



# Anticoagulants et abords vasculaires

Dr. Isabelle LANDRU, Néphrologue, C.H. LISIEUX

## - INTRODUCTION

Les insuffisants rénaux traités par dialyse extra-corporelle oscillent entre deux périls : le saignement et la thrombose. En effet, ces méthodes d'épuration permettent de corriger les anomalies de l'hémostase liées à l'urémie mais peuvent entraîner des complications soit hémorragiques, soit thrombotiques.

## B- RAPPEL SUR LES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE DANS L'URÉMIE

### 1 L'hémostase

- Hémostase primaire :
  - . temps vasculaire : vasoconstriction
  - . temps plaquettaire : adhésion, agrégation plaquettaire, formation du thrombus blanc.
- Coagulation:
  - . temps plasmatique : formation de prothrombinase (thrombine qui + fibrinogène = caillot fibrineux).

### 2 Altération de l'hémostase primaire

- Allongement du temps de saignement
- Fragilité capillaire, augmentation de la prostacycline du vaisseau, altération de la paroi vasculaire.
- Thrombopathie (altération fréquente de la consommation de prothrombine, voire de l'agrégation plaquettaire).

Ces troubles sont améliorés par la dialyse.

### 3 Pas de modification des facteurs de coagulation

### 4 Hémostase et hémodialyse

Il existe des interactions entre plaquettes et membrane de dialyse : dépôt de plaquettes et fibrine sur les membranes d'où la constatation d'une thrombopénie transitoire avec activation plaquettaire. Cela est consécutif à un phénomène d'activation complémentaire et la biocompatibilité des membranes joue un rôle important.

Par ailleurs, on a noté, à l'époque des shunts artério-veineux, une diminution des plaquettes dont la durée de vie est raccourcie.

Nous verrons de plus que le recours régulier à l'héparine peut entraîner des thrombopénies.

## C - ANTICOAGULATION PENDANT LA SÉANCE DE DIALYSE

### 1 Héparines

L'héparinisation systématique du sang du patient au début et en cours de C.E.C permet d'éviter une coagulation du circuit pendant la séance.

#### HNF = Héparine Non-Fractionnée

C'est l'agent anticoagulant le plus anciennement utilisé. Elle est administrée en amont du circuit, à la dose habituelle de 1mg/Kg de poids pour une séance de 4 heures de dialyse, dose à adapter en fonction du terrain.

Son absorption au niveau de la membrane dépend du type de celle-ci et contribue sans doute à l'efficacité antithrombotique.

Les risques sont bien entendu ceux des complications hémorragiques mais aussi de thrombopénies héparino-induites, d'apparition d'une ostéoporose, d'éventuelles nécroses cutanées, d'une inhibition de la production l'aldostérone.

#### \*Thrombopénies

Un abaissement modéré des plaquettes ( $>100,10^3/l$ ) est fréquent, apparaît dans les deux jours et persiste sans aggravation lors du traitement.

Par contre, on peut constater des thrombopénies graves avec thromboses artérielles ou veineuses multiples (apparition dès le 5ème jour, maximum au 11<sup>e</sup>-13<sup>e</sup> jour, pas après le 21<sup>e</sup> jour).

Le mécanisme est discuté : apparition dans le plasma d'une substance (souvent IgG) agglutinant les plaquettes d'où activation plaquettaire à l'origine de thrombi. Ces thrombi riches en plaquettes (thrombus blanc) seraient facilités par l'activation des plaquettes par l'héparine et peut-être une lésion préthrombotique antérieure (athérome, stase...).

Toutes les héparines, toutes les posologies peuvent les induire.

#### HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

L'activité anticoagulante reposant sur l'activité antithrombine de l'héparine décroît avec le poids moléculaire de la fraction d'héparine utilisée, alors que son effet anti-Xa, responsable de son activité anti-thrombotique augmente. Cela justifie l'utilisation des HBPM chez les patients présentant un risque hémorragique.

De nombreuses études ont été faites afin de savoir si les HBPM devaient remplacer en dialyse chronique, les HNF :

- Etude de la posologie : dose unique ou injection-horaire!...
- Etude de la qualité de restitution : similaire.

mais :

- Impact financier à ne pas négliger

et un avantage certain : il n'y a pas d'élévation des taux plasmatiques de triglycérides : en effet, il est bien établi que l'héparine contribue à l'hydrolyse des TG par libération de lipoprotéines lipase et de lipase hépatique. Les HBPM active-raient moins la lipase, joueraient donc un rôle positif sur la prévention de l'athérosclérose.

L'indication élective des HBPM reste la dialyse à risque hémorragique et l'IRA.

## 2 Citrate de sodium

Le calcium agit comme coenzyme des principaux facteurs de coagulation. Sa chélation par le citrate aboutit donc à une anticoagulation de très bonne qualité, limitée à la C.E.C. puisque le calcium du sang veineux systémique (et du bain) contre-balance rapidement l'effet du citrate.

Il est possible d'utiliser au long cours cette thérapeutique chez des patients à risque chronique de saignement.

L'infusion de citrate est de 48 mmles/h en moyenne avec adaptation au TCA mesuré dans la ligne artérielle (environ 200').

## D - PRÉVENTION DE LA THROMBOSE DE L'ABORD VASCULAIRE

La thrombose des abords vasculaires reste une des principales sources de morbidité des patients hémodialysés.

Celle-ci peut être prévenue par l'utilisation de traitement ayant un effet anticoagulant ou de prévention vis-à-vis du développement de l'hyperplasie intimale de l'abord, en particulier au niveau des anastomoses.

Bien entendu avant de prescrire une telle thérapeutique, on s'assurera de l'absence de sténose de l'abord, facteur de stase et par conséquent de thrombose.

Dans ce but, les antiagrégants plaquettaires ont été préconisés mais leur efficacité est inconstante et la tolérance variable.

### Utilisation des antiagrégants plaquettaires

Celle-ci répond à 2 objectifs : lutter contre les thromboses itératives mais aussi contre les microthrombi de la C.E.C.

Les interactions plaquettes-membrane de dialyse, l'effet possiblement aggravant de l'héparine sur celles-ci ont stimulé les recherches visant à développer l'utilisation de médicament antiagrégant plaquettaire afin de réduire les doses d'héparine nécessaires en cours de dialyse et ce avec des résultats variables.

### 1 Ticlopidine

Ce médicament a l'AMM, dans l'indication "Prévention et correction des troubles plaquettaires induits par les C.E.C".

Elle entraîne, proportionnellement à la dose une diminution de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire et allonge le temps de saignement. Il n'a pas été prouvé de bénéfice en terme de réduction de l'hyperplasie intimale.

L'effet apparaît dans les 48 heures, est maximum à 5/8 jours; l'action est prolongée de façon variable et nécessite un arrêt au moins d'une semaine avant une intervention programmée (risque hémorragique post-opératoire).

La surveillance de la NF est nécessaire en raison de la possibilité d'agranulocytose.

### 2 Aspirine

Elle entraîne, à faible dose, un allongement du temps de saignement, avec une diminution de l'agrégation plaquettaire (inhibition de la cyclooxygénase et donc de la production de thromboxane).

La demi-vie est identique chez l'insuffisant rénal. On note une forte fixation aux protéines plasmatiques.

En hémodialyse, elle réduit l'activation des plaquettes, les dépôts de plaquettes et la formation de microthrombi à la surface des membranes de dialyse et peut-être utilisée parfois lorsque l'héparine a induit une thrombopénie.

Il y a un risque d'ulcération gastrique mais aussi de fuites digestives même chez les sujets indemnes de lésion digestive (environ 210 ml/j), fuites qui n'existent pas aux faibles doses.

### 3 Dipyridamole

Seul, il n'aurait pas d'effet,

Son action antiagrégante a toujours été décrite en association avec l'Aspirine.

### 4 Flurbiprofene (CEBUTID 50 ng) IBUPROFEN

Il a une action antiagrégante plaquettaire, réversible en 24 heures (inhibition de la cyclo-oxygénase).

Sur des modèles animaux, il est plus efficace que l'aspirine contre l'agrégation plaquettaire, en particulier au niveau de l'anastomose veineuse.

Son utilisation est limitée par ses effets latéraux dans l'insuffisance rénale.

### 5 Pentoxifylline (TORENTAL)

Les médicaments de cette classe (comme THEOPHYLLINE) ont un effet anti-plaquettaire par l'inhibition d'une phosphodiéstérase du 5'AMPC ainsi que relaxant de la fibre musculaire lisse des vaisseaux, cela en dehors de l'effet sur la déformabilité des GR.

Cette action sur la phosphodiéstérase est surtout intéressante en association avec l'Aspirine

Les études réalisées avec ce produit pose le problème de l'efficacité à des doses élevées (3 x 400 mg/jour).

### 6 Prostacycline (PG12) et Analogues

L'agrégation et l'adhésion plaquettaires sont réduites par l'accroissement des taux intracytosoliques plaquettaires d'AMP cyclique ; la dégranulation plaquettaire initiateur de l'activation de l'hémostase est ainsi réduite. De plus elle exerce un puissant effet vasodilatateur en relaxant les fibres musculaires lisses.

En hémodialyse, elle est souvent utilisée en association avec l'héparine (à petite dose; à 5 ng/kg/mn) et diminue l'activation liée à l'interaction plaquettes/membrane et réduit le risque de microthrombi.

Elle peut être aussi utilisée seule et n'induit pas comme l'héparine d'augmentation des lipides en fin de dialyse d'où peut-être un bénéfice en cas de d'athérosclérose, dyslipidémie.

### Autre médicaments

- . Héparine
- . Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : le rôle potentiel de cette classe serait sur la prévention du développement de l'hyperplasie intinale.
- . Inhibiteurs calciques : ils jouent un rôle dans la prévention de l'hyperplasie intinale.
- . Huiles de poisson (acide Eicasopentaenoïque) : l'EPA est un inhibiteur de la Cyclo-oxygénase et réduit l'agrégation plaquettaire en hémodialyse ainsi que l'hyperplasie intinale des greffes vasculaires chez l'animal.

### Les Antivitamines K

Ils sont bien souvent prescrits pour un autre motif que les thromboses itératives d'abord vasculaire mais peuvent l'être secondairement, s'il y a un échec des antiagrégants, ou encore lorsque l'héparinisation est contre-indiquée.

Les AVK inhibent l'action de la vitamine K au niveau de l'hépatocyte et provoquent une diminution de l'activité biologique des facteurs II, VII, IX et X d'où une hypocoagulabilité.

L'absorption digestive est complète en 24 heures ; la fixation se fait sur l'albumine et seule la fraction libre a un effet sur la coagulation. L'effet anticoagulant n'est pas corrélé à la dose utilisée et le traitement doit être ajusté de façon individuelle.

On souhaite en général obtenir un INR entre 2,5 et 4,5 pour un taux de prothrombine entre 25 et 35 %.

### . Effets secondaires :

- Troubles digestifs,
- Erythème pourpre des pieds et des orteils
- Hépatites
- Accidents hémorragiques (6 à 10 %) des malades traités.
- Interactions médicamenteuses nombreuses mais les plus importantes sont avec l'Aspirine, Phénybutazone, Clofibrate, Barbituriques, Anabolisants stéroïdiens.

} Allergie

### . Prescription

Le mode en a varié, on préconise plutôt actuellement selon la demi-vie du produit, des prises journalières multiples sans variation de la dose d'un jour à l'autre.

ACTION	PRODUITS	1/2 VIE	DELAI ACTION	DUREE ACTION
Rapide et brève	TROMEXANE*	2,5	24/48 H	48 H
Intermédiaire	SINTROM*	8,7	36/72 H	48 H
	PREVISCAN*	31	48/72 H	36/72 H
Retardée et prolongée	COUMADINE*	35/45	36/72 H	96/120 H

En hémodialyse, un protocole d'étude va être lancé en Normandie afin de confirmer s'il est possible de réaliser une grande série qu'il est possible d'effectuer des dialyses sans Héparine et sans rinçage chez des patients bien anticoagulés par AVK.