

UE 90 séance 3 : Hémostase - suivi des traitements anticoagulants

claire.auditeau@universite-paris-saclay.fr

Cas clinique n° 1

Mme D, 62 ans, 50kg, arrive aux urgences avec une douleur thoracique et une dyspnée. Une scintigraphie pulmonaire met en évidence une embolie pulmonaire. La patiente est traitée le jour même (J0) par héparine sodique à la seringue électrique à la dose de 25 000 UI/24h

- 1- Quels examens biologiques doivent être pratiqués avant traitement?
- 2- Est-il nécessaire de faire un suivi biologique d'un traitement par héparine non fractionnée? Si oui, précisez quelles analyses doivent être réalisées
- 3- 4 heures après la pose de la seringue, le bilan d'hémostase est le suivant :
TCA=45s (témoin 35s); anti-Xa=0,15 UI/mL. Comment interprétez-vous ces résultats? Que préconisez-vous?
- 4- Deux jours plus tard (J2) le traitement est équilibré avec une dose de 30 000 UI/24h (TCA=75s/témoin=35s; anti-Xa=0,6 UI/mL). Est-il possible d'administrer l'héparine non fractionnée par voie sous-cutanée? A quelle heure doit être effectué le prélèvement en vue du contrôle biologique? Avec quels tests? A quel rythme?

Cas clinique n° 1 (suite)

- 5- Afin d'éviter de devoir faire des injections, un traitement par AVK est envisagé. Est-ce qu'il est possible d'arrêter le traitement par héparine et de démarrer un traitement par AVK immédiatement? Justifier votre réponse.
- 6- Expliquez les modalités d'un relai héparine-AVK. Quelle analyse est nécessaire pour le suivi d'un traitement par AVK?
- 7- A J3, l'INR est à 2,1, et à J5 à 2,4 (Coumadine® 4mg/jour, Calciparine 35 000 UI 24h), que préconisez-vous pour la poursuite du traitement?
- 8- Un mois plus tard, alors que la semaine précédente le traitement était équilibré avec 4mg de Coumadine® par jour (INR=2,5), un INR de 5,5 est retrouvé par le biologiste. L'interrogatoire révèle qu'un traitement par amoxicilline + aide clavulanique (Augmentin®) a été instauré récemment. Qu'en pensez-vous?

Cas clinique n° 2

Mlle W, 20 ans, 50 kg, est admise aux urgences à l'hôpital pour une jambe rouge et douloureuse. Un échodoppler confirme l'existence d'une thrombose veineuse profonde. A l'interrogatoire, elle dit prendre un contraceptif oestro-progestatif depuis 2 mois.

- 1- Quel bilan pré-thérapeutique faut-il réaliser?**
 - 2- Un traitement par HBPM à dose curative est débuté.
Citer les HBPM que vous connaissez et leur mode d'administration. Indiquer leur mécanisme d'action et caractéristiques pharmacocinétiques.**
 - 3- Quelles sont les modalités de la surveillance biologique du traitement héparinique chez cette patiente?**
 - 4- Citez des situations pour lesquelles un suivi de l'activité anti-Xa est nécessaire**
 - 5- Le TCA peut-il être utiliser pour suivre un traitement par HBPM?**
 - 6- Quelles sont les modalités du relais par HBPM-AVK?**
-

Cas clinique n° 3

M. V, 76 ans, ancien fumeur, diabétique, est traité notamment par Kardegic® (acétylsalicylate de lysine) et Previscan® (fluindione) pour une fibrillation auriculaire depuis plusieurs années. Son capital veineux s'étant considérablement dégradé ces derniers mois, son cardiologue décide de lui prescrire du rivaroxaban (Xarelto®).

- 1- Quel est le mécanisme d'action du rivaroxaban ainsi que son mode d'élimination ?**
 - 2- Quel est le délai d'action du rivaroxaban? Est-il nécessaire de faire un relai comme pour les AVK?**
 - 3 – Quelles sont les principales propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban (absorption, demi-vie d'élimination, métabolisation, voie d'élimination)?**
 - 4- A votre avis, pourquoi le médecin a préféré modifier le traitement de M.V. pour du rivaroxaban?**
-

Cas clinique n° 3 (suite)

5- M. V se plaint au bout de trois mois de traitement d'épistaxis nocturnes abondants. Son médecin traitant prescrit les examens biologiques suivants. Commentez-les.

GR=4,3 T/L

Ferritine=15 µg/L

Hb=85 g/L

CRP < 5 mg/L

Hte=30,9%

VGM=72 fL

Créatinine=200 µmol/L

CCMH=27,5 %

Urée=20 mmol/L

Plq=215 G/L

Rétic=40 G/L

6- Quelle hypothèse émettez-vous quant à l'étiologie de l'hémorragie?

7- Est-ce qu'il est possible de mesurer la concentration circulante du rivaroxaban au laboratoire? Est-ce que ce test doit être réalisé dans le cadre du suivi du traitement?

8- Existe-il sur le marché un antidote du rivaroxaban? Citez les moyens thérapeutiques qui peuvent être utilisés en cas de surdosage?

Cas clinique n° 4

Un patient de 60 ans, hypertendu, est traité au long cours par warfarine pour une fibrillation atriale. Suite à une infection broncho-pulmonaire, le patient est traité par clarithromycine 2 g/j et un antitussif. Après 7 jours de traitement, il présente une stomatite mycosique l'amenant à prendre du miconazole (Daktarin® 2 % gel buccal). Deux jours plus tard, le patient est hospitalisé en urgence : il présente une hémorragie cérébrale. L'INR est à 12 (vérifié à 13). L'examen clinique ne retrouve pas d'autre localisation hémorragique.

- 1- A quelles classes thérapeutiques appartiennent les médicaments prescrits au patient ?**
 - 2- Quelle doit être la prise en charge thérapeutique de ce patient à son admission au service d'urgence ? Expliquer succinctement les mécanismes d'action du (des) médicament(s) utilisé(s) pour cette prise en charge. Quels sont les aspects réglementaires liés à l'utilisation du (des) médicament(s) prescrit(s) ?**
 - 3- Quelle est l'origine probable du surdosage en AVK chez ce patient ?**
 - 4- Citer 3 éléments que doit connaître un patient pour gérer son traitement par warfarine.**
-

Cas clinique n° 5

Un patient âgé de 37 ans, 75 kg, est hospitalisé en réanimation à la suite d'un polytraumatisme. Il développe une thrombose veineuse profonde du membre inférieur pour laquelle il est traité par HNF à la seringue, afin de pouvoir arrêter le traitement rapidement en cas de nécessité de reprise chirurgicale. Son hémogramme à l'entrée est montre un nombre de plaquettes à 160 G/L.

Questions :

- 1- Quelle surveillance biologique est préconisée chez ce patient? Détaillez les modalités
 - 2- Au 8^{ème} jour de traitement, il présente une thrombopénie à 75 G/L. Qu'en pensez-vous?
Que conseillez-vous?
 - 3- Quel(s) examen(s) peuvent vous conforter dans le diagnostic?
 - 4- Décrire le mécanisme des TIH.
 - 5- Quel traitement préconisez-vous?
-

Cas clinique n° 6

Un homme de 35 ans est traité par antibiothérapie depuis une semaine pour une infection pulmonaire sans amélioration clinique alors que le traitement est bien suivi. Son médecin traitant lui prescrit un bilan biologique qui montre :

GB= 1,3 G/L

PNN=0,1 G/L

Ly=1 G/L

Mo=0,2 G/L

GR=4,3 T/L

Hb=140 g/L

Pq=358 G/L

Cas clinique n° 6

- 1- Commentez la NFS**
 - 2- Que risque le patient? Que fait son médecin traitant à la vue de ces résultats?**
 - 3- L'interrogatoire du patient révèle qu'il a été mis sous carbamazépine (Tegretol®) depuis 15 jours pour des crises d'épilepsie. Qu'envisagez-vous?**
 - 4- Quel examen complémentaire doit être réalisé pour confirmer le diagnostic?**
 - 5- Quelle mesure thérapeutique faut-il prendre rapidement? A partir de quand pourra t-on s'attendre à une remontée des polynucléaires ?**
 - 6- Quel stratégie thérapeutique peut être envisagée si la récupération des polynucléaires est trop lente?**
-

1- Parmi les dérivés suivants, lequel (lesquels) a (ont) une activité anti-IIa?

A- l'héparine calcique

B- la tinzaparine (Innohep®)

C- le fondaparinux (Arixtra®)

D- la dabigatran (Pradaxa®)

E- le rivaroxaban (Xarelto®)

2- Parmi les facteurs ou inhibiteurs de la coagulation suivants, quels sont ceux qui sont vitamine K dépendants ?

- A. Le facteur VII
- B. La prothrombine
- C. La protéine S
- D. Le facteur V
- E. Le fibrinogène

3- Chez un patient sous HNF, une TIH de type 2 doit être suspectée devant:

- A. une diminution du nombre de plaquette de 40% par rapport à la numération initiale 10j après un 1^{er} traitement à l'héparine
- B. une diminution du nombre de plaquettes de 10% par rapport à la numération initiale 3j après un 1^{er} traitement à l' héparine
- C. la survenue de thromboses veineuses ou artérielles
- D. la survenue d'un syndrome hémorragique
- E. l' apparition d'un œdème de Quincke et d' une éruption cutanée

4- Parmi les propositions suivantes concernant les anti-vitamine K, quelles sont celles qui sont exactes :

- A. Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale
- B. Leur action est immédiate
- C. L'administration de concentrés de complexe prothrombinique est utilisée en cas d'hémorragie grave
- D. Leur marge thérapeutique est étroite
- E. Ils passent la barrière placentaire

5- Parmi les propositions suivantes concernant la coagulation quelles sont celles qui s'appliquent à toutes les protéines vitamine K dépendantes?

- A. Elles sont synthétisées par le foie
- B. Ce sont des précurseurs des sérine-protéases
- C. Elles ont un effet pro-coagulant
- D. Elles se lient via des ions calcium à des surfaces anioniques
- E. Elles sont le produit de gènes portés par des autosomes

6- Parmi les propositions suivantes concernant les antivitamines K, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les antivitamines K agissent par inhibition de la vitamine K oxydo-réductase
- B. Les antivitamines K sont principalement métabolisés par le cytochrome P450 2C9
- C. Les antifongiques azolés diminuent la métabolisation des antivitamine K et peuvent donc provoquer une inefficacité du traitement anticoagulant avec un risque de thrombose
- D. La rifampicine diminue la métabolisation des antivitamine K et peut donc provoquer une inefficacité du traitement anticoagulant avec un risque de saignement
- E. Les antibiotiques peuvent entrainer un déséquilibre du traitement en dégradant la flore digestive qui produit la vitamine K

7- Parmi les affirmations suivantes concernant le traitement curatif par héparines non fractionnées, lesquelles sont exactes :

- A. Le temps de Quick est allongé
- B. Le temps de céphaline avec activateur est allongé
- C. Il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite
- D. Les héparines non fractionnées sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale
- E. Une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire

8- Concernant les anticoagulants oraux directs :

- A. Ces médicaments ont une large marge thérapeutique
- B. Le rivaroxaban et l'apixaban ciblent le facteur Xa, alors que le dabigatran cible de facteur IIa
- C. Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère
- D. On peut surveiller leur efficacité avec l'INR
- E. Les anticoagulants oraux directs peuvent être donnés pendant la grossesse

9- Quelles sont les propositions vraies parmi les suivantes

- A. Le dabigatran est dialysable, contrairement à l'apixaban et au rivarroxaban
- B. Un traitement par HBPM nécessite obligatoirement une surveillance plaquettaire
- C. Un traitement par HBPM nécessite obligatoirement une surveillance de l'activité anti-Xa
- D. Les HNF sont associées à un risque plus élevé de TIH

10- Le fondaparinux

- A. Est éliminé par voie rénale
- B. Est un inhibiteur direct du facteur Xa
- C. Est un inhibiteur direct du facteur IIa
- D. Le fondaparinux est associé à un risque plus élevé de TIH

11- Parmi les propositions suivantes, lesquelles peuvent être responsables de neutropénie/agranulocytose centrale?

- A- envahissement médullaire
- B- mécanisme toxique médicamenteux
- C- mécanisme immunoallergique médicamenteux
- D- séquestration splénique
- E- excès de margination