

E09 - Thrombolytiques

1. Objectifs et mécanisme d'action

Les traitements thrombolytiques sont administrés pour dissoudre rapidement un thrombus occlusif artériel ou veineux. Ils agissent en activant directement ou indirectement le plasminogène en plasmine. La plasmine activée lyse le caillot en détruisant plus ou moins sélectivement la fibrine. La destruction de tous les caillots d'hémostase de l'organisme et du fibrinogène circulant (fibrinogénolyse) leur confère un fort potentiel hémorragique et en limite les indications.

Les deux principales indications des traitements thrombolytiques sont l'infarctus du myocarde et l'embolie pulmonaire associée à une défaillance hémodynamique.

TI - Principales caractéristiques pharmacologiques				
DCI	Streptokinase	Urokinase	Alteplase	Retéplase
Noms commerciaux	Streptase® Kabikinase®	Urokinase Choay® Actosolv U®	Actilyse®	Rapilysin®
Demi-vie (min)	25	15	5	15
Fibrinogénolyse	++	++	+	+
Sélectivité pour la fibrine	-	-	++	+
Antigénicité	+	-	-	-
Élimination	Rein	Rein	Foie	Rein/Foie
Coût	+	++	+++	++++

2. Pharmacologie des thrombolytiques

La streptokinase et l'urokinase ont une importante activité fibrinogénolytique par destruction du fibrinogène en dehors du caillot.

C'est un activateur direct et dose-dépendant du plasminogène. La streptokinase ne devient fibrinolytique qu'après fixation au plasminogène et la production de plasmine n'est pas dose-dépendante. Environ 10 % des individus ont des anticorps antistreptococciques neutralisant l'activité de la streptokinase, conduisant à réaliser un bolus initial (250 000 UI). Après traitement, l'apparition des anticorps antistreptokinase est constante et contre-indique toute nouvelle utilisation.

L'urokinase est une sérine protéase isolée des cellules embryonnaires humaines.

L'altéplase est l'activateur tissulaire du plasminogène, sérine protéase naturelle produite par recombinaison génétique (rt-PA). Il se fixe à la fibrine qui potentialise alors son activité. Aux doses thérapeutiques, la fibrinogénolyse est moindre que celle de la streptokinase ou de l'urokinase.

Le reteplase (rTP) est une nouvelle génération de thrombolytique dérivé du rt-PA. Son affinité pour la fibrine est diminuée pour un même potentiel fibrinolytique. La fibrinogénolyse et la génération de thrombine sont faibles. Son action est plus rapide que celle de l'altéplase, son élimination plus lente. Il est administré en bolus.

3. Présentations

- Streptase[®] : flacon de poudre de 250 000, 750 000 et 1 500 000 UI pour solution injectable.
- Kabikinase[®] : lyophilisat de 250 000, 750 000 et 1 500 000 UI pour solution injectable.
- Urokinase Choay[®] : lyophilisat de 100 000 et 300 000 UI et solvant de 5 et 10 ml.
- Actosolv urokinase[®] : lyophilisat de 100 000 et 600 000 UI et solvant de 2 et 10 ml.
- Actilyse[®] : flacon de lyophilisat usage parentéral de 10, 20 et 50 mg et flacon de solvant de 10, 20 et 50 ml.

- Rapilysin[®] : flacon de poudre 10 U et seringue pré-remplie de 10 ml de solvant.

4. Risque hémorragique

Dans l'infarctus du myocarde, l'incidence des hémorragies majeures (décès, transfusion) est de 3 à 5%, dont 1% d'hémorragies intracrâniennes, et celle des hémorragies mineures de 10 %. Ce risque hémorragique est majoré par le traitement héparinique associé. Un facteur important de ce risque hémorragique est la présence de points de ponctions vasculaires (angiographie). Les facteurs de risque d'hémorragie sont l'âge supérieur à 65 ans, le sexe féminin, la race noire, la présence d'une HTA, les antécédents d'accident vasculaire cérébral, le faible poids (< 70 kg) la dose de t-PA supérieure à 1,5 mg/kg et un surdosage en héparine.

5. Contre-Indications

Absolues

- Diathèse hémorragique connue,
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, en cours ou récente,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de lésion du système nerveux central (tumeur, anévrisme),
- chirurgie intracrânienne ou rachidienne,
- rétinopathie hémorragique (diabétique souvent),
- traumatisme sévère de moins de 10 j, massage cardiaque externe traumatique, intervention chirurgicale récente, accouchement, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (veine sous-clavière ou jugulaire),
- HTA sévère non contrôlée (TA systolique * 200 mmHg ou diastolique * 110 mmHg),
- ulcère digestif en poussée évolutive,

- allaitement (en l'absence de connaissance).

Relatives

- Endocardite bactérienne, péricardite,
- pancréatite aiguë,
- ulcère digestif documenté au cours des trois derniers mois, varices œsophagiennes, anévrisme artériel, malformation artérielle ou veineuse,
- néoplasie majorant le risque hémorragique,
- hépatopathie sévère, insuffisance hépatocellulaire, cirrhose, hypertension portale et hépatite évolutive,
- traumatisme mineur récent tel que ponction, biopsie, injection intramusculaire et massage cardiaque,
- toute affection susceptible d'augmenter le risque hémorragique et ne figurant pas dans la liste des CI absolues,
- grossesse (en l'absence de connaissance).

CI spécifiques à la streptokinase

- Infection streptococcique récente, injection de streptokinase dans les 6 mois, terrain allergique authentifié (asthme, allergie médicamenteuse).

6. Surveillance biologique du traitement thrombolytique

La perfusion de produits fibrinolytiques modifie les paramètres de l'hémostase. Le principal effet biologique est la diminution du taux de fibrinogène circulant.

En pratique, la surveillance biologique du traitement thrombolytique est focalisée sur le contrôle des paramètres de l'hémostase avant traitement (fibrinogène, TP, TCA,

plaquettes) et à l'adaptation optimale du traitement héparinique IV (TCA), afin de diminuer le risque hémorragique ou de ré-occlusion rapide.

Sauf problème hémorragique, un contrôle systématique de l'hémostase (fibrinogène, plaquettes, TP, TCA) est réalisé avant la 12^e heure d'un traitement thrombolytique. L'adaptation posologique de l'héparinothérapie dépend du type de traitement thrombolytique.

Dans l'IDM

Traitement par rt-PA ou reteplase : bolus IV de 70 UI/kg d'héparine non fractionnée (HNF) juste avant l'administration du thrombolytique puis perfusion continue d'héparine pendant 48 h de 15 UI/kg/h. TCA prélevé à la 12^e et 24^e h de traitement entre 1,5 et 2,5 fois le témoin.

Traitement par streptokinase : l'HNF est administrée à la 4^e heure à demidose puis à dose adaptée au TCA. Il est recommandé d'attendre que le TCA soit revenu à 2 fois le témoin avant de commencer l'héparinothérapie.

Dans l'embolie pulmonaire

L'héparinothérapie est débutée après l'arrêt de la thrombolyse dès que le TCA est inférieur à 2 fois le témoin avec un relais par les AVK (cf T3).

7. Indications et modalités d'administration

1. Infarctus du myocarde

Le traitement thrombolytique ne peut être administré qu'en cas de certitude du diagnostic et dans les 12 premières heures après le début des symptômes. Les différents

protocoles thérapeutiques sont résumés dans le tableau 2.

T2 - Traitement thrombolytique IV à la phase aiguë de l'IDM			
	Altéplase Actilyse® Schéma accéléré	Retéplase Rapilysin®	Streptokinase Streptase®
Bolus	15 mg	2 bolus de 10 UI en IVL à 30 min d'intervalle	non
Perfusion	0,75 mg/kg/30 mn (max de 50 mg) puis 0,5 mg/60 mn (max 35 mg) total max 100 mg Solvant : NaCl 0,9 %	Non Solvant : eau QSP	1,5 million U 30 à 60 mn Solvant : NaCl 0,9 % ou G5 %
Aspirine	250 à 500 mg/j J1 puis 160 à 300 mg/j	250 à 500 mg/j J1 puis 160 à 300 mg/j	250 à 500 mg/j J1 puis 100 à 250 mg/j
Héparine	Bolus de 5 000 UI Puis 1 000 UI/h Associé au rt-PA TCA 1,5 à 2,5 fois T	Bolus de 5 000 UI Avant le bolus Puis 1 000 UI/h Après 2e bolus TCA 1,5 à 2,5 fois T	500 U/h après la perfusion ou 12500 U sc/12 h

2. Embolie pulmonaire

Le traitement thrombolytique ne se discute qu'en cas d'embolie pulmonaire

mal tolérée sur le plan hémodynamique. La tolérance hémodynamique de l'embolie dépend autant de l'importance de l'embolie que du terrain cardiorespiratoire sur lequel elle survient.

T3 - Traitements fibrinolytiques dans l'embolie pulmonaire			
	Streptokinase Streptase®	Urokinase Urokinase Choay®	Altéplase Actilyse®
Bolus	250 000 UI/30 mn	4 400 UI/kg/10 mn	10 IVL 2 mn
Perfusion	100 000 UI/h pendant 24 h	4400 UI kg/h pendant 12 à 24 h	90 mg/2 h
Héparine	500 UI/kg/j après la perfusion	500 UI/kg /j après la perfusion	500 UI/kg/j après la perfusion qd TCA < 2 fois le témoin

3. Autres indications

- Thrombose de prothèse valvulaire cardiaque : elle peut se substituer au geste chirurgical au prix d'un risque hémorragique accru : 50 000 UI/30 min.
- Accident ischémique cérébral: dans le cadre d'une unité neurovasculaire.
- Thromboses artérielles périphériques : quelques oblitérations artérielles aiguës récentes et symptomatiques, en particulier de pontage, peuvent être des indications de ce traitement in situ, souvent en association avec d'autres gestes de radiologie interventionnelle comme la thrombo-aspiration et l'angioplastie.
- TVP proximale: en l'absence de démonstration de son efficacité sur la prévention des séquelles post-thrombotiques, le traitement thrombolytique n'est qu'exceptionnellement réalisé.

8. Effets secondaires

1. Risque hémorragique

Prévention

Les CI absolues doivent être impérativement respectées. Il convient de bien évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Il faut éviter les gestes invasifs : pas d'injection IM, introducteur à valve hémostatique en cas de coronarographie, pansements compressifs, surveillance attentive de tous les points de ponction.

Il est nécessaire d'adapter au mieux la posologie d'héparine et éviter les surdosages.

Traitement d'une hémorragie grave

Arrêt du traitement thrombolytique, de l'héparine et de l'aspirine. Inhibiteurs de la fibrinolyse : aprotinine (Antagosan[®]), 10 000 UI/kg en 10 min puis 200 000 UI en 4 h associé à l'acide aminocaproïque (Hémocaprol[®]) 4g IV lente puis 1 g/h IVSE si besoin.

Neutralisation de l'héparine par la protamine.

Correction des déficits par transfusion (fibrinogène, plasma frais congelé, culots globulaires).

Gestes spécifiques : compression prolongée des abords vasculaires.

2. Réactions allergiques à la streptokinase

Éruption cutanée (urticairé, rash), bronchospasme, douleurs lombaires, frissons et hyperthermie, malaise général avec chute tensionnelle et choc anaphylactique.

Prévention

Utiliser rt-PA en cas de traitement antérieur par la streptokinase dans les 6 mois ou si terrain allergique.

Administration systématique préalable au traitement d'un corticoïde injectable type Solumédrol® 40 mg ou hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg IVD.

Traitement

Arrêt de la perfusion de streptokinase.

Puis traitement du choc anaphylactique : surélévation des membres inférieurs, injection sous-cutanée d'adrénaline, O₂, remplissage vasculaire avec surveillance de la PA, réinjection de corticoïdes et d'antihistaminiques H1, bêtamimétiques en cas de bronchospasme.