réunit.

Yassine Zemrani, Hassan Lahmam, Zakaria Ramzi : Votre aide était tellement précieuse pour accomplir ce travail que je ne saurais vous remercier assez.

Et tous les autres que j'ai omis de citer...

Je vous apprécie énormément. En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

REMERCIEMENTS

*A notre maître et président de thèse,
A Madame professeur Salîha CHELLAK
Professeur de biochimie-chimie à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Professeur de cardiologie à l'hôpital Militaire d'Avicenne de Marrakech
C'est un honneur et un immense plaisir que vous nous faites en acceptant
de présider ce jury.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la
modestie qui émanent de votre personne.*

*Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon
plus profond respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse,
Monsieur le professeur Mohamed CHAKOUR,
Professeur agrégé d'hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger cette thèse.
Votre aide et votre disponibilité, nous ont beaucoup apporté tout au long
de ce travail.*

*Merci également pour vos conseils judicieux, la gentillesse et la grande
pédagogie dont vous avez fait preuve. Nous n'aurions pu rêver de
meilleur directeur !*

*Que ce travail soit le témoin de notre sincère reconnaissance et de notre
profonde estime.*

*A notre maître et juge de thèse,
Monsieur le professeur Mustapha AIT AMEUR
Professeur en hématologie-biologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous
avoir parmi nos membres de jury. Votre rigueur scientifique, vos
grandes qualités humaines font de vous un exemple pour nous.*

*Veuillez trouvez, cher maître, dans ce travail l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Réda MOUTAJ
Professeur de parasitologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous
avoir parmi nos membres de jury. Votre rigueur scientifique, vos
grandes qualités humaines font de vous un exemple pour nous.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse,
Madame professeur LAMIAE ARSALANE
Professeur de Microbiologie- Virologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous
avoir parmi nos membres de jury. Votre rigueur scientifique, vos
grandes qualités humaines font de vous un exemple pour nous.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond respect.*



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ANSM	:	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AT	:	Antithrombine
Atcd	:	Antécédent
AVK	:	Antivitamines K
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
CO	:	Contraception orale
EP	:	Embolie pulmonaire
HBPM	:	Héparines de bas poids moléculaire
HNF	:	Héparines non fractionnées
HTA	:	Hyper tension artérielle
IDM	:	Infarctus du myocarde
INR	:	International Normalized Ratio
IR	:	Insuffisance rénale
IV	:	Intraveineuse
MTE	:	Maladie thromboembolique
Sec	:	Secondes
TCA	:	Temps de céphaline activé
TIH	:	Thrombopénie induite par l'héparine
TP	:	Taux de prothrombine
TVP	:	Thrombose veineuse profonde

Liste des graphiques

- Graphique 1 : Répartition des patients par tranche d'âge.
- Graphique 2 : Répartition des malades en fonction du sexe.
- Graphique 3 : Répartition des patients par unité d'hospitalisation.
- Graphique 4 : Répartition des patients en fonction du motif d'hospitalisation.
- Graphique 5 : Les principaux antécédents des patients et leurs fréquences consécutives.
- Graphique 6 : Répartition des patients selon le type d'héparine administré.
- Graphique 7 : Répartition des patients en fonction du TCA mesurée et ratio correspondant.
- Graphique 8 : Répartition des valeurs de l'activité anti-Xa en fonction du type d'héparine HBPM ou HNF.
- Graphique 9 : Répartition des valeurs de l'activité anti-Xa chez les patients sous traitement héparinique préventif.
- Graphique 10 : Répartition des valeurs de l'activité anti-Xa chez les patients sous traitement héparinique curatif.
- Graphique 11 : Répartition des valeurs du TCA et héparinémie selon les patients qui ont présenté une TVP.
- Graphique 12 : Variation des valeurs de l'activité anti-Xa en fonction de la dose d'HBPM administrée chez les insuffisants rénaux.
- Graphique 13 : Variation des valeurs de l'activité anti-Xa selon la dose d'héparine reçue.
- Graphique 14 : Valeurs du TCA et ratio correspondant en fonction de la dose de l'héparine reçue.

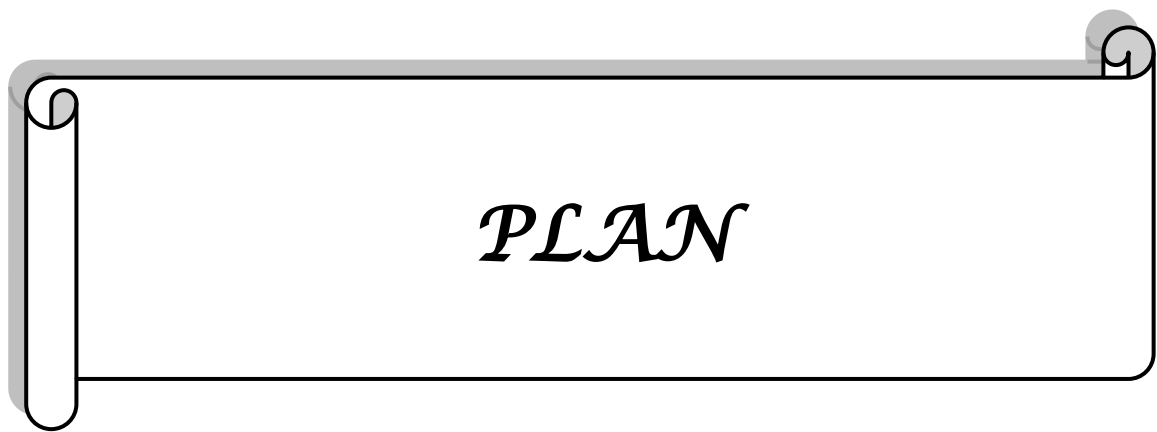
Liste des tableaux

- Tableau I : Répartition des malades en fonction de la dose administrée de l'héparine au cours d'un traitement préventif.
- Tableau II : Répartition des malades en fonction de la dose administrée de l'héparine au cours du traitement curatif.
- Tableau III : Surveillance du traitement curatif pour les HBPM.
- Tableau IV : Surveillance du traitement curatif pour les HNF.
- Tableau V : Surveillance du traitement préventif pour les HBPM.
- Tableau VI : Surveillance du traitement préventif pour les HNF.
- Tableau VII : Proportion d'utilisateurs d'anticoagulants pour chaque tranche d'âge selon l'ANSM et notre série.
- Tableau VIII : Proportion d'utilisation d'héparine HBPM ou HNF selon le sexe pour l'ANSM et notre série.
- Tableau IX : Les résultats des différentes séries concernant la répartition des patients selon l'unité d'hospitalisation.
- Tableau X : Comparaison de la répartition des facteurs de risque entre l'étude P. Pottier et al et notre série.
- Tableau XI : Les facteurs incriminés dans la genèse de la thrombose veineuse.
- Tableau XII : Principales contre-indications des héparines.
- Tableau XIII : Principales héparines de bas poids moléculaires commercialisées en France.
- Tableau XIV : Prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique.
- Tableau XV : Principales héparines non fractionnées commercialisées en France.
- Tableau XVI : Les indications du traitement par l'héparine type HNF.
- Tableau XVII : Principales effets secondaires des héparines.

- Tableau XVIII : La TIH, de sa prévention à sa prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- Tableau XIX : Les contre-indications aux AVK.
- Tableau XX : Caractéristiques et inconvénients des anticoagulants « conventionnels »
- Tableau XXI : Le rythme du contrôle de l'INR au cours d'un traitement par les AVK.
- Tableau XXII : L'interprétation des résultats de l'INR.
- Tableau XXIII : L'épidémiologie des résultats des différentes séries sur la prise en charge de la maladie thromboembolique.
- Tableau XXIV : Répartition de la localisation de la MTE selon les différentes séries.
- Tableau XXV : Les données épidémiologiques et circonstances révélatrices d'embolie pulmonaire grave selon l'étude faite au CHU Ibn Sina à Rabat et notre série.
- Tableau XXVI : Tableau comparatif des différentes études dans lesquelles l'héparine est administré chez l'insuffisant rénal.
- Tableau XXVII : Les facteurs et protéines de la coagulation.
- Tableau XXVIII : Les facteurs de risque de la MTEV.

Liste des figures

- Figure 1 : Physiopathologie des thrombopénies induites par l'héparine.
- Figure 2 : Structure de la paroi vasculaire.
- Figure 3 : Morphologie d'une plaquette au microscope électronique.
- Figure 4 : **Schéma montrant l'interaction des plaquettes aux lésions vasculaires.**
- Figure 5 : Coagulation in vivo, rôle centrale de la thrombine.
- Figure 6 : En bleu, la voie endogène ; En orange, la voie exogène ; En noir, la voie finale commune ou tronc commun.
- Figure 7 : Les inhibiteurs de la coagulation.
- Figure 8 : Le déroulement de la fibrinolyse.
- Figure 9 : Structure de l'héparine.
- Figure 10 : Mécanisme d'action des héparines.



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Patients	5
II. Méthodes	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	6
3. Collecte de données	6
4. Fiche d'exploitation	6
5. Analyse des données	7
III. Cadre d'étude	7
RESULTATS	8
I. Statistiques de la surveillance des patients sous traitement héparinique	9
1. Données épidémiologiques	9
1.1. Répartition selon l'âge	9
1.2. Répartition selon le sexe	9
1.3. Répartition selon l'unité d'hospitalisation	10
1.4. Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation	11
1.5. Répartition des patients selon leurs antécédents	11
2. Données concernant le traitement	12
3. Données biologiques	14
3.1. Le temps de céphaline activé	14
3.2. Activité anti-Xa ou héparinémie	14
II. Description des valeurs de l'activité anti-Xa selon les indications thérapeutiques	17
1. La maladie thromboembolique	17
1.1. La thrombophlébite du membre inférieur	17
a. Epidémiologie	17
b. Motif d'hospitalisation et circonstances de diagnostic	17
c. Protocole thérapeutique	17
d. Surveillance biologique du traitement	17
1.2. L'embolie pulmonaire	18
a. Circonstances de diagnostic et motif d'hospitalisation	19
b. Protocole thérapeutique	19
c. Surveillance biologique du traitement	19
1.3. Thrombose de la veine cave supérieure	20
a. Circonstances de diagnostic	20
b. Protocole thérapeutique	20

c. Surveillance biologique du traitement	20
2. L'insuffisance rénale	20
2.1. Epidémiologie	20
2.2. Motif d'hospitalisation	20
2.3. Protocole thérapeutique	20
2.4. Surveillance biologique du traitement	21
3. Infarctus du myocarde	22
3.1. Epidémiologie	22
3.2. Circonstances de diagnostic	22
3.3. Protocole thérapeutique	22
3.4. Surveillance biologique du traitement	22
DISCUSSION	25
I. Paramètres généraux	26
1. Age	26
2. Sexe	27
3. Circonstances de diagnostic et motif d'hospitalisation	28
4. L'unité d'hospitalisation	28
5. Les antécédents et facteurs de risque	29
II. Analyse selon les données thérapeutiques	31
1. Type d'héparine prescrite	31
1.1. HBPM	32
1.2. HNF	33
2. Effets secondaires des héparines	35
3. Cas de surdosage	36
4. Surveillance plaquettaire pour détecter une éventuelle TIH	37
4.1. Epidémiologie	37
4.2. Physiopathologie	38
4.3. Diagnostic clinique et biologique	40
4.4. Conduite à tenir devant une TIH	40
III. Analyse selon les données biologiques	42
1. Phase préanalytique	42
1.1. Moment du prélèvement	42
1.2. Acheminement du prélèvement	42
2. Phase analytique	43
3. Phase postanalytique	43
3.1. Le TCA	43
3.2. L'activité anti-Xa	43
IV. Le devenir des patients sous traitement héparinique curatif	45
1. La surveillance biologique des AVK	46

2. Surdosage aux AVK	48
V. Analyse selon la pathologie concernée	48
1. La MTE	48
1.1. TVP des membres inférieurs	50
a. Epidémiologie	50
b. Motif d'hospitalisation et circonstances de diagnostic	50
c. Protocole thérapeutique	50
d. Surveillance biologique du traitement	51
1.2. Embolie pulmonaire	51
a. Epidémiologie et circonstances de diagnostic	51
b. Protocole thérapeutique	52
c. Surveillance biologique du traitement	52
1.3. Thrombose de la veine cave supérieure au cours d'un myélome multiple	52
a. Epidémiologie	52
b. Motif d'hospitalisation et circonstances de diagnostic	53
c. Protocole et surveillance biologique du traitement héparinique	53
2. L'insuffisance rénale	53
3. L'infarctus du myocarde	54
3.1. Epidémiologie	54
3.2. Circonstances de diagnostic	55
3.3. Protocole thérapeutique	55
3.4. Surveillance biologique du traitement héparinique	55
CONCLUSION	56
RESUMES	58
ANNEXES	62
I. Fiche d'exploitation	63
II. Les conditions préanalytiques en hémostase	66
III. Rappels	75
A. La physiologie de l'hémostase	76
B. La physiopathologie de la thrombose veineuse	90
C. Origine et structure de l'héparine	94
BIBLIOGRAPHIE	98



INTRODUCTION

*L*es anticoagulants constituent un enjeu de premier ordre pour les patients, l'industrie pharmaceutique, les cliniciens et les biologistes, qui conjuguent leurs efforts pour étudier les mécanismes mis en jeu. Les deux derniers groupes interviennent dans le suivi des sujets traités et l'adaptation posologique.

*L*es héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire ont dominé la scène comme étant la classe thérapeutique des anticoagulants la plus largement prescrite dans diverses indications, tant en préventif qu'en curatif pendant plusieurs décennies [1].

*L*es héparines, requièrent, pour certaines populations de patients, une surveillance biologique rigoureuse. En effet, ces produits présentent une ou plusieurs contraintes : une marge thérapeutique étroite, une biodisponibilité aléatoire, une variabilité interindividuelle, un risque d'effets iatrogènes (hémorragie, thrombopénie induite par l'héparine). Cette situation conduit le biologiste à exercer son art en relation étroite avec le clinicien pour comprendre les mécanismes d'action, adapter la posologie du médicament et éviter les accidents iatrogènes [1].

*D'*ailleurs, l'effet de l'héparine, ne peut pas être évalué par la mesure de sa concentration, comme cela se pratique pour d'autres molécules, mais par la mesure de son potentiel à inhiber le facteur Xa et le facteur IIa. C'est pour cela que les différentes héparines sont caractérisées par leur rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa. Cependant, en pratique clinique, le maniement des héparines se fait uniquement en termes d'activité anti-Xa.

*E*n outre, à la recherche d'une efficacité toujours meilleure, un des éléments permettant de limiter le risque de survenue d'accident iatrogène, tout en conservant un bénéfice anti-thrombotique, est d'optimiser l'équilibre du niveau d'anticoagulation grâce au suivi biologique par la mesure de l'activité anti-Xa des héparines.

*D*ans ce travail, à savoir une étude rétrospective portant sur une série de 10 cas de mesure de l'activité anti-Xa, nous mettons le point sur l'intérêt de ce test biologique dans la surveillance des patients sous anticoagulants type héparine.

*D*e ce fait, ce sujet a pour objectif de :

- Relater les données de la littérature médicale, concernant ce sujet.
- Décrire les différentes pathologies qui nécessitent le recours au traitement héparinique, ainsi que les aspects des modalités thérapeutiques et le plan de surveillance biologique qui relèvent de ce traitement.
- Montrer la qualité de gestion des héparines sous surveillance biologique grâce à la mesure de l'activité anti-Xa.

A decorative scroll frame with a light gray shadow, containing the section title in a stylized font.

MATERIELS & METHODES

I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période d'une année, entre Janvier 2008 et Janvier 2009, à propos de 10 cas de mesure de l'activité anti-Xa (héparinémie), colligés au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

II. Méthodes

1. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients sous traitement héparinique ; soit HBPM type Enoxaparine Lovenox®, soit HNF type héparine calcique Calciparine® et qui ont bénéficié du dosage de l'activité anti-Xa.

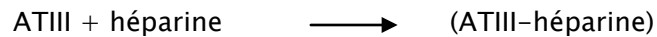
L'indication de détermination de l'activité anti-Xa pour les patients de notre série était :

- ❖ Le contrôle du traitement de la maladie thromboembolique en préventif comme en curatif.
- ❖ La surveillance du traitement héparinique préventif chez les patients hémodialysés.
- ❖ La vérification de l'efficacité du traitement héparinique curatif pour un patient suivi pour un myélome multiple compliqué d'une thrombose de la veine cave.
- ❖ Contrôle du traitement héparinique pour les patients ayant présenté un infarctus du myocarde.

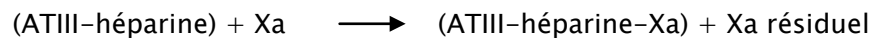
La détermination de l'héparinémie se fait par dosage chromométrique sur les appareils de la ligne STA des héparines (HNF et HBPM) par méthode anti-Xa, en respectant scrupuleusement

la phase préanalytique (Annexe II) ; elle consiste à mesurer l'activité anti Xa par inhibition d'une quantité déterminée du facteur Xa selon le schéma suivant :

- formation du complexe ATIII- héparine par addition d'ATIII purifié au plasma à doser :



- action inhibitrice du complexe formé sur un excès de facteur Xa purifié :



- mesure de l'activité enzymatique du facteur Xa résiduel par son action coagulante sur un plasma substrat :



2. Critères d'exclusion

Nous avons exclus de cette étude, les patients qui ont reçu un traitement anticoagulant autre que les héparines.

3. Collecte des données

Notre étude s'est basée sur l'analyse des dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés aux services de réanimation, de cardiologie, de néphrologie, d'Hématologie clinique à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

4. Fiche d'exploitation

Pour chaque malade, nous avons établi une fiche comportant les rubriques suivantes :

- ✓ Les données épidémiologiques
- ✓ Le motif d'hospitalisation et les circonstances de diagnostic
- ✓ Le traitement anticoagulant suivi : traitement préventif ou curatif, le type d'anticoagulant, le rythme, la voie d'administration.

- ✓ Les contrôles biologiques effectués : TP ; INR ; TCA ; héparinémie.

5. Analyse des données

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Microsoft Office Word 2007 et celle des graphiques sur le logiciel Microsoft Office Excel 2007.

III. Cadre d'étude

Les laboratoires d'hématologie se situent au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue :

Une salle dans laquelle est installée deux automates de cytohématologie.

Une salle d'hémostase équipée de deux automates et deux centrifugeuses.

Le personnel se composait d'un professeur, quatre professeurs assistants et une équipe de résidents en formation.

Quant aux techniciens, ils en existaient deux au niveau de la section hémostase, le premier s'occupait des tests de routine TP, TCA, fibrinogène et le deuxième s'occupait des tests spécialisés.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés.



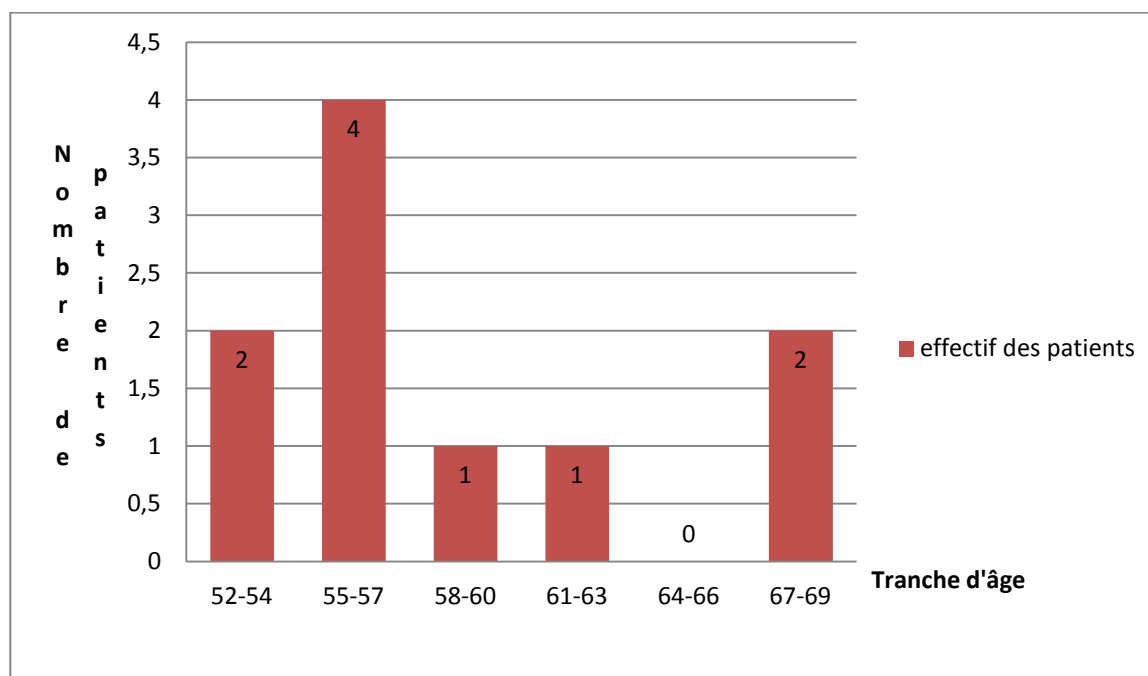
RESULTATS

I. Statistiques de la surveillance des patients sous traitement héparinique

1. Données épidémiologiques

1.1. Répartition selon l'âge

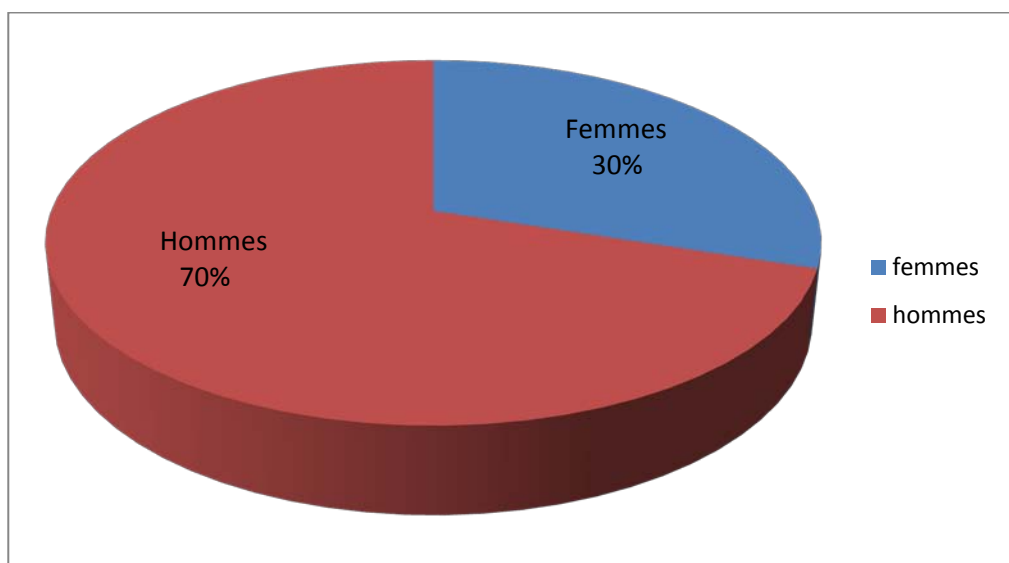
L'âge de nos malades variait entre 52 et 68 ans avec une médiane d'âge de 61 ans et une moyenne d'âge de 58.9 ans (Graphique 1).



Graphique 1 : Répartition des patients par tranche d'âge.

1.2. Répartition selon le sexe

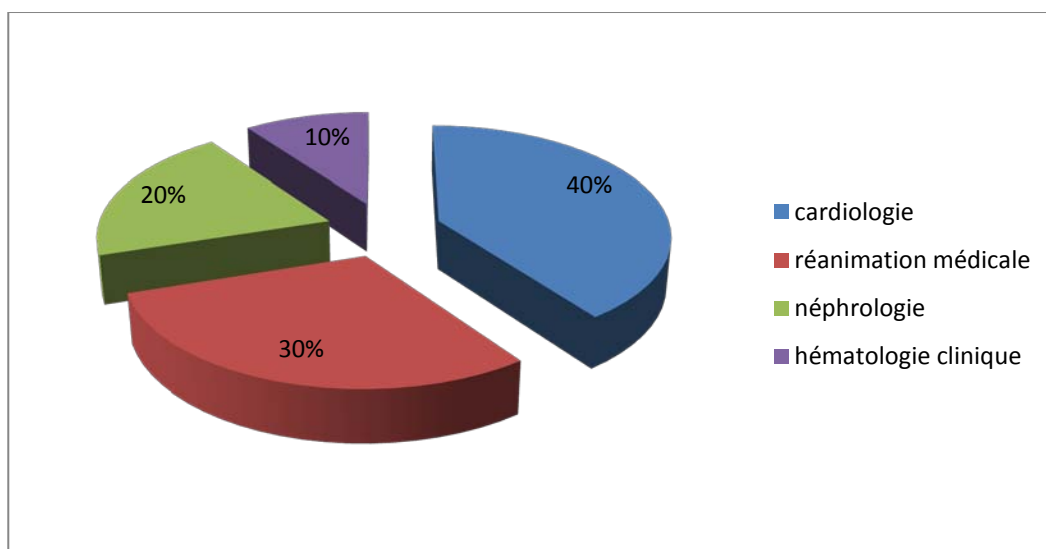
Il existait une nette prédominance masculine dans notre population d'étude avec sept hommes (70%) et trois femmes (30%), le sexe ratio était de 2.3 en faveur des hommes (Graphique 2).



Graphique 2 : Répartition des malades en fonction du sexe.

1.3. Répartition selon l'unité d'hospitalisation

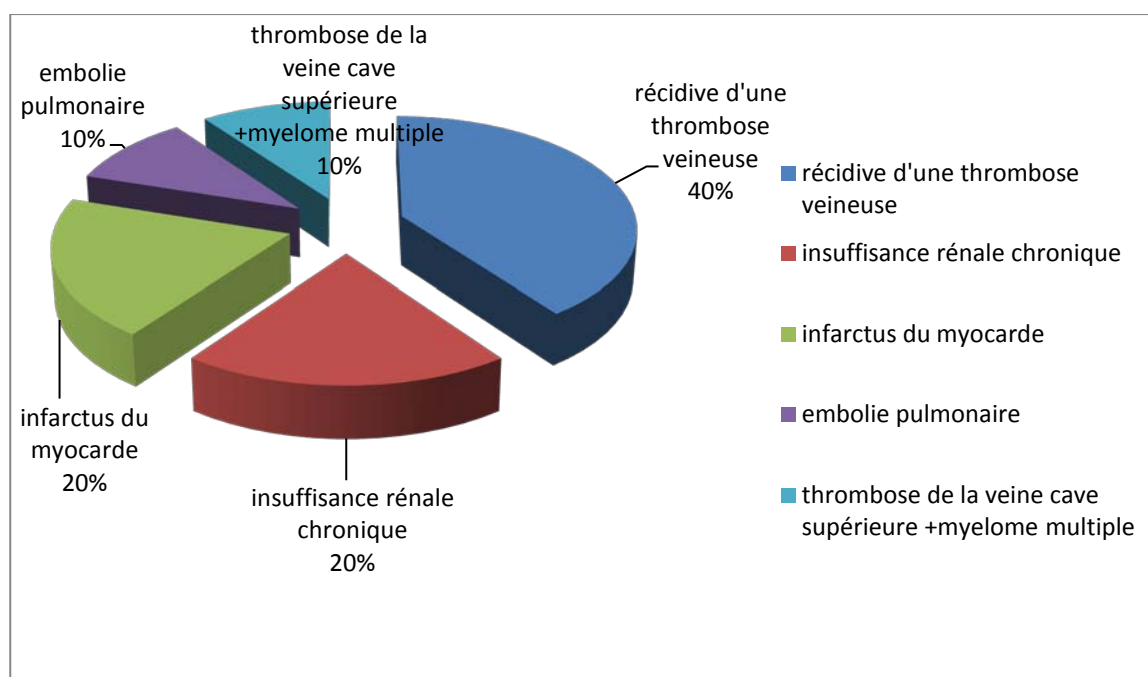
Dans notre série nous avons trouvé que 40% des patients étaient hospitalisés en cardiologie, 30% en réanimation médicale, 20% en néphrologie et 10% en hématologie clinique (Graphique 3).



Graphique 3 : Répartition des patients par unité d'hospitalisation

1.4. Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

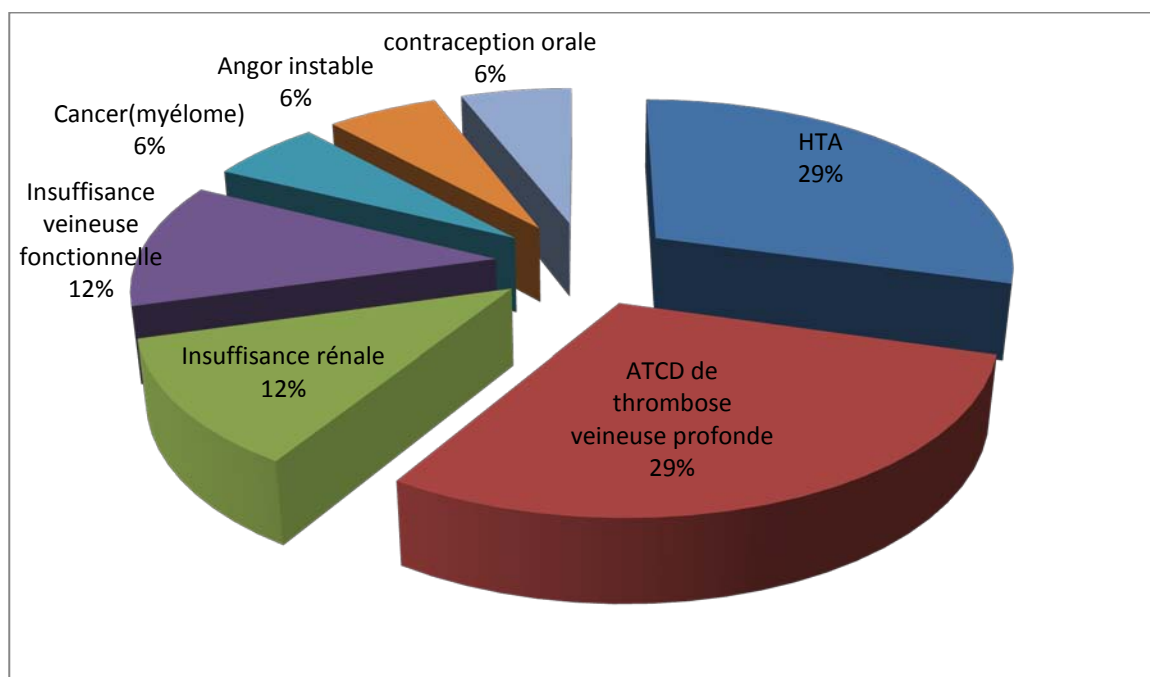
Pratiquement 40% des malades avaient présenté une récurrence d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (thrombophlébite du membre inférieur), 20 % avaient une insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse, 20 % présentaient un infarctus du myocarde, 10 % avaient une embolie pulmonaire, 10 % présentaient une thrombose de la veine cave supérieure compliquant un myélome multiple (Graphique 4).



Graphique 4 : Répartition des patients en fonction du motif d'hospitalisation

1.5. Répartition des patients selon leurs antécédents

La majorité de nos patients présentaient un antécédent de thrombose profonde du membre inférieur (29%) et comme facteur de risque cardiovasculaire l'hypertension artérielle non jugulée (29 %). L'insuffisance rénale et l'insuffisance veineuse fonctionnelle présentaient 12% chacune, tandis que la somme de la fréquence de l'angor instable et de la contraception orale et du myélome ne constituait que 18 % (Graphique 5).



Graphique 5 : Les principaux antécédents des patients et leur fréquences consécutives

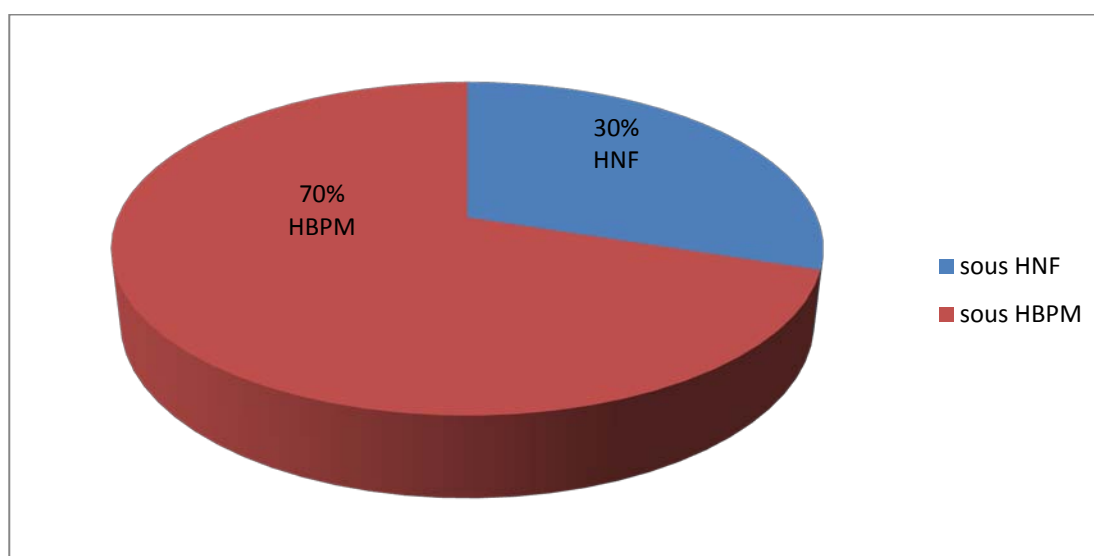
2. Données concernant le traitement

Trois patients ont été mis sous un traitement héparinique type HNF et sept sous un traitement héparinique à base d'HBPM (Graphique 6).

Deux schémas thérapeutiques ont été appliqués ; sept patients sous traitement héparinique curatif et trois patients sous traitement héparinique préventif.

Trois patients avaient suivi un traitement préventif par les héparines dont un par l'HNF et deux par les HBPM (Tableau I).

Sept malades avaient suivi un traitement curatif par les héparines dont deux par HNF et cinq par les HBPM (Tableau II).



Graphique 6 : Répartition des patients selon le type d'héparine administré.

Tableau I : Répartition des malades en fonction de la dose administrée de l'héparine au cours d'un traitement préventif.

Type d'héparine	HNF Calciparine® (UI x 2/j)	HBPM Lovenox® (UI anti Xa x 2/jr)	
Dose	5000	3600	4200
Effectif	1	1	1

Tableau II : Répartition des malades en fonction de la dose administrée de l'héparine au cours d'un traitement curatif.

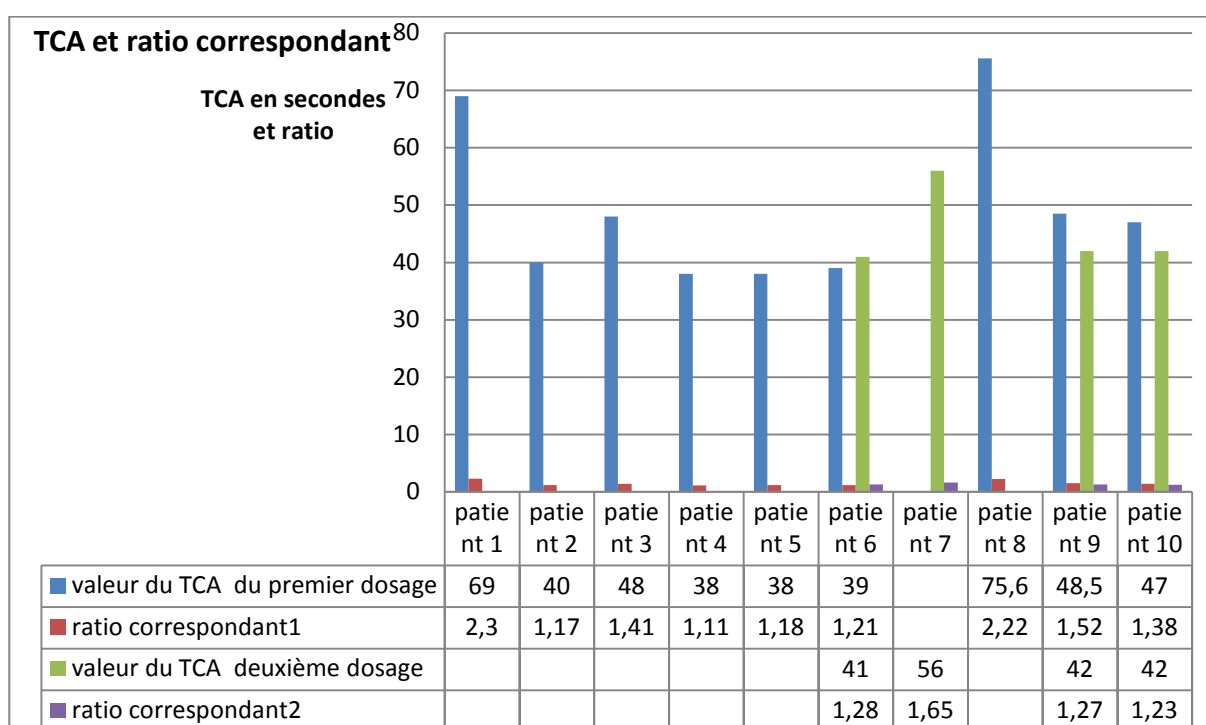
Type d'héparine	HNF Calciparine® (en intraveineux continu ou discontinu)	HBPM Lovenox® (UI anti Xa x 2/jr)
Dose	400 à 800 UI/Kg/24h	100 UI anti Xa/Kg/12h
Effectif	2	5

3. Données biologiques

3.1. Le temps de céphaline activé

Nous avons constaté que le TCA était très allongé plus de deux fois le témoin pour trois patients sous HNF, par contre il n'y avait aucune modification significative du TCA pour les patients sous HBPM.

La valeur moyenne du TCA était de 53,5 secondes (Graphique 7).



Graphique 7 : Répartition des patients en fonction du TCA mesurée et ratio correspondant

3.2. Activité anti-Xa ou héparinémie

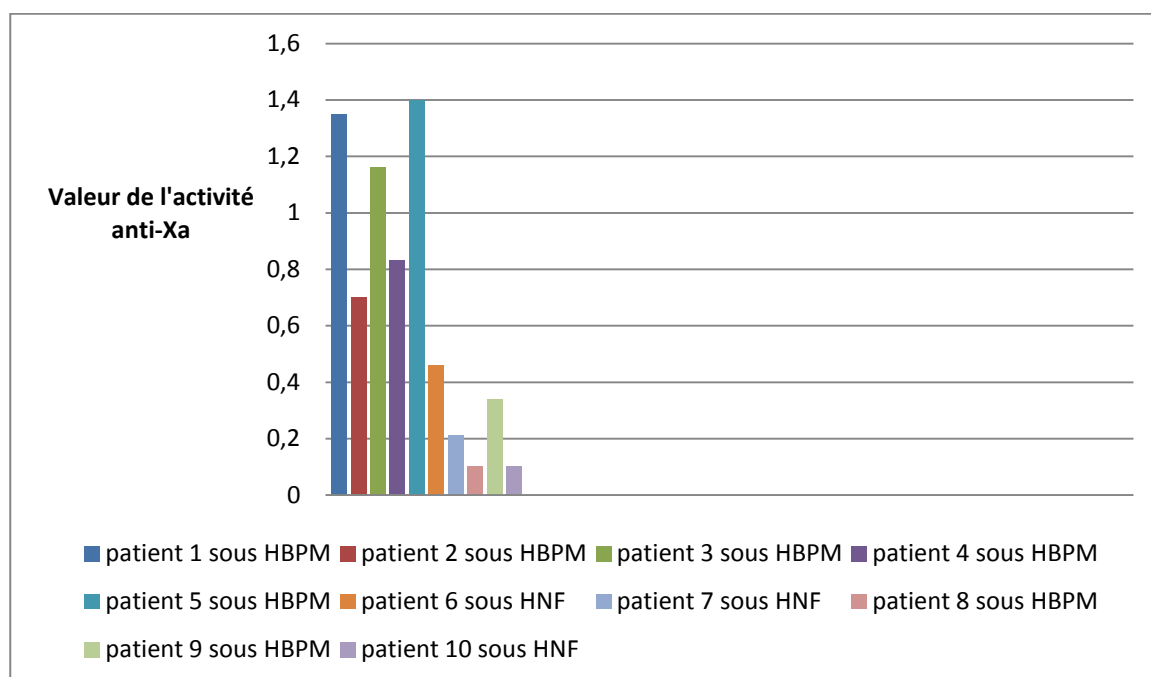
La valeur la plus élevée de l'activité anti-Xa 1.40 UI/ml a été mesurée chez un patient sous un traitement curatif d' HBPM (Graphique 8).

Pour les deux patients sous traitement curatif d'HNF ; la valeur médiane de l'activité anti-Xa était de 0.33 UI/ml (Graphique 10).

Pour les cinq patients sous traitement curatif d'HBPM ; la valeur médiane de l'activité anti-Xa était de 1.05 UI/ml (Graphique 10).

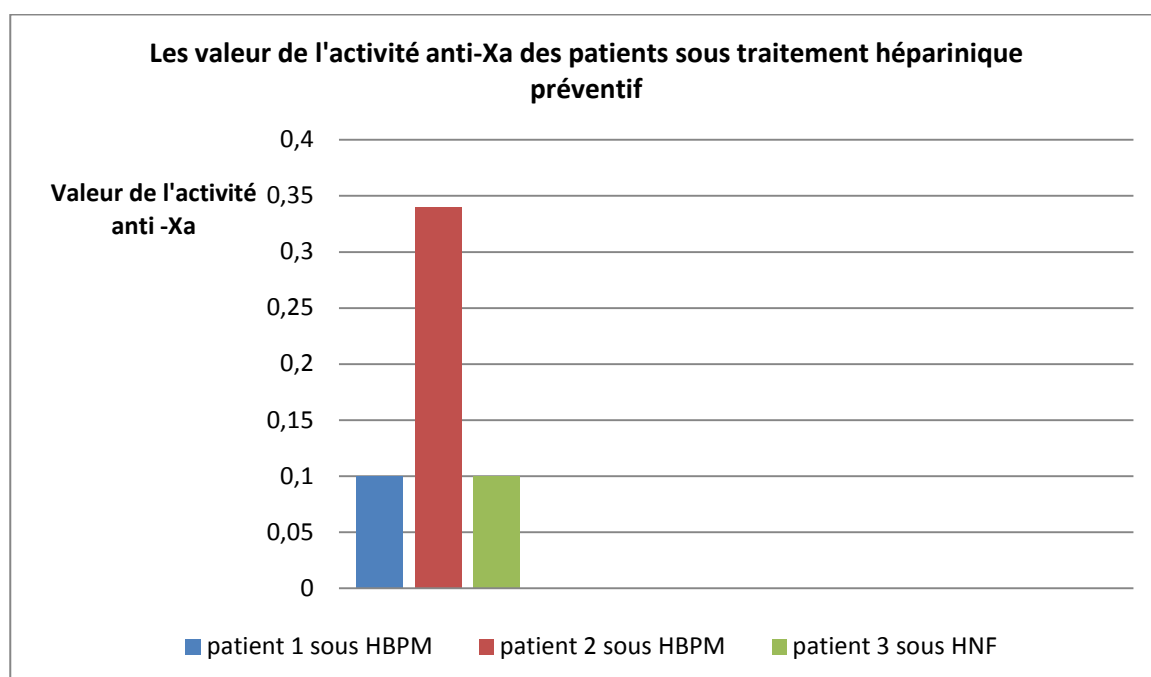
Pour les deux patients sous traitement préventif d'HBPM ; la valeur médiane de l'activité anti-Xa était de 0.22 UI/ml (Graphique 9).

L'activité anti-Xa du seul patient mis sous traitement préventif d'HNF était de 0.10 UI/ml (Graphique 9).

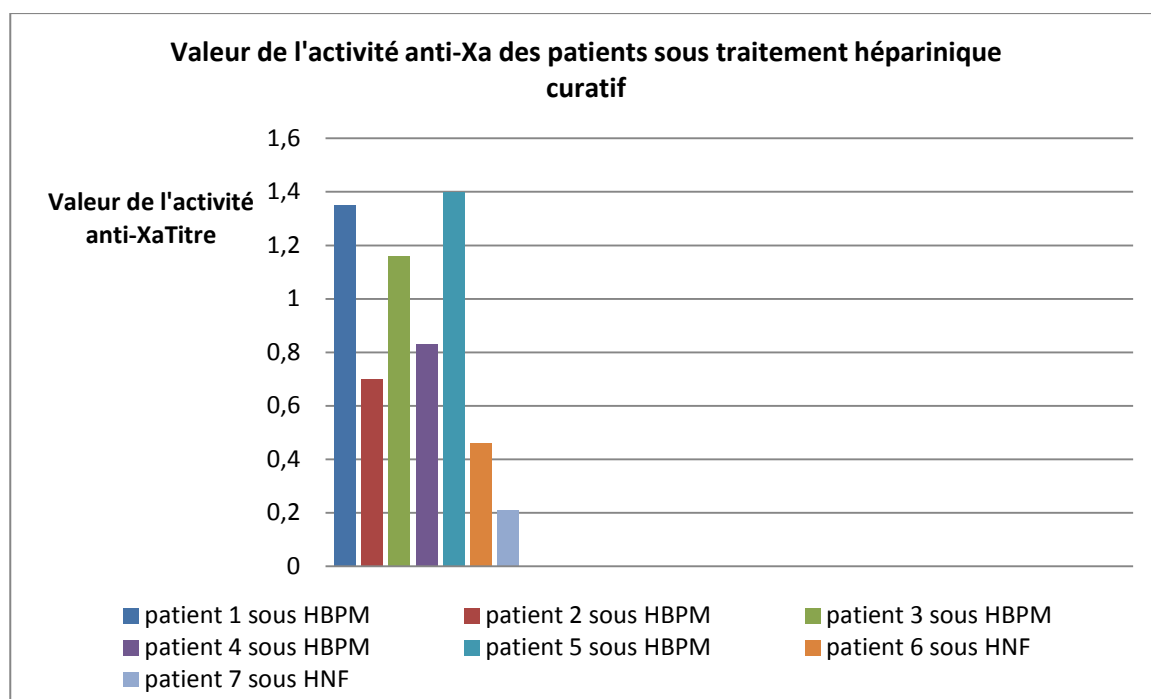


Graphique 8 : Répartition des valeurs de l'activité anti-Xa en fonction du type d'héparine

HBPM ou HNF.



Graphique 9 : Répartition des valeurs de l'activité anti-Xa chez les patients sous traitement héparinique préventif.



Graphique 10 : Répartition des valeurs de l'activité anti-Xa chez les patients sous traitement héparinique curatif.

II. Description des valeurs de l'héparinémie selon les indications thérapeutiques

1. La maladie thromboembolique

La maladie thromboembolique comme entité clinique représentait 60% dans notre série (6cas). Dont quatre cas présentaient une thrombophlébite des membres inférieurs, un cas de thrombose de la veine cave supérieure et un cas d'embolie pulmonaire (Graphique 4).

1.1. La thrombophlébite des membres inférieurs

Elle a été diagnostiquée chez 4 patients, soit 40% de notre série (Graphique 4).

a. Epidémiologie

L'âge médian de nos patients était de 59 ans avec des extrêmes de 54 ans à 62 ans, avec un sexe ratio égale à un.

b. Motif d'hospitalisation et circonstances de diagnostic

Nos quatre patients présentaient une récurrence d'une thrombophlébite du membre inférieur nécessitant un traitement anticoagulant curatif.

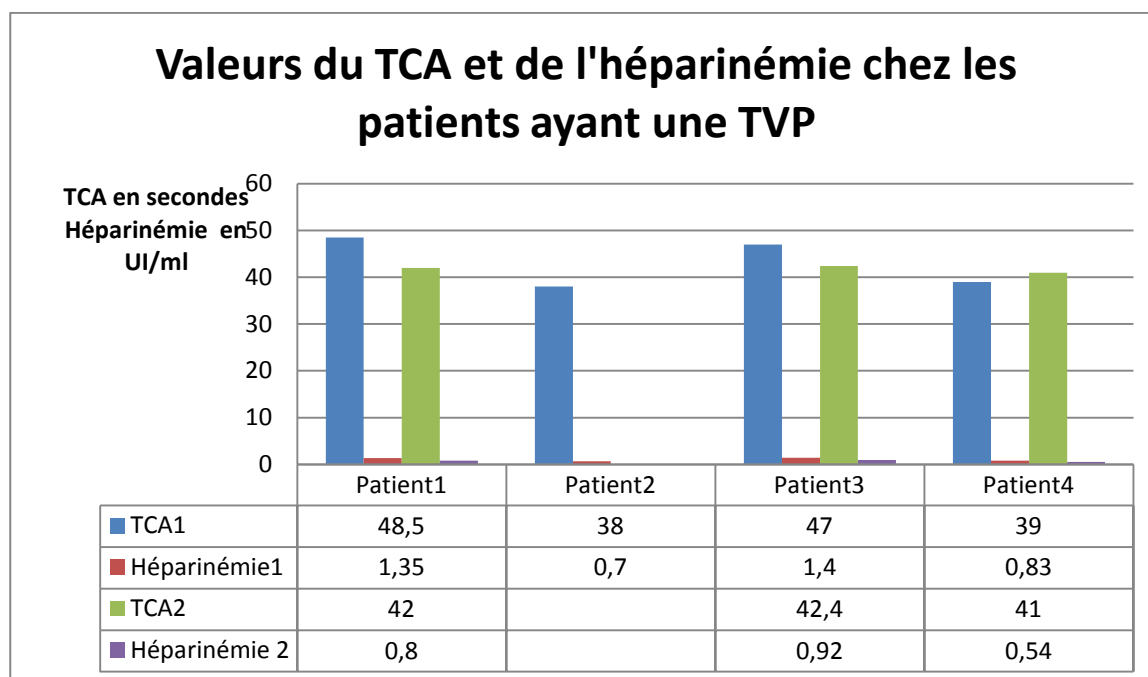
c. Protocole du traitement

Les 4 patients étaient sous HBPM dose curative ; le Lovenox® a été administré à la dose de 1mg/kg/12h soit 100UI anti-Xa/kg/12h par voie sous cutanée à raison de 2 injections par jour.

d. Surveillance biologique du traitement

- TCA était légèrement allongé avec une moyenne de 40 sec (Graphique 11).
- L'activité anti-Xa :

La valeur moyenne était de l'ordre de 0.97UI/ml avec des extrêmes allant de 0.54 à 1.4 UI/ml (Graphique 11) ; 3 patients nécessitaient un deuxième dosage pour se situer dans la zone thérapeutique (Tableau III) pour introduire par la suite aux antivitaminés K.



Graphique 11 : Répartition des valeurs du TCA et héparinémie selon les patients qui ont présenté une TVP.

Tableau III : Surveillance du traitement curatif pour les HBPM (valeurs de référence) [2]

Posologie habituelle	Mode d'administration	Heure de prélèvement	Résultats observés
Lovenox® 1 mg/kg/12h (100UI anti-Xa/kg/12h)	Voie sous-cutanée en 2 injections/jour	3 heures après l'injection	TCA : variable Héparinémie : 0.5 à 1.2 UI anti-Xa/ml

1.2. L'embolie pulmonaire

On avait un seul cas d'embolie pulmonaire dans notre série et c'était une patiente âgée de 52 ans ayant comme antécédent une thrombophlébite du membre inférieur.

a. Circonstances de diagnostic et motif d'hospitalisation

Hospitalisée en réanimation médicale pour embolie pulmonaire grave mise sous traitement héparinique curatif.

b. Protocole thérapeutique

Patiente était mise sous HNF type Calciparine® à la dose de 400 à 800 UI/kg/j en intraveineux continu.

c. Surveillance biologique du traitement

- Le TCA était très allongé 56 sec soit 1.6 fois le témoin pour le deuxième dosage mais pour le premier il était hors plage de mesure.
- L'activité anti-Xa :

La première était hors plage de mesure mais la deuxième était de 0.21 UI/ml dans la zone thérapeutique en se référant au tableau IV.

Tableau IV : Surveillance du traitement curatif pour les HNF (valeurs de référence) [2]

Posologie habituelle	Mode d'administration	Heure de prélèvement	Résultats observés
400 à 800UI/Kg/24h	Voie IV continue	Indifférente	TCA : 2 à 3 fois le témoin Héparinémie : 0.40 à 0.60 UI/ml
	Voie IV discontinue	Une heure avant l'injection suivante	TCA : 1.5 à 2 fois le témoin Héparinémie : 0.15 à 0.30 UI/ml
	Voie sous-cutanée en 2 3 injections/jour	Une heure avant l'injection suivante	TCA : 1.5 à 2 fois le témoin Héparinémie : 0.15 à 0.30 UI/ml
		Entre 2 injections (au pic)	TCA : 2 à 3 fois le témoin Héparinémie : 0.40 à 0.60 UI/ml

1.3. Thrombose de la veine cave supérieure

Dans notre série, elle avait été diagnostiquée chez un patient âgé de 67 ans de sexe masculin.

a. Circonstances de diagnostic

Myélome multiple compliqué d'une thrombose veine cave supérieure.

b. Protocole thérapeutique

Patient était sous HBPM dose curative le Lovenox® 1mg/kg/12h soit 100UI anti-Xa/kg/12h par voie sous cutanée à raison de 2 injections par jour.

c. Surveillance biologique du traitement

Le bilan biologique avait objectivé un TCA légèrement allongé 48 sec soit 1.4 fois le témoin et une héparinémie qui était correcte à 1.16 UI/ml selon les références (tableau III).

2. L'insuffisance rénale

Nous avons constaté deux cas d'insuffisance rénale dans notre série soit 20% des cas (Graphique 4).

2.1. Epidémiologie

L'âge moyen était de 64 ans, les deux patients étaient de sexe masculin.

2.2. Motif d'hospitalisation

Nos deux malades présentaient une insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse avec une hypertension artérielle mal jugulée par une trithérapie.

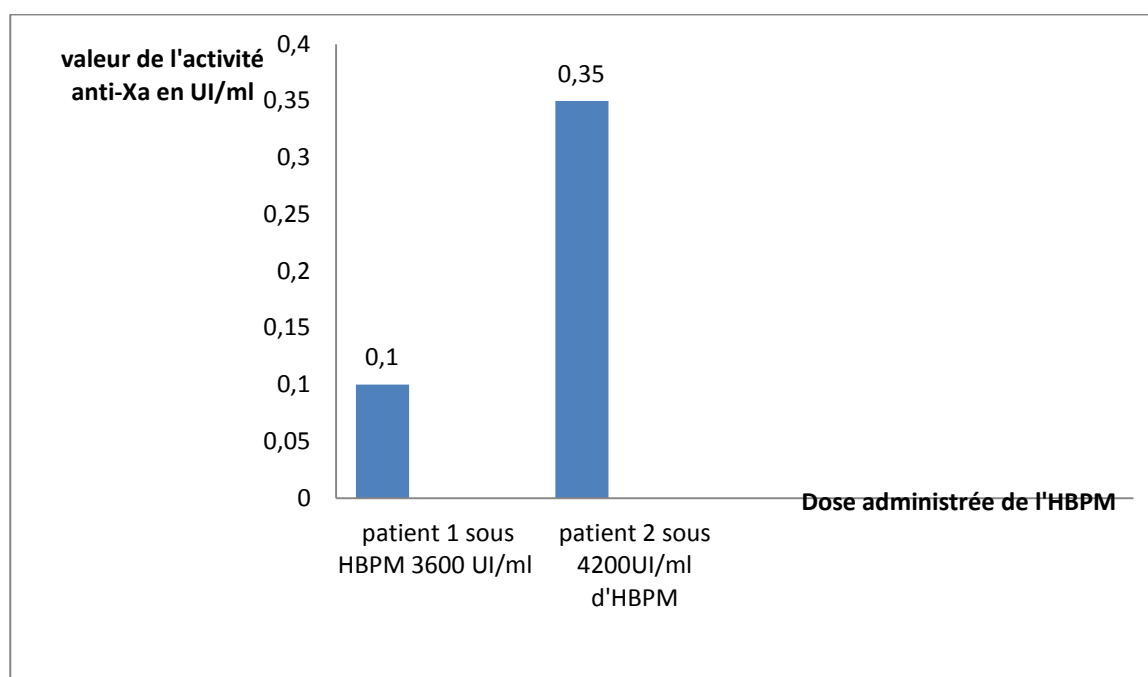
2.3. Protocole thérapeutique

Les deux patients étaient sous traitement préventif type HBPM le Lovenox® administré à la dose de 4200UI anti Xa /Jour pour un patient car le risque de thrombose était élevé et 3600UI anti Xa /J pour l'autre car le risque était modéré par voie sous cutanée.

2.4. Surveillance biologique du traitement

- Le TCA était normal avec une valeur moyenne de 39 sec.
- L'héparinémie dont la valeur moyenne était de 0.22 UI/ml dans la zone thérapeutique selon les valeurs de référence (Tableau V).

La valeur de l'héparinémie variait selon la dose d'HBPM (graphique 12).



Graphique 12 : Variation des valeurs de l'activité anti-Xa en fonction de la dose d'HBPM administrée chez les insuffisants rénaux.

Tableau V : Surveillance du traitement préventif pour les HBPM (valeurs de référence) [2].

Posologie habituelle et mode d'administration	Heure de prélèvement	Résultats
Lovenox voie sous cutanée une injection/jour 20 mg (risque modéré) 40 mg (risque élevé)	3 heures après l'injection	TCA non modifié : Héparinémie : -0.10 à 0.20 -0.30 à 0.40

3. Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde était rencontré chez deux cas, soit 20% de notre série (Graphique 4).

3.1. Epidémiologie

L'âge moyen était de 54,5 ans, les 2 cas étaient de sexe masculin.

3.2. Circonstances de diagnostic

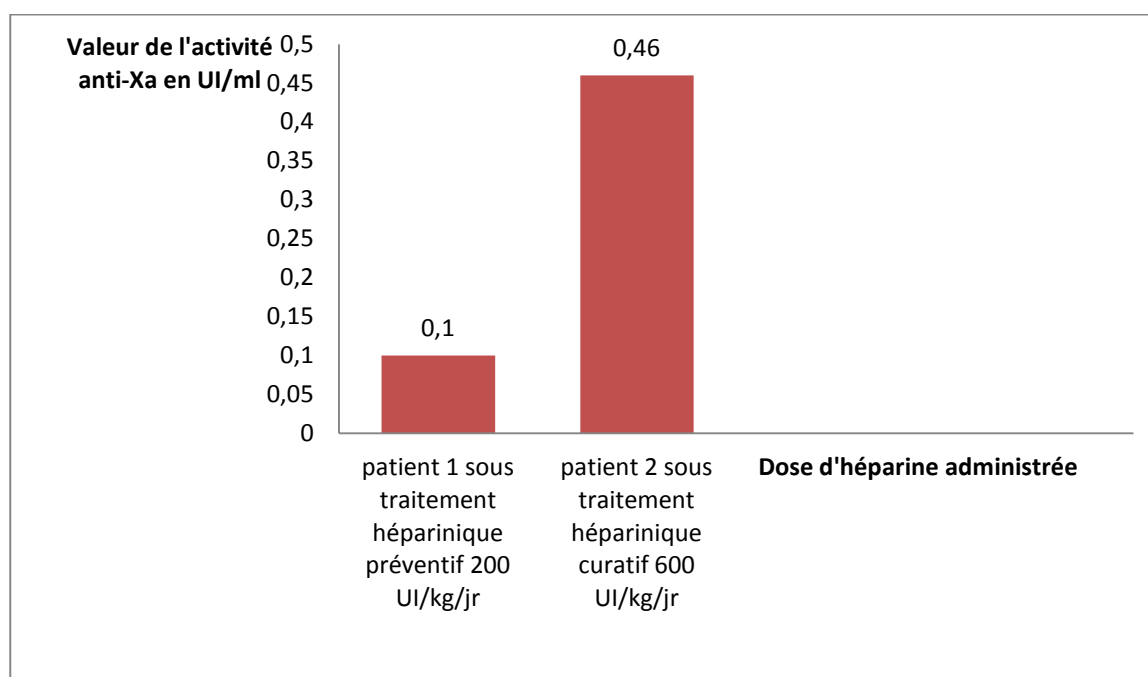
Un cas s'est présenté pour infarctus du myocarde suite un angor instable, contre un autre qui présentait un choc cardiogénique sur infarctus du myocarde et thrombus du ventricule gauche.

3.3. Protocole thérapeutique

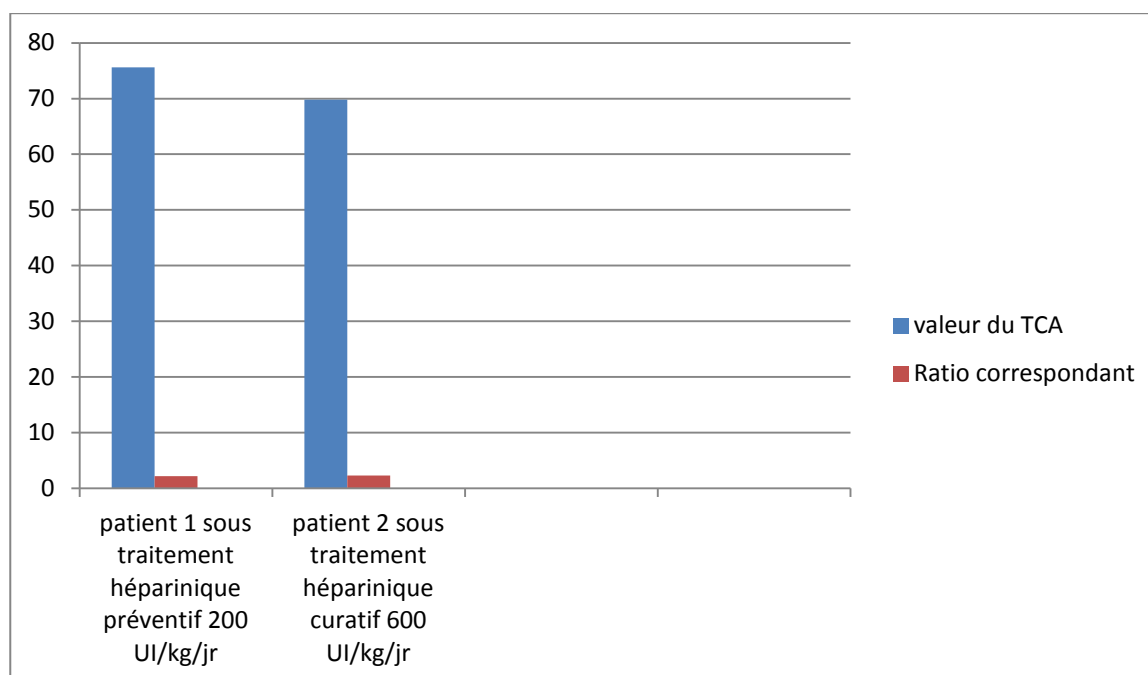
- Le premier nécessitait un traitement préventif par l'HNF : Calciparine® à une dose de 200UI/Kg/24h par voie sous cutanée à raison de 2 injections par jour; soit 5000 UI anti Xa x 2/jr.
- Le deuxième était mis sous traitement curatif par l'HNF : Calciparine® à la dose de 600 UI/kg/j par en intraveineux continu.

3.4. Surveillance biologique du traitement

- TCA : du premier patient était très allongé 75,6 sec avec un ratio de 2.22 et du deuxième était aussi allongé 69 sec avec un ratio de 2.30.
- Héparinémie : du premier était de 0.10 UI/ml dans la zone thérapeutique du traitement préventif en se référant au tableau VI, par contre celle du deuxième était plus marquée avec 0,46 UI/ml figurant aussi dans la zone thérapeutique cible selon le tableau V.



Graphique 13 : Variation des valeurs de l'activité anti-Xa selon la dose d'héparine reçue.



Graphique 14 : Valeurs du TCA et ratio correspondant en fonction de la dose de l'héparine reçue.

Apport de l'héparinémie dans la surveillance des traitements anticoagulants
A propos de 10 cas et revue de la littérature

Selon le graphique 13, il y a une variation linéaire entre la dose de l'héparine et la valeur de l'activité anti-Xa à la différence du graphique 14 qui ne montre aucune variation du TCA en fonction de la dose d'héparine administrée.

Tableau VI : Surveillance du traitement préventif pour HNF (Valeurs de référence) [2]

Posologie habituelle et mode d'administration	Heure du prélèvement	Résultats observés
Voie sous cutanée : 2 ou 3 injections/jour 200UI/Kg/24h (mini-doses)	Une heure avant l'injection suivante	TCA : isocoagulable Héparinémie : ≤ 0.1 UI/ml
	Entre 2 injections (un pic)	TCA : malade $\leq$ témoin + 12sec (M/T ≤ 1.4) Héparinémie : 0.10 à 0.15 UI/ml



DISCUSSION

I. Paramètres généraux

Ce travail rapporte l'expérience du Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, l'un des rares laboratoires au Maroc qui détermine l'activité anti-Xa (Héparinémie). Il expose un aperçu global sur la surveillance des patients sous traitement héparinique en vue d'obtention d'une anticoagulation efficace notamment dans les zones thérapeutiques référentielles.

Il renseigne sur les caractéristiques épidémiologiques des malades inclus dans notre étude ainsi que sur les circonstances de diagnostic.

Nous rapportons une série de 10 cas de mesure de l'activité anti-Xa.

1. Age

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 58,9 ans, avec des extrêmes allant de 54 à 68 ans, la tranche d'âge la plus concernée était entre 55 et 57ans (40% de cas) ce qui concorde avec les résultats de l'étude faite au CHU de Fès [3].

Par contre, selon l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) les sujets âgés entre 75 et 84 ans sont les plus susceptibles à utiliser l'héparine comme anticoagulant (Tableau VII) puisque l'incidence des maladies thromboemboliques augmente de façon exponentielle avec l'âge et d'ailleurs la plupart des études faites à ce sujet requièrent des patients âgés au-delà de 65 ans comme population cible de leur d'étude [4, 5, 6, 10, 11].

Tableau VII : Proportion d'utilisateurs d'anticoagulants pour chaque tranche d'âge selon l'ANSM et notre série [4].

	0 – 17 ans	18 – 40 ans	41 – 64 ans	65 – 74 ans	75 – 84 ans	> 85 ans
Pourcentage d'utilisation d'héparine:						
- Les données de l'ANSM	1%	9%	13%	23%	28%	26%
- Notre série	–	–	80%	20%	–	–

Le recours à la prescription des héparines dans notre population d'étude ainsi que celle du CHU de Fès [3] pour des âges nettement inférieurs par rapport à ceux de la littérature, est expliqué par la défaillance du système de prévention primaire contre la maladie thromboembolique. Celui-ci se base sur la recherche des facteurs de risques potentiels pour la constitution de thrombus et la prescription des anticoagulants type héparine à titre préventif si l'indication se pose.

2. Sexe

Dans notre série, nous avons constaté une nette prédominance masculine 70% contre 30% de sexe féminin, ce qui diffère un peu des données de l'ANSM tableau VIII ; expliqué en partie par la faible demande de mesure de l'activité anti-Xa dans notre contexte.

Tableau VIII : Proportion d'utilisation d'héparine HBPM ou HNF selon le sexe pour l'ANSM et notre série [4].

	Les données de l'ANSM		Notre série	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Pourcentage d'utilisation d'HBPM	42%	58%	71%	29 %
Pourcentage d'utilisation d'HNF	55%	45%	67%	33%

3. Circonstances de diagnostic et motif d'hospitalisation

Pour débiter un traitement héparinique curatif ou préventif dont l'indication est valide, tous nos patients étaient hospitalisés avec un diagnostic précis [9, 10, 13, 14, 15].

D'ailleurs, notre série a révélé que la maladie thromboembolique constituait la situation clinique majeure pour l'instauration d'un traitement anticoagulant à base d'héparine ce qui rejoint les données de la littérature : elle représentait 6 cas dont la thrombose veineuse profonde est le chef de fil avec 4 cas, suivie d'un cas d'embolie pulmonaire et un cas de thrombose du système cave compliquant un myélome multiple [9, 10].

Dans deux cas il s'agissait de maladie rénale chronique au stade d'hémodialyse.

Les deux derniers cas portaient sur l'infarctus du myocarde.

4. L'unité d'hospitalisation

La plupart de nos cas étaient hospitalisé au service de cardiologie avec un taux de 40%, suivi de la réanimation médicale avec 30% de cas, la néphrologie avec 20% de cas et en dernier

l'hématologie clinique avec 10%, ce qui concorde avec ce qui est rapporté dans l'étude de C. Demange et al. et diffère de l'étude P. Pottier et al. (Tableau IX) car cette dernière a exclu la pathologie thrombotique aiguë et par conséquent la pathologie cardiovasculaire a été sous représentée dans cette étude [10, 11].

Tableau IX : Les résultats des différentes séries concernant la répartition des patients selon l'unité d'hospitalisation [10, 11].

	C. Demange et al.	Etude P. Pottier et al.	Notre série
Effectif	597	947	10
Cardiologie	289	69	4
- Médecine interne	308	769	-
- Néphrologie	-	32	2
- Hématologie	-	77	1
- Réanimation	-	-	3

5. Les antécédents et facteurs de risque

L'HTA et la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs représentaient les principaux antécédents rapportés par nos malades.

Par ailleurs, l'hypercoagulabilité et la stase étaient des facteurs de risque retrouvés aussi bien dans les résultats de notre étude que ceux de l'étude P. Pottier et al [11]. Ils sont présentés dans le Tableau X.

Tableau X : Comparaison de la répartition des facteurs de risque entre l'étude de P. Pottier al et notre série [11]

	Etude P. Pottier et al.	Notre série
Effectif	947	10
Facteurs de risque d'hypercoagulabilité :		
–Cancer évolutif	8%	6%
–Atcd personnel de TVP	6%	29%
–Contraception orale	0.3%	6%
Facteurs de risque de stase :		
–Insuffisance veineuse fonctionnelle	26%	13%
Autres facteurs	59,7%	46%

Ainsi, Les principaux facteurs de risque et antécédents, que chaque clinicien ne doit pas omettre de rechercher dans sa pratique quotidienne afin d'élaborer un score clinique prédictif de la survenue d'un événement thrombotique, sont présentés dans le Tableau XI [10,16, 50].

Tableau XI : Les facteurs incriminés dans la genèse de thrombose veineuse [6].

- Antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique
- Un accident vasculaire récent
- L'âge plus de 60 ans
- Un cancer évolutif
- Une colite inflammatoire en poussé
- Une insuffisance cardiaque décompensée
- Varices
- L'immobilisation de plus de 4 jours
- Infection
- Traitement par les œstrogènes dosés à plus de 100ug

II. Analyse selon les données thérapeutiques

Tous les patients de notre série ont reçu un traitement anticoagulant type héparine.

1. Type d'héparine prescrite

Les héparines sont utilisées depuis plus de 70 ans, elles constituent un vrai arsenal thérapeutique antithrombotique [18,19].

Comme dans la littérature, les résultats de notre étude montraient que le recours aux HBPM dépassait de loin l'HNF, avec 70% de patients sous HBPM contre 30% seulement sous HNF, vu son meilleur apport bénéfice/ risque [19].

Tableau XII : Principales contre-indications des héparines [17, 29].

Les contre-indications absolues	Les contre-indications relatives
-Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine sous HBPM ou héparines non fractionnées(HNF) ; -Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase ; -Lésion organique susceptible de saigner, hémorragie intracérébrale ; -Anesthésie péridurale ou une rachi anesthésie; - Administration intramusculaire ; -Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).	-Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique en phase aiguë ; -Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min) ; -Endocardite infectieuse aiguë.

1.1 HBPM

Après avoir éliminé les contre indications de l'utilisation de l'héparine (Tableau XII), nos patients ont été mis sous HBPM type Enoxaparine commercialisée sous le nom de Lovenox®, qui constitue l'une des quatre molécules d'HBPM dont les modes de préparation varient selon les fabricants (Tableau XIII).

Tableau XIII :Principales héparines de bas poids moléculaires commercialisées en France [29]

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Demi-vie (heures)
Héparines de bas poids moléculaire HBPM	Daltéparine	Fragmine®	Sol. inj. 2 500 UI/0,2 mL, 5 000 UI/0,2 mL, 7 500 UI/0,3 mL, 7 500 UI/0,75 mL, 10 000 UI/0,4 mL, 10 000 UI/1 mL, 12 500 UI/0,5 mL, 15 000 UI/0,6 mL et 18 000 UI/0,72 mL	3 à 4
	Nadroparine	Fraxiparine®	Sol. inj. 1 900 UI/0,2 mL, 2 850 UI/0,3 mL, 3 800 UI/0,4 mL, 5 700 UI/0,6 mL, 7 600 UI/0,8mL et 9500 UI/1mL	3 à 4
		Fraxodi®	Sol. inj. 11 400 UI/0,6 mL, 15 200 UI/0,8 mL et 19 000 UI/1 mL	8 à 10
	Tinzaparine	Innohep®	Sol. inj. 2 500 UI/0,25 mL, 3 500 UI/0,35 mL, 4 500 UI/0,45 mL, 10 000 UI/0,5 mL, 14 000 UI/0,7 mL et 18 000 UI/0,9 mL	3 à 4
	Enoxaparine	Lovenox®	Sol. inj. 2 000 UI/0,2 mL, 4 000 UI/0,4 mL, 6 000 UI/0,6 mL, 8 000 UI/0,8 mL, 10 000 UI/1 mL et 30 000 UI/3 mL	4 à 7

Ainsi, des protocoles thérapeutiques ont été adaptés conformément aux données de la littérature (tableau XIV) pour les cas de notre étude [29].

Tableau XIV : Prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique [29].

Indication	Posologie	Durée
Prévention d'une thrombose veineuse profonde (TVP) : Si chirurgie	1 injection par jour Fragmine® 5 000 UI anti-Xa/0,2 mL ou Lovenox® 4 000 UI anti-Xa/0,4 mL ou Arixtra® (2,5 mg)	10 jours maximum jusqu'à déambulation active du patient
Si alitement prolongé pour une affection médicale aigue	Fragmine® 5 000 UI anti-Xa/0,2 mL ou Lovenox® 4 000 UI anti-Xa/0,4 mL ou Arixtra® (2,5 mg)	14 jours maximum
Traitement curatif Si thrombose constituée	2 injections par jour (sauf Innohep®, Fraxodi® et Arixtra® : 1/jour) Fragmine® : 100 UI anti-Xa/kg Lovenox® : 100 UI anti-Xa/kg Innohep® : 175 UI anti-Xa/kg Fraxiparine® : 85 UI anti-Xa/kg Fraxodi® : 171 UI anti-Xa/kg Arixtra® : 7,5 mg (5 mg si < 50 kg ou 10 mg si > 100 kg)	10 jours maximum, puis relais par antivitamines K (AVK) en comprimés
Si embolie pulmonaire	Lovenox® : 100 UI anti-Xa/kg Innohep® : 175 UI anti-Xa/kg Arixtra® : 7,5 mg (5 mg si < 50 kg ou 10 mg si > 100 kg)	10 jours maximum, puis relais par antivitamines K (AVK) en comprimés

1.2 HNF

L'HNF a été prescrite chez 30% des cas de notre série, qui ne présentaient aucune contre indication à l'utilisation d'héparine (Tableau XII) sous forme de calciparine commercialisée sous le nom de Calciparine® (Tableau XV).

Tableau XV: Principales héparines non fractionnées commercialisées en France [17].

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (heures)
Héparine sodique	Héparine Choay®	Sol. inj. IV (voie intraveineuse) à 5 000 UI/1 mL en ampoules ou 25 000 UI/5mL en flacon	Traitement curatif : dose initiale de 20 UI/kg/h par voie IV, éventuellement associée au départ à un bolus de 50 UI/kg pour atteindre plus rapidement une héparinémie efficace. La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique.	1 à 2
Héparine calcique	Calciparine®	Sol. inj. SC (voie sous-cutanée) à 12 500UI/0,5 mL, 20 000UI/0,8 mL ou 25 000UI/1mL en ampoules ou 7 500 UI/0,3 mL ou 5 000 UI/0,2 mL en seringues préremplies unidoses	Traitement préventif : dose initiale de 500 UI/kg par 24 h par voie SC, répartie en deux (toutes les 12 h) ou trois (toutes les 8 h) injections par jour, en fonction du volume (l'injection par voie SC d'une quantité supérieure à 15 000 UI, soit 0,6 mL, pourrait diminuer la résorption de l'héparine). Un bolus de 50 à 100 UI/kg d'héparine IV peut être associé au début pour atteindre une héparinémie efficace rapidement. La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du suivi biologique. Traitement curatif : 5 000 UI d'héparine sous-cutanée 2 heures avant l'intervention, puis 5000 UI toutes les 12 heures pendant 10 jours au moins, après l'intervention.	4

Conformément aux données de la littérature, le recours aux HNF était plutôt restreint à certaines pathologies comme l'infarctus du myocarde et l'embolie pulmonaire (Tableau XV), tout en respectant les modalités thérapeutiques décrites dans le Tableau XVI [17].

Tableau XVI : Les indications du traitement par l'héparine type HNF [17].

Indications :

- Traitement curatif en phase aiguë des thromboses veineuses profondes (l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q, l'angor instable, des embolies artérielles extra-cérébrales et de certains cas de coagulopathie).
- Traitement préventif des accidents thromboemboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical.
- Prévention de la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale (hémodialyse).

2. Effets secondaires des héparines

Compte tenu des complications du traitement héparinique rapportées par la littérature (tableau XVII), nos patients avaient bénéficié d'une surveillance clinico-biologique pour guetter la survenue d'effets secondaires et les notifier auprès du centre de pharmacovigilance par la suite [4, 17, 18, 29].

Quoique les données de la surveillance fussent limitées à la période du séjour hospitalier, aucun cas de notre série n'avait présenté d'effets secondaires.

Tableau XVII : Principales effets secondaires des héparines [18].

***Perturbations métaboliques et endocriniennes :**

- Effet sur l'aldostérone : effet anti-aldostéronémique et natriurétique de l'héparine
- Ostéoporose
- Perturbations thyroïdiennes
- Alopécie

***Influences sur l'hématopoïèse :**

- Thrombocytose
- Hyperéosinophilie

***Effet anti-inflammatoire :**

***Réactions cutanées : d'hypersensibilité immédiate de type I ou retardée de type IV**

***Priapisme**

***Effet antinéoplasique**

***Résistance biologique et ou clinique à l'héparine**

3. Cas de surdosage

La connaissance de la prise en charge de surdosage à l'héparine relève de l'activité de tout praticien.

Toutefois aucun surdosage n'a été déclaré parmi nos cas, ni celui qui est purement biologique ni l'autre qui s'accompagne de manifestations hémorragiques. Ceci en raison de la double surveillance clinique et biologique surtout par la mesure de l'activité anti-Xa qui demeure la méthode de référence pour détecter le surdosage à l'héparine.

La prise en charge immédiate du surdosage consiste en une injection intraveineuse lente de sulfate de protamine qui neutralise l'héparine en formant un complexe inactif avec l'héparine ; 100 UAH de protamine neutralisent l'activité de 100 UI d'héparine.

La dose de protamine utile est fonction de la dose d'héparine injectée et du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine, avec éventuellement une réduction des doses de l'antidote. L'efficacité du sulfate de protamine est nettement inférieure lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée et son rapport bénéfice/risque sera évalué avant prescription car son utilisation n'est pas dénuée de risque [4, 19, 34].

4. Surveillance plaquettaire pour détecter une éventuelle TIH

Comme il est stipulé dans les recommandations de bonnes pratiques (RBP) sur la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine rédigées en décembre 2009 par un groupe d'experts sous l'égide de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), nous avons effectué une numération plaquettaire avant de démarrer le traitement héparinique chez tous les cas de notre série, qui s'est révélée normale avec des valeurs physiologiques entre 150.000 et 450.000/mm³.

Durant la période d'hospitalisation aucun patient n'avait présenté des manifestations cliniques évocatrices de thrombopénie induite par l'héparine ; d'ailleurs les cas de notre étude étaient classés dans la zone à risque d'incidence de TIH faible moins de 1% [4].

La TIH certes est un événement rare, mais grave qui nécessite une parfaite connaissance physiopathologique pour une meilleure approche thérapeutique lors de sa survenue et le tableau XIX résume sa prise en charge [4, 30, 31, 32].

4.1 Epidémiologie

L'incidence de la TIH est variable, elle est de l'ordre de 0.1 % à 2 % en fonction de la présence ou non de contexte de chirurgie traumatique récente de moins de 3 mois, elle est plus fréquente avec l'HNF que l'HBPM ; vu la faible taille et le moindre degré de sulfatation, les HBPM interagissent plus faiblement avec le facteur 4 plaquettaire et entraînent un risque plus réduit de TIH [4].

4.2 Physiopathologie (Figure 1)

Les thrombopénies induites par l'héparine résultent du développement d'anticorps IgG spécifiques du facteur 4 plaquettaire.

Deux types de TIH survenant dans le cadre d'une héparinothérapie sont décrits : les TIH de type I et de type II.

Les TIH de type I dues à une interaction directe de l'héparine avec les plaquettes sont asymptomatiques, précoces, modérées et transitoires, par contre les TIH de type II sont de nature immunoallergique, et constituent la complication la plus redoutable de ce traitement car elles sont associées à la formation de thromboses artérielles ou veineuses [4, 20, 21].

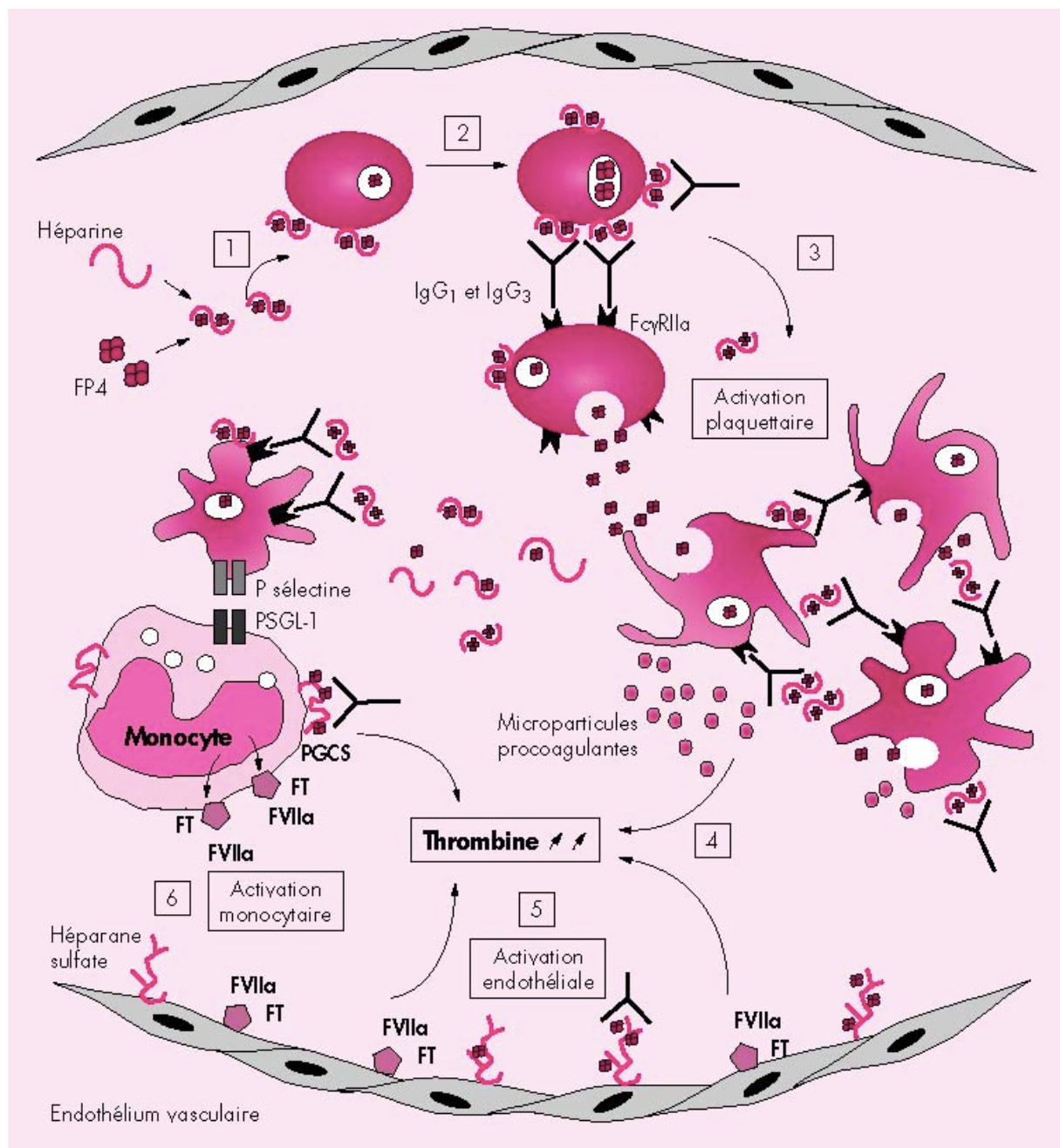


Fig. 1 : Physiopathologie des thrombopénies induites par l'héparine [30].

4.3 Diagnostic clinique et biologique

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$ (ou 150 Giga/L) et/ou une chute relative des plaquettes de plus de 30 %, par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10^{ème} jour).

Il faut initialement confirmer la thrombopénie sur tube citraté et/ou par un prélèvement capillaire avec un contrôle sur lame.

L'agrégométrie plaquettaire en présence d'héparine, la libération à partir des plaquettes de sérotonine marquée par le C14 et le test d'activation plaquettaire (HIPA) ou lumino-agrégométrie plaquettaire sont toutes des méthodes spécifiques pour confirmer la TIH, mais elles sont difficiles à réaliser et sont peu sensibles. Récemment, l'introduction du dosage par ELISA des anticorps dirigés contre les complexes héparine–facteur 4 plaquettaire (H–FP4), impliqués dans la majorité des cas, a notablement amélioré le diagnostic de TIH.

La confrontation du score d'imputabilité après une analyse soigneuse de l'anamnèse, de l'histoire naturelle, avec les données biologiques de la numération plaquettaire et des tests biologiques spécialisés, devrait permettre de poser le diagnostic de TIH avec une approche plus fiable [4, 32].

4.4 Conduite à tenir devant une TIH

L'arrêt de l'héparine est obligatoire dès que le diagnostic de TIH est suspecté.

Chez les patients ayant une thrombopénie sans thrombose, un traitement antithrombotique de substitution type danaparoïde sodique ou la lépirudine doit être entrepris avant même d'avoir les résultats des tests biologiques [30, 32, 33, 54].

Le Tableau XVIII résume la prise de charge de la TIH.

Tableau XVIII : la TIH, de sa prévention à sa prise en charge diagnostique et thérapeutique

[23].

Prévention des thrombopénies immunologiques induites par l'héparine
• Utilisation de l'héparine pendant la durée la plus courte possible. • Utilisation préférentielle ou relais précoce par les HBPM. • Numération plaquettaire deux fois par semaine du 5^e au 21^e jour de traitement. • Éviction de l'héparine en cas d'antécédent identique datant de < 3 mois.
Diagnostic des thrombopénies immunologiques induites par l'héparine
• En urgence : chute de 40 % de la numération plaquettaire de référence ou thrombopénie < 100 000/mm³ • Confirmation : 1. Tests d'agrégation plaquettaire in vitro positifs ; détection par méthode ELISA d'anticorps antihéparine-F4P. 2. Normalisation des plaquettes à l'arrêt du traitement. 3. Exclusion d'une autre cause de thrombopénie (CIVD, sepsis, etc.).
Traitement des thrombopénies immunologiques induites par l'héparine
• Arrêt immédiat de l'héparine • Instauration d'un traitement antithrombotique contrôlant la génération de thrombine : – Thrombopénie survenant au cours d'une héparinothérapie préventive : Orgaran® (danaparoïde sodique) : 750 U/12 h (< 75 kg), 750 U/8 h (75–90 kg), 1 500 U/12h (> 90 kg) en sous-cutané. – Thrombopénie survenant sous héparinothérapie curative ou compliquée de thrombose : soit Refludan® (lépirudine) bolus intraveineux 0,4 mg/kg, puis 0,15 mg/kg/h en maintenant le TCA entre 1,5–2,5 x T (contrôle toutes les 4 heures) ; en cas d'insuffisance rénale, les doses sont diminuées de moitié. soit Orgaran®: perfusion intraveineuse continue, bolus 1500 U (< 60 kg), 2 250 U (60–75 kg), 3 000 U (75–90 kg), 3 750 U (> 90 kg) puis 150–200 U/h pour maintenir une activité anti-Xa entre 0,5–0,8 U/ml.
Ce qu'il ne faut pas faire devant une thrombopénie sous héparine
• Demander une numération plaquettaire le lendemain sans arrêter l'héparine • Remplacer l'héparine non fractionnée par une HBPM • Faire un relais précoce par AVK sans traitement conjoint inhibiteur de la génération de thrombine • Débuter un traitement par antiplaquettaire seul

III. Analyse selon les données biologiques

Comme c'est recommandé dans la littérature, nous avons opté pour la surveillance des patients sous héparine de notre série par le TCA et l'héparinémie [4, 17, 19, 23, 29].

Pour obtenir des résultats fiables, il a fallu procéder ainsi en respectant les différentes phases, préanalytique analytique et postanalytique.

1. Phase préanalytique

Les prélèvements étaient effectués par ponction veineuse franche au pli du coude, après une asepsie rigoureuse.

Le mélange sang-anticoagulant était assuré par des retournements successifs, lents et réguliers en évitant toute agitation intempestive source d'hémolyse et en vérifiant l'absence de toute trace de caillot.

1.1. Moment du prélèvement

En fonction du protocole thérapeutique choisi, les modalités de prélèvement sanguin étaient différentes. Pour notre série nous avons procédé ainsi :

- En traitement prophylactique : pour l'HNF c'est entre 2 injections et pour l'HBPM c'est 3 heures après l'injection.
- En traitement curatif : par voie IV à débit constant, le prélèvement sanguin est réalisé 6 heures après le début de la perfusion d'HNF et 4 à 7 heures après chaque modification de posologie. Pour les HBPM, le prélèvement est réalisé 3 à 4 heures après l'injection.

1.2. Acheminement du prélèvement

Il est fait en respectant les conditions de conservation et du transport avec acheminement rapide dans l'heure qui suit le prélèvement au laboratoire.

2. Phase analytique

Pour avoir un résultat fiable, le laboratoire était dans l'obligation de passer des contrôles de qualité interne chaque jour pour les tests demandés : TCA et activité anti-Xa afin de vérifier l'intégrité du lot des réactifs et la concordance des valeurs obtenues avec la zone de linéarité des courbes d'étalonnage et de calibration.

3. Phase postanalytique

C'est l'étape de l'interprétation et la validation des résultats.

Les valeurs du TCA et de l'activité anti-Xa variaient en fonction du type d'héparine HBPM ou HNF et en fonction du protocole thérapeutique préventif ou curatif.

3.1 Le TCA

Le temps témoin est fixé pour chaque lot de réactif.

Un écart de plus de 6 secondes par rapport au témoin, ou un ratio TCA du malade / TCA du témoin $> 1,2$ sont considérés comme pathologiques.

L'index thérapeutique recherché lors du traitement par l'HNF correspond à un TCA égal 2 à 3 fois la valeur du témoin.

Selon les résultats de notre étude, nous avons constaté que l'HNF entraînait un allongement du TCA expliqué par l'inhibition de la thrombine (IIa) alors que l'inhibition plus importante du Xa par les HBPM fait que le TCA était peu ou pas allongé [4, 17, 29].

Par contre l'allongement du TCA au cours d'un traitement préventif ou curatif par l'HNF ne subissait pas de variations en fonction de la dose d'héparine administrée.

3.2 L'activité anti-Xa

La mesure de l'activité anti-Xa est un test spécifique qui mesure la vitesse d'inhibition du facteur Xa, exprimée en UI anti-Xa/ml.

Elle est utilisée pour la surveillance des traitements par les héparines HNF ou HBPM et reste la seule méthode valable et surtout la plus sensible pour la mesure de leur activité biologique.

Les valeurs cibles de l'activité anti-Xa sont citées dans les tableaux (III, IV, V, VI).

La littérature recommande la surveillance par la mesure de l'activité anti-Xa au cours d'un traitement prophylactique ou curatif par l'HNF quand le TCA n'est pas contributif chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué [36, 37, 38].

Comme conclu dans notre série, 30% des cas étaient admis en réanimation médicale, alors que d'autres patients présentaient un mécanisme inflammatoire intriqué que ça soit dans la genèse de leurs pathologies ou bien comme résultante, ce qui justifiait la demande de mesure de l'activité anti-Xa [4, 17, 19].

Pour la surveillance biologique des HBPM en cours de traitement prophylactique, nous avons fait la mesure de l'activité anti-Xa pour les deux patients qui étaient en insuffisance rénale ce qui est validé par les données de la littérature [4, 14, 15, 29].

Le délai moyen du traitement héparinique était de 10 jours, ce qui rejoint les recommandations de la littérature sur les indications préconisées pour la mesure de l'activité anti-Xa chez les patients sous traitement curatif par l'HBPM, en cas de traitement prolongé au-delà de 5 à 8 jours, avec comme autres indications toutes aussi valables : une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min) ou chez des sujets avec des poids extrêmes ou encore lors de la survenue d'une hémorragie ou l'extension d'un thrombus [4, 19, 29].

Nous avons constaté que la mesure de l'activité anti-Xa permet d'ajuster les posologies afin d'assurer une anticoagulation efficace pour éviter le sousdosage (dose suffisante) tout en contrôlant le risque hémorragique (surdosage) et de guider la décision thérapeutique soit par l'arrêt du traitement préventif ou bien envisager le relais avec les antivitamines K si un traitement curatif est entretenu, ceci après l'obtention des valeurs dans les zones thérapeutiques de référence.

IV. Le devenir des patients sous traitement héparinique curatif

Dans notre série, en absence de contre indication (Tableau XIX), nous avons institué le relais par les antivitamines k type Sintrom entre la 24^{ème} et la 48^{ème} heure, après l'obtention de la zone thérapeutique de l'activité anti-Xa chez les sept cas qui étaient sous traitement curatif : deux sous HNF pour embolie pulmonaire et infarctus du myocarde et quatre sous HBPM pour récurrence d'une thrombose veineuse profonde et une pour thrombose de la veine cave supérieure.

Tableau XIX : Les contre-indications aux AVK [40]

Les contre-indications absolues	Les contre-indications relatives
• premier trimestre de la grossesse, • hypertension artérielle sévère avec notamment pression diastolique supérieure à 12 et retentissement viscéral, • cirrhose décompensée, • syndromes hémorragiques, • hémopathies avec trouble de l'hémostase, • ulcère évolutive, • AVC récent non embolique, • péricardite liquidienne, • hématome disséquant de l'aorte	• insuffisance rénale, • cirrhose compensée, • HTA modérée, • âge avancé supérieur à 70 ans, • antécédent d'ulcère, • lithiase rénale, • conditions socio-économiques ou état neuro-psychique (débilité, éthylisme) rendant aléatoire la surveillance du traitement, • hépatite virale, • recto-colite hémorragique, • polykystose rénale, • allaitement sauf pour warfarine, • intervention chirurgicale récente.

D'ailleurs, les données de la littérature stipulent que le relais par les AVK doit être le plus précoce possible afin de diminuer le risque de TIH et qu'il doit être prolongé avec au moins 3 jours de prescription concomitante d'héparine et AVK, de manière à obtenir une déplétion suffisamment importante du Facteur II [39,40].

1. La surveillance biologique des AVK

Apport de l'héparinémie dans la surveillance des traitements anticoagulants
A propos de 10 cas et revue de la littérature

Nous avons fait le TP avant de débiter le traitement par les AVK, pour les cas de notre série qui étaient sous traitement héparinique curatif, ce qui rejoint les recommandations de l'ANSM [26].

Etant donné les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de biodisponibilité propres à l'héparine et aux AVK (Tableau XX), l'introduction des AVK en relais de l'héparinothérapie impliquait une période de chevauchement dont la durée (fonction de la molécule d'AVK, de la dose et de la sensibilité du patient) dépend du niveau d'anticoagulation exprimé en INR [1, 51].

Tableau XX : Caractéristiques et inconvénients des anticoagulants « conventionnels » [1].

HBPM et HNF	Les antivitamines K
Mélanges de polysaccharides d'origine animale : possible variabilité de lot à lot, risque infectieux	Synthèse chimique
Administration parentérale	Administration per os : interactions (médicaments, aliments)
Prédictibilité de l'effet : Faible (HNF) → surveillance biologique étroite (TCA, activité anti-Xa) et adaptation de posologie Très bonne (HBPM) → surveillance biologique réservée à certain patients (activité anti-Xa)	Prédictibilité de l'effet : Très variable d'un sujet à l'autre : → surveillance biologique étroite ± adaptation de posologie
Délai d'action court (avantage)	Délai d'action nécessitant une période de recouvrement avec un traitement parentéral (héparine)
Élimination rénale +/- SRE (contre-indication des HBPM chez l'insuffisant rénal $Cl_{Cr} < 30$ mL/min)	Métabolisme par le cytochrome P450 (dérivés coumariniques). Nombreuses interférences médicamenteuses
Effets secondaires : saignement, réactions allergiques, TIH...	Effets secondaires : saignement, nécroses cutanées

Nous ne disposons pas de données suffisantes sur les résultats du rythme de contrôle de l'INR pour les cas de notre série mais le tableau XX montre ce qui est préconisé par l'ANSM [4] :

Tableau XXI : Le rythme du contrôle de l'INR au cours d'un traitement par les AVK [4]

- Le premier contrôle de l'INR est réalisé le lendemain matin de la 2ème prise ;
- puis un INR par jour pendant le relais, l'héparine est poursuivie jusqu'à ce que deux bilans biologiques successifs donnent des résultats voisins ;
- l'INR est contrôlé 24 heures après l'arrêt de l'héparine;
- deux INR au cours de la semaine qui suit l'arrêt de l'héparine;
- un INR/semaine lors des trois semaines suivantes
- puis un INR bimensuel ou mensuel, ou une semaine après une modification de posologie.

Sachant que l'INR est le rapport TQ malade / TQ témoin élevé à une puissance d'index de la sensibilité international (ISI) de la thromboplastine utilisé : $INR = (TQ_{\text{malade}} / TQ_{\text{témoin}})^{ISI}$, il est le test le plus adapté à la surveillance des AVK, l'interprétation de ses valeurs est mentionnée dans le Tableau XXII [4, 23].

Tableau XXII : l'interprétation des résultats de l'INR [4].

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est $\leq 1,2$.
• Pour la majorité des patients traités par AVK, un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que : - l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5, - un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante, - un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation.
Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à une majoration significative du risque hémorragique.

2. Surdosage aux AVK [54]

En cas de surdosage à l'AVK, la vitamine K est utilisée. La posologie et le mode d'administration dépendent de l'importance du surdosage et de la valeur de l'INR [4, 40] :

- en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, la vitamine K est administrée par voie orale quand la valeur de l'INR est supérieure ou égale à 5 ;
- en cas d'hémorragie grave, la vitamine K (voie orale ou intraveineuse) sera associée à l'administration en urgence d'un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) et ceci quelle que soit la valeur de l'INR.

En vue de prévenir le risque de survenue de surdosage, nous proposons d'élaborer pour les patients sous AVK des fiches éducatives relatant les signes de surdosage, les aliments et les médicaments qui interfèrent avec les AVK, ainsi qu'un carnet de surveillance personnel des résultats de l'INR.

V. Analyse selon la pathologie concernée

1. La MTE

La TVP des membres inférieurs est indissociable de sa complication immédiate qui est l'embolie pulmonaire, ce qui justifie le concept de MTE [53].

L'épidémiologie et les différentes localisations de la MTE, réalisées auprès de CHU de Fès, P.Poitier et notre série, sont représentées dans les tableaux XXIII et XXIV consécutivement.

Tableau XXIII : L'épidémiologie des résultats des différentes séries sur la prise en charge de la maladie thromboembolique [3, 11].

	P. Pottier et al.	Notre série	Epidémiologie de la maladie thromboembolique au CHU Hassan II de Fès
Effectif	947 avec une prédominance féminine 54 %	6 cas avec une égalité entre les deux sexes	94 cas avec une prédominance féminine 59,50 %
La tranche d'âge la plus représentée	Au delà de 60 ans (70%)	Entre 55 et 57 ans (40%)	Au-delà de 57 ans (38,29%)
Durée moyenne de séjour	10 jours	10 jours	10 jours
Nombre de patients mis sous traitement héparinique	42	6	94

Tableau XXIV : Répartition de la localisation de la MTE selon les différentes séries [3, 11]

	Etude du CHU de Fès		Notre série		P. Poitier et al.	
Effectif	94 cas		6 cas		150 cas	
Localisation De thrombose	Nombre de cas	pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
Membre inférieur	76	70,2 %	4	66 %	130	87 %
Embolie pulmonaire	2	2,1 %	1	17 %	20	13 %
Veine cave supérieur	1	1 %	1	17 %	–	–
Autres localisations	15	26,7 %	–	–	–	–

1.1. Thrombose veineuse des membres inférieurs

Une thrombose veineuse des membres inférieurs est l'oblitération d'une veine par un thrombus dont la formation relève de plusieurs mécanismes.

a. Epidémiologie :

L'incidence de la thrombose veineuse des membres inférieurs est variable en fonction des méthodes employées pour le diagnostic et des populations étudiées. En France, un travail réalisé à Brest retrouve une incidence de 1,24 de thromboses veineuses pour 1 000 personnes. Aux États-Unis, Anderson retrouve une incidence de 0,48 événement pour 1 000 personnes [6].

Pour le Maroc, il n'existe pas de registre épidémiologique des maladies, la seule étude faite à ce sujet est une étude rétrospective menée au CHU Hassan II de Fès à propos de 94 cas [3, 6, 68].

Et d'après les résultats du tableau XXI et XXII, nous constatons que la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs est l'entité clinique la plus fréquente en terme de maladie thromboembolique, elle touche préférentiellement les sujets âgés de plus de 57 ans chez nous au Maroc (notre série et celle du CHU de Fès) à la différence de l'étude de P.Poitier et all [11] qui ne conçoit le pic de fréquence de TVP qu'après l'âge de 60 ans .

b. Motif d'hospitalisation et circonstances de diagnostic

Les patients de notre série présentaient une récurrence de la TVP c'est pour cela qu'ils ont bénéficié d'un traitement héparinique curatif en hospitalier (au service de cardiologie) pour améliorer les symptômes et éviter l'embolie pulmonaire, l'extension, les récurrences et le syndrome post-thrombotique [41].

c. Protocole thérapeutique :

Nous avons choisi l'héparine type HBPM à dose curative. D'après les données de la littérature, l'héparine est le traitement de référence à la phase aiguë d'une TVP.

Et c'est les HBPM qui sont employées en première intention car elles ont de nombreux avantages par rapport à l'héparine non fractionnée (HNF), Les doses étaient adaptées au poids [2, 41].

d. Surveillance biologique du traitement :

La surveillance du traitement héparinique était aussi bien clinique, à la recherche de signes d'extension de thrombose et de signes hémorragiques, que biologique.

D'ailleurs, la surveillance biologique par l'activité anti-Xa était justifiée puisque la durée de traitement dépassait les 8 jours. Les valeurs de l'héparinémie étaient dans la fourchette thérapeutique voulue d'où l'institution d'un relais par les AVK par la suite [4, 41].

1.2. Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire (EP) est l'expression thoracique de la MTEV.

a. Epidémiologie et circonstances de diagnostic :

L'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire en France est de 60 pour 100 000 habitants.

L'embolie pulmonaire est la deuxième expression clinique de la MTE après la TVP des membres inférieurs selon le tableau XXIV.

Le tableau XXV compare les principales données épidémiologiques, d'une étude rétrospective faite au CHU Ibn Sina de Rabat qui a incluse 20 cas d'embolie pulmonaire grave [42] et les résultats de notre série sur l'embolie pulmonaire.

Tableau XXV : Les données épidémiologiques et circonstances révélatrices d'embolie pulmonaire grave selon l'étude faite au CHU Ibn Sina à Rabat et notre série[42].

	Etude faite au CHU Ibn Sina de Rabat	Notre série
Nombre de cas présentant une embolie pulmonaire grave	20 cas	1 cas
Age moyen	49,9 ans	52 ans
Sexe ratio	1	-
Unité d'hospitalisation	Réanimation médicale	Réanimation médicale
Circonstances révélatrices	Etat de choc Détrousse respiratoire Phlébite du membre inférieur	Etat de choc

b. Protocole thérapeutique

Selon l'ANSM, La Tinzaparine est la seule HBPM qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'EP [4]. Mais au Maroc en raison de son non disponibilité en hospitalier, nous avons eu recours à l'HNF type calciparine comme traitement de 2^{ème} intention.

c. Surveillance biologique du traitement

Pour notre cas nous avons trouvé un TCA allongé deux fois la valeur du témoin et une activité anti-Xa correcte dans les zones thérapeutiques.

1.3. Thrombose de la veine cave supérieure au cours d'un myélome multiple

a. Epidémiologie

L'incidence de survenue d'un événement thromboembolique veineux dans le myélome multiple est de 3,1 pour 1000 en France.

Au Maroc, il n'y a pas d'étude épidémiologique qui traite ce sujet. Notre série a recensé un seul cas de thrombose de la veine cave tout comme l'étude faite au CHU de Fès [3] (Tableau XXIV).

b. Motif d'hospitalisation et circonstances de diagnostic

Notre patient présentait une thrombose de la veine cave, révélée par un syndrome cave supérieur, apparu au cours de l'évolution d'un myélome multiple. Sa prise en charge consistait à une instauration d'un traitement héparinique en urgence.

c. Protocole et surveillance biologique du traitement héparinique

Il n'y pas de consensus mais de nombreuses recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS de novembre 2009 et guide « myélome multiple » HAS décembre 2010 pour la prévention et le traitement de la MTE au cours d'un myélome multiple qui préconisent le recours aux HBPM de préférence [44, 55].

Par conséquent, le volet thérapeutique et la surveillance biologique sont similaires à ceux précédemment soulevé dans le chapitre qui traite la TVP.

2. L'insuffisance rénale

Au Maroc, l'incidence de l'IRCT (Insuffisance rénale chronique terminale) se situerait entre 100 et 150 patients par million d'habitants, c'est-à-dire plus de 3000 marocains. Elle concerne plus de 50 000 personnes en France, soit près de 1‰ [12,46].

Tableau XXVI : Tableau comparatif des différentes études dans lesquelles l'héparine est administrée chez l'insuffisant rénal [47].

	P. Pouzol et coil		Notre série
	Première étude portant sur 42 insuffisants rénaux chroniques hémodialysés sans risque hémorragique	Deuxième étude portant sur 46 malades à haut risque hémorragique	Un à risque hémorragique modéré et un à risque élevé
Effectif	42 dont 20 hommes et 22 femmes	46 dont 28 hommes et 18 femmes	2 hommes
Age moyen	56.5 ans	47.4 ans	64 ans
Protocole thérapeutique héparinique instauré	Traitement héparinique préventif	Traitement héparinique préventif	Traitement héparinique préventif
Type d'héparine administrée	HBPM Enoxaparine	HBPM Enoxaparine	HBPM Enoxaparine
Surveillance biologique : • Avant le traitement • Au cours du traitement	Taux de plaquettes	Taux de plaquettes	Taux de plaquettes
	TCA et l'activité anti-Xa	TCA et l'activité anti-Xa	TCA et l'activité anti-Xa

D'après les résultats de l'étude P. Pouzol et coil et nos résultats (Tableau XXV), il existe une relation dose/effet linéaire en ce qui concerne l'activité anti-Xa. Par contre, le TCA ne révèle pas d'hypocoagulabilité résiduelle (TCA normal) [47].

3. L'infarctus du myocarde

3.1. Epidémiologie

Aux USA, environ 12 millions de personnes présentent une maladie coronarienne dont un million développe un syndrome coronaire aigu chaque année [13].

En ce qui concerne le Maroc, il n'y a pas de registre national d'épidémiologie du syndrome coronaire aigu. Notre série a recensé deux cas d'IDM de sexe masculin.

3.2. Circonstances de diagnostic

Pour le patient en état de choc cardiogénique et thrombus du ventricule gauche, nous avons instauré un traitement héparinique curatif. Pour l'autre patient qui présentait un IDM suite à un angor instable, nous avons administré un traitement héparinique préventif. Notre attitude concorde avec les recommandations de l'ANSM et à l'étude de Cambou J.P et all. Cette dernière décrit l'héparine comme le médicament le plus largement prescrit dans les 5 premiers jours de la prise en charge thérapeutique d'un IDM [4, 10, 13].

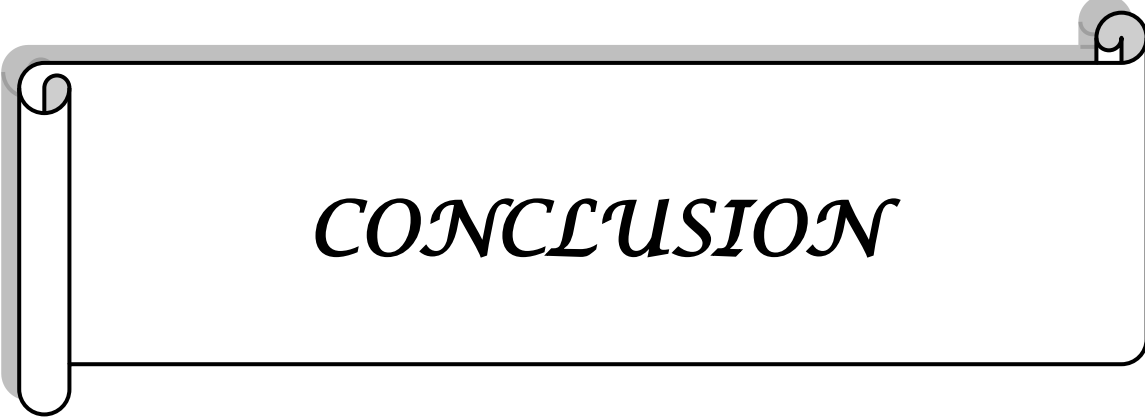
3.3. Protocole thérapeutique

Comme ce qui est préconisé par la littérature, nos patients avaient bénéficié d'un traitement par l'HNF type calciparine. D'ailleurs, l'utilisation de l'HNF est recommandée préférentiellement dans l'IDM en préventif comme en curatif [4, 10, 17, 19].

3.4. Surveillance biologique du traitement héparinique

Selon les résultats de notre étude, nous avons constaté que le TCA était allongé plus de deux fois la valeur du témoin chez nos deux patients, mais le TCA demeurait non concluant puisqu'il n'y avait aucune variation notable des valeurs de TCA en fonction du type de protocole d'HNF suivi préventif ou curatif.

En revanche, il y avait une différence significative des valeurs de l'activité anti-Xa en fonction du type de protocole d'HNF entretenu, ceci est validé par les données de la littérature [4,19].



CONCLUSION

*M*algré sa faible demande dans notre contexte, l'activité anti-Xa reste le seul test biologique qui a prouvé son efficacité vis-à-vis du maniement de l'héparine, HBPM ou HNF, en curatif ou en préventif.

*L*a demande de mesure de l'activité anti-Xa se fait, pour une population bien particulière (sujets en insuffisance rénale, ou avec des poids extrêmes ou sujet âgés de plus de 60 ans), ou bien en cas de prolongement du traitement héparinique de plus de 8 jours, ou un TCA non contributif, dans l'objectif de surveiller le traitement héparinique institué pour traiter la maladie thromboembolique .

*L*a prescription de l'héparine et sa surveillance nécessite une collaboration étroite entre le clinicien et le biologiste. Ce dernier doit être extrêmement vigilant lors de l'interprétation des résultats de l'héparinémie et du TCA afin de s'assurer de l'efficacité thérapeutique tout en prévenant le risque de la survenue d'une TIH ou un surdosage à l'héparine.

*D*ans notre étude, nous avons rapporté une série de 10 patients sous traitement héparinique dont la mesure de l'activité anti-Xa et le TCA ont été faits selon les recommandations en vigueur. Les résultats de la surveillance biologique par ces deux tests ont démontré, d'une part la non conclusion du TCA pour certains cas, et d'autre part l'apport incontournable de l'héparinémie en tant que critère de jugement suffisant, parfois supérieur au TCA, pour guider la conduite thérapeutique en améliorant ainsi la qualité de la prise en charge de ces malades sous héparine.

RESUMES

RESUME

La mesure de l'activité anti-Xa, est un test biologique indiqué dans la surveillance des patients sous anticoagulants type héparine, mais il est très peu utilisé au Maroc. Dans ce travail, nous rapportons l'expérience du Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période d'une année, entre Janvier 2008 et Janvier 2009, à propos de 10 cas de mesure de l'activité anti-Xa des héparines ; HBPM et HNF en préventif comme en curatif. L'âge moyen de nos patients était de 58.9 ans, avec des extrêmes allant de 52 à 67 ans.

La maladie thromboembolique était prépondérante, avec une proportion de 60% des cas de notre série, comme entité clinique première pour l'instauration d'un traitement héparinique à type d'HNF ou HBPM. Cependant, cette dernière relève d'un taux d'utilisation de 70 % contre 30 % seulement pour l'HNF ce qui reflète son meilleur apport bénéfice/risque.

La surveillance biologique de l'héparine, par la mesure de l'activité anti-Xa, s'est avérée nécessaire et justifiée afin d'obtenir une anticoagulation efficace dans les zones thérapeutiques cibles sans omettre de signaler la survenue d'effets secondaires. A la différence du TCA, qui est soit insuffisamment allongé lors d'un traitement par l'HNF et dans ce cas il a fallu tenir compte des valeurs de l'héparinémie, soit non modifiée au cours d'un traitement par l'HBPM.

Bien que la mesure de l'activité anti-Xa est peu demandée et difficilement réalisable dans notre contexte, elle demeure la méthode de référence pour surveiller les patients sous héparine. Et afin d'optimiser la qualité de gestion du traitement héparinique, nous devons susciter l'attention des biologistes et les cliniciens en vue d'amélioration des conditions d'accessibilité et de faisabilité de l'héparinémie lorsque l'indication se pose.

ABSTRACT

The measurement of anti-Xa activity, is a bioassay indicated in the monitoring of patients on anticoagulants heparin-like, but it is rarely used in Morocco. In this work, we related the experience of the hematology laboratory at the Military Hospital of Instruction Mohamed V in Rabat.

This is a retrospective study over a period of 1 year, between January 2008 and January 2009, about 10 cases of measurement of anti-Xa heparin activity; LMWH and UFH preventive as curative. The average age of patients was 58.9 years with a range from 52 to 67 years.

Thromboembolic disease is predominant, with a proportion of 60% of cases in our series, as a first indication of the establishment of a heparin treatment type UFH or LMWH. However, the latter is part of a utilization rate of 70% against only 30% for UFH.

Biological monitoring of heparin, by measuring anti-Xa activity was required and justified to obtain effective anticoagulation in targeted therapeutic areas without failing to report the occurrence of side effects. Unlike the TCA, which is either insufficiently extended during treatment with UFH and in this case it was necessary to consider the values of blood heparin, or it is unmodified during treatment with LMWH.

Although the measurement of anti-Xa activity is not requested and not feasible in our context, it remains the gold standard for monitoring patients receiving heparin. And to optimize the quality of management of heparin treatment, we must attract the attention of biologists and clinicians for improved conditions of accessibility and feasibility of blood heparin when indication arises.

ملخص

يعتبر قياس نشاط المضاد للـ Xa اختبار إحيائي يتم طلبه في حالة مراقبة المرضى الخاضعين لعلاج مضاد تخثر الدم نوع الهيبارين. ولكن نادر ما يستعمل في المغرب في هذا التقرير، نخبركم بتجربة مختبر أمراض الدم في المستشفى العسكري لتعليمات محمد الخامس بالرباط.

هذه الدراسة الرجعية الممتدة على مدى سنة منذ يناير 2008 إلى غاية يناير 2009 شملت عشر حالات لقياس النشاط المضاد للـ Xa للهيبارين سواء الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي أو الهيبارين الغير مجزأ، وذلك لغاية الوقاية أو العلاج. وكان متوسط عمر المرضى 58,9 عاما ، مع 67 كعمر أقصى و 52 كعمر أدنى.

إن مرض الإنسداد التجلطي هو السائد، مع نسبة 60% من الحالات في هذه السلسلة باعتباره أول مؤشر لإقامة علاج الهيبارين سواء من نوع الغير المجزئ أو المنخفض الوزن الجزيئي. ومع ذلك فهذا الأخير يمثل أكبر معدل استعمال بنسبة 70% مقابل 30% فقط لفائدة الهيبارين الغير مجزئ.

كانت المراقبة البيولوجية للهيبارين بواسطة النشاط المضاد للـ Xa ضرورية ومبررة للحصول على حالة منع تخثر الدم فعالة في المجالات العلاجية المرجعية، دون إهمال الإبلاغ عن وقوع آثار جانبية. وخلافا لتفعيل وقت تجلط الدم الجزئي الذي إما يمتد بشكل غير كافي خلال العلاج بالهيبارين الغير مجزئ وفي هذه الحالة يكون من الضروري اللجوء لقيم الهيبارين في الدم، وإما لا يتغير أثناء العلاج بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي.

على الرغم من أن قياس النشاط المضاد للـ Xa قليل الطلب وصعب التنفيذ في سياقنا، إلا أنه يبقى المعيار الذهبي لمراقبة المرضى الذين يتلقون الهيبارين. ومن أجل تحسين نوعية تدبير علاج الهيبارين ، يجب علينا جذب انتباه الأطباء والإحيائيين لتحسين ظروف طلب وجدوى استعمال الهيبارين في الدم عندما تطرح الدلالة المناسبة .

ANNEXES

ANNEXE I

Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation

Identité

- Nom-Prénom :
- Age :
- Sexe : F ☐ M ☐

Antécédents pathologiques

- Médicaux :
 - HTA
 - Insuffisance rénale
 - Cardiopathie ischémique
 - Valvulopathie
 - Insuffisance veineuse fonctionnelle et varices
 - Atcd de thrombose veineuse
 - Pathologie néoplasique : Si oui type et traitement reçu
- Chirurgicaux :
 - Chirurgie antérieure : Si oui type et durée d'immobilisation
- Toxico-allergiques :
 - Tabagique : Oui ☐ Non ☐
 - Prise de contraception orale : Oui ☐ Non ☐
 - Autre prise médicamenteuse : Si oui nom des médicaments et durée de prise

Circonstances de diagnostic et motif d'hospitalisation

Prise en charge thérapeutique

- Type d'héparine administré
- Nature du protocole adapté : curatif ou préventif
- Posologie et voie d'administration
- Durée du traitement

Bilan avant de débiter le traitement héparinique

- Numération plaquettaire

Bilan au cours du traitement

- TCA
- Activité anti-Xa de l'HBPM ou l'HNF
- INR

ANNEXE II

Les conditions préanalytiques en hémostase

Les conditions préanalytiques en hémostase

[56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65]

La fiabilité du contenu informatif du résultat d'un test d'hémostase est toujours cruciale pour le diagnostic d'une affection, le traitement ou le suivi d'un malade. Or l'exploration biologique du système hémostatique n'est pas une chose aisée pour deux raisons principales. La première raison est liée au fait que l'exploration de l'hémostase repose sur un pari difficile : « savoir figer un système susceptible, complexe et éminemment mouvant in vivo, avant de le ressusciter in vitro dans un cadre analytique ». La deuxième raison est liée aux facteurs humains et matériels qui interviennent depuis le moment où le clinicien établit sa demande d'examen de test de la coagulation jusqu'à l'arrivée du tube de prélèvement au laboratoire et son exploitation par le technicien. Ces facteurs sont appelés constantes pré analytiques.

La phase préanalytique constitue, en biologie et tout particulièrement en hémostase, le seul garant de la fiabilité des résultats. Dans les laboratoires d'analyses médicales, la compétence technique doit être doublée d'une compétence médicale, le tout reposant sur un système de qualité ISO 9000-9001 ou 9002. La qualité analytique repose donc également sur celle des coffrets réactifs et la méthode choisie.

Les principales recommandations issues de la littérature sont rapportées ci-dessous.

A. Le recueil de l'échantillon

1. Nature de l'anticoagulant

- L'anticoagulant de référence préconisé par le Groupe d'étude Hémostasie et Thrombose (GEHT) et utilisé habituellement pour les examens d'hémostase est le citrate de sodium.
- Dans certains cas, il est recommandé d'utiliser un anticoagulant bloquant à la fois la coagulation et l'activation plaquettaire tel que le mélange CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole).

L'usage des tubes CTAD est recommandé pour la mesure des marqueurs d'activation plaquettaire ; il est également préconisé pour le suivi des traitements par les héparines, surtout lorsque le délai d'acheminement au laboratoire est supérieur à 2 heures.

- L'usage des tubes Stabilyte® (Biopool) pour les dosages du tPA activité et antigène et du PAI-1 activé et antigène.

2. Concentration de l'anticoagulant

Deux concentrations de citrate trisodique sont disponibles : 3,2 % (0.109 M) et 3,8 % (0,129M).

Les recommandations du GEHT étaient d'utiliser le citrate à 3,8 %, largement répandu en France. L'OMS a récemment recommandé d'utiliser le citrate à 3,2 %. Or, pour ce qui concerne la mesure du temps de Quick chez les patients traités par anticoagulants oraux, l'utilisation de tubes de prélèvement contenant du citrate à 3.8 % peut majorer l'INR d'environ 10 %. Il existe donc encore aujourd'hui, une discussion autour de ce sujet. En fait, la recommandation d'utiliser des tubes contenant du citrate à 3,2 % n'est pas appliquée en France.

3. Rapport volume anticoagulant/prélèvement

Le rapport anticoagulant/volume sanguin recommandé est de 1 pour 9 (volume à volume). Ce rapport est contingent au bon remplissage des tubes. En outre, il est sous la dépendance de l'hématocrite du patient. Un hématocrite élevé s'accompagne en effet d'un rapport anticoagulant/volume de plasma plus élevé et inversement.

En pratique, le volume d'anticoagulant doit être adapté si l'hématocrite est très éloigné des valeurs habituelles (< 35 % ou >55 %). Diverses formules et abaques permettent d'adapter le volume d'anticoagulant (Mc Gann, Ingram, Koepke), mais ne sont pas utilisables que si les tubes sont prélevés sans avoir recours à l'usage du vide.

4. Choix des tubes

L'utilisation de tubes en verre à paroi siliconée est recommandée. Les tubes en matière plastique peuvent également être employés, s'ils ont fait l'objet d'études appropriées. L'usage des tubes en polypropylène sera, dans ce cas, préféré à celui des tubes en polystyrène, mais ceux-ci peuvent être acceptés en routine. D'autres tubes plus innovants, commercialisés par la société EGA (Elaboration Générale d'Articles médicaux et de laboratoires) présentent l'avantage d'avoir une double paroi, l'une intérieure, en verre siliconé, l'autre extérieure, en plastique (évite que les tubes ne se cassent).

Les tubes sous vide de type Vacutainer® Greiner® ou autres sont largement utilisés dans de nombreux laboratoires. Leur emploi pour les tests d'hémostase a été longuement discuté, mais finalement recommandé en 1987 par l'European Concerted Action on Thrombosis (ECAT).

Enfin, l'usage du vide est en principe déconseillé pour l'étude des fonctions plaquettaires (tests d'agrégation, marqueurs d'activation, glycoprotéines de membrane...). Il est dans ce cas recommandé d'éviter l'usage d'un garrot trop serré ou de réaliser le prélèvement par écoulement libre. Cette recommandation est en réalité rarement respectée et les artefacts inhérents à ce type

de prélèvement seraient en fait minimales à condition de respecter un délai court (< 2 heures) pour la réalisation des différents tests.

5. Choix des aiguilles de prélèvement

Le GEHT recommande l'utilisation d'une aiguille de diamètre compris entre 0,7 mm (19 gauges) et 1 mm (22 gauges). Les aiguilles de type Butterfly, reliées à une tubulure peuvent être employées, mais une activation plaquettaire est parfois observée si la tubulure est longue (tubulures conçues pour effectuer des perfusions), notamment s'il s'agit de prélèvements pédiatriques (augmentation du volume mort pouvant modifier le rapport anticoagulant/ sang dans le tube).

6. Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sera préférentiellement effectué au pli du coude, par ponction franche, garrot peu serré, afin d'éviter une stase prolongée. La position couchée depuis environ 30 minutes est recommandée pour certaines analyses, telle que, par exemple, l'étude de la fibrinolyse. Mais pour la plupart des examens de routine, la position assise convient. Le tabac, l'alcool, l'exercice physique, la caféine peuvent modifier les résultats, en particulier pour ce qui concerne le dosage du facteur Willebrand et l'étude de la fibrinolyse.

En général le prélèvement pour les examens d'hémostase est réalisé entre 7 h et 11 h le matin. Il est préférable d'éviter le café et le tabac dans l'heure qui précède le prélèvement ; un petit déjeuner léger sans matières grasses est habituellement autorisé.

Enfin, il faut, pour certains paramètres, tenir compte des variations circadiennes et même du jour du cycle chez la femme. C'est le cas par exemple du PAI-1 et de l'étude de la fibrinolyse en général.

En cas d'exploration isolée de l'hémostase, il est préférable de rejeter les premiers millilitres du sang pour éviter une contamination par la thromboplastine tissulaire. Si plusieurs tubes sont prélevés, il est recommandé de prélever le tube d'hémostase en seconde position. Il doit alors, dans la mesure du possible, être prélevé après un tube sec et non pas après un tube contenant un anticoagulant puissant type EDTA ou héparine de lithium, ni même un tube sec contenant un gel. Dans tous les cas, il faut éviter de laisser le garrot serré longtemps, risquant d'entraîner une hémococoncentration et/ou une augmentation de l'activité fibrinolytique. Les tubes doivent être correctement remplis et agités immédiatement par une dizaine de retournements lents et successifs. Il faut éviter de transvaser un tube dans un autre.

Selon les règles du Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA), l'identification du prélèvement doit être effectuée au moment du prélèvement et en présence du patient (ne pas négliger l'éventualité de patients âgés, ou jeunes, malentendants et/ou étrangers).

Le matériel à prélèvement est éliminé dans des containers prévus spécialement à cet effet. L'aiguille particulière doit être ôtée du système de prélèvement à l'aide d'un dispositif approprié en évitant les procédures telles que la remise du capuchon.

7. Précaution avant l'envoi du tube et transport au laboratoire

Il est parfaitement admis que les échantillons doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire et traités dans les plus brefs délais. En ce qui concerne la mesure du TQ et du TCA, les échantillons doivent être analysés dans les 4 heures suivant le prélèvement.

Compte tenu des contraintes de délai des examens d'hémostase, il est préférable de noter l'heure du prélèvement sur le tube ou sur la feuille de demande d'examen.

Il est conseillé de transporter les tubes en position verticale. Il faut éviter toute agitation intempestive pendant le transport, risquant la coagulation et/ou les plaquettes. De plus, les tubes seront conservés bouchés (pour éviter la perte du CO₂) et à température ambiante.

B. Traitement des échantillons

1. Mode de centrifugation

D'une façon générale, il est recommandé de centrifuger les prélèvements bouchés pendant 10 à 15 min à 2000–2500 g. Une double centrifugation (même durée, même vitesse) est toujours préférable pour l'obtention d'un plasma pauvre en plaquettes requis pour la réalisation des principaux tests d'hémostase.

Deux études ont toutefois montré qu'une centrifugation à très grande vitesse

(11.000 g) pendant 2 min permettait également d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes et ne modifiait pas les résultats du TQ, du TCA, du taux de fibrinogène, ni ceux de l'héparinémie, de l'antithrombine ou des D-dimères.

Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une centrifugeuse thermostatée permettant de maintenir une température comprise entre 15° et 20°.

Après centrifugation, la présence d'une hémolyse, d'un plasma ictérique ou

lipémique doit être signalé et il faut s'assurer de son absence de retentissement sur la mesure. Les techniques électromécaniques sont moins sensibles à ces interférences que les méthodes optiques.

2. Température et délai de conservation

Plusieurs études ont été consacrées à cette question. D'une façon générale, il apparaît que les tubes d'hémostase doivent être maintenus à température ambiante en attendant d'être traités (dans un délai de 4 heures maximum). En effet, la conservation au froid peut raccourcir le TQ en raison d'une activation du facteur VII (en particulier chez les femmes sous traitement hormonal). A température ambiante, le TQ est stable pendant 12 heures, que l'échantillon soit

centrifugé ou non. En ce qui concerne le TCA, le tube peut être conservé à température ambiante ou à 4°C, sans modification des résultats mais dans un délai inférieur à 4 heures. Ces deux paramètres sont stables pendant deux semaines en cas de congélation du plasma à -20°C et six mois si le plasma est congelé à -70°C. La méthode de choix est une congélation dans l'azote liquide (congélation rapide).

Dans le cas particulier du suivi d'une héparinothérapie, il est préférable, comme déjà indiqué, de prélever les échantillons sanguins sur des tubes contenant un mélange CTAD. Dans tous les cas les prélèvements doivent être conservés à température ambiante et centrifugés rapidement.

Le GEHT précise que le choix du mélange CTAD s'impose si l'échantillon ne peut être centrifugé dans l'heure suivant le prélèvement.

C. Recommandations particulières

1. Surveillance des traitements anticoagulants

En cas de traitement héparinique, le biologiste doit disposer d'un minimum de renseignements cliniques incluant la nature de l'héparine, la posologie utilisée, la voie d'administration et les horaires précis d'administration et prélèvement.

Il importe de connaître certaines situations cliniques pouvant influencer les résultats. Au cours d'un syndrome inflammatoire, certaines protéines adsorbent une partie de l'héparine ; en cas d'hyperplaquettose, l'excès de facteur 4 plaquettaire (F4P) neutralise l'héparine ; l'hypoprotidémie majore la quantité d'héparine libre et active ; l'insuffisance rénale peut entraîner une accumulation d'HBPM beaucoup plus marquée que pour l'héparine standard dont le catabolisme est différent ; enfin, les déficits en antithrombine entraînent essentiellement une diminution de l'efficacité clinique, tandis que l'activité biologique peut être conservée. En cas de traitement thrombolytique associé, le TCA s'allonge fortement dès que le fibrinogène est inférieur à 0,90 g/l. La mesure d'héparinémie est alors particulièrement utile.

Si l'on utilise tube citraté, la séparation du plasma et des cellules doit être réalisée dans la demi-heure suivant le prélèvement car, au-delà, le F4P libéré des plaquettes neutralise l'héparine in vitro.

L'erreur est d'autant plus importante que l'héparinémie est basse. Elle affecte essentiellement la mesure de l'activité antithrombine et l'allongement du TCA. Si le délai entre le prélèvement et la mesure est difficile à maîtriser ou trop long, il est préférable d'utiliser des tubes CTAD, autorisant un délai d'environ 4 à 6 heures entre le prélèvement et le dosage.

Pour la surveillance des traitements par AVK, il importe de bien connaître les modalités thérapeutiques (posologie, nombre de prises, observance, prise médicamenteuse associée...). Le prélèvement ne requiert pas de précautions particulières. Dans le cas d'un TQ isolé, il ne semble

pas nécessaire de rejeter les deux premiers millilitres du prélèvement (le TQ est peu sensible à l'activation plaquettaire). En revanche, il est sensible au facteur V, labile. Il importe donc de séparer le plasma des cellules dans les deux heures suivant le prélèvement. Le plasma peut ensuite être conservé 4 à 6 heures à 20°C.

Si un traitement thrombolytique est en cours, il est recommandé d'ajouter un inhibiteur de la fibrinolyse à la solution anticoagulante de citrate habituelle.

L'aprotinine, par exemple, peut être ajoutée à la dose de 200 à 500 unités inhibitrices de la kallicréine (UIK)/ml de sang total.

L'aprotinine est commercialisée par Diagnostica Stago, sous forme lyophilisée, dans des flacons contenant environ 20 UIT (unités inhibitrices de la trypsine), sachant qu'une UIT= 1000 UIK.

Lorsque l'Actilyse® est utilisé, on peut effectuer les prélèvements pour étude de l'hémostase sur tube Stabilyte®, bloquant l'action du tPA in vitro.

ANNEXE III : RAPPELS

- A. La physiologie de l'hémostase*
- B. La physiopathologie de la thrombose veineuse*
- C. Origine et mécanisme d'action des héparines*

A. La physiologie de l'hémostase

L'hémostase regroupe l'ensemble des mécanismes qui concourent à l'arrêt du saignement. Plusieurs phases sont habituellement décrites, sont étroitement intriquées in vivo : Hémostase primaire, Coagulation plasmatique et Fibrinolyse. Les 2 premières étapes permettent l'arrêt du saignement par formation d'un réseau fibrineux au niveau de la brèche vasculaire. La fibrinolyse physiologique secondaire assure, après réparation des lésions vasculaires, la restitution ad integrum du vaisseau par la destruction du caillot fibrineux. Une parfaite harmonie entre les systèmes d'activation et d'inhibition de la coagulation concourent au maintien de l'équilibre hémostatique. Un dysfonctionnement de l'un de ces systèmes pourra induire soit une tendance hémorragique (anomalie du système d'activation), soit une tendance thrombotique (anomalie du système d'inhibition) [68,69].

1. Hémostase primaire

Il s'agit de l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation. Le clou plaquettaire, ou thrombus blanc, est le produit final de l'hémostase primaire qui est secondairement consolidé par la mise en œuvre des processus de la coagulation.

Quatre acteurs principaux dominent cette phase : les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Willebrand (VWF). Nous allons les décrire brièvement avant d'aborder les différentes étapes de leurs interactions conduisant au thrombus plaquettaire [68].

1.1 Différents partenaires d l'hémostase primaire : [70]

a. La paroi vasculaire : (Figure 2)

La composition anatomique des vaisseaux repose sur un assemblage de plusieurs couches cellulaires et non cellulaires variant selon la nature et le calibre vasculaire. On retrouve,

de dedans en dehors, la monocouche de cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et la couche externe de tissu conjonctif ou adventice.

- L'endothélium est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux, il est thromborésistant. Il inhibe l'adhésion des plaquettes et sécrète différentes substances anticoagulante (ex la prostacycline : PGI₂).
- Le sous endothélium est composé de nombreux constituants : membrane basale, collagène et microfibrilles.

C'est une surface thrombogène : c'est-à-dire qu'elle entraîne l'activation plaquettaire.

- Les cellules musculaires :

Elles assurent le tonus vasomoteur, par le biais du système nerveux autonome et de médiateurs chimiques vasoactifs synthétisés par la cellule endothéliale comme le NO et l'endothéline.

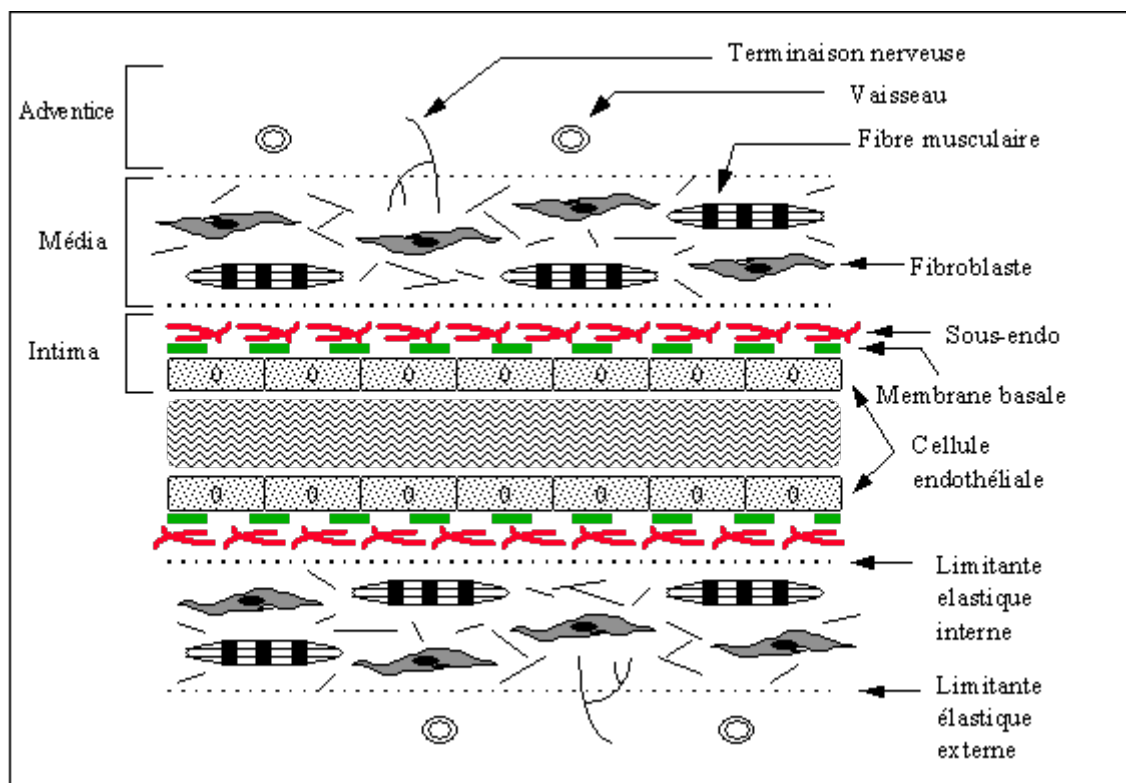


Figure 2 : Structure de la paroi vasculaire [71]

b. Les plaquettes : (Figure 3)

Il s'agit de cellules anucléées de 2 à 3 micromètre de diamètre et d'un volume de 8 à 10 fl, produites dans la moelle osseuse par le biais d'une fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs mégacaryocytaires [68].

Le taux de plaquettes sanguines varie de 150.000 à 400.000/mm³, le tiers du pool plaquettaire périphérique étant séquestré dans la rate ; elles ont une durée de vie de 8 à 10 jours.

Les cellules plaquettaires, ou thrombocytes, présentent une structure très particulière en accord avec leurs fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'autoagrégation:

- Membrane cytoplasmique riche en glycoprotéines fonctionnelles ;
- Système membranaire complexe intracytoplasmique;
- Système microtubulaire et microfibrillaire ;
- Système de granulations intracytoplasmiques.

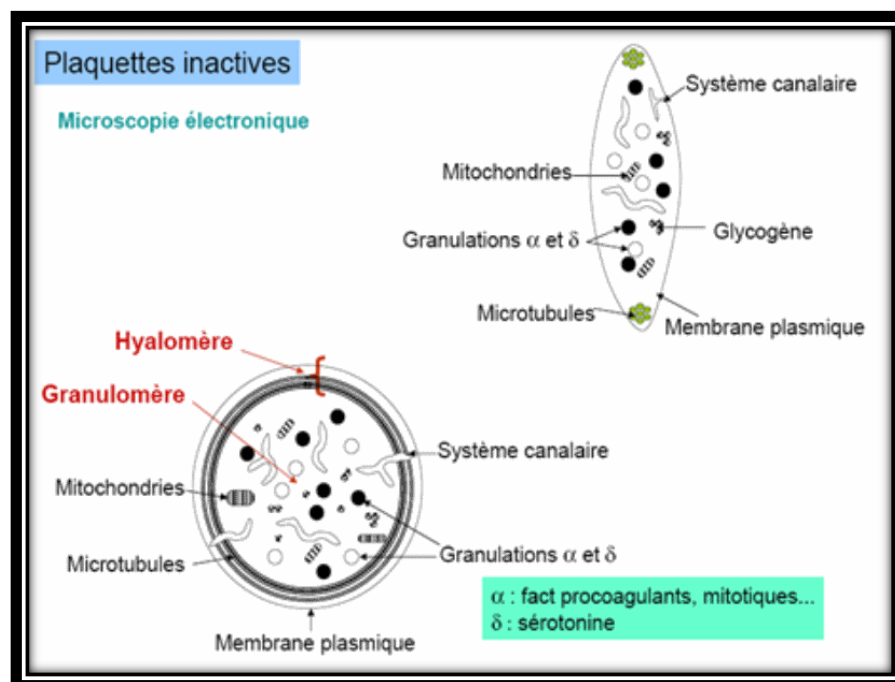


Figure 3 : Morphologie d'une plaquette au microscope électronique [72]

c. *Facteur de willebrand :*

Il s'agit d'une protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Son précurseur est un monomère de 2 050 acides aminés d'un poids moléculaire de 270 KDa (Dalton) qui se polymérise secondairement en VWF de haut poids moléculaire pour être stocké par la cellule endothéliale ,au sein des corps de Weibel–Palade, ou par les plaquettes, au sein des granules α , avant d'être libéré dans la circulation.

Son rôle est double. Il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire gplb/IX . Ce rôle s'exprime essentiellement lors des contraintes hémodynamiques fortes. Le VWF représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant, ou facteur antihémophilique A.

d. *Fibrinogène :*

Il s'agit d'une protéine soluble synthétisée par le foie, substrat final de la coagulation qui est transformé en fibrine insoluble par la thrombine. Le fibrinogène exerce en outre un rôle important au niveau de l'hémostase primaire en assurant les ponts moléculaires interplaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires.

1.2 Différentes étapes de l'hémostase primaire : [73, 74]

L'hémostase primaire met en œuvre une barrière hémostatique d'urgence par la constitution d'un « clou plaquettaire », ou thrombus blanc, venant obstruer la brèche vasculaire. Ses caractéristiques sont la rapidité de sa génération mais aussi sa fragilité, requérant une consolidation secondaire par un réseau protéique de fibrine, produit final des processus enzymatiques de la coagulation plasmatique.

Plusieurs étapes permettent la formation du clou plaquettaire : (Figure 4)

- La réaction vasculaire : Vasoconstriction réflexe permettant un ralentissement du flux sanguin.

- L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium : Les plaquettes vont adhérer au sous endothélium mis à nu grâce au facteur Willebrand qui joue le rôle de colle.
- L'activation et la sécrétion plaquettaire : Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion. Les granules intracytoplasmiques fusionnent avec le système canaliculaire ouvert et y libèrent leur contenu, qui se déverse ainsi dans le plasma environnant. Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA2) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique.
- L'agrégation des plaquettes entre elles aboutissant au clou plaquettaire : L'ADP et les traces de thrombine initialement produites par les premières étapes de la coagulation sont les principaux agonistes de l'agrégation plaquettaire, qui est ensuite amplifiée par d'autres substances telles que la TXA2, l'adrénaline ou la sérotonine. L'agrégation est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs inter plaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la gpIIb/IIIa.

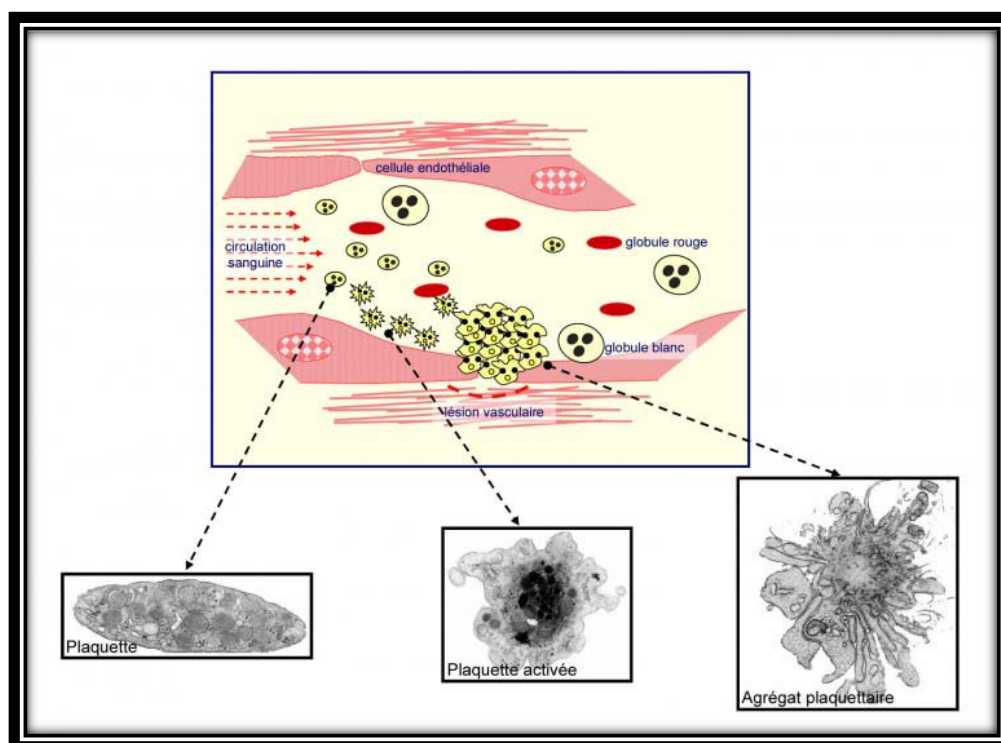


Figure 4 : Schéma montrant l'interaction des plaquettes aux lésions vasculaires [74]

2. Différentes composantes de la coagulation [70, 76]

2.1 Les facteurs de coagulation :

On entend par facteurs de la coagulation des protéines plasmatiques participant au processus de la coagulation et dont on distingue trois groupes différents: les protéines à activité enzymatique, les protéines dénuées d'activité enzymatique mais servant de cofacteurs et les protéines ayant un rôle de substrat (Tableau XXVI).

Elles sont au nombre de 12 et bien qu'elles aient chacune un nom usuel, un numéro en chiffre romain leur a été attribué selon la nomenclature internationale (Tableau XXVI). Le facteur activé est désigné par son numéro suivi du suffixe « a » [68].

Tableau XXVII : Facteurs et protéines de la coagulation[68]

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendant
Facteurs de la coagulation				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	+
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccéléline	Cofacteur	Foie	+
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
		Récepteur VIIa	Multicellulaire	
Facteur tissulaire				
Facteurs inhibiteurs				
Antithrombine		Inhibiteur	Foie	
Protéine c		Zymogène	Foie	+
Protéine S		Cofacteur	Foie	+
Thrombo-moduline		Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

2.2 Les phospholipides activateurs de la coagulation :

Ils constituent une surface moléculaire catalytique permettant le déclenchement de la coagulation par l'activation des facteurs procoagulants. Il faut en effet comprendre que la coagulation est un processus de surface dont le déclenchement, la rapidité d'exécution et la restriction locale sont assurés par ces phospholipides membranaires exposés lors de conditions pathologiques ou réactionnelles. La fixation aux phospholipides membranaires de l'enzyme protéolytique, de son substrat et du cofacteur catalytique accélère grandement leurs interactions. Les phospholipides impliqués dans le déclenchement et le déroulement de la coagulation comprennent la phosphatidylsérine plaquettaire, anciennement dénommée facteur 3 plaquettaire (F3P), et le facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire [68, 69].

3. Déroulement de la coagulation sanguine [77]

La coagulation in vivo se déroule en plusieurs étapes qui sont intriquées avec les différentes phases de l'hémostase primaire.

- In vivo la rupture de la continuité endothéliale avec exposition du facteur tissulaire semble être l'élément primordial responsable de l'initiation de la coagulation (Figure 5).

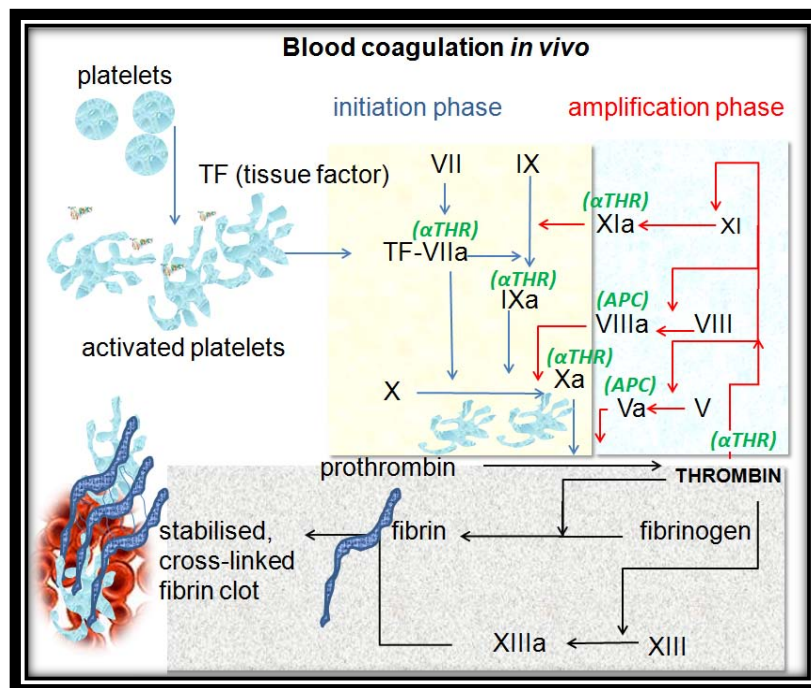


Figure 5 : Coagulation in vivo, rôle centrale de la thrombine [77]

- In vitro la coagulation peut être initiée de 2 façons différentes : (Figure 6)

La voie exogène : exposition du sang au contact du facteur tissulaire (FT)

La voie endogène : exposition du sang au contact d'une surface chargée négativement.

Ces deux voies, par l'activation en chaîne des facteurs de la coagulation, aboutissent à la formation de thrombine, enzyme protéolytique qui va transformer le fibrinogène circulant en fibrine, constituant principal du caillot.

Des connexions existent à plusieurs niveaux entre la voie endogène et la voie exogène, elles sont mises en évidence dans des systèmes utilisant des protéines purifiées.

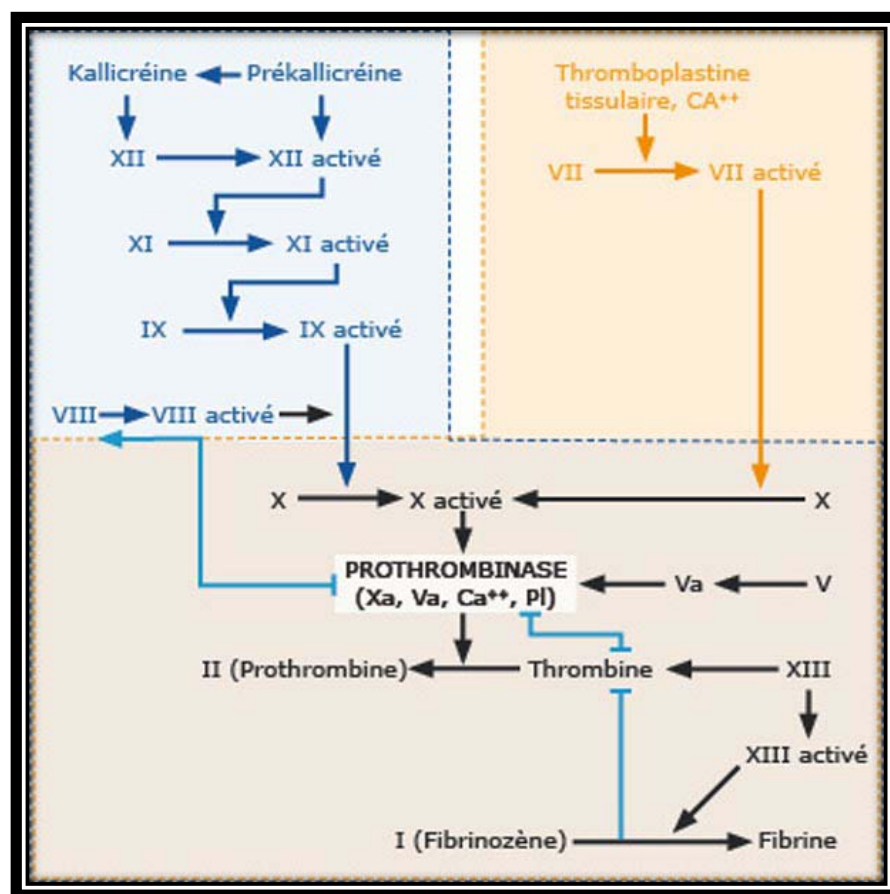


Figure 6 : En bleu, la voie endogène ; En orange, la voie exogène ;
En noir, la voie finale commune ou tronc commun

4. Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs [69,77, 78]

Un système physiologique très complexe de régulation de la coagulation est mis en œuvre, afin de limiter l'extension locale du caillot et d'éviter la diffusion à distance de la fibrinoformation. Celui-ci a été démembré par l'identification de protéines déficitaires chez des sujets présentant une pathologie thrombotique récidivante dans un contexte familial.

On connaît trois systèmes inhibiteurs : le système de l'antithrombine, le système C, protéine S et le TFPI (tissue factor pathway inhibitor).

4.1 L'antithrombine :

Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par le foie mais non dépendante de la vitamine K. Elle neutralise préférentiellement l'activité de la thrombine (IIa) mais aussi celle des autres facteurs de la coagulation à activité enzymatique (VIIa, IXa, Xa), à distance du caillot de fibrine. Associée à son récepteur endothélial, l'héparane sulfate, son activité inhibitrice est considérablement accrue, de l'ordre d'un facteur 1 000.

4.2 Le système Protéine C-Protéine S :

Le système protéine C-protéine S est de découverte plus récente. Il s'agit de deux protéines synthétisées par le foie sous la dépendance de la vitamine K. La protéine C est activée par la thrombine après liaison à la thrombomoduline exprimée par la membrane endothéliale. La protéine C activée (PCa) en présence de protéine S neutralise les cofacteurs Va et VIIIa, ralentissant par là considérablement la vitesse de génération de la thrombine. Les personnes présentant des déficits constitutionnels hétérozygotes en protéine C et protéine S sont à risque accru de thrombose veineuse spontanée ou en présence de facteurs de risque surajoutés. Plus récemment a été décrite une mutation du gène du facteur V, rendant la protéine insensible à l'action inhibitrice de la protéine C activée : il s'agit de la « résistance à la protéine C activée », pourvoyeur de thromboses familiales d'identification récente.

4.3 Le TFPI :

Inhibe l'activation du facteur X par le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire].

Ceci explique que, dans le plasma, circule un peu de facteur VII activé.

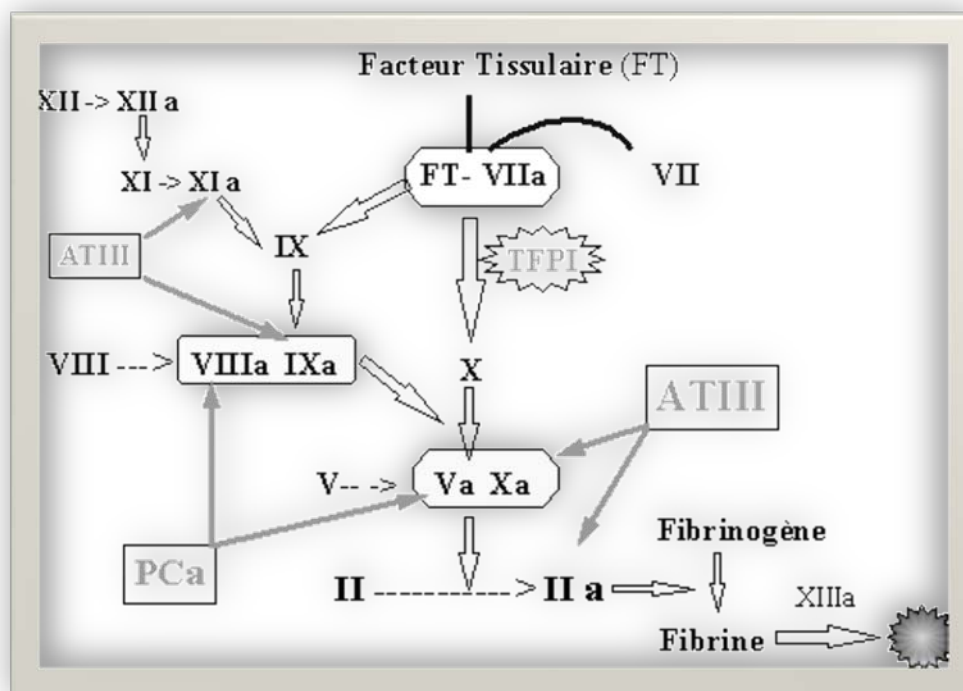


Figure 7 : Les inhibiteurs de la coagulation [77]

5. Fibrinolyse [69, 79]

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine. La fibrinolyse est bâtie selon la même conception que le système de la coagulation comprenant des molécules à activité protéolytique, qui agissent sur un substrat, contrôlées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs permettant une régulation physiologique très précise.

5.1 Les acteurs de la fibrinolyse

➤ Le plasminogène :

L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive d'un précurseur plasmatique inactif, glycoprotéine d'origine hépatique. Elle possède une grande affinité pour la fibrine, et s'y fixe par un récepteur spécifique aux côtés de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques.

➤ **Le système d'activation :**

Les activateurs principaux du plasminogène sont le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) et l'apro-urokinase.

- Le t-PA est une sérine protéase d'origine endothéliale dont l'activité protéolytique sur le plasminogène est déclenchée lors de son adsorption sur la fibrine.
- La pro-urokinase ou activateur urinaire du plasminogène (u-PA), est le second activateur du plasminogène présent dans de nombreux tissus mais dont le rôle physiologique est moins connu que celui de la t-PA.

➤ **Le système d'inhibition :**

Les inhibiteurs de la fibrinolyse comportent des inhibiteurs de la plasmine proprement dits et des inhibiteurs de l'activité du plasminogène.

- L'a-2-antiplasmine est la principale protéine à activité antiplasmine ; il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule hépatique qui neutralise la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine.
- Le PAI de type 1 ou PAI-1 est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI) ; il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule endothéliale qui inhibe le t-PA et l'u-PA par formation d'un complexe covalent.
- Le PAI de type 2 (PAI-2) est un autre inhibiteur synthétisé par le placenta au cours de la grossesse.

5.2 Le déroulement de la fibrinolyse(Figure 8)

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif (proenzyme). Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active. Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA.

Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, il active le plasminogène en plasmine.

De même la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase.

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine). Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ce sont les D-Dimères.

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine : α_2 antiplasmine, α_2 macroglobuline. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

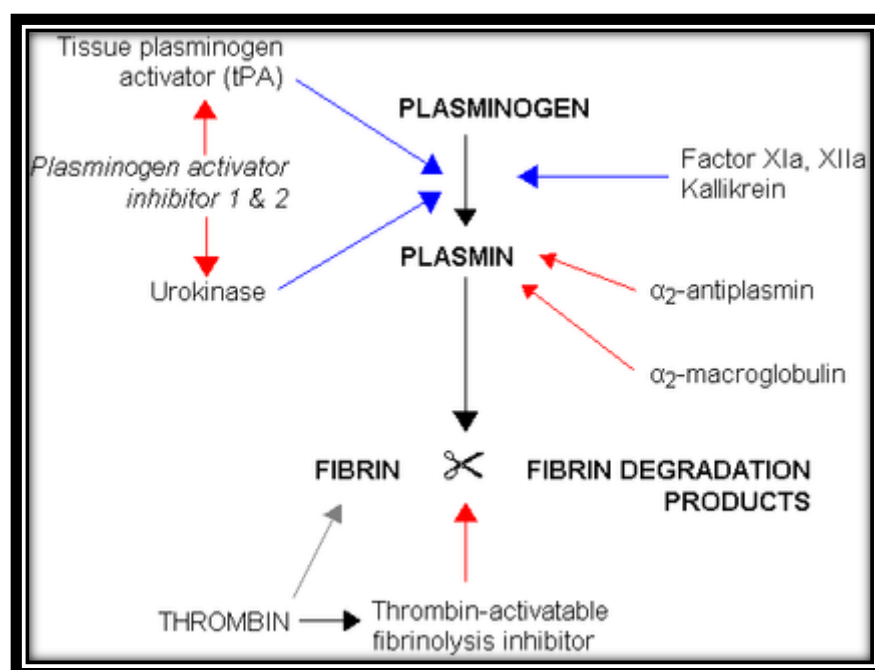


Figure 8 : Le déroulement de la fibrinolyse [78]

B. La physiopathologie de la thrombose veineuse

Selon la description de Virchow, la formation d'un thrombus veineux résulte de l'altération du flux sanguin (stase), de la paroi vasculaire et du sang lui même (hypercoagulabilité) [83].

La contribution exacte de chaque composante à la formation du thrombus dépend également individuellement des facteurs de risque thromboemboliques veineux présents.

On classe désormais les FDR de MTEV en FDR acquis, génétiques ou mixtes (Tableau XXVIII).

La MTEV commence classiquement par les veines distales, peut s'étendre aux veines proximales voire aux artères pulmonaires.

Chez le sujet âgé, en dehors des facteurs de risque de MTEV d'origine génétique ou mixte (hyperhomocystéinémie, thrombophilie...), l'incidence des pathologies acquises majorant le risque thromboembolique veineux (néoplasies, immobilisation prolongée, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique..) est plus élevée.

L'augmentation d'événements thrombotiques avec l'âge, qu'ils soient de topographie artérielle ou veineuse, est multifactorielle [84,85]. Elle fait intervenir des modifications survenant au niveau des vaisseaux mais aussi la modification de facteurs circulants de la coagulation, de la fibrinolyse et des fonctions plaquettaires.

Tableau XXVIII : Les facteurs de risque de la MTEV [100].

Facteurs de risque acquis	Facteurs de risque génétique (Thrombophilie)	Facteurs de risque mixtes
- Age $\geq$ 40 ans - Antécédents de MTEV - Immobilisation (AVC, plâtre), alitement prolongé - Chirurgie - Cancer - Traitements hormonaux (oestrogènes surtout associés au tabac) - Grossesse - Syndromes myélo-prolifératifs – Syndrome des anti-phospholipides - Maladies inflammatoires digestives - Insuffisances veineuses /Varices - Obésité - Compressions veineuses extrinsèques : tumeurs, hématome, syndrome de Cockett (compression de la veine iliaque gauche par l'artère iliaque droite) - Chimiothérapies - Voyages (syndrome de la classe économique) - Thrombo-angéites (maladie de Behçet, Buerger) - Présence de corps étranger (cathéter central) - Syndrome inflammatoire, quelque soit la cause	- Déficits en antithrombine - Déficits en protéines C et S - Facteur V Leyden (résistance Protéine C activée) - Facteur II G 20210A -Dysfibrinogénémies - Groupe sanguin non O	- Hyperhomocystéinémies - Hyperfibrinogénémies - Taux élevés de facteur VIII, de facteur XI, de facteur IX

1. La stase veineuse

Avec l'avancée en âge, les veines subissent des changements, il se produit une diminution du diamètre de la veine fémorale commune (VFC) ainsi qu'une baisse significative de son débit au repos. Cette réduction du flux dans la VFC prédispose aux TVP [86].

La réduction de la mobilité et l'alitement favorisent la dilatation veineuse et la stase sanguin [83].

L'efficacité de la pompe veineuse des muscles du mollet diminue avec l'âge, elle est associée aux maladies dégénératives veineuses accrues ; il en résulte une réduction du retour veineux chez les sujets âgés.

2. Les facteurs de la coagulation et les marqueurs préthrombotiques

Les concentrations plasmatiques des facteurs V et VII augmentent avec l'âge ; de même celle du facteur VIII. Les concentrations plasmatiques élevées de facteur VIII sont associées à un risque accru de thrombose veineuse [87, 88].

L'étude réalisée par Sweeney et Hoerning suggère que la concentration plasmatique de facteur IX augmente avec l'âge mais pas celle du facteur X ni de la prothrombine. La concentration de facteur XIII qui stabilise le caillot de fibrine évolue également avec l'âge : il a été prouvé que sa concentration est corrélée à l'âge dans les deux sexes. L'activité du facteur XIII est significativement corrélée avec les concentrations de fibrinogène [91].

Cette augmentation de synthèse de thrombine est à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité avec augmentation de la synthèse de fibrine intravasculaire et de la fibrinolyse secondaire.

Ainsi les concentrations plasmatiques de fragment 1-2 de la prothrombine (libérés lors de l'activation de la prothrombine par le facteur Xa) s'élèvent avec l'âge. Des concentrations élevées chez des sujets âgés sains suggèrent l'existence d'une augmentation de facteur Xa plasmatique. Les concentrations plasmatiques de fibrino-peptides A et B (traduisant l'activité

thrombine sur le fibrinogène) augmentent également avec l'âge, mais à un degré moindre, évoquant une inhibition plus rapide de la thrombine que du facteur Xa [89].

3. Altération des protéines fibrinolytiques

Le PAP est un marqueur de la génération réactionnelle de plasmine mais aussi de fibrinolyse.

Les concentrations plasmatiques de PAP s'élèvent avec l'âge et sont corrélées avec la génération de thrombine.

Les D-dimères reflètent à la fois l'existence de l'activation de la coagulation mais aussi celle de la fibrinolyse. Des études épidémiologiques ont montré que les concentrations plasmatiques de D-dimères et de PAP sont associées à la survenue d'événements cardiovasculaires chez les sujets âgés [95].

Les concentrations plasmatiques de plasminogène diminuent légèrement avec l'âge chez l'homme mais pas chez la femme [96].

Les concentrations plasmatiques de PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor), inhibiteur majeur de la fibrinolyse, augmentent avec l'âge [97, 98]. Une élévation des taux plasmatiques est liée à un risque athérombotique aigu plus élevé.

Le TAFI (Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor) est un inhibiteur de fibrinolyse; les taux augmentent avec l'âge [99].

Il apparaît que l'élévation des protéines inhibitrices de la coagulation avec l'âge ne compense pas l'élévation des protéines de la coagulation, contribuant à un état préthrombotique [87].

C. Origine et mécanisme d'action des héparines

1. Historique et origine

La découverte de l'héparine est attribuée à Mc Lean en 1916, cependant ce n'est qu'en 1935 que fut extraite l'héparine purifiée par Jorpes à Stockholm.

A l'état natif, l'héparine est un protéoglycane de masse moléculaire voisine de 106 daltons, comprenant un cœur protéique sur lequel sont fixées plusieurs chaînes disaccharidiques dont la masse peut atteindre 100000 daltons. Elle peut être extraite du mucus de plusieurs organes, mais les sources industrielles sont aujourd'hui constituées exclusivement par les intestins de porc. Les procédés d'extraction combinent l'usage d'enzymes et de traitements en milieu basique, auxquels résiste bien le polysaccharide sulfaté. Les différents traitements subis au cours de l'isolement livrent un mélange de chaînes polysaccharidiques partiellement fragmentées, pratiquement exempt de tout autre composant. C'est ce mélange qui constitue ce que l'on appelle «héparine standard».

L'héparine non fractionnée (HNF) est constituée de plusieurs chaînes ayant des poids moléculaires différents (poids moléculaire variant de 3000 à 40000 daltons). Ces chaînes sont composées de séquences uniformes répétées de disaccharides sulfatés. Entre ces unités de disaccharides se trouve le site de liaison avec l'antithrombine constitué d'un pentasaccharide. En 1976, pour tenter d'expliquer l'effet antithrombotique des faibles doses d'héparine, Andersson LO et Coll montrèrent l'influence de la masse moléculaire sur les propriétés anticoagulantes de l'héparine. En fractionnant de l'héparine standard, ils montrèrent que l'activité anti-Xa était indépendante de la masse moléculaire alors que l'activité inhibitrice de la thrombine nécessitait une chaîne contenant au moins 15 unités saccharidiques. Les HBPM, glycoaminoglycanes ayant un poids moléculaire moyen compris entre 4000 à 5000 daltons, sont obtenues par fractionnement ou dépolymérisation de l'héparine par méthode chimique (traitement à l'acide nitreux ou hydrolyse alcaline) ou enzymatique [14, 67].

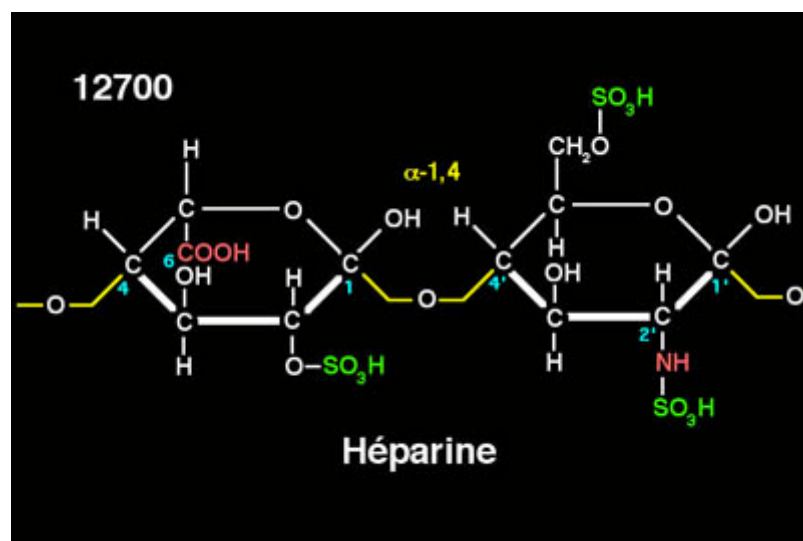


Figure 9 : Structure de l'héparine [100]

2. Mécanisme d'action des héparines sur la cascade de la coagulation (Figure 10)

L'héparine n'a pas d'action directe sur les facteurs de la cascade de la coagulation : elle est en fait un cofacteur de l'AT, un des principaux inhibiteurs plasmatiques naturels de la coagulation.

Grâce à la présence de l'héparine, l'inhibition médiée par l'AT est 1.000 à 10.000 fois supérieure à celle obtenue en présence d'AT seule.

L'AT, en présence d'héparine, inhibe les facteurs Xa et IIa de la cascade de la coagulation par des mécanismes différents. Cependant, ces deux mécanismes ont un point en commun : la liaison de l'AT sur l'héparine au moyen de la séquence pentasaccharide [66].

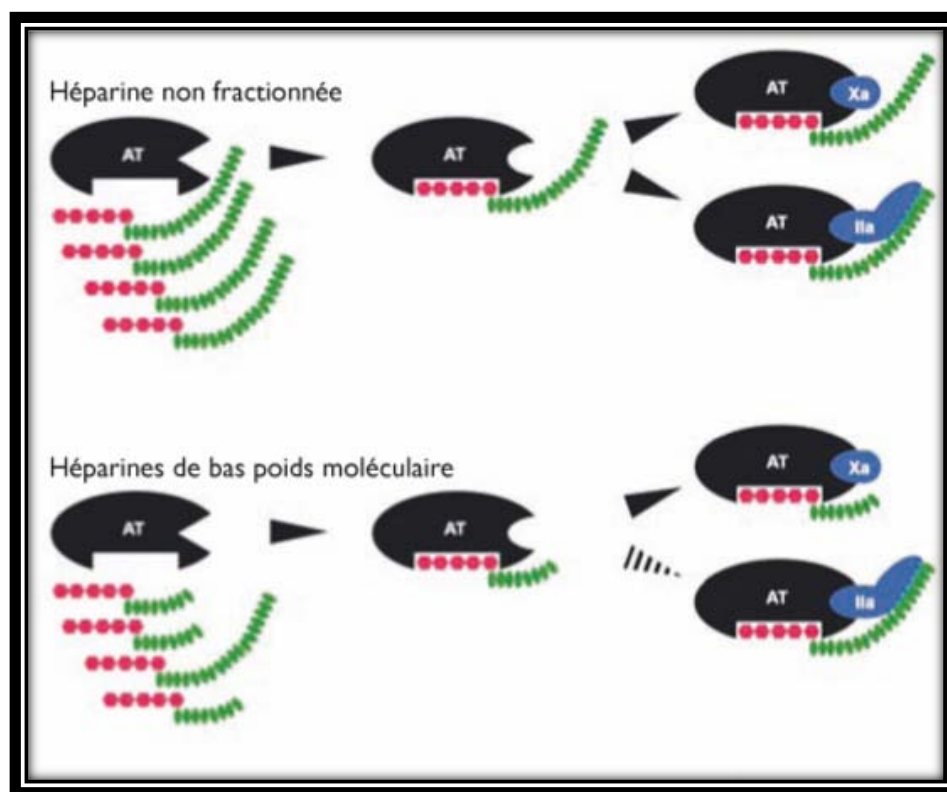


Figure 10 : Mécanisme d'action des héparines[101]

2.1. Inhibition du facteur Xa

Cette fixation permet une modification de la boucle réactive de l'AT. Cette activation allostérique constitue une modification suffisante pour permettre la fixation du facteur Xa sur l'AT. L'AT passe ensuite dans une conformation très stable d'un point de vue énergétique permettant un emprisonnement irréversible du facteur Xa et, en parallèle, une libération de l'héparine qui peut alors de nouveau agir avec une autre molécule d'AT.

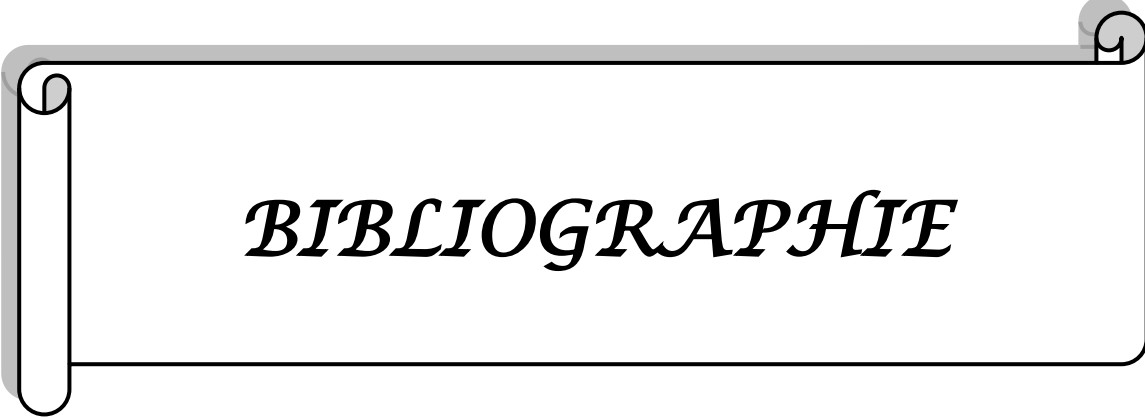
2.2. Inhibition du facteur IIa

La fixation du pentasaccharide sur l'AT n'est pas suffisante pour affecter le taux d'inhibition du facteur IIa. En effet, l'inhibition du facteur IIa se fait selon un mécanisme de pontage dans lequel la chaîne d'héparine constitue un support privilégié pour l'AT et la thrombine qui peuvent ainsi interagir plus facilement l'une avec l'autre. Dans ce cas, seules les

chaines d'héparine de plus de 18 sucres contenant à la fois un domaine T (pour la liaison de la thrombine) et un domaine A (pour la fixation de l'AT) permettent la formation de ce complexe ternaire [AT-thrombine-héparine]. A la différence de l'AT qui se lie très spécifiquement avec l'héparine, la liaison héparine-thrombine, est non spécifique et réalisée avec toute chaîne d'héparine d'une longueur supérieure à 6 saccharides par un mécanisme dépendant des charges. Il y a interaction entre des charges positives portées par la thrombine et les charges négatives du domaine T.

Enfin, un changement de conformation de l'AT permet un emprisonnement irréversible du facteur IIa et une libération de la chaîne d'héparine pouvant de nouveau agir avec une molécule d'AT et de thrombine.

Ainsi, par l'intermédiaire de l'AT, les chaînes actives d'héparines de longueur inférieure à 18 saccharides, permettent uniquement une inhibition du facteur Xa alors que les chaînes actives d'une longueur supérieure à 18 saccharides peuvent inhiber le facteur Xa et le facteur IIa.



BIBLIOGRAPHIE

1. **MM Samama, F Depasse**
Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste
Ann Biol Clin 2009 ; 67 (5) : 525–34
2. **M.Chakour, N.Messaoudi, W.Oudaina, A.Jeaidi, A.Belmakki, M.Naji**
Les traitements anticoagulants : Moyens et surveillance biologique
Repère Médical N°26 Novembre 2008
3. **M. Benjelloun, W. Bono, Z. Souirti, Z. Souirti, H. Akoudad , H. Akoudad, F. Belahsen , F. Belahsen, O. Messouak O. Messouak, M. Khatouf , M. Khatouf, M. Harrandou , M. Harrandou, N. Madani , N. Madani4, N. Kanjae , N. Kanjae**
Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse au CHU Hassan II de Fès Etude de 94 cas
Presse Med 1996;25(36):1777–80
4. **Bernard Boneu, Felipe Guerrero**
Existe-t-il des différences entre les héparines de bas poids moléculaire ?
Sang Thrombose Vaisseaux 2006 ; 18, n° spécial : 6–10
5. **A. Gentric , S. Estivin**
L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé
La Revue de médecine interne 27 (2006) 458–464
6. **Benoît DUFOR**
Etude des facteurs influençant l'activité anti-Xa chez les sujets âgés (> 65 ans) traités par énoxaparine en prévention médicale d'une thrombose veineuse profonde.
Thèse de médecine, Faculté de médecine de Nancy, Le 08 Juin 2006.
7. **A. Armand-Perrouxa, M.-T. Barrellier**
La thrombose veineuse : quoi de neuf ?
Réanimation (2008) 17, 736—744
8. **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al.**
The epidemiology of venous thromboembolism in the community.
Thromb Haemost 2001 ;86:452–63.

9. Joseph Emmerich

Maladie thromboembolique veineuse : traitement et étiologie

Revue Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 11, numéro 5, Mai 1999, page 337-342.

10. C. DEMANGE, I. DI SANDRO, F. COINCE, S. PHILIPPE

Observation des pratiques de prescription des héparines de bas poids moléculaire en médecine Journal de Pharmacie clinique

Volume 18, numéro 2, Juin 1999, page 156-160

11. P. Pottier, B. Planchon, M.A. Pistorius, J.Y. Grolleau

Facteurs de risque et incidence de la maladie thromboembolique veineuse en médecine interne : Une étude descriptive prospective sur 947 patients hospitalisés

Revue de Médecine Interne 2001 ; 22 : 348-59

12. Bénédicte Stengel, Cécile Couchoud, Catherine Helmer, Carole Loos-Ayav, Michèle Kessler.

Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France

La Presse Médicale Référence

Tome 36, n° 12, décembre 2007, cahier 2.

13. Cambou J.P. ; Genes N. ; Vaur L. ; Renault M. ; Etienne S. ; Ferrieres. ; Danchin N.

Epidémiologie de l'infarctus du myocarde en France: Spécificités régionales

Revue d'Archives des maladies du cœur et vaisseaux

1997, vol. 90, n° 11, pp. 1511-1519 (26 ref.)

14. Jean-Baptiste Rey, Vincent Launay-Vacher

Utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) chez le patient insuffisant rénal en milieu hospitalier.

J Pharm Clin 2011 ; 30 (2) : 61-74

15. O. Sy, N. Rolin, M. Monchi

Anticoagulation en épuration extrarénale

Reanimation (2009) 18, 376-384

16. Pierre Gagne, Luc Simon, Florence Le Pape, Luc Bressollette, Dominique Mottier, Grégoire Le Gal pour le groupe Génè-GETBO

Réalisation d'un score clinique de prédiction de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs spécifique à la médecine générale.

Presse Med. 2009; 38: 525-533

17. Sébastien Faure

Héparines non fractionnées

Fiche pharmacothérapeutique pratique

Actualités pharmaceutiques, n° 522, janvier 2013.

18. I.Elalamy

Héparine : structure, propriétés pharmacologiques et activités

EMC, 13-022-D-10

19. Bernard Boneu, Françoise Nguyen, Jean-Pierre Cambus

Difficultés et pièges de la surveillance des traitements par l'héparine

Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ; 15, n° 3 : 131-4

20. Y. Gruel

Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine Physiopathologie, diagnostic et traitement

La revue de médecine interne 25 (2004) 35-45

21. I. Elalamy

Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie

EMC-Médecine 2 (2005) 617-630

22. T. Kortchinsky, B. Vigue, C.M. Samana

Revue générale antagonisation des héparines et des nouveaux anticoagulants

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 32 (2013) 37-49

23. P. Niclot,

Anticoagulants : héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux

Protocole d'utilisation en urgence. Fiche technique n° 2

24. S. Guermazi, R. Znazen

Les résistances aux traitements curatifs par l'héparine non fractionnée

La Revue de médecine interne 30 (2009) 331-334

25. R. Plassat, F. Cognet, C. Ternisien, N. Ménoret, V. Dubus-Bausière, P. Brunel, L. Bontoux, C. Bernat, I. Richard

Thrombopénie induite par l'héparine: présentation d'une observation avec complications thrombotiques graves et revue de la littérature.

Ann Réadaptation Médecine Physique 2002 ; 45 : 216-23

26. Héparine, dérivés hepariniques et antagonistes de la vitamine k. maniment, surveillance biologique, gestion des complications

Mise au point, pour la commission pharmacologie et thérapeutique du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)

Relecture pour la commission pharmacologie et thérapeutique du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)

27. G. Meyer, O. Sanchez

Embolie pulmonaire

EMC-Anesthésie Réanimation 1 (2004) 54-68

28. Sébastien FAURE

Héparines de bas poids moléculaire

Fiche pharmacothérapeutique pratique

Actualités pharmaceutiques • n° 523 • février 2013

29. Philippe Cavalié, Nathalie Grené, Evelyne Falip, Bénédicte Hay, Stéphanie Hueber, Sara Miranda, Aurore Tricotel, Marie-Laure Veyries

Etat des lieux et surveillance

ANSM – Juillet 2012

30. Y. Gruel

Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine Physiopathologie, diagnostic et traitement

La revue de médecine interne 25 (2004) 35-45

31. Jean Amiral, Martine Wolf, Anne-Marie Vissac, Dominique Meyer

Mécanismes moléculaires et cellulaire de thrombopénie induite par l'héparine

Volume 2, numéro 4, Juillet – Août 1996

32. Elalamy I. ; Page Y. ; Viallon A. ; Tardy B. ; Conard J. ; Helft G. ;

Diagnostic et gestion des thrombopénies induites par l'héparine : Aspects biologiques et cliniques.

Revue des maladies respiratoires 1999, vol. 16, n° 5 BIS (174 p.) (92 ref.), pp. 961-974

33. SP.Chin, G.Alvado, P.Lemoine

Thrombopénie induite par une héparine de bas poids moléculaire

Ann Fr Anesth Réanim, 11:587-591; 1992

34. Philippe Nguyen

Le surdosage à l'héparine

Urgence vasculaire Sang Thrombose Vaisseaux 2004 ; Volume 16, n° 5, Mai 2004 : 263-7

35. S.Guermazi, R.Znazen

Les résistances aux traitements curatifs par l'héparine non fractionnée

Revue de médecine interne 30(2009) 331-334

36. Activité anti-Xa

Précis de Biopathologie Analyses Médicales Spécialisée

Biomnis 2012

37. Boutières-Albanèse B

Mesure de l'héparinémie par activité anti-Xa

Encyclo Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.

38. C. Flaujac, C. Guinet, M. M. Samama

Dosage de l'activité anti-Xa des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) du fondaparinux et des nouveaux anticoagulants.

Biotribune magazine, trimestriel aout 2011, Volume38, Issue 1, pp 22-25

39. C. Lioret Linares , J.-F. Bergmann

Chronique d'une mort annoncée : à quand la fin des antivitamines K ?

La Revue de médecine interne 31 (2010) 88-90

40. Ludovic Drouet, Jean-Noël Fiessinger, Bernard Boneu, Hervé Decousus

Mobilisation pour les antivitamines K

Volume 12, numéro 6, Juin - Juillet 2000

41. P. Léger, D. Barcat, C. Boccalon, J. Guilloux, H. Boccalon
Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure
EMC-Cardiologie Angéiologie 1 (2004) 80-96
42. N.Doghmi, R.Cherradi, N.Madani, R.Abouqal, A.A.Zeggwaagh, A.Zekraoui, O. Kerkeb.
L'embolie pulmonaire grave (20 CAS)
Médecine du Maghreb 1998 n°71
43. H. Bounameaux, A.Perrier
Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse
Volume 11, numéro 5, Mai 1999
44. L. Pellegrina
Troubles de l'hémostase dans le myélome multiple
Biologie Médicale Spécialisée, biomnis, Focus, N°36
45. Cohen AT, et al VITAE
Maladie thromboembolique : problème majeur de santé publique
46. Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales
Insuffisance Rénale Chronique Terminale
CIM 10: N 18 Code ANAM : L008
47. P. Pouzol, E. Dechelette, C. Jurkovitz, F. Kuentz, B. Polack
Mouvements thérapeutiques
L'énoxaparine dans la prévention de la thrombose du circuit extracorporel de dialyse des insuffisants rénaux chroniques
La Revue de Médecine interne Mai-Juin 1988
48. La prise en charge du syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST
Repère médical N°2
49. P. Pottier, B. Planchon, M.-A. Pistorius, J.-Y. Grolleau
Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez des malades hospitalisés en médecine interne : une enquête cas-témoins sur 150 patients,
La revue de médecine interne 23 (2002) 910-918

- 50. Gilles Pernod, Christine Biron-Andreani, Pierre Emmanuel Morange, Françoise Boehlen, Joël Constans, Francis Couturaud, Ludovic Drouet, Brigitte Jude, Thomas Le compte, Grégoire Le Gal, Nathalie Trillot, Denis Wahl**

Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques.

Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ; Chapitre I ; 21, n° spécial : 5-11

- 51. L. Pinède**

Durée du traitement anticoagulant oral dans la maladie thromboembolique veineuse

Revue Médecine Interne 2001 ; 22 : 1225-36

- 52. Isabelle Mahé, Claire Bal dit Sollier, Gérard Duru, Hervé Lamarque, Jean-François Bergmann, Ludovic Drouet**

Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire

Presse Med. 2006; 35: 1797-803

- 53. Éric Bénard, Antoine Lafuma, Philippe Ravaud**

Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse

Presse Med 2005; 34: 415-19

- 54. B. Tremey, B. Vigue**

Prise en charge des accidents des anticoagulants

Management of bleeding under anticoagulant therapy

Réanimation (2008) 17, 363-369

- 55. P Debourdeaul, G Meyer, H Sayeg, Z Marjanovici, L Bastit, J Cabane, J Merrer JM Extra, D Fargel**

Traitement anticoagulant classique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients cancéreux. A propos d'une série rétrospective de 71 patients

Revue Médecine Interne 1996;17:207-212

- 56. ADCOCK D.M., KRESSIN D.C., MARLAR R.A.**

Effect of 3,2 % vs 3,8 % sodium citrate concentration on routine coagulation testing.

Am. J Clin Pathol 1997 ; 107(1) : 105-10.

- 57. ADCOCK D.M., KRESSIN D.C., MARLAR R.A.**

The effect of time and temperature variables on routine coagulation tests.

Blood Coag Fibrinol 1998; 9(6): 463-70

58. Depasse F., Samama M.M

Conditions préanalytiques en hémostase.

Spectra bio 1999, 18(103) : 27-31.

59. Guermazi S., Conard J.

Prélèvements en hémostase.

Revue Française des laboratoires 1988 ; 174 : 4550.

60. Hataway W.E., Bonnar J.E.

Hemostasis : general considerations, In : Hemostasis disorders of the pregnant woman and newborn infant.

JE EDS. Elsevier, New York, 1987, 1-38.

61. Ingram G.I.C, Hills M

The prothrombin time test: effect of varying citrate concentration.

Thromb Haemost 1976; 36: 230.

62. Koepke J.A., Rodgers J.L., Ollivier M.J.

Preinstrumental variables in coagulation testing.

AJCP 1975 ; 64 : 591-6

63. Recommandations du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GENT).

Les variations préanalytiques en hémostase.

STV N° spécial, février, 1998.

64. Van Den Besselaar A.M., Meeuwisse-Braun J., Jansen-Gruter R., Bertina R.M.

Monitoring heparin therapy by the activated partial thromboplastin time - The effect on preanalytic conditions.

Thromb Haemost 1987; 57(2): 226-31.

65. Houbouyan L.L

Le contrôle de qualité au laboratoire d'hémostase. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase.

Paris, Elsevier, Collection Option/Bio Diagnostica Stago, 1995 207-21.

66. Pascale molho, Gerard Tobelern.

L'héparine hier et aujourd'hui

Médecine/Sciences ; 85(1) : 74-79.

67. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al.
Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease.
Chest 2001 ; 1 19(Suppl): 176s-93s.
68. Revel T, Doghmi K.
Physiologie de l'hémostase The Normal Haemostatic Process
EMC-Dentisterie 1 (2004) 71-81
69. Nathan N, Julia A.
Troubles de l'hémostase aux urgences
Encyclopédie Médico-chirurgicale [25-080-A-20]
70. Jean-François A, Michele P, Anne-Marie, Pierre G.
Hémostase
Maloine, 1997, Chapitre 5.page : 230-97
71. Varet B, Clauvel J.P, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin M.C, Lévy J.P.
Hématologie et transfusion, connaissances et pratiques,
Masson, Paris, 2008, Chapitre 23 et 24.
72. Samama M, Emile C.
Physiologie de l'hémostase
Cahier de formation biologie médicale N° 20 Septembre 2000, Page : 11-24.
73. Nydegger U.E, Miescher P.A.
Bleeding due to vascular disorders Semin.
Hematol. 1980; 17: 178-19
74. Sébahoun G
Plaquettes, dans l'hématologie clinique et biologique,
Arnette, 1998, pp 167-169.
75. Pierre C, Christian G.
Mécanismes physiopathologiques de l'hémostase et de la coagulation
Etablissement Français du Sang-AlsaceStrasbourg
[http: //www.efs-alsace.fr/](http://www.efs-alsace.fr/)
76. François J
L'hémostase
Les presses de l'université Laval 1995. Edition Maloine P. 319-369.

77. Bezeaud A, Guillin MC.

Physiologie de la coagulation
Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-019-A-20.

78. Esmon CT

Regulation of blood coagulation
Biochim Biophys Acta 2000 ; 1477 : 349-360

79. Gabriel Lévy

Notions de physiologie et d'exploration de l'hémostase,
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 36-657-K-10

80. Horellou MH, Connard J, Samama M

Hémostase : Physiologie et principaux tests d'exploration
AKOS Encyclopédie Pratique de médecine 1-1165.

81. Cornelis Kluft, Jacobus Burggraaf

Introduction to haemostasis from a pharmacodynamic perspective
British Journal of Clinical Pharmacology 2011; 72: 4: 538-546.

82. Oger E.

Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale.
Thromb Haemost 2000;83:657-60.

83. Lakatta EG.

Arteriol and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging
Circulation 2003; 107:490-7.

84. Wilkerson WR, Sane DC.

Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*
2002;28:555-68.

85. Fronck A, Criqui MH, Denenberg J, Langer RD.

Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study.
J Vasc Surg 2001;33: 1050-6.

- 86. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al.**
Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow Monica Survey. 1. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use.
Br J Haematol 1997;97:775-84
- 87. Tracy RP, Bovill EG, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, et al.**
Fibrinogen and Factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from The Cardiovascular Health Study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1269-79.
- 88. Sweeney JD, Hoernig LA.**
Age-dependent effect on the level of factor IX. *Am J Clin Pathol* 1993;99:687-8.
- 89. Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, Vokonas PS, Rosenberg RD.**
Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans.
Normative Aging Study. J Clin Invest 1987; 80: 1527-34
- 90. Ariens RA, Kohler HP, Mansfield MW, Grant PJ.**
Subunit antigen and activity levels of blood coagulation factor XIII in healthy individuals. Relation to sex, age, smoking, and hypertension.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:20 12-6.
- 91. Cadroy Y, Pierrejean D, Fontan B, Sie P, Boneu B.**
Influence of aging on the activity of the hemostatic system: prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimers in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years.
Nouv Rev Fr Hematol 1992;34:43-6.
- 92. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD.**
Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging.
Blood 1995; 85 : 3144-9.
- 93. Pieper CF, Rao KM, Cunie MS, Harris TB, Chen HJ.**
Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000;55: 649-657

94. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, Rodriguez B, Boineau R, Kuller LH, et al.
Relationship of plasmin generation to cardiovascular disease risk factors in elderly men and women.
95. Dolan G, Neal K, Cooper P, Brown P, Preston FE.
Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group.
Br J Haematol 1994; 86 :798-803
96. Mehta J, Mehta P, Lawson D, Saldeen T.
Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations.
J Am Coll Cardiol 1987; 9: 263-8.
97. Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H.
Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly.
Cardiovasc Res 2005; 66 :276-85.
98. Schatteman KA, Goossens FJ, Scharpe SS, Neels HM, Hendriks DF.
Assay of procarboxypeptidase U, a novel determinant of the fibrinolytic cascade, in human plasma.
Clin Chem 1999; 45 : 807-13.
99. Graham Beards
Blood coagulation pathways in vivo
Own work 2012, 5, June
100. A. Raisonnier
Héparine
Structures Biologiques, Partie I, Chapitre 5, les Hétérosides
En ligne [Consulté le 14/03/2015]
Disponible sur internet : <http://www.chups.jussieu.fr/>
101. Yan Beauverd, Martine Louis-Simonet, Françoise Boehlen, Pierre Fontan
Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux
Rev Med Suisse 2011;7:2014-2017

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بإدلاءٍ وسعيٍ في استنقاذها من الهلاكِ و المرضِ و الألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، و أستُرَ عَوْرَتَهُم، و أكتُمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بإدلاءٍ رعايتي الطبية للقريبِ و البعيدِ،
للصالحِ والطالحِ، و الصديقِ و العدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأُعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخا لِكُلِّ زميلٍ في
المِهنةِ الطِبّيةِ

مُتعاونينَ على البرِّ و التقوى.

وأن تكونَ حياتي مِصداقَ إيماني في سِرِّي و علانيتي،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهَ على ما أقولَ شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 35

سنة 2015

مساهمة الهيبارين في الدم في مراقبة
علاج منع تخثر الدم
بصدد 10 حالات ومراجعة الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/03/30

من طرف

الآنسة سكيانة السلامي

المزودة في 1 ماي 1989 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

نشاط المضاد للXa- قيمة تفعيل وقت تجلط الدم الجزئي
هيبارين منخفض الوزن الجزيئي- هيبارين غير المجزأ.

اللجنة

الرئيسة

المشرف

الحكام

السيدة

السيد

السيد

السيد

السيدة

س. شلاخ

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

م. أيت عامر

أستاذ في أمراض الدم

ر. متاج

أستاذ في علم الطفيليات

ل. أرسلان

أستاذة مبرزة في علم الأحياء المجهرية