

Anticoagulants

Première partie

Les héparines

12 cas pratiques vous permettront d'identifier les effets iatrogènes dûs aux héparines, potentiellement graves, avec au premier plan les accidents hémorragiques. Aidez-vous des rappels de pharmacologie et de la grille d'aide à la délivrance des HBPM pour sécuriser votre délivrance.

Par Vivien Veyrat, professeur associé (Paris XI), Nicolas et Sophie Mimoun, pharmaciens, avec la collaboration de Jean-Paul Andreux, professeur d'hématologie à Paris-XI.

ERREURS DE POSOLOGIE 2	CONTRE-INDICATIONS 9
<ul style="list-style-type: none">• Cas 1 : Une seule injection de Lovenox par jour pour une « phlébite »• Cas 2 : Une prescription de Fraxiparine à dose curative injustifiée• Cas 3 : Erreur de dose d'Innohep	<ul style="list-style-type: none">• Cas 1 : HBPM et insuffisance rénale• Cas 2 : Une jeune femme sous traitement hormonal• Cas 3 : Lésion susceptible de saigner
EFFETS INDÉSIRABLES 4	PROFIL PARTICULIER 11
<ul style="list-style-type: none">• Cas 1 : Décès dû à une thrombopénie induite par l'héparine• Cas 2 : Une nécrose cutanée au point d'injection• Cas 3 : Attention au saignement de nez !	<ul style="list-style-type: none">• Cas 1 : HBPM et grossesse
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 7	À RETENIR 12
<ul style="list-style-type: none">• Cas 1 : Héparine et automédication• Cas 2 : Lovenox et Apranax	PHARMACOLOGIE pages centrales I à IV
	<ul style="list-style-type: none">• L'action anticoagulante des héparines• Grille d'aide à la délivrance des HBPM

Erreurs de posologie

1

Une seule injection de Lovenox par jour pour une « phlébite »

Le mari de madame R., 37 ans, 61 kg, se présente à l'officine en début d'après-midi avec une ordonnance émanant d'un médecin d'un centre de santé : Lovenox 0,6 ml, 1 injection par jour pendant 1 semaine. Monsieur R. explique que sa femme a consulté ce généraliste car elle souffrait d'une « crampe persistante au mollet ». L'examen clinique a décelé des symptômes évocateurs d'une thrombose veineuse profonde (TVP), ce que le patient appelle « phlébite », et l'écho-Doppler réalisé en urgence a confirmé la présence d'un caillot de petite taille dans une veine. Le médecin a injecté à madame R. une dose de Lovenox au cabinet et a rédigé une ordonnance en demandant à la revoir dans une semaine. Elle doit se reposer pendant 24 heures. Cette ordonnance, au regard des propos de monsieur R., interpelle le pharmacien.

Analyse de l'ordonnance

• Rythme anormal des injections

L'héparine est prescrite ici à visée curative (madame R. souffre d'une thrombose veineuse profonde) et le nombre d'injections quotidiennes est anormal : le schéma à une injection par jour avec l'énoxaparine correspond à une indication préventive des thromboses vei-

neuses et non curative. La dose par injection est correcte (100 UI/kg/injection soit 6 000 UI /0,6 ml par injection), mais pas le rythme d'administration qui aurait dû être de 2 injections par jour à 12 heures d'intervalle.

Il faut donc appeler le médecin pour lui faire confirmer le rythme d'injection, en profiter pour lui demander si un relais oral par un traitement par antivitamine K (AVK) est bien prévu et lui proposer la prescription de bas de contention.

• Conséquences cliniques potentielles

Un sous-dosage en héparine de bas poids moléculaire (HBPM) lors du traitement curatif d'une thrombose veineuse profonde conduit à une hypocoagulabilité insuffisante. Cela peut entraîner une inefficacité de l'héparinothérapie et permettre une extension du caillot sanguin dans la veine, voire le détachement d'une partie du thrombus (embolie), et être à l'origine d'une embolie pulmonaire potentiellement mortelle.

Conduite à tenir

Le médecin est contacté. N'étant pas habitué à prescrire d'héparine, il admet sans réserve avoir confondu le schéma posologique de Lovenox avec Innohep et Fraxodi qui s'administrent en une injection par jour en traitement curatif, car deux fois plus dosés. Après avoir remercié le pharmacien pour sa vigilance, le médecin confirme la nécessité de pratiquer une deuxième injection de Lovenox 0,6 ml le soir même et procède immédiatement à l'envoi d'une nouvelle prescription en bonne et due forme.

Il précise que la future consultation permettra de mettre en place un traitement par AVK pendant au moins 3 mois, et confirme l'intérêt du port de bas de contention de classe II, dont il va également envoyer l'ordonnance. □

Grille d'aide à la délivrance des HBPM

La délivrance d'une héparine ou d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en toute sécurité nécessite de suivre un protocole précis.

Une grille d'aide à la délivrance vous est proposée en page III et IV de la partie Pharmacologie (pages centrales). En la remplissant systématiquement à chaque délivrance, vous vous assurez de respecter les indications, la posologie et les contre-indications. Cette grille comprend 5 parties.

Au recto :

- renseignements concernant le patient,
- renseignement concernant le traitement,
- renseignements complémentaires.

Au verso :

- posologies des HBPM suivant l'indication
- formule de Cockcroft (but : recherche d'insuffisance rénale).

Vous trouverez une version pdf de cette grille que vous pourrez imprimer ou remplir en ligne directement, accompagnée d'explications sur son utilisation sur www.moniteurpharmacies.com, onglet « Documentation » > documents de référence. (accès réservé aux abonnés)

La grille d'aide à la délivrance des HBPM est un formulaire structuré en plusieurs sections. Elle commence par un titre 'GRILLE D'AIDE À LA DELIVRANCE DES HBPM' et un espace pour le nom du patient. Les sections principales sont : 'ANAMNÈSE' (avec sous-sections 'Détails', 'Détails', 'Détails'), 'INDICATIONS' (avec sous-sections 'Indication', 'Indication', 'Indication'), 'POSOLOGIE' (avec sous-sections 'Posologie', 'Posologie', 'Posologie'), 'CONTRE-INDICATIONS' (avec sous-sections 'Contre-indications', 'Contre-indications', 'Contre-indications'), et 'REMARQUES' (avec sous-sections 'Remarques', 'Remarques', 'Remarques').

Les posologies des HBPM varient en fonction de leur indication. Il est indispensable de questionner le patient pour connaître le contexte de prescription qui est soit curatif (thrombose veineuse profonde, souvent appelée « phlébite » par le patient), soit préventif (chirurgie des membres inférieurs, du petit bassin...).

A savoir

2 Une prescription de Fraxiparine à dose curative injustifiée

Laurent A., 26 ans, 61 kg, sort avec une botte plâtrée du service des urgences de l'hôpital après s'être fait une entorse grave de la cheville au cours d'un match de football. Un rendez-vous est prévu chez le traumatologue dans 15 jours. En attendant, l'interne des urgences a instauré un **traitement anticoagulant préventif** :

Fraxiparine 0,6 ml, 1 injection tous les jours à heure fixe (faire pratiquer une numération plaquettaire 2 fois par semaine, à faxer au 01 49 99 99 99).

Analyse de l'ordonnance

• Dosage de Fraxiparine trop élevé

La délivrance de Fraxiparine 0,6 ml n'est pas très habituelle et met en alerte le pharmacien. Après consultation rapide des banques de données informatisées au comptoir, il s'avère que la dose de Fraxiparine est anormalement élevée : pour un poids de 60 kg on préconise une dose de 0,3 à 0,4 ml au maximum de Fraxiparine en traitement préventif. Si le traitement avait été curatif, les 0,6 ml auraient été justifiés, mais deux fois par jour.

Ici, le traitement est bien préventif : il s'agit d'éviter le risque de thrombose veineuse que l'immobilisation par botte plâtrée pourrait favoriser.

• Conséquences cliniques potentielles

Bien que l'on soit toujours dans la marge thérapeutique de Fraxipa-

rine, la dose proposée ne correspond pas à l'indication.

Pourquoi prendre un risque supplémentaire d'hémorragie sans bénéfice supplémentaire ? D'autant que la prescription d'une anticoagulothérapie pour une botte plâtrée chez un sujet jeune n'est pas systématique, mais peut être décidée au cas par cas.

Conduite à tenir

Le contact téléphonique avec l'interne de l'hôpital se révélant infructueux, le pharmacien réussit à parler à un médecin du service des urgences.

Attention !

En traitement curatif d'une thrombose veineuse profonde, la posologie est beaucoup plus importante que lors d'un traitement prescrit dans un cadre préventif. Le risque hémorragique étant proportionnel à la dose d'HBPM, il ne doit être pris que lorsque le bénéfice le justifie.

Les anticoagulants souvent impliqués dans l'iatrogénie

■ En 2004, l'« Etude nationale sur les événements graves liés aux soins » (ENEIS) ⁽¹⁾ a notamment mis en évidence que 3 à 5 % de l'ensemble des admissions en médecine et en chirurgie étaient causés par des événements indésirables graves liés aux soins, les 2/3 faisant suite à une prise en charge en médecine de ville.

■ 39 % des effets indésirables graves ayant motivé une hospitalisation étaient associés à des médicaments et la moitié d'entre eux étaient évitables.

■ Les anticoagulants (héparines et antivitamines K) ont été les médicaments les plus impliqués : un tiers des effets indésirables graves des soins médicamenteux les concerne.

⁽¹⁾ ENEIS a porté sur 71 établissements de santé, 8 754 patients et 35 234 journées d'hospitalisation.

Pour lui aussi la dose prescrite est erronée, et, après vérification dans le dossier du patient, il prend la responsabilité de diminuer la dose de Fraxiparine à 0,3 ml une fois par jour. □

3 Erreur de dose d'Innohep

M. P., 56 ans, 85 kg, sous Sintrom pour une TVP récente, doit subir une coloscopie le 4 Mars. Son gastro-entérologue décide de repasser provisoirement à l'héparine et établit la prescription suivante :

- Innohep 0,85 ml : 1 injection par jour à commencer le 1er mars au matin, à arrêter au plus tôt le 7 mars au matin si l'INR est satisfaisant.
- Arrêter le Sintrom le 1er mars,

reprendre à la même posologie le 5 mars au matin, à adapter selon INR.
– Colopeg : 2 sachets la veille et 2 sachets tôt le matin de l'examen.
– Régime sans résidus, contrôle INR la veille du rendez-vous.

Analyse de l'ordonnance

• Mauvais calcul de la posologie

Dans son stock, le pharmacien ne dispose pas de cette référence d'Innohep. En revanche, il a conservé une réglette fournie par le laboratoire et qui permet de vérifier la dose d'Innohep en fonction du poids dans les indications curatives. Un simple coup d'œil sur la réglette permet de s'apercevoir que la dose recommandée pour un traitement curatif chez un patient de 85 kg est de 15 000 UI, soit 0,75 ml d'Innohep par injection, à raison d'une injection quotidienne (voir grille de délivrance page IV). Cette information est vérifiée également dans le Vidal. Le médecin n'aurait-il pas confondu la posologie de l'Innohep avec celle d'autres HBPM qui s'injectent à raison de 0,1 ml/10 kg (Lovenox par exemple) mais deux fois par jour ?

Avant d'appeler le médecin, une analyse complète de l'ordonnance est réalisée pour s'assurer qu'il n'existe pas d'autres anomalies et

que le suivi biologique plaquettaire est bien prévu. L'INR la veille du rendez-vous est important car il permet de s'assurer de la disparition de l'effet anticoagulant de l'AVK.

• Conséquences cliniques potentielles

Cette confusion de posologie conduit à un surdosage de près de 15 %, dû à l'existence de plusieurs méthodes de calcul des doses pour les HBPM (en unités internationales par kg de poids corporel ou en volume de solution par kg). Dans ces conditions, une augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant n'est pas exclue, favorisée par la réalisation d'un examen invasif (coloscopie +/- biopsie) qui peut être lui aussi à l'origine de complications hémorragiques.

Conduite à tenir

Il n'y a pas d'urgence puisque l'examen est programmé pour la semaine suivante.

Le prescripteur, joint par téléphone le lendemain, explique avoir suivi les recommandations du cardiologue référent, à savoir basculer de l'AVK vers un traitement provisoire curatif d'Innohep (un traitement à dose préventive lui semblait trop léger compte tenu des risques). La dose n'ayant pas été précisée par son confrère spécialiste, il avoue ne pas l'avoir vérifiée, ne pas disposer de réglette de calcul, et l'avoir prescrite « de tête » à raison de 0,1 ml/10 kg, comme il en avait l'habitude avec Lovenox. □

Attention !

Il faut vérifier systématiquement les posologies d'HBPM prescrites. Le calcul des doses varie selon la spécialité, ce qui est source d'erreur. Tout surdosage majore le risque hémorragique.

Effets indésirables

1

Décès dû à une thrombopénie induite par l'héparine

Madame P., 75 ans, a été opérée pour une prothèse totale de hanche il y a 2 mois. Parmi ses antécédents, on note une insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine à 25 ml/min. Au cours d'un épisode grippal sévère l'obligeant à rester au lit, son médecin, craignant la survenue d'une thrombose veineuse profonde due à l'immobilisation, décide de mettre en route un traitement par héparine non fractionnée et prescrit :

- Calciparine : 5 000 UI toutes les 12 heures pendant 10 jours par IDE à domicile.
- Bas ATE (antithrombose) : à porter jour et nuit.

Dans l'agitation, l'ordonnance de suivi plaquettaire est égarée au domicile, et ni l'entourage ni la patiente ne s'en aperçoivent. Au bout de 6 jours, l'infirmière pratiquant les injections appelle le médecin car elle a remarqué des symptômes d'ischémie (les orteils sortants des bas ATE sont blancs et froids).

Analyse de l'ordonnance

• Objectif de l'ordonnance

L'objectif thérapeutique de la prescription est la prévention d'une thrombose veineuse profonde à l'aide de deux mesures :

- l'une médicamenteuse : traitement par héparine,
 - l'autre mécanique : la contention veineuse des membres inférieurs.
- Cela est justifié car l'alitement chez un sujet âgé porteur d'une prothèse de hanche et souffrant d'un épisode infectieux aigu est une situation à risque de formation d'un thrombus.

La patiente souffrant d'une insuffisance rénale chronique, l'utilisation des HBPM, à élimination principalement rénale, est contre-indiquée (risque de surdosage de l'anticoagulant). La Calciparine, héparine non fractionnée, est la solution alternative car son élimination n'utilise pas uniquement cette voie rénale.

• La surveillance plaquettaire a-t-elle été réalisée ?

Toute prescription d'héparine (HBPM ou héparine non fractionnée) doit s'accompagner d'un suivi du taux de plaquettes à la recherche d'une thrombopénie (chute des plaquettes) induite par l'héparine. Ce contrôle doit s'effectuer une fois avant l'héparinothérapie, puis deux fois par semaine pendant 21 jours (période la plus propice aux thrombopénies induites par l'héparine, avec un pic vers le 5^{ème} jour), et une fois par semaine ensuite en cas de traitement prolongé par héparine.

• Conséquences cliniques potentielles

Joint au téléphone, le médecin comprend être en face d'une situation gravissime et décide de

faire venir une ambulance pour un transfert immédiat dans un service spécialisé.

Ses craintes se révèlent exactes : la numération plaquettaire réalisée en urgence montre une thrombopénie à 35 000 plaquettes/ml (valeurs normales entre 150 000 et 400 000 /ml). Le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine est confirmé par d'autres examens biologiques (test d'agrégation plaquettaire, recherche d'anticorps spécifiques par méthode ELISA...). La patiente, fragile, décédera d'une embolie pulmonaire provoquée par la formation de multiples thromboses.

Conduite à tenir

La thrombopénie induite par l'héparine survient dans environ 1 % des traitements par héparine non fractionnée. Il semble que ce chiffre soit moindre pour les traitements par HBPM.

Elle est définie par une baisse du taux des plaquettes en dessous de 100 000/ml ou une diminution relative de 30 à 50 % entre deux numérations plaquettaires successives. Le mécanisme principal est immunologique : formation d'IgG se complexant au facteur plaquettaire 4, à l'origine d'une activation et d'une agrégation plaquettaire (libération massive de particules procoagulantes). Des complications thromboemboliques veineuses ou artérielles peuvent survenir et mener à l'amputation d'un membre, à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral. Quand elle est symptomatique, la thrombopénie induite par l'héparine est mortelle dans 20 à 30 % des cas.

Dans le cas présent, une déclaration d'effet indésirable grave a été notifiée au centre régional de pharmacovigilance. □

Suivi biologique des héparines

Outre le suivi plaquettaire, indispensable pour éliminer une thrombopénie induite par l'héparine, certains examens peuvent être utilisés pour suivre l'efficacité d'un traitement par héparine.

■ Pour l'héparine non fractionnable

On peut mesurer l'activité anticoagulante par le TCA (temps de céphaline activé) ou l'activité anti-Xa (héparinémie) qui reflète plus spécifiquement l'activation de l'antithrombine par l'héparine. Ce dosage n'est pratiqué que dans un contexte de traitement curatif.

Le TCA est facile à exécuter, il est automatisable et permet d'adapter sans délai la posologie dans la mesure où les résultats sont transmis rapidement. Il existe deux restrictions à l'utilisation du TCA pour la surveillance biologique de l'héparine : la première concerne, pour une concentration donnée d'héparine, les variations de l'allongement du TCA en fonction du réactif. La seconde concerne la non-spécificité de l'allongement du TCA.

Le TCA doit être maintenu entre 2 et 3 fois le temps du témoin, ce qui correspond généralement à une héparinémie entre 0,3 et 0,6 UI/ml.

La mesure de l'activité anti-Xa est également susceptible de prédire l'efficacité de l'héparinothérapie et peut constituer une solution aux deux problèmes précités.

■ Pour les HBPM

En pratique courante de laboratoire, on détermine l'activité anti-Xa, utile pour dépister un surdosage en cas de cachexie (poids < 40 kilos), d'hémorragie ou d'insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 60 ml/min) dans le cadre d'un traitement curatif de thrombose veineuse profonde. L'activité anti-Xa est ainsi le marqueur servant à vérifier qu'il n'y a pas d'accumulation d'héparine au niveau sanguin.

Le dosage est alors réalisé à la 4^e heure suivant l'injection, le 2^e jour du traitement.

■ Quelle que soit l'héparine

Dans tous les cas il faut pratiquer la numération des plaquettes avant le traitement puis 2 fois par semaine jusqu'au 21^e jour de traitement pour déceler une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine. Si le traitement est prolongé au-delà, la numération des plaquettes est poursuivie une fois par semaine (risque maximal du 5^e au 21^e jour).

A savoir

La thrombopénie induite par l'héparine est un effet indésirable des traitements par héparine rare mais de pronostic sévère. C'est cet effet indésirable qui justifie le protocole de surveillance biologique commun à toutes les héparines : le suivi plaquettaire. A l'officine, vérifier systématiquement que ce suivi est bien prévu au moment de délivrer l'héparine.

Effets indésirables

2 Une nécrose cutanée au point d'injection

Madame I. revient ce matin très ennuyée à la pharmacie demander conseil. Elle a peur d'avoir mal fait les injections d'héparine de son mari et raconte toute son histoire. Monsieur I., 68 ans, 59 kg, asthmatique, récupère lentement d'une récente crise d'asthme l'ayant conduit à l'hôpital. De retour à son domicile, son médecin traitant s'est rendu à son chevet et a décidé de le traiter par une HBPM préventivement du fait d'un antécédent de phlébite l'année dernière dans les mêmes conditions. Monsieur I. ne quitte son lit qu'une à deux fois par jour. C'est sa femme qui lui injecte le Lovenox depuis trois jours. L'ordonnance était la suivante :

- Lovenox 0,4 : 1 injection le matin jusqu'à déambulation complète (1 boîte de 6).
- Faire pratiquer une numération plaquettaire 2 fois par semaine à domicile.
- Continuer de porter les bas à varices.

Hier soir, madame I. a repéré **une tache rouge foncé sur le ventre** en faisant la toilette de son mari. Elle se situe à l'endroit même où elle a pratiqué les trois précédentes injections.

Analyse du cas

Rien d'anormal dans cette prescription à visée préventive, justifiée par des antécédents de thrombose veineuse chez ce patient alité.

• La lésion cutanée

Après 3 jours d'héparinothérapie apparaît au point d'injection une plaque érythémateuse douloureuse, d'extension centrifuge.

• Conséquences cliniques

Cette lésion cutanée, de survenue rare, peut évoluer en quelques heures vers un purpura violacé, un décollement hémorragique et/ou une nécrose centrale. La nécrose cutanée peut constituer dès lors un

signal d'alarme précédant l'apparition de complications thrombotiques viscérales parfois mortelles. En l'absence de thrombopénie, le mécanisme impliqué reste obscur : réaction immunitaire, traumatisme local au point d'injection ou vascularisation réduite du tissu adipeux freinant la résorption de l'héparine.

Conduite à tenir

Le médecin est contacté aussitôt. Devant la lésion qui a évolué vers un point de nécrose centrale, il penche en faveur d'une nécrose due à l'injection répétée de l'héparine au même endroit et décide

de suspendre l'héparinothérapie immédiatement. L'avis du dermatologue est demandé.

Prise en charge

En cas d'apparition de signes cutanés au décours d'une héparinothérapie, plusieurs examens doivent être mis en route : numération plaquettaire avec dosage des plaquettes en urgence, recherche d'une éventuelle anomalie de la coagulation sanguine, d'une thrombopénie induite par l'héparine, etc. Le traitement par héparine sera immédiatement suspendu et remplacé si nécessaire par une AVK, voire par des héparinoïdes ou des dérivés de l'hirudine à l'hôpital.

Attention ! Les hématomes au point d'injection peuvent s'accompagner de nodules fermes inflammatoires qui disparaissent en quelques jours et ne doivent pas conduire à l'arrêt du traitement. □

Autoadministration de l'HBPM

En cas d'autoadministration de l'HBPM, penser lors de la première dispensation à indiquer au patient les Bonnes Pratiques d'injection :

- Préparer chaque jour à la même heure le matériel nécessaire à l'injection : compresses stériles, alcool modifié, seringue préremplie d'HBPM, bouteille en plastique vide pour le recueil des seringues.
- Se laver les mains au savon avant de procéder à l'injection.
- Préférer la position assise sur un lit, jambes tendues, ce qui permet d'avoir plus de visibilité pour l'injection en cas d'autoadministration et de ne pas chuter s'il survenait un malaise vagal.
- Désinfecter le lieu d'injection avec l'alcool modifié. Les zones préférentielles sont le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale, alternativement à droite et à gauche.
- L'injection consiste à introduire l'aiguille perpendiculairement sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Ne pas purger l'air de la seringue : de l'héparine pourrait sourdre et favoriser un hématome à l'injection. De plus, la dose risquerait d'être diminuée.
- Entourer à l'aide d'un stylo l'endroit de l'injection afin de ne pas repiquer au même endroit.
- Ne pas masser la zone après l'injection pour éviter la formation d'un hématome.

Attention !

Insister sur les conseils en cas d'autoadministration d'HBPM et encourager la consultation rapide d'un médecin en cas de manifestation dermatologique, quelle que soit sa nature.

3 Attention au saignement de nez !

Il y a deux jours, madame R., 42 ans, 78 kg, ayant eu une fracture péronéotibial lors d'un accident de voiture, s'est présentée à l'officine après être sortie de l'hôpital où elle a subi une intervention chirurgicale (pose d'un clou centromédullaire). L'ordonnance était la suivante :

- Fraxiparine 0,6 ml : 1 injection par jour pendant 15 jours.
- Bromazépam : 1/4 cp par jour, si besoin.
- Acheter une paire de cannes anglaises. Décharge du pied : 90 jours.

Lors de la dispensation, un membre de l'équipe officinale commet une erreur en délivrant Fraxodi 0,8 ml au lieu de Fraxiparine 0,6 ml, rangé par mégarde au mauvais endroit. La cliente repart en assurant qu'elle sait faire les injections (elle a appris à l'hôpital).

Deux jours plus tard, le médecin revient au domicile de la patiente qui se plaint de saignements des gencives et du nez importants et difficiles à juguler. Le médecin, voyant la boîte de Fraxodi 0,8 ml sur la table, se rend compte de l'erreur de délivrance et appelle la pharmacie.

Analyse de l'ordonnance

Le rythme d'injection de la Fraxiparine (1 fois par jour) est tout à fait adapté à un schéma posologique de prévention d'une thrombose. La dose de 0,6 ml, correspondant à 5 700 UI anti-Xa, est elle aussi conforme au poids de la patiente dans une indication préventive.

• Conséquences potentielles de l'erreur de délivrance

L'injection de Fraxodi 0,8 ml au lieu de Fraxiparine 0,6 ml entraîne un passage du nombre d'unités injectées de 5 700 à 15 200 UI (ce qui correspond à un traitement curatif pour un patient de 90 kg). Cette erreur a entraîné une hypocoagulabilité sanguine importante.

Conduite à tenir

Le médecin fait conduire sa patiente aux urgences pour réaliser un bilan complet afin d'écartier le risque d'hémorragie occulte. Après le bilan d'hémostase, il est décidé de réaliser une intraveineuse lente de protamine, antidote de l'héparine. Madame R. restera trois jours à l'hôpital pour éviter tout risque de choc, de bradycardie ou d'hypotension dues à la protamine et afin de s'assurer que les paramètres sanguins sont revenus à la normale.

À l'officine, les membres de l'équipe réfléchissent aux procédures à mettre en œuvre pour éviter que cette erreur ne se reproduise. □

Attention !

Saignements de nez et de gencives peuvent être les premiers signes cliniques d'un surdosage en héparine. Prévenir le patient.

Interactions médicamenteuses

1 Héparine et automédication

Madame K., 56 ans, 65 kg, se présente à l'officine avec une ordonnance de son chirurgien esthétique après une intervention « pour perdre du ventre » :

- Innohep 3 500 UI : 1 injection par jour par IDE à domicile pendant 10 jours.
- Gaine médicale Z postopératoire, réf. S010.
- Suivi plaquettaire bihebdomadaire.

À la pharmacie, madame K. se plaint de ses maux de tête et demande du Céphyl, qu'elle prend de temps en temps car, dit-elle, cela la soulage rapidement et « au moins c'est naturel ! ».

Analyse de l'ordonnance

• Prévention des thromboses

L'ordonnance ne pose pas de problème. L'HBPM est prescrite à dose préventive, accompagnée d'une surveillance plaquettaire.

• Interaction HBPM/Céphyl

Le pharmacien est cependant beaucoup moins enthousiaste à délivrer le Céphyl...

Il explique à sa patiente que même si Céphyl comporte cinq souches homéopathiques, il contient éga-

lement de la caféine et surtout 330 mg d'aspirine par comprimé.

• Conséquences cliniques potentielles

L'aspirine, AINS, a aussi un effet antiagrégant plaquettaire et peut avoir une action synergique avec

l'HBPM prescrite et entraîner des manifestations hémorragiques, d'autant plus que la posologie maximale est de 9 comprimés/jour soit presque 3 g d'aspirine !

Conduite à tenir

Madame K. comprend bien l'explication du pharmacien et se voit délivrer en plus de son traitement une boîte de paracétamol. Elle pensait que Céphyl, commercialisé par

un laboratoire d'homéopathie ne comportait que des souches homéopathiques.

Son pharmacien en profite pour lui rappeler que le risque existe aussi avec tous les AINS comme l'ibuprofène. □

Attention !

Tout demande d'automédication, en particulier d'aspirine ou d'ibuprofène, doit entraîner deux questions systématiques de la part du pharmacien : « Ce médicament vous est-il destiné ? » et « Que prenez-vous d'autre comme traitement ? »

Interactions médicamenteuses

2 Lovenox et Apranax

La contention élastique des membres inférieurs

La prescription d'une contention élastique accompagne fréquemment celle d'HBPM.

Pourquoi ?

- Pour diminuer la fréquence d'apparition des thromboses veineuses profondes.
- Pour prévenir les complications du syndrome postphlébitique.

Quand ?

- En prévention primaire d'un accident thromboembolique veineux (chirurgie, voyage en avion, grossesse, etc.).
- En prévention secondaire d'un accident thromboembolique (prévention d'une récurrence de phlébite ou d'embolie pulmonaire).
- Dans la prise en charge d'une thrombose veineuse profonde constituée.

Comment ?

- Bandes de contention ou bas-jarret (chaussette), bas-cuisse, collant.
- Force de contention légère, moyenne, forte (classe II voire III ou IV).

Madame L., 69 ans, 65 kg, revient d'un séjour à l'hôpital pour la mise en place d'une prothèse totale de hanche. Une phlébite survenue peu après l'opération a été traitée sur place. De retour chez elle, elle se présente à l'officine avec l'ordonnance de son chirurgien orthopédique :

– Lovenox 0,65 ml : 1 injection matin et soir jusqu'à obtention de l'INR cible.

– Prévican : 1 le soir.

– Apranax 550 mg : 1 cp par jour pendant 3 semaines (aux repas).

– Oméprazole 20 mg : 1 cp par jour pendant 3 semaines.

– Di-Antalvic : 2 cp 3 fois par jour au maximum, en cas de douleur.

– Poursuivre la contention veineuse. Contrôle des plaquettes 2 fois/semaine.

Peut-on délivrer l'AINS malgré le traitement anticoagulant par HBPM ?

Analyse de l'ordonnance

• HBPM/AVK

Les explications de madame L. sont un peu confuses, mais, de toute évidence, il s'agit d'un traitement curatif d'une thrombose veineuse postopératoire. Le dosage et le rythme d'administration de l'HBPM correspondent bien à une dose curative chez une patiente de 65 kg.

Le pharmacien s'assure que la patiente a bien compris l'intérêt du relais HBPM/AVK et insiste sur la nécessité d'une bonne observance du traitement. Il insiste sur le port de la contention veineuse et sur la planification des prises de sang (plaquettes/INR).

• Coprescription de naproxène

La présence sur l'ordonnance d'un AINS, le naproxène, comporte par ailleurs un risque (risque hémorragique au niveau digestif).

• Conséquences cliniques potentielles

Malgré la présence d'un inhibiteur de la pompe à protons (l'oméprazole), l'action simultanée d'un AINS à effet antiagrégant plaquettaire et agressif pour la muqueuse gastro-duodénale et d'une HBPM à activité anticoagulante risque de provoquer des hémorragies par un effet hypocoagulant synergique. Cette association est déconseillée mais elle reste tout de même possible, notamment en chirurgie orthopédique lors d'interventions lourdes pour limiter le risque de thrombose et calmer l'inflammation et la douleur.

Conduite à tenir

Il n'est pas utile d'appeler le médecin, mais il faut inciter madame L. à signaler toute douleur à l'estomac et tout signe de saignement qui surviendrait pendant le traitement. □

A savoir

Le coprescription d'AINS et d'anticoagulants est possible, en particulier après une chirurgie orthopédique. Le patient doit être sensibilisé au risque d'hémorragie notamment digestive.