

Spécial : « ANTICOAGULANTS »

Cher Adhérent, Cher Donateur, Cher Correspondant,

Le plus grand nombre des malades des vaisseaux du Foie est actuellement sous anticoagulants et ce pour un traitement au long cours.

Lors de notre dernière Assemblée Générale, l'AMVF avait demandé aux professionnels concernés de nous parler de la coagulation et des traitements existants. Les malades présents ont pu trouver de nombreuses réponses à leurs questions.

Dans ce numéro spécial, nous avons voulu rendre plus clair ce qu'est la coagulation et permettre aux malades de comprendre leur traitement anticoagulant ainsi que les avancées médicales à venir sur ce sujet.

Vous trouverez dans ce numéro :

- Les explications du Dr Marie-Hélène DENNINGER, Hématologue à l'Hôpital Beaujon, qui revient sur les phénomènes de la coagulation, les particularités des malades atteints de maladie des vaisseaux du foie, les différents traitements anticoagulants existants et le rôle de la clinique des anticoagulants.
- Le témoignage de Marilène.

D'autre part, l'AMVF suit actuellement 2 projets de recherche....

- Une étude sur la thrombose porte « THROMBOCIR » en partenariat avec l'AFEF. Les résultats de cette étude seront présentés prochainement aux membres du Conseil d'administration par le Docteur B. Condat.
- Une étude prospective, randomisée, multicentrique des effets de l'administration de Dabigatran (Pradaxa) ou d'un placebo au cours de la thrombose portale après six mois de traitement, en l'absence de thrombophilie à haut risque de récurrence.

Un point étape sera fait lors de la prochaine assemblée générale des adhérents de l'AMVF, par le Pr Valla, le Docteur Plessier et les deux représentants mandatés par l'association pour suivre ces programmes de recherche.

Bien cordialement à vous tous,

L'équipe AMVF

Association des Malades des Vaisseaux du Foie

Hôpital BEAUJON - Service d'Hépatologie - 100 avenue du Général Leclerc - 92118 CLICHY Cedex.

Dés octobre Nouveau Site : www.amvf.asso.fr Email : amvf@laposte.net Tel : 0953 627 208 & 06 22 25 22 16

La coagulation : un mécanisme complexe

Explication de la coagulation par Marie-Hélène DENNINGER

Le foie joue un rôle essentiel dans la **régulation de l'hémostase**. Par son activité de synthèse des protéines de l'hémostase et sa capacité d'épuration des enzymes fibrinolytiques et des facteurs de coagulation activés, il protège l'organisme contre les complications hémorragiques mais aussi contre l'activation intravasculaire intempestive de la coagulation. Dans l'insuffisance hépatique, les anomalies acquises de l'hémostase sont donc fréquentes. En l'absence de contexte particulier, ces anomalies sont les mêmes, quelle que soit la maladie, et seule leur intensité varie en fonction du degré d'insuffisance hépatique. On observe une diminution du taux des protéines de la coagulation associée ou non à une diminution du nombre des plaquettes, à des anomalies des fonctions plaquettaires, et à une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante.

En l'absence de maladie du foie préexistante, certaines manifestations thrombotiques peuvent être responsables d'insuffisance hépatique par obstruction des vaisseaux du foie: c'est le cas des **thromboses de la veine porte (TP)** ou des veines hépatiques (TVH, **Budd-Chiari**), et des **obstructions sinusoidales**. Dans ce contexte, la recherche systématique de facteurs de risque thrombotiques constitutionnels et acquis est recommandée : **déficit symptomatique en antithrombine**, inhibiteur de la coagulation, **syndrome des antiphospholipides** (risque majeur), **déficits hétérozygotes en protéine C (PC)** ou **protéine S (PS)**, inhibiteurs de la coagulation, **présence du facteur V Leiden ou mutation G 20210 A** du gène du F II à l'état homozygote, ou existence d'anomalies combinées (risque élevé), présence du facteur V Leiden ou de la mutation G 20210 A du gène du F II à l'état hétérozygote (risque modéré).

Ces anomalies favorisent les thromboses en augmentant l'activité de la thrombine, principale enzyme de la coagulation qui transforme le fibrinogène en fibrine, support du caillot sanguin.

L'insuffisance hépatique augmente le risque hémorragique, mais ne protège pas contre l'apparition ou l'extension de manifestations thromboemboliques s'il existe un facteur de risque.

Le traitement anticoagulant limite l'activation de la coagulation, empêchant l'extension de la thrombose, qui sera progressivement détruite au moins en partie par le système fibrinolytique. Le bénéfice du traitement anticoagulant a été évalué et démontré dans le contexte des TP et des TVH. La difficulté est de mettre en œuvre ce traitement lorsqu'il existe un risque hémorragique associé à une notable insuffisance hépatique secondaire à la manifestation thrombotique.

Les anticoagulants classiques ne sont pas sans inconvénients. Les **héparines**, qui agissent en augmentant l'activité de l'antithrombine (AT) du patient, ont une fenêtre thérapeutique étroite, elles subissent des variations pharmacodynamiques et leur activité est modifiée par les protéines plasmatiques. Elles sont sans effet sur les enzymes procoagulantes liées au caillot, et peuvent être responsables de complications hémorragiques ou immunologiques, comme la rare, mais imprévisible et redoutable thrombopénie immunoallergique à l'héparine (TIH). Les **héparines de bas poids moléculaire** (HBPM) ont une biodisponibilité très supérieure à celle de l'héparine non fractionnée (HNF) tout en étant aussi efficaces. **Antithrombotiques**, non anticoagulantes, leur action sur les plaquettes est moindre que celle de l'HNF. Leur administration se fait par voie sous-cutanée et leur surveillance est facile. Le Danaparotide (Orgaran) est un héparinoïde utilisé en cas de TIH. Quel que soit le type d'héparine utilisé la surveillance des plaquettes est vitale. Les héparines, administrées par voie parentérale et dont l'action est immédiate, sont utilisées en première intention du traitement anticoagulant. Elles sont relayées dès que possible par les **antagonistes de la vitamine K** (AVK), administrés par voie orale et dont l'action est retardée.

Les AVK (Sintrom, Préviscan, Coumadine...) ont également une fenêtre thérapeutique étroite. Il existe une grande variabilité inter individuelle de réponse au traitement, de nombreuses interférences alimentaires et médicamenteuses, leur utilisation est délicate et le risque hémorragique non négligeable. La surveillance des traitements par AVK est assurée par la mesure du Temps de Quick (TQ), exprimé en INR (International Normalized Ratio). Le TQ, appelé souvent improprement « taux de prothombine » est un temps de coagulation qui explore trois des quatre facteurs vitamine K dépendants dont l'activité est diminuée par les AVK (Fig 1), les facteurs II, VII et X. L'expression en INR, à la différence de l'expression en %, permet une « standardisation » des résultats d'un laboratoire à l'autre. L'INR est le rapport TP patient / TP témoin que l'on obtiendrait si tous les laboratoires utilisaient le même réactif. L'INR n'est cependant interprétable que si le taux du facteur V, non diminué par les AVK, est ≥ 50 % de la normale. Chez les patients dont le taux de facteur V n'atteint pas 50 %, l'effet du traitement AVK est apprécié par le dosage spécifique des facteurs II et VII.

Des « **Cliniques des anticoagulants** » ont été mises en place dans certains centres, et en particulier dans le Service d'Hématologie biologique de l'Hôpital Beaujon. Elles sont destinées à adapter le traitement anticoagulant par AVK en « temps réel ». Le principe est simple : le patient fait réaliser l'INR de surveillance dans le laboratoire de son choix, et le laboratoire faxe le résultat de l'INR à la clinique des anticoagulants le jour même de sa réalisation. A réception du Fax, un spécialiste de l'hémostase enregistre le résultat dans le dossier informatisé du patient et lui téléphone pour lui indiquer les modifications éventuelles de posologie des AVK, et la date du prochain contrôle d'INR. L'avantage d'un tel système est de maintenir au mieux le patient dans la zone thérapeutique du traitement. Le logiciel utilisé étudie en effet la pente d'évolution de l'INR pour chaque patient. Chaque fois, un courrier assorti d'un calendrier de prise du traitement, est simultanément adressé au patient, à son hépatologue, et à son médecin traitant s'il le souhaite. En outre ce système permet de maintenir en contact le patient et le spécialiste de l'hémostase, qui reste toujours disponible en cas de difficulté. Ce service est gracieux et ne coûte bien entendu rien au laboratoire qui faxe le résultat. Il suffit au patient d'être inscrit, c'est-à-dire d'avoir un contact avec l'un des spécialistes de l'hémostase qui lui donne les explications utiles, et l'enregistre en notant ses coordonnées et les divers paramètres nécessaires. Ce spécialiste donne au patient le N° de Fax auquel le laboratoire devra adresser les résultats d'INR le jour même de leur réalisation. Ce système n'est pas adapté si le taux de facteur V du patient est < 50%.

De nouvelles classes de médicaments anticoagulants ont été mises au point :

Les médicaments Anti Xa qui inhibent la génération de thrombine, agissent soit indirectement par l'intermédiaire de l'AT comme les héparines, soit directement en bloquant le site actif du facteur Xa. Le Fondaparinux (Arixtra) est un antiXa indirect, c'est un pentasaccharide synthétique qui représente la plus petite structure capable de se lier à l'AT. Il n'a pas d'action sur les plaquettes, et ne provoque donc pas de TIH. Il est administré en une injection sous-cutanée par jour.

Le Rivaroxaban (Xarelto) est un produit de synthèse, inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa libre et lié au caillot de fibrine. C'est le premier inhibiteur du facteur Xa actif par voie orale en une seule prise quotidienne. Il n'a pas d'interaction avec l'alimentation, peu d'interactions médicamenteuses, il n'y a pas d'adaptation posologique et il ne nécessite aucune surveillance biologique. Il n'est actuellement

autorisé qu'en orthopédie pour la prévention des thromboses veineuses après prothèses de hanche ou de genou.

Les médicaments inhibiteurs directs de la thrombine, comme le Dabigatran (Pradaxa) Inhibiteur synthétique direct et spécifique de la thrombine libre et liée au caillot de fibrine. Il n'a pas d'interaction avec l'alimentation et peu d'interactions médicamenteuses. Il n'est actuellement autorisé qu'en orthopédie pour la prévention des thromboses veineuses après prothèses de hanche ou de genou, et en cardiologie dans le contexte de la fibrillation auriculaire.

Des schémas pour comprendre

La coagulation du sang est déclenchée par la mise en contact du sang et du facteur tissulaire (FT) présent sur le sous-endothélium au niveau de la lésion vasculaire. Le complexe FT/facteur VIIa active le facteur X en facteur Xa en présence d'ions calcium. Sur la surface phospholipidique des plaquettes agrégées, le facteur Xa transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) en présence d'un cofacteur, le facteur Va, et d'ions calcium. La thrombine transforme ensuite le fibrinogène soluble en fibrine qui consolide l'agrégat plaquettaire et constitue le support structural du caillot. Le complexe FT/facteur VIIa est également capable d'activer le facteur IX en facteur IXa. Le facteur IXa, en présence d'un cofacteur, le facteur VIIIa, et d'ions calcium active aussi le facteur X, renforçant ainsi la production de facteur Xa. L'activation du facteur XII par contact avec le sous-endothélium entraîne l'activation du facteur XI en facteur XIa. Le facteur XIa active le facteur IX par une voie secondaire qui assure la persistance de la production de facteur Xa.

La Vie sous Anticoagulants

Témoignage de Marilène

Le début du traitement : Il y a maintenant 8 ans, les médecins me diagnostiquaient un syndrome de Budd Chiari. Dès lors, j'ai reçu un traitement anticoagulant. Les 6 premiers mois, il s'agissait d'héparine de bas poids moléculaire (Inohep) dont l'avantage est de ne pas nécessiter d'autre contrôle que celui des plaquettes et sans besoin d'adapter les doses. Mais les inconvénients sont de subir une injection sous cutanée quotidienne et l'apparition d'hématomes aux points d'injection. Lorsque la maladie a été contrôlée, un anti vitamine K (Previscan) a pris le relai. Cette forme était plus simple d'utilisation car je prenais un comprimé en même temps que les autres médicaments. Le traitement par anticoagulant est pour moi quelque chose qui peut être facile à vivre au quotidien à condition de bien en connaître la manipulation et les risques.

La gestion au quotidien : Je me suis habituée à prendre les anticoagulants le plus possible à heure fixe et surtout à ne pas les oublier. En cas d'oubli de plusieurs heures, je préfère attendre la prise suivante et contrôler mon INR. En général cette manipulation évite de trop déséquilibrer le traitement.

Le contrôle et l'adaptation des doses : Au début j'effectuais une prise de sang (INR) par semaine, maintenant j'en fais une dans le mois. Par contre je n'hésite pas à le contrôler de façon rapprochée si j'ai des saignements ou des hématomes plus importants que d'habitude. Je le contrôle également systématiquement si je dois faire une activité particulière (randonnée, vélo...). Ainsi je peux équilibrer mes doses en fonction de l'INR de référence. Il faut savoir que les AVK agissent pendant 72 heures donc quand on doit augmenter ou diminuer les doses, les contrôles sont à faire 3 jours après la modification et les poursuivre tant que l'équilibre n'est pas atteint. L'adaptation des doses peut prendre plus d'une semaine, et je n'hésite pas à me faire aider par le médecin.

La vie sous anticoagulant : J'ai appris à vivre avec des petits saignements de nez, parfois des saignements de gencives lors des brossages, de légers hématomes par ci par là. Mais en 8 années, j'ai surtout appris à faire le lien entre ces effets et un éventuel surdosage ou sous dosage. Aujourd'hui ces effets ne me gênent plus car j'arrive à savoir à quel stade il faut que je fasse un contrôle d'INR. Ainsi je ne m'inquiète pas trop souvent et je ne cours pas au laboratoire à tout bout de champ. De plus, j'informe toujours mon entourage et les professionnels de santé (dentiste, gynécologue...) de ces saignements fréquents. Je ne me lance jamais dans une activité sportive ou de loisir sans en connaître les risques et sans avoir un INR récent. Dans tous les cas, si j'ai une question ou un doute, je me tourne vers mon médecin, qui est réellement un interlocuteur privilégié.

Aujourd'hui, j'ai 35 ans, une fille de 9 ans, je travaille comme cadre infirmier, j'ai repris le sport et je m'occupe de l'association. Mes traitements sont totalement compatibles avec ma vie quotidienne.

FR Accueil

Accueil

Qui sommes-nous ?

Nos objectifs

Nos actions

Nos maladies, en savoir plus

La recherche médicale

Des conseils pour mieux vivre avec nos maladies

Nous sommes à votre écoute

Contacts

Nos partenaires

Forum

Aidez-nous, faites un don

L'équipe de l'AMVF

vous souhaite la bienvenue



ACTUALITES :

Vie de l'association

- Dates des permanences de l'AMVF
- Le bulletin AMVF n°3 à télécharger
- Les dates de la soirée AMVF du 3 juin 2010
- L'AMVF participe aux Journées d'Infectiologie de l'AMV... du 2010
- Assemblée générale 2010



Soirée AMVF du 3 juin 2010

Les objectifs de l'AMVF

- Améliorer la connaissance de ces maladies rares auprès des publics concernés : médecins, malades, élus et pouvoirs publics, grand public, ...
- Faire le lien entre les malades pour les sortir de leur isolement, les informer et les soutenir,
- Favoriser la recherche médicale et soutenir les actions du Centre de Référence de ces maladies,
- S'occuper de la prise en charge financière des spécificités des maladies des vaisseaux du foie,
- Rendre les biens entre les patients et les professionnels du corps médical pour une meilleure prise en charge globale.

Vos témoignages

LA RECHERCHE :

Actu

- Protocole d'essai sur les nouveaux anticoagulants et la thrombose veineuse
- Etude THROMBOCIR de l'AFEE



Dr D. VALLA et Dr B. CONDAT

Nos maladies rares

- Abruyisme artériel hépatique
- Bile, intra hépatique non lithotique
- Carcinome hépatique
- Cholangiocarcinome intra hépatique
- Cholangiocarcinome extra hépatique
- Dilatation cholangio hépatique
- Fibrose hépatocentrique
- Fistule artério-veineuse
- Fistule artério-veineuse hépatique
- Hypertension portale hépatocentrique
- Hypertension portale hépatocentrique
- Hypertension portale non cirrhotique
- Maladie veineuse intra hépatique
- Maladie veineuse extra hépatique
- Maladie veineuse extra hépatique
- Maladie veineuse extra hépatique
- Shunt porto cave congenital
- Syndrome d'obstruction cholangio hépatique
- Syndrome de Budd-Chiari

Le nouveau site internet de l'AMVF sera lancé en octobre, avec une nouvelle adresse : www.amvf.asso.fr

Cette année encore la soirée de l'AMVF était placée sous le signe de la fête... une soirée colorée et festive mettant à l'honneur les danses du monde !!



Danielle, membre de l'AMVF, a dédié son livre «La Seigneur Attitude»

