



**HAL**  
open science

# Prévention de la thrombopénie induite par l'héparine de type II : le rôle du pharmacien d'officine

Agathe Raffo

► **To cite this version:**

Agathe Raffo. Prévention de la thrombopénie induite par l'héparine de type II : le rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04103688

**HAL Id: dumas-04103688**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04103688v1>**

Submitted on 23 May 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE  
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15 Mai 2023

PAR

Mme  
RAFFO AGATHE

Née le 17 Juin 1996

A MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## TITRE :

**Prévention de la Thrombopénie Induite par l'Héparine de type II :  
Le rôle du pharmacien d'officine**

## JURY :

Président :

Pr. CAMOIN-JAU Laurence

Membres :

Dr. LEROYER Aurélie

Dr. REY-GENET Stéphanie

Dr. BOTELLA Bernard

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023



# Remerciements

Merci à mes parents, à Taty, à ma famille.

Merci à mes amis, qui ont eu leur patience mise à rude épreuve avec mes angoisses et mes questions pas toujours pertinentes.

Merci pour les bons moments passés à la fac.

Merci aux professeurs, mais surtout merci au Pr. Camoin-Jau de m'avoir guidée dans ce long travail.

Merci aux membres du jury : Dr. Leroyer, Dr. Rey-Genet et Dr. Botella.

Je remercie Mme Rey de me superviser depuis ma 4<sup>ème</sup> année d'étude en pharmacie et de me faire confiance, maintenant, en tant que pharmacien.

Merci à mes relecteurs de l'extrême pour avoir relu ma thèse.

Mais surtout merci tous, ceux qui sont présents, ceux qui n'ont pu l'être là, d'avoir rendu tout ce parcours possible.

## Liste des abréviations

- Ac : Anticorps
- ADP : Adenosine Diphosphate
- AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
- AOD : Anticoagulants Oraux d'action Directe
- ARN : Acide Ribonucléique
- AT : Antithrombine
- AVK : Antivitamine K
- Ca : Calcium
- CEC : Circulation Extra-Corporelle
- CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- COVID-19 : Corona Virus Disease appeared in 2019
- ELISA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
- EP : Embolie Pulmonaire
- Facteur I : Fibrinogène
- Facteur II : Prothrombine
- Facteur V : Pro-accéléline
- Facteur VII : Proconvertine
- Facteur VIII : Antihémophilique A
- Facteur IX : Antihémophilique B
- Facteur X : Stuart
- Facteur XI : Rosenthal (plasma thromboplastin antecédant : PTA)
- Facteur XII : Hageman
- Facteur IIa : Facteur II activé
- Facteur IIIa : Facteur III activé
- Facteur Va : Facteur V activé
- Facteur VIIa : Facteur VII activé
- Facteur VIIIa : Facteur VIII activé
- Facteur IXa : Facteur IX activé
- Facteur Xa : Facteur X activé
- FvW : Facteur von Willebrand

- GPIb : Glycoprotéine Ib
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- HIPA : Heparin-Induced Platelet Activation
- HNF : Héparine Non Fractionnée
- IgG : Immunoglobuline de type G
- INR : International Normalized Ratio
- IV : Intraveineuse
- MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
- ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
- PAI-1 : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène de type 1
- PCa : Protéine C Active
- PDF : Produits de Dégradation du Fibrinogène et de la Fibrine
- PF4 : Facteur Plaquettaire 4
- PL : Phospholipides
- PS : Protéine S
- RT-PCR : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction
- SARS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
- SRA : Libération de Sérotonine Radiomarquée
- TAFI : Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par la Thrombine
- TCA : Temps de Céphaline avec Activateur
- TFPI : Inhibiteur de la voie du Facteur Tissulaire
- T.I.H : Thrombopénie Induite par l'Héparine
- TP : Taux de Prothrombine
- t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène
- TQ : Temps de Quick
- TV : Thrombose Veineuse
- TVP : Thrombose Veineuse Profonde
- TXA2 : Thromboxane A2
- uPA : Urokinase
- V.I.T.T : Thrombocytopénie et Thrombose Immunitaires induite par le Vaccin
- $\alpha$ 2AP : Alpha 2 Antiplasmine

# Sommaire

<b>LISTE DES ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE .....</b>	<b>1</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>I- RAPPELS SUR L'HEMOSTASE .....</b>	<b>12</b>
1. HEMOSTASE PRIMAIRE .....	12
2. LA COAGULATION .....	13
3. LA FIBRINOLYSE .....	16
<b>II- LES HEPARINES .....</b>	<b>19</b>
1. GENERALITES .....	19
2. STRUCTURE DES HEPARINES .....	19
3. MECANISME D'ACTION.....	21
4. INDICATIONS .....	22
5. LES SPECIALITES .....	23
6. LES EFFETS INDESIRABLES .....	24
7. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	26
8. LES CONTRE-INDICATIONS .....	27
9. ANTIDOTE .....	27
10.PHARMACOCINETIQUE .....	28
11.RESISTANCES .....	29
12.SURVEILLANCE BIOLOGIQUE .....	29
13. REMARQUES .....	29
<b>III- THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE (T.I.H) .....</b>	<b>30</b>
1. GENERALITES .....	30
2. MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE .....	30
3. DIAGNOSTIC .....	32
a. Clinique .....	32
b. Biologique .....	34

4. PRISE EN CHARGE .....	35
<i>a. Traitement</i> .....	35
<i>b. Pronostic</i> .....	38
<b>IV- RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE .....</b>	<b>39</b>
1. EVALUATION DES CONNAISSANCES GENERALES DANS LA POPULATION .....	39
<i>a. Questionnaire</i> .....	39
<i>b. Interprétation des résultats</i> .....	42
2. REALISATION « D'ENTRETIEN » AVEC LE PATIENT .....	47
3. REALISATION D'UNE FICHE RECAPITULATIVE POUR LES PATIENTS SOUS HEPARINES .....	49
4. ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS APRES UNE T.I.H .....	53
5. VACCINATION ANTI COVID ET V.I.T.T .....	53
<i>a. Généralités sur la Covid 19</i> .....	54
<i>b. Les vaccins</i> .....	54
<i>c. Mécanismes d'action</i> .....	56
<i>d. Diagnostic</i> .....	57
<i>e. Prise en charge</i> .....	59
<i>f. Remarques</i> .....	60
<b>V- CONCLUSION .....</b>	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>66</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>67</b>

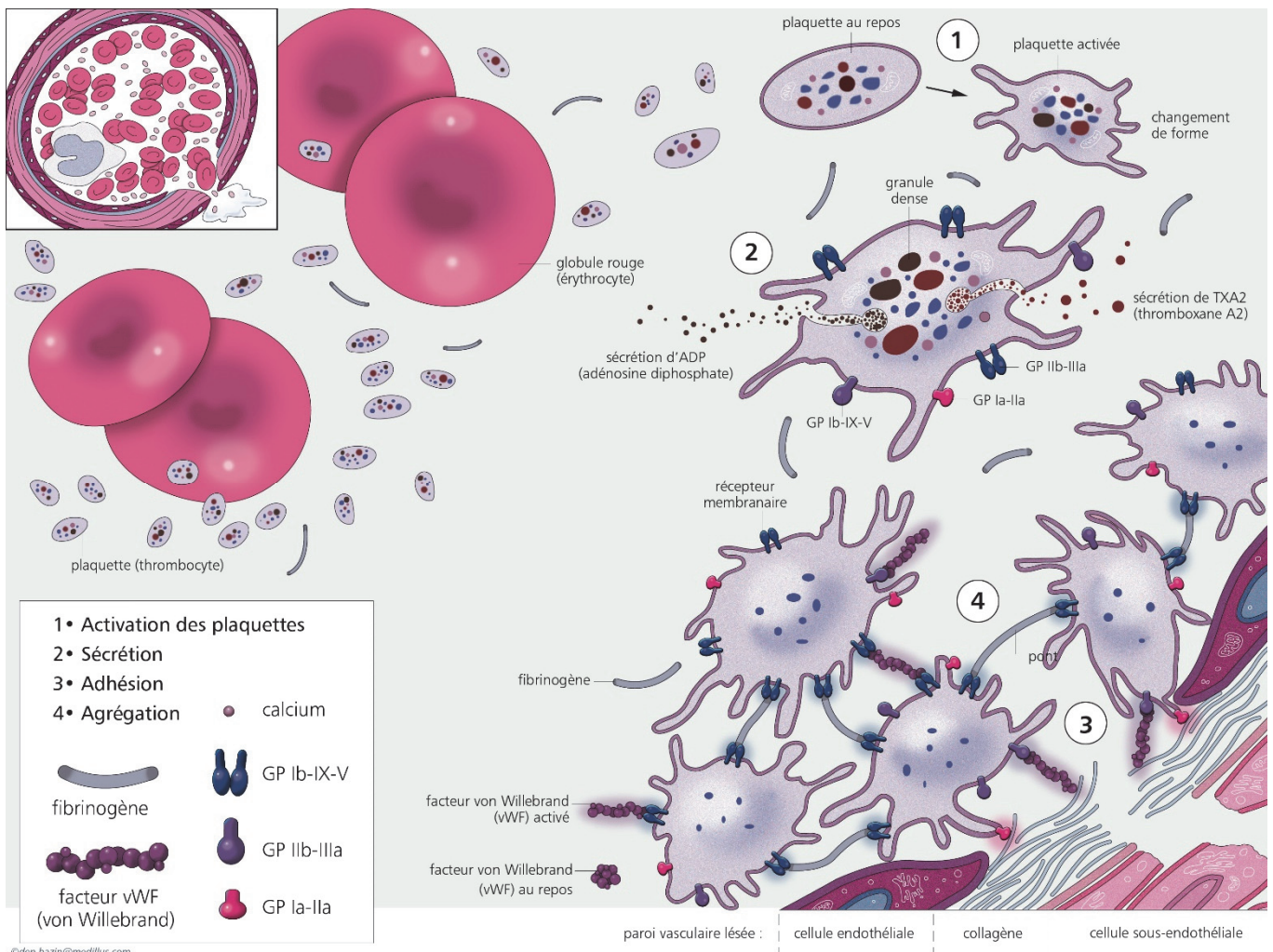
# I- Rappels sur l'hémostase

L'hémostase est une succession d'évènements, qui va aboutir à la formation d'un caillot de fibrine qui recouvrira la brèche vasculaire et stoppera les saignements.

Elle se décompose en trois grandes étapes, que nous allons détailler.

## 1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est la première étape de l'hémostase, elle permet l'agrégation plaquettaire, elle se divise en trois grandes étapes, qui font suite au temps vasculaire.



©den.bazin@medillus.com

**Figure 1** : Schéma du phénomène d'agrégation plaquettaire. Le schéma illustre les différentes étapes de l'hémostase primaire, en allant de l'activation des plaquettes jusqu'à leur agrégation, en passant par les médiateurs qu'elles sécrètent (ADP, la sérotonine et la TXA2) ainsi que par leur adhésion via le facteur de Willebrand au sous endothélium. Schéma : <https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>

L'hémostase primaire débute par le temps vasculaire qui fait suite à une brèche. Cette agression de la continuité de la couche de cellules endothéliales va entraîner un réflexe de vasoconstriction pour diminuer et, même parfois, stopper les pertes sanguines.

Dans un premier temps, le facteur von Willebrand (FvW) va se fixer sur le sous-endothélium. Une fois fixé, le FvW devient actif ce qui permet l'adhésion plaquettaire par le biais principalement du complexe GPIb-IX-V.

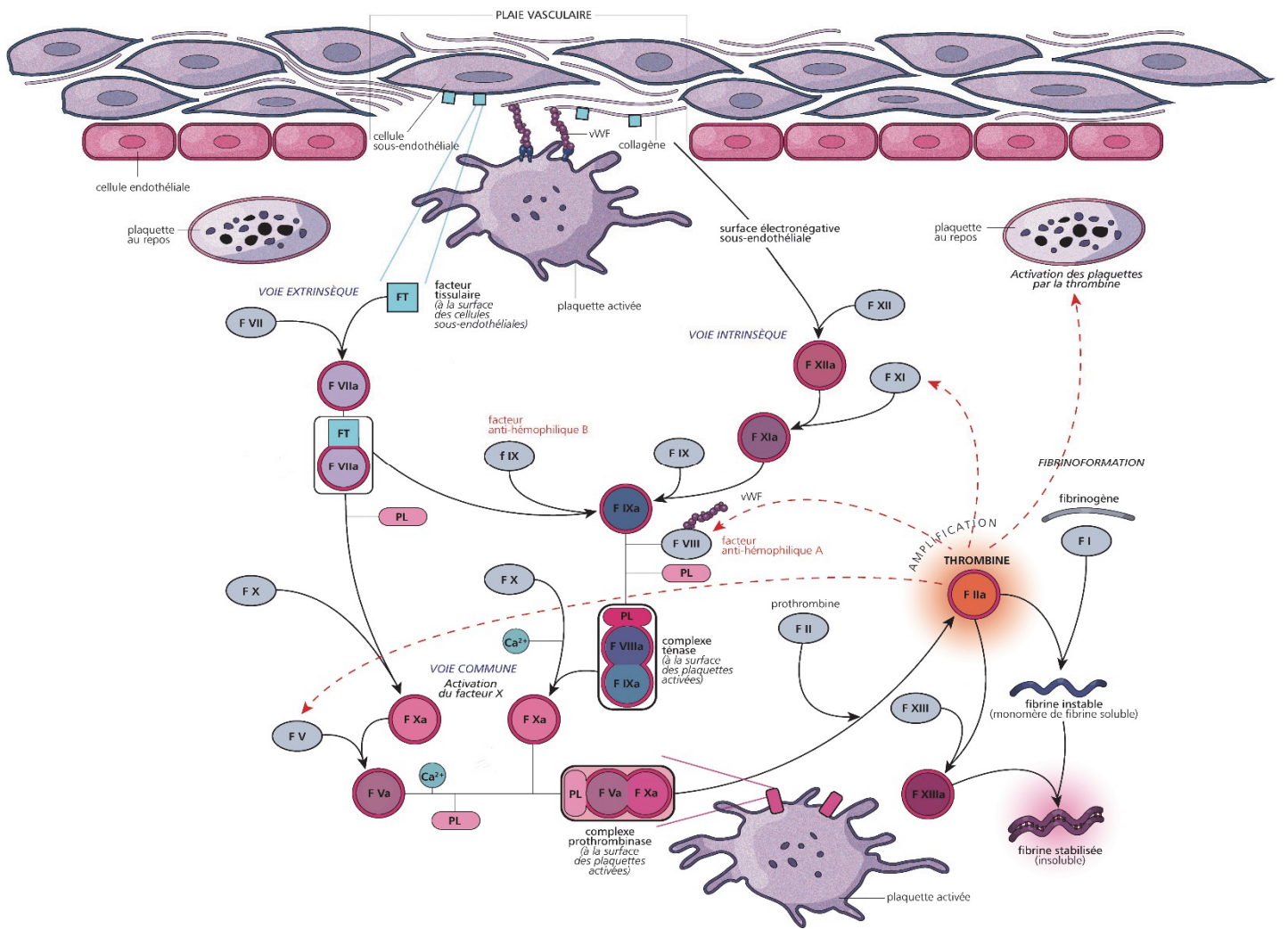
L'activation fait suite à l'adhésion. Une fois activées les plaquettes vont réagir en sécrétant le contenu des granules intra-plaquettaires, notamment des médiateurs tel que l'ADP, la sérotonine ou encore du TXA2, cela va leur permettre d'activer d'autres plaquettes à leur tour. La membrane des plaquettes va subir un phénomène de flip-flop, ce qui lui permet d'exprimer des phospholipides chargés négativement, à sa surface. La GPIIbIIIa subit un changement de conformation, ce qui contribue à l'activer, à exposer les séquences dites RGD qui lui permettront de fixer le fibrinogène par la suite.

L'agrégation est l'étape finale de ce processus. Le fibrinogène intervient en formant des ponts entre les plaquettes en se liant aux récepteurs GPIIbIIIa.

L'ensemble de ces processus permet de créer un thrombus encore appelé caillot plaquettaire.

## **2. La coagulation**

Elle a pour objectif de venir consolider le caillot qui a été formé pendant l'hémostase primaire. Cette étape va permettre l'activation de la thrombine, de transformer le fibrinogène en fibrine et de former un caillot de fibrine.



**Figure 2 :** Schéma de la cascade de coagulation. Description de la cascade de la coagulation, qui permet d'aboutir à un bon équilibre entre l'activation et l'inhibition des facteurs de la coagulation. Schéma : <https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemo>

La coagulation met en jeu les facteurs de la coagulation qui sont des glycoprotéines majoritairement synthétisées et sécrétées par les hépatocytes sous forme, en général, de zymogènes, précurseur d'enzyme inactif. Il existe également une synthèse extrahépatique du facteur VIII. Ces facteurs circulent dans le plasma et acquièrent leur activité procoagulante après activation par clivage protéolytique.



La coagulation fait suite à l'hémostase primaire, elle se découpe en trois phases.

- 1) Phase d'initiation : elle commence dès que le facteur tissulaire entre en contact avec le sang. Par la suite, il va se lier au facteur VII activé (FVIIa), ce dernier va donc être pleinement actif. Ce complexe entraîne l'activation des facteurs IX et X, ce qui permet au FXa de s'associer à son cofacteur le FVa, ce qui entraîne la formation d'un complexe prothrombinase. Les premières traces de thrombine apparaissent.
  
- 2) Phase d'amplification : la faible quantité de thrombine générée durant la phase d'initiation va induire plusieurs phénomènes notamment :
  - Le recrutement et l'activation de plaquettes
  - L'activation du facteur XI en facteur XIa
  - L'activation du cofacteur VIII en VIIIa, cela permet son association au facteur IXa, ce qui forme un complexe **ténase** (FIXa-FVIIIa-PL-Ca)
  - L'activation du cofacteur V en Va, qui par la suite, s'associe au facteur Xa, pour aboutir à la formation du complexe **prothrombinase** (FXa-FVa-PL-Ca)
  
- 3) Phase de propagation : le facteur XIa amplifie la production du facteur IXa.  
De plus, les complexes ténaise et prothrombinase permettent d'augmenter l'activation du facteur Xa et par extension celle de la thrombine.  
La thrombine va transformer le fibrinogène en fibrine, elle va aussi activer le facteur XIII en XIIIa.  
Le facteur XIIIa crée des liaisons entre les fibres de fibrines, ce qui va engendrer la formation d'un réseau de fibrine insoluble. Ce réseau a pour action principale de consolider le caillot, créé pendant l'hémostase primaire.

Pour éviter une surproduction de fibrine il existe des inhibiteurs naturels, parmi lesquels :

- L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) : il permet de réguler l'activation du facteur VIIa
  
- L'antithrombine (AT) : protéine plasmatique synthétisée par le foie appartenant à la famille des serpins (inhibiteurs des sérines protéases). Elle forme un complexe avec les sérines protéases activées présentes dans la circulation (inhibition irréversibles). Elle inhibe préférentiellement les FIIa et FXa mais également les FXIa et FIXa. L'action de l'antithrombine est potentialisée par les héparanes sulfates présents à la surface des

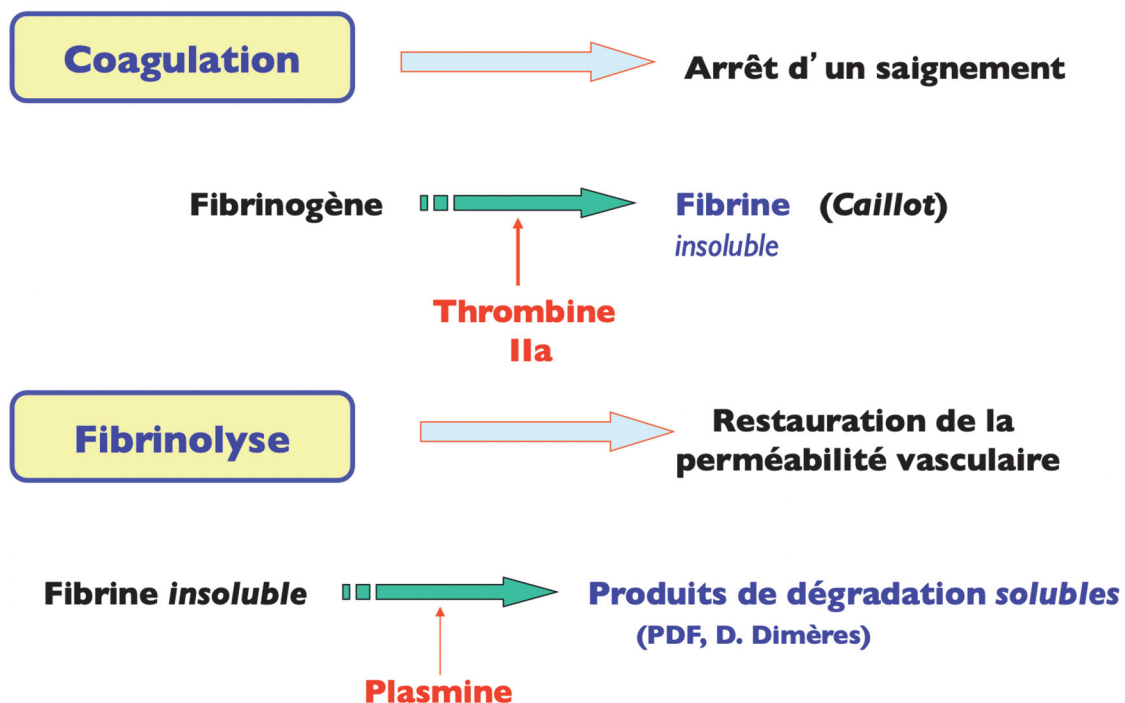
cellules endothéliales. Les héparines, utilisées comme traitement anticoagulant, potentialisent l'antithrombine de la même manière que les héparanes sulfates.

- Le système protéine C/ protéine S : la thrombine se lie à la thrombomoduline, récepteur membranaire des cellules endothéliales et active la protéine C (PCa). La PCa en présence de son cofacteur la protéine S (PS) dégrade, par clivage protéolytique, les cofacteurs FVa et FVIIIa.

### 3. La fibrinolyse

Elle représente la dernière étape de l'hémostase. Elle a pour but d'éliminer le caillot de fibrine une fois que la brèche s'est refermée. Elle permet, également, le maintien de l'équilibre et évite la formation ou l'extension d'un thrombus. La fibrinolyse est un système protéolytique qui se déroule en deux étapes :

- La transformation du plasminogène en plasmine sous l'action d'activateurs
- La dégradation de la fibrine par la plasmine



**Figure 3 :** Rôle de la fibrinolyse dans l'hémostase. La fibrinolyse fait suite à la coagulation, elle permet d'éliminer le caillot de fibrine et d'empêcher la formation et/ou l'extension d'un thrombus.

Ce système, en condition physiologique, est localisé au niveau du thrombus et est étroitement régulé par différents activateurs et inhibiteurs.

Le plasminogène est à l'origine de ce processus. C'est une sérine protéase synthétisée par le foie sous forme de zymogène.

Le plasminogène se lie au caillot de fibrine en interagissant avec les résidus lysine C-terminaux des fibres de fibrines. Il est activé en plasmine par clivage protéolytique par des activateurs (activateur tissulaire du plasminogène [t-PA] et urokinase [uPA]). La plasmine, enzyme clé de la fibrinolyse, dégrade la fibrine du caillot. Si elle est formée en excès, elle peut également dégrader le fibrinogène, le facteur V ou encore le facteur VIII.

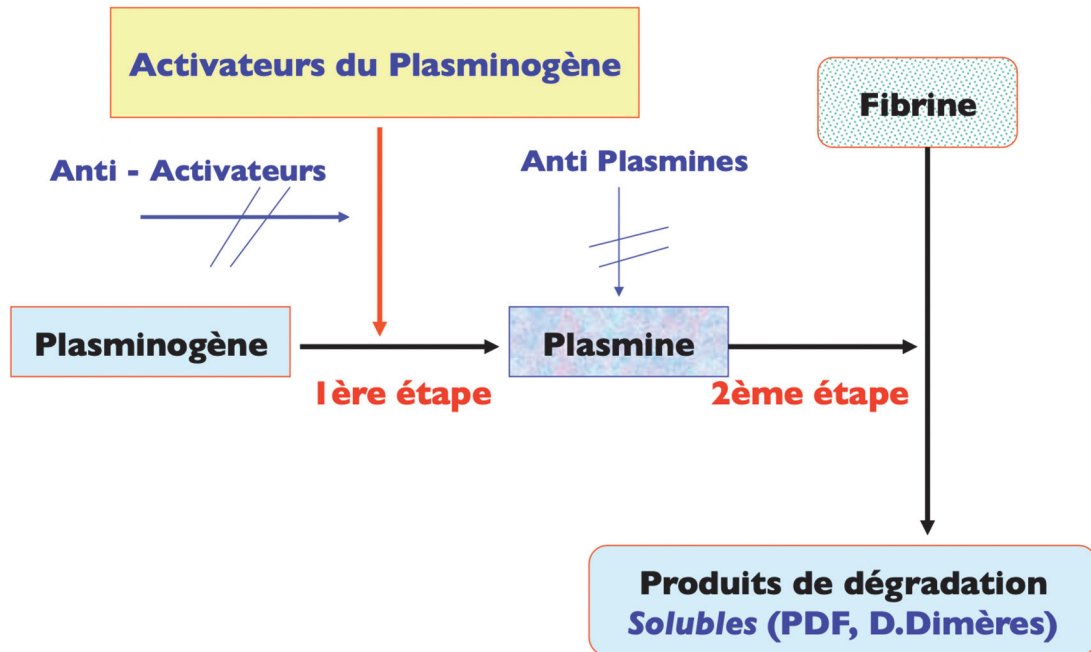
Les deux activateurs du plasminogène sont:

- Le t-PA : il s'agit d'une sérine protéase synthétisée par les cellules endothéliales sous forme active. Dans la circulation, le t-PA est rapidement inhibé (demi-vie plasmatique  $\approx$  5 minutes) par l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) et éliminé par le foie. Le t-PA est actif uniquement lorsqu'il est lié à la fibrine, ce qui permet de localiser la fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.
- uPA : il s'agit d'une sérine protéase capable d'activer le plasminogène en absence de fibrine. Elle est synthétisée sous forme inactive (pro-urokinase) et activée par la kalllicréine et la thrombine. Son rôle dans la fibrinolyse est accessoire.

Pour réguler la fibrinolyse, il existe des inhibiteurs :

- L'inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI) : carboxypeptidase synthétisée par le foie sous forme inactive, il est activé par le complexe thrombomoduline/thrombine. Il clive les résidus lysine C-terminaux de la fibrine empêchant la fixation du plasminogène. Le TAFI protège le caillot d'une dégradation précoce et intervient dans l'équilibre physiologique entre la coagulation et la fibrinolyse.
- L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) : il s'agit d'une glycoprotéine de la famille des serpins (inhibiteur des sérines protéases). En excès dans la circulation, il inhibe de manière irréversible le t-PA et l'uPA de la circulation par formation d'une liaison covalente avec la sérine du site actif de ces activateurs de la fibrinolyse (substrat suicide).

- L'alpha 2 antiplasmine ( $\alpha 2AP$ ) : glycoprotéine de la famille des serpinés synthétisée par le foie, l' $\alpha 2AP$  est un puissant inhibiteur de la plasmine libre. Lors de la constitution du caillot, elle se lie de façon covalente aux chaînes de fibrine. Elle empêche ainsi la lyse prématurée du caillot en bloquant les premières traces de plasmine formées.



**Figure 4 :** Les étapes de la fibrinolyse. Pour que la fibrinolyse débute, il faut que le plasminogène soit activé en plasmine. Ensuite la plasmine va transformer la fibrine insoluble en produits de dégradation solubles (PDF, D-dimères).

Dans un premier temps, les actions conjointes du TAFI et le l' $\alpha 2AP$  permettent de retarder la fibrinolyse pour éviter une dégradation précoce du caillot. Au cours de la croissance du caillot, quand les systèmes inhibiteurs sont dépassés, le t-PA et le plasminogène se lient à la fibrine et le t-PA active le plasminogène en plasmine (la plasmine dégrade le caillot de fibrine stabilisé libérant dans la circulation sanguine des produits de dégradation (PDF, D-dimères, complexes solubles). La plasmine n'est pas capable de cliver les liaisons covalentes entre les sous-unités D.

## II- Les Héparines

### 1. Généralités

La classe des anti thrombotiques est représentée par les anti plaquettaires et les anticoagulants. L'action première des anticoagulants est d'éviter la formation ou l'extension d'un ou plusieurs caillot(s) sanguin(s).

Dans la classe des anticoagulants, il y a plusieurs familles : les antivitamines K, les anticoagulants oraux directs, ainsi que les héparines et leurs dérivés.

Les héparines et leurs dérivés sont des anticoagulants disponibles sous forme injectable.

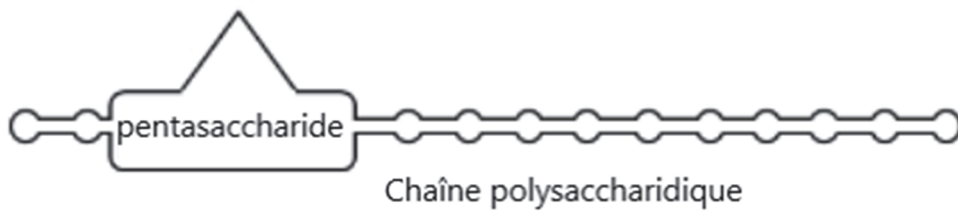
### 2. Structure des héparines

Les héparines sont issues de la muqueuse intestinale du porc.

Les dérivés hépariniques, administrés par voie parentérale comprennent :

- **Les Héparines Non Fractionnées (HNF)** sont des mélanges très hétérogènes de chaînes mucopolysaccharidiques sulfatées, de masse moléculaire moyenne : 15 kDa (2 à 30 kDa), d'origine naturelle, obtenues par extraction à partir de la muqueuse intestinale de porc.
- **Les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)** sont obtenues par fractionnement des HNF. Ce mélange est plus homogène que celui des HNF, avec une masse moléculaire moyenne de 5kDa (2 à 8 kDa).

Un tiers des chaînes d'héparines contiennent une structure pentasaccharidique, support de l'activité antithrombotique de l'HNF et des HBPM.



**Figure 5** : Schéma de la structure des héparines. Les héparines sont composées d'une chaîne dite disaccharidique, qui est une alternance entre l'acide uronique et la N-acétylglucosamine. Au centre nous retrouvons le pentasaccharide qui sert de site de liaison à l'antithrombine.

Nous retrouvons le motif de base disaccharidique avec une alternance d'acide uronique et de N-Acétylglucosamine. Il y a également le pentasaccharide qui est le site de liaison de l'AT.

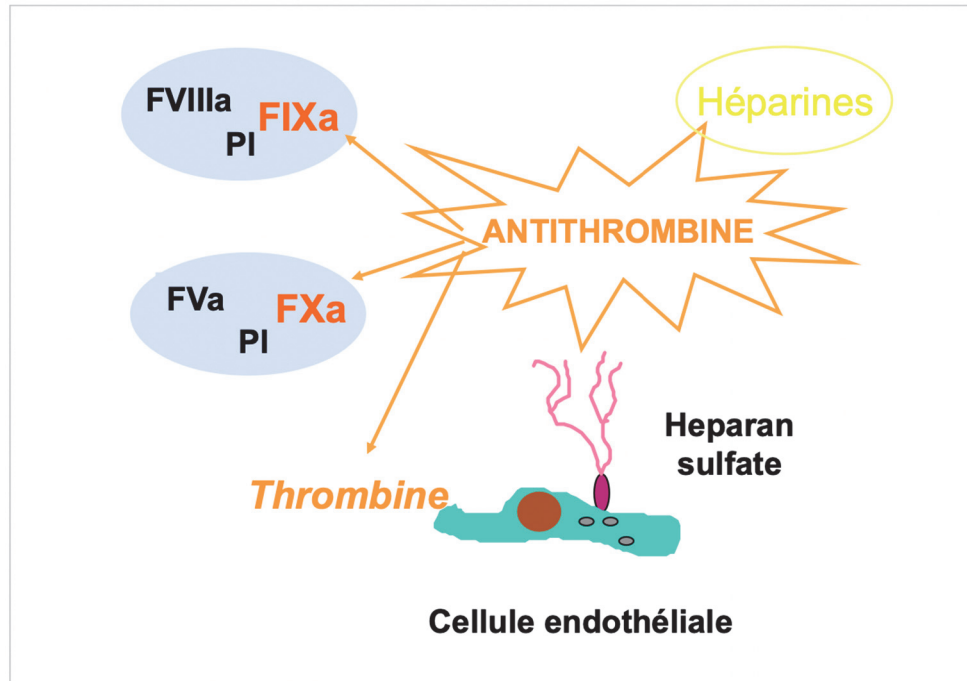
Seule la longueur de la chaîne va varier entre les deux types d'héparine, une chaîne longue permettra d'assurer une action sur le facteur Xa mais également sur le facteur IIa, c'est le cas pour les HNF. Les HBPM, présentent une chaîne plus courte ce qui ne leurs permet pas d'avoir la même action que les HNF sur le facteur IIa.

La longueur de la chaîne disaccharidique va être à l'origine de l'activité anticoagulante sur les deux facteurs de la coagulation. Dans le cas des HNF, elle va pouvoir inhiber autant le facteur IIa que le facteur Xa. Le rapport sera donc égal à 1.

Toutefois, pour les HBPM, la longueur de la chaîne permet d'assurer uniquement la liaison au facteur Xa, dans ce cas l'ordre du rapport est  $< 1$  car les HBPM présentent une activité anti-Xa supérieure à leur activité anti-IIa.

### 3. Mécanisme d'action

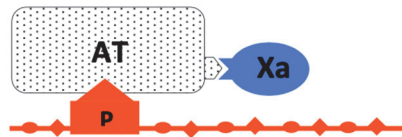
Les héparines et dérivés sont des inhibiteurs indirects de la coagulation à effet immédiat. Ils potentialisent l'activité anticoagulante de l'AT en accélérant d'environ 1000 fois la formation des complexes antithrombine-facteur activé (Xa, IIa).



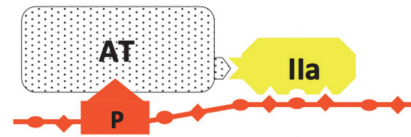
*Figure 6* : Schéma de l'action de l'AT et de l'héparine sur les facteurs de la coagulation. Les héparines permettent de potentialiser l'action de l'antithrombine.

Plus précisément, lorsque le motif pentasaccharidique de la chaîne d'héparine se fixe sur l'AT, cela entraîne une modification de sa conformation et une accélération de la formation des complexes covalents irréversibles, puis une diminution de la production de thrombine qui se traduit par une baisse de la transformation du fibrinogène en fibrine.

- Chaînes longues (> 5400 Da) :

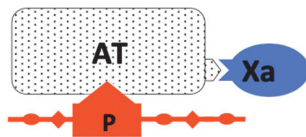


Anti-Xa +++



Anti-IIa +++

- Chaînes courtes (< 5400 Da) :



Anti-Xa +++



Anti-IIa = 0



Pentasaccharide



Chaîne d'héparine

*Garcia DA et al, Chest 2012 <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>*

**Figure 7** : Schéma de l'action de l'héparine en fonction de la longueur de sa chaîne. Schéma : Garcia DA et al, Chest 2012 <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>

Selon la longueur de leur chaîne, elles auront une action sur un ou plusieurs facteurs de la coagulation. Les deux facteurs concernés sont le facteur Xa et le facteur IIa.

Cependant, l'action va dépendre de plusieurs paramètres, notamment :

- De la concentration de l'héparine
- De la concentration de l'AT

#### **4. Indications**

Les héparines peuvent être utilisées :

- En traitement **curatif**, elles sont administrées dans les indications suivantes :
  - Thromboses veineuses profondes
  - Embolies pulmonaires ainsi que dans les embolies artérielles extra cérébrales
  - Dans les phases aiguës de l'infarctus du myocarde, les angors instables
  - Dans certaines coagulopathies
  - Les thromboses artérielles dans le cas de syndromes coronaires aigus, d'ischémies aiguës, d'arythmies ou de valvulopathies



- En traitements **préventifs**, elles sont utilisées pour prévenir :
  - Les thromboses et leurs complications telles que les embolies pulmonaires, surtout lors d'une chirurgie
  - Les coagulopathies
  - La formation de thrombus dans les circuits de dialyse ou de circulation extra corporelle
  - Chez les personnes avec des pathologies aiguës en milieu médical, notamment les personnes âgées, en réanimation, etc.
  - Les thromboses artérielles dans le cas de syndromes coronaires aigus, d'ischémies aiguës, d'arythmies ou de valvulopathies

## **5. Les Spécialités**

Nous retrouvons de nombreuses spécialités commercialisées.

Pour les HNF, il y a la CALCIPARINE<sup>®</sup> qui est une héparine calcique, administrée par voie sous-cutanée et l'HEPARINE de CHOLAY<sup>®</sup> qui est une héparine sodique, administrée par voie IV.

Pour les HBMP, nous relevons un plus grand nombre de spécialité :

- INNOHEP<sup>®</sup> : Tinzaparine
- LOVENOX<sup>®</sup> : Enoxaparine
- INHIXA<sup>®</sup> : Enoxaparine
- FRAXODI<sup>®</sup> : Nadroparine
- FRAXIPARINE<sup>®</sup> : Nadroparine
- FRAGMINE<sup>®</sup> : Dalteparine sodique

Cependant un point important est à soulever, toutes les spécialités des HBPM n'ont pas une activité anti-Xa équivalente. En effet cela s'explique par une différence de la longueur qui n'impacte pas seulement l'activité anti-IIa mais également l'activité anti-Xa.

	ARIXTRA® fondaparinux	FRAGMINE® daltéparine	FRAXIPARINE® nadroparine	FRAXODI® nadroparine	INNOHEP® tinzaparine	LOVENOX® enoxaparine	CALCIPARINE® héparine calcique	Héparine sodique
<b>Thromboprophylaxie de la MTEV</b>								
MTEV en médecine	X		X			X	X	
MTEV milieu chirurgical	X		X		X	X	X	
CEC			X		X	X		X
<b>A visée curative</b>								
TVP, phase aiguë	X		X	X	X	X	X	X
TVP, traitement prolongé			X	X	X	X		
EP, phase aiguë	X				X	X	X	X
EP, traitement prolongé					X	X		
MTEV et cancer		X			X			
TV superficielle	X							
Syndrome coronaire aigu	X		X	X		X	X	X
Fibrillation atriale								X

ANSM 2018

**Tableau 1 :** Récapitulatif de l'utilisation des héparines et de leurs dérivés en fonction des situations. Tableau de données de l'ANSM 2018

## 6. Les Effets Indésirables

- Le risque hémorragique : ce risque est propre à tous les anticoagulants, il est fonction de plusieurs paramètres :
  - L'âge
  - Le sexe, les femmes sont plus susceptibles d'être touchées que les hommes
  - Un faible poids corporel
  - L'intensité et la durée du traitement

Il peut également être causé par des interactions médicamenteuses, tel que l'association de deux anticoagulants ou d'un anticoagulant et d'un anti inflammatoire.

- Le risque d'ostéoporose, il est plus présent avec les HNF administrées au long cours : lors d'une utilisation prolongée des héparines nous remarquons une diminution de la densité osseuse ainsi qu'une augmentation de la résorption osseuse.  
Le mécanisme reste, cependant, mal connu.

- Le risque d'hyperkaliémie : souvent présent dans un contexte polyopathologique, notamment avec une insuffisance rénale, un diabète ou bien en présence de médicament qui inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone.
  
- Réactions cutanées : dans de très rares cas, une nécrose cutanée peut apparaître au niveau du point d'injection, elle peut éventuellement être précédée de lésions érythémateuses ou d'un purpura. Dans tous les cas, le traitement doit être suspendu immédiatement.
  
- Le risque de Thrombopénie Induite par l'Héparine (T.I.H), est beaucoup plus fréquent lors de l'administration des HNF. La T.I.H est l'effet indésirable le plus redouté, car le plus dangereux. S'il n'est pas pris en charge à temps il peut entraîner la mort du patient. Nous développerons ce risque dans la partie II.

## **7. Les interactions médicamenteuses**

Il existe des interactions médicamenteuses avec les héparines. En effet, l'héparine appartenant à la famille des anticoagulants va avoir les mêmes interactions médicamenteuses que les autres anticoagulants, qu'ils soient administrés par voie orale ou non.

<b>Potentialisation du risque hémorragique</b>	<b>Potentialisation du risque d'Hyperkaliémie</b>
<p style="text-align: center;"><b><u>Association déconseillée</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Salicylés systémiques</li> <li>- Acide Acétylsalicylique (à des doses inflammatoires)</li> <li>- Anti inflammatoire Non Stéroïdien</li> <li>- Anticoagulants et thrombolytiques</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <p>Médicaments qui augmentent le taux de potassium</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti plaquettaire</li> <li>- Acide acétylsalicylique (à doses anti agrégantes)</li> <li>- DEXTRAN 40®</li> <li>- Glucocorticoïdes systémiques</li> </ul>	

**Tableau 2** : Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses des héparines.

## **8. Contre-indications**

Les héparines comportent quelques contre-indications qu'il est important de respecter.

<b>Contre-indications communes aux HNF et aux HBPM</b>	<b>Contre-indications aux HBPM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Certaines pathologies, telle que l'hémophilie et les maladies apparentées</li><li>- Hypersensibilité à l'un des composants, que ce soit à la substance active ou à l'un des excipients</li><li>- Antécédents de thrombopénie induite par héparine</li><li>- Présence de saignements</li><li>- Anesthésie péridurale ou rachianesthésie</li></ul>	<p>L'insuffisance rénale</p>

**Tableau 3** : Tableau récapitulatif des contre-indications des héparines.

## **9. Antidote**

Le sulfate de protamine est un antidote qui va se fixer à l'héparine et ainsi créer un complexe inactif et donc annuler l'effet anticoagulant. Il a une plus grande affinité pour les HNF que pour les HBPM. Toutefois en l'absence d'héparine, il possède un effet anticoagulant et peut entraîner une hémorragie s'il est mal dosé.

Tout comme les héparines, il s'agit d'un injectable administré par voie intraveineuse.

## 10. Pharmacocinétique

	HNF	HBPM
<b>Administration</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Héparine calcique</u> : l'administration se fait en sous-cutanée ce qui favorise l'auto injection</li> <li>- <u>Héparine sodique</u> : l'injection se fait en intraveineuse</li> </ul>	Tout comme les héparines calciques l'administration se fait en sous-cutanée, ce qui facilite l'auto injection
<b>Distribution</b>	Aucun passage de la barrière foeto-placentaire, ni dans le lait maternel n'a été remarqué	
<b>Métabolisme</b>	<p>Nous notons une forte liaison aux protéines plasmatiques, ce qui entraîne une forte variabilité inter-individuelle.</p> <p>Certains facteurs sont à l'origine de cette variabilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge élevé ou les enfants</li> <li>- Les poids corporels extrêmes</li> <li>- Un syndrome inflammatoire, dans ce cas il faudra augmenter les doses</li> </ul>	<p>Il y a une faible liaison aux protéines plasmatiques, ce qui se traduit par une faible variabilité inter-individuelle.</p> <p>Une adaptation des posologies chez certaines personnes pesant dans les 100 Kg sera nécessaire pour palier à un manque d'efficacité.</p>
<b>Élimination</b>	<p>Elle se fait principalement par phagocytose via les macrophages.</p> <p>De plus, leur demi-vie est comprise entre 60 et 90 minutes.</p> <p>Ces caractéristiques permettent de les utiliser chez des personnes souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère.</p>	<p>Contrairement aux HNF, l'élimination se fait de manière lente au niveau rénal, par filtration glomérulaire.</p> <p>Elles présentent une demi-vie longue, qui est, de l'ordre de 4 heures.</p> <p>Elles ne pourront donc pas être utilisées chez des personnes souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère.</p>

**Tableau 4** : Tableau récapitulatif des caractéristiques pharmacocinétiques des héparines.

## ***11. Résistance***

Dans certains cas, il existe une résistance en cas d'anomalie de déficit de l'AT ou de syndrome inflammatoire majeur.

## ***12. Surveillance biologique***

La surveillance biologique est la même pour les HNF et les HBPM.

Avant la mise en place d'un traitement par héparine, un bilan de la coagulation est indispensable. Il faudra alors contrôler le TCA et l'hémogramme.

En ce qui concerne le suivi du traitement, la surveillance de la numération plaquettaire est systématique et se fera à hauteur de deux fois par semaine (la première sera à réaliser avant la première injection). Le suivi des plaquettes a pour but de dépister tout risque de T.I.H.

Il faudra également surveiller l'activité anti-Xa (plus communément appelée « héprinémie ») elle permet de voir la concentration des chaînes d'héparine circulantes avec une activité sur le facteur Xa. La mesure de l'activité anti-Xa sera réalisée quotidiennement à partir de la première administration de HNF en curatif. Dans ce cas, le dosage permet une adaptation de dose. Dans le cas des HBPM ; un dosage d'activité anti-Xa doit être réalisé 48 heures après la première infection afin de dépister un processus d'accumulation.

Il faudra également surveiller le risque hémorragique en détectant des hématomes, des saignements spontanés, une hématurie ou d'autres symptômes qui pourraient traduire une hémorragie.

## ***13. Remarques***

Les HBPM sont privilégiées aux HNF en médecine de ville. Toutefois en cas d'insuffisance rénale, on utilisera préférentiellement les HNF en préventif comme en curatif.

### **III- Thrombopénie Induite par l'Héparine (T.I.H)**

#### **1. Généralités**

La Thrombopénie Induite par l'Héparine (T.I.H) est une complication rare qui survient après l'administration d'héparine, que ce soit une Héparine Non Fractionnée (HFN) ou une Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM). Cependant nous remarquons une prédominance pour les HFN (3%) par rapport aux HBPM (0.1%). Elle est indépendante de la posologie et du mode d'administration de l'héparine.

Le délai d'apparition dépendra du type de la T.I.H, est en général de 10 jours.

Cette maladie reste trop peu connue par rapport à sa gravité.

La fréquence d'apparition est plus élevée chez les patients ayant subis une chirurgie (notamment celui de la chirurgie cardiaque et orthopédique) par rapport aux patients dits « médicaux ».

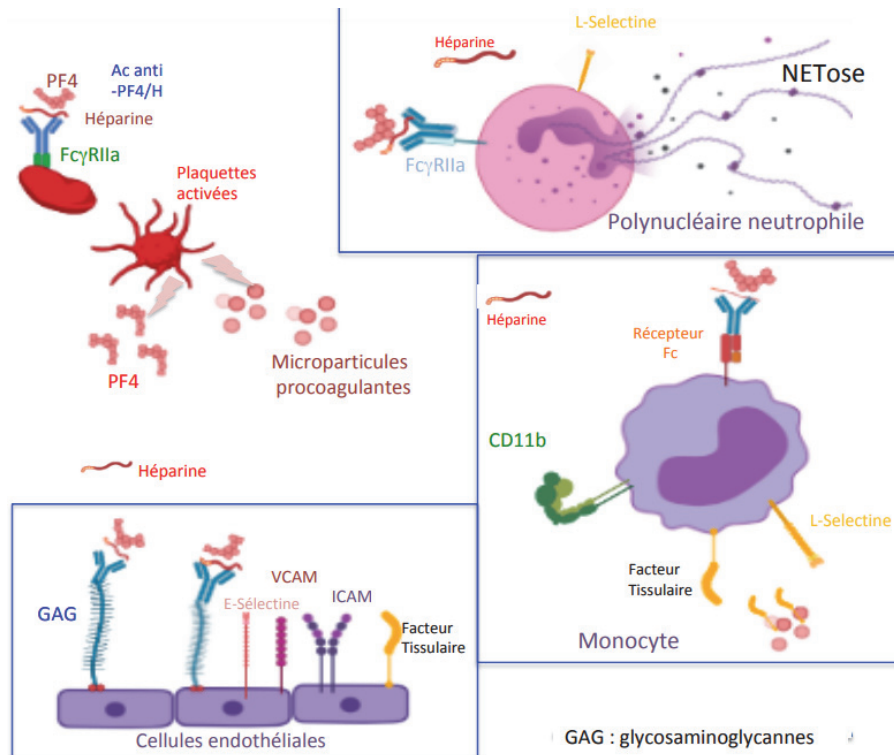
#### **2. Mécanismes physiopathologiques**

La physiopathologie de la T.I.H est caractérisé par une thrombopénie (plaquettes < 100 Giga/L, ou à une diminution > 30 à 50 % de la numération plaquettaire). Elle est qualifiée de retardée car son apparition se situe entre le 5<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour après le début du traitement. Dans certains cas, l'apparition peut aller jusqu'à 21 jours après le début du traitement.

Sa fréquence est de l'ordre de 1 à 5 % des cas. Elle est plus rare que la T.I.H de type I mais ses complications sont beaucoup plus graves et potentiellement mortelles.

Son mécanisme est complexe, il découle d'un mécanisme immuno-allergique héparino-dépendant :





**Figure 8 :** Schéma du mécanisme d'action de la T.I.H. Schéma : Camoin-Jau et Al, Revue de Médecine Interne 2020

- 1) L'héparine est injectée chez le patient, une fois dans l'organisme il y aura la formation d'un complexe entre l'héparine et le facteur plaquettaire 4 (PF4).
- 2) La formation du complexe Héparine-PF4 entraîne l'exposition du déterminant immunogène, s'en suit une réaction immunitaire de l'organisme par la production d'anticorps de type immunoglobulines G (Ig G)
- 3) Cela entraîne la formation d'un nouveau complexe héparine-PF4-IgG, qui va se fixer sur les plaquettes et les activer
- 4) Nous aurons une agrégation plaquettaire suivie d'une libération de microparticules procoagulantes ainsi que la libération du PF4
- 5) Cette libération du facteur par les plaquettes activées permet d'amplifier le phénomène pro-thrombotique et de neutraliser au même moment l'héparine circulante
- 6) Cela aura pour conséquence d'activer et d'altérer l'endothélium vasculaire et de générer une quantité importante de thrombine
- 7) La thrombopénie est due à l'activation des plaquettes et à l'élimination des plaquettes sensibilisées par les phagocytoses

Les plaquettes sont majoritairement responsables de l'état d'hypercoagulabilité, mais d'autres acteurs participent à cet état notamment les cellules endothéliales, les monocytes ainsi que les polynucléaires neutrophiles après leur activation par les IgG.

### **3. Diagnostic**

Le diagnostic de la T.I.H commence par un diagnostic différentiel pour écarter toutes autres étiologies telles que :

- La thrombopénie non-immunologique (soit la T.I.H de type I)
- L'hémodilution post-opératoire
- Le sepsis
- La thrombopénie non-TIH médicamenteuse
- La coagulation intravasculaire disséminée et la défaillance multiviscérale.

Il y a une véritable nécessité à poser/confirmer le diagnostic de la T.I.H le plus vite possible pour permettre une prise en charge rapide et adaptée du patient pour éviter des séquelles irréversibles.

#### **a. Clinique**

Le diagnostic de T.I.H doit être évoqué devant :

- Des thromboses veineuses et/ou artérielles
- Une baisse significative de la numération plaquettaire et/ou des plaquettes entre deux numérations successives
- Une résistance à l'héparine et/ou poursuite du processus thrombotique alors que le patient est sous héparine

Les médecins utilisent le score pré-test des 4T en première intention. Il permet d'évaluer l'imputabilité du traitement par l'héparine, de cibler les patients chez qui les tests spécifiques doivent être réalisés.

Il se base sur la numération plaquettaire, le délai d'apparition de la baisse des plaquettes, la présence de séquelles et s'il existe d'autres causes à la thrombopénie.

En fonction du score obtenu, le risque de thrombose est plus ou moins important, voire inexistant :

- Score 6-8 : haute probabilité de présenter une T.I.H
- Score 4-5 : intermédiaire
- Score : 0-3 : probabilité faible

Points	2	1	0
Thrombopénie	Diminution > 50 % plaquettes 20-100 G/L	Diminution 30-50 % ou nadir 10-19 G/L	Diminution < 30 % ou nadir < 10 G/L
Délai avant thrombopénie	Entre J5-J10	Début incertain ou > J10	Trop précoce
Thrombose ou lésion cutanée	Nouvelle thrombose, nécrose cutanée, réaction aiguë après le bolus d'héparine	Thrombose progressive ou récursive de lésions cutanées érythémateuses, thrombose suspectée non encore prouvée	Aucune thrombose
Autres causes de thrombopénie	NON	Autres causes possibles évidentes	Autre cause présente

**Tableau 5 :** Score des 4T pour aider au diagnostic de T.I.H de type II. Livre : le référentiel : le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses, pages 352, 353

## **b. Biologique**

Il existe plusieurs tests qui vont nous permettre de poser le diagnostic biologique de la TIH.

Le dépistage biologique dans un premier temps repose sur la réalisation d'un test immunologie, en fonction de ce résultat il sera nécessaire de faire un test fonctionnel pour confirmer le diagnostic.

### **1. Tests immunologiques**

Ils permettent de détecter des anticorps anti-PF4-Héparine et les IgG.

Ils ont une bonne valeur prédictive négative, cela permet d'exclure le diagnostic de T.I.H lorsque le test est négatif. Toutefois leur spécificité est moins bonne, donc quand un test immunologique est positif il faut réaliser un test fonctionnel pour confirmer ou exclure le diagnostic de T.I.H.

- a. Test ELISA : est un test immuno-enzymatique, cette méthode a pour but de voir s'il y a une réaction entre un antigène et un anticorps. La réaction sera visible par une réaction enzymatique colorimétrique. Dans notre cas, on va chercher la présence d'Ac anti-PF4 en présence d'héparine.
- b. Tests rapides : ces tests à usage unique permettent un dépistage rapide de la TIH. Ils possèdent une bonne valeur prédictive négative mais de nombreux résultats faussement positifs sont observés ; Ils sont utilisés en première intention par des équipes qui ne disposent pas du matériel nécessaire pour réaliser un test ELISA.

### **2. Les tests fonctionnels**

Ils permettent de prouver l'héparino-dépendance.

Les tests fonctionnels ont une spécificité et une sensibilité d'environ 95%. Ils permettent, comme dit précédemment de confirmer le diagnostic d'une T.I.H, cependant ils ne sont jamais réalisés en urgence car ils sont longs et complexes

- a. Test HIPA : c'est un test d'agrégation des plaquettes. Le principe est de mélanger le plasma du patient avec les plaquettes d'un ou plusieurs donneurs sains, nous y rajoutons de l'héparine, si nous constatons une agrégation des plaquettes cela veut dire qu'il y a des Ac anti-PF4-Héparine.

- b. Test SRA : Bien qu'il s'agisse du test de référence, il est rarement utilisé car il utilise un réactif radiomarqué. Ce test a un principe analogue à celui du test HIPA, dans ce cas nous allons mesurer la libération de sérotonine par les plaquettes en présence d'héparine.

Il est recommandé de faire une recherche de Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD) car cela aggrave la thrombopénie.

#### **4. Prise en charge**

##### **a. Traitement**

La prise en charge de la T.I.H repose essentiellement sur l'arrêt du traitement héparinique avant même d'avoir eu les résultats biologiques. Une remontée rapide de la numération plaquettaire doit être constatée à l'arrêt de l'héparine car l'arrêt de l'héparine ne stoppe pas le processus de la T.I.H.

Un anticoagulant d'action immédiate prendra le relais de l'héparine pour permettre une correction rapide de la numération plaquettaire. Une numération plaquettaire par jour devra être réalisée. Le choix de cet anticoagulant repose sur l'état du patient, ses caractéristiques et les habitudes de l'équipe soignante.

##### **- Inhibiteur direct du facteur Xa**

L'ORGARAN® (DANAPAROÏDE) est le traitement de première intention.

Le danaparoïde sodique est un héparinoïde dont l'activité antithrombotique semble principalement liée à son activité anti-Xa associée à une faible activité anti-IIa.

La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est d'environ 25 heures et celle de l'activité anti-IIa est plus courte, environ 7 heures.

Malgré un risque de réactivité croisée, *in vitro* de 5 à 10 %, la faible fréquence des conséquences cliniques permet de proposer le danaparoïde sodique comme traitement anti-thrombotique substitutif pour les patients présentant une T.I.H.

Le danaparoïde sodique peut être administré par voie sous-cutanée (deux ou trois injections par jour) ou intraveineuse continue le plus souvent précédé d'un bolus. La posologie varie en fonction de la situation clinique médicale ou chirurgicale. Des protocoles adaptés à chaque situation ont été établis et sont à respecter.

Le danaparoïde sodique est indiqué à la fois dans le traitement prophylactique et le traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients atteints de T.I.H.

La surveillance du traitement, lorsqu'elle est nécessaire, se fait par la mesure de l'activité anti-Xa par une méthode de dosage adaptée à cette molécule.

#### - **Inhibiteur direct de la thrombine**

L'ARGANOVA® (ARGATROBAN) est un anticoagulant qui inhibe spécifiquement et directement la thrombine qu'elle soit libre ou liée au thrombus.

Son délai d'action est court et sa demi-vie d'élimination brève, inférieure à une heure ( $52 \pm 16$  minutes). En perfusion IV continue le taux plasmatique atteint l'état d'équilibre en 2 à 4 heures (plus rapidement si injection d'un bolus).

Le métabolisme de l'argatroban est principalement hépatique. L'argatroban est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B), sa clairance peut être réduite d'un facteur 4 et sa demi-vie multipliée par 3 conduisant à prescrire une dose initiale beaucoup plus faible.

L'argatroban allonge le temps de Quick (TQ) (et donc augmente l'INR) et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Le TCA peut être utilisé en première intention pour surveiller le traitement.

#### - **FONDAPARINUX**

C'est un pentasaccharide de synthèse, il contient le site de liaison à l'héparine de l'AT. Bien qu'il ne dispose pas de l'AMM dans cette indication, il est parfois utilisé en cas de TIH aigüe ou chez les patients ayant un antécédent de TIH.

Il présente une demi-vie longue.

Son utilisation est contre-indiquée chez les personnes avec une insuffisance rénale sévère et chez les personnes présentant un état clinique instable.

Une fois que la numération plaquettaire est remontée, un relais par un antivitamine K (AVK) est recommandé, néanmoins la COUMADINE® est contre indiquée dans le relais aux anticoagulations à action directe car elle peut entraîner une thrombose microvasculaire avec un risque de nécrose ischémique des membres.

Dès le début du relais, il faudra surveiller l'INR du patient, en effet il devra se trouver dans la zone thérapeutique qui est comprise entre 2 et 3 deux jours de suite. L'anticoagulation d'action directe ne devra-t-être arrêté que 72 heures après le début du traitement par l'AVK.

#### - **AOD**

Des essais sont en cours pour utiliser des anticoagulants oraux d'action directe (AOD) afin de remplacer les AVK dans le relais de l'héparinothérapie.

Les AOD pourraient présenter une bonne alternative aux AVK dans le relais de l'anticoagulation à long terme.

Ils présentent un délai d'action court, ils ne présentent pas d'interaction avec les Ac anti-PF4-Héparine. Cependant, le manque de données sur leur utilisation dans ce contexte ne favorise pas leur utilisation.

#### - **Thérapeutiques alternatives**

Il existe deux méthodes qui peuvent être utilisées dans des cas critiques, néanmoins il manque des preuves fiables de leur efficacité.

- La plasmaphérèse consiste en la séparation du plasma et du sang, soit par centrifugation, soit par filtration. Elle est surtout indiquée pour les personnes présentant des Ac anti-PF4-Héparine et pour qui la chirurgie ne peut être retardée.
- Les Immunoglobulines par voie IV, vont saturer les récepteurs plaquettaires et ainsi inhiber leur activation par les Ac. Elles sont utilisées dans le cas où la T.I.H est sévère ou réfractaire, et qui ont besoin d'une opération en urgence avec une héparine en préopératoire. Cette solution présente des risques de thrombose non négligeables.

Contrairement à ce que nous pourrions penser, la transfusion de plaquettes ne doit en aucun cas être envisagée, elle va favoriser l'apparition de thrombose et/ou le processus de consommation des plaquettes.

## ***b. Pronostic***

Dans certains cas le patient peut garder des séquelles suite à une T.I.H, en effet un certain nombre de complications sont observées :

### 1. Complications thrombotiques

- Embolie pulmonaire
- Infarctus du myocarde
- Accident vasculaire cérébrale thrombotique
- Thrombose artérielle (forte prévalence)
- Thrombose veineuse profonde
- Thromboses microvasculaires additionnelles qui peuvent conduire à une gangrène veineuse des membres/amputation

### 2. Complications cutanées : nécrose cutanée au site d'injection de l'héparine

### 3. Complications anaphylactiques

- Fièvre
- Hypotension
- Douleur thoracique
- Dyspnée
- Arrêt cardiovasculaire (ces complications peuvent survenir à la suite d'un bolus d'héparine post-intraveineuse)



## **IV- Rôle du pharmacien d'officine**

### **1. Evaluation des connaissances générales dans la population**

#### **a. Questionnaire**

Dans le cadre de cette thèse, un questionnaire a été réalisé. Il a été mis à disposition sur les réseaux sociaux (Facebook et Instagram) mais également déposé dans un centre de balnéo-kinésithérapie (dans leur patientèle nous pouvons retrouver des personnes nécessitant une rééducation post-opération) ainsi que dans un centre médical (regroupant différentes spécialités).

Le but de ce questionnaire est d'évaluer les connaissances de la population et de faire le parallèle entre les professionnels de santé et les autres. Ce questionnaire a été réalisé de manière anonyme.

## **LE QUESTIONNAIRE**

**1- Êtes-vous un professionnel de santé ?**

OUI

NON

**2- Si oui, quelle est votre profession ?**

**3- Êtes-vous une femme ou un homme ?**

**4- Quel âge avez-vous ?**

**5- avez-vous déjà eu des injections d'héparine (LOVENOX®, INNOHEP®, CALCIPARINE, etc.), des suites d'une opération, d'une chute ou autre ?**

OUI

NON

**6- Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?**

**7- Avez-vous eu des injections d'héparine sur une longue durée (plusieurs semaines) ?**

OUI

NON

**8- Pendant combien de temps avez-vous eu des injections ?**

**9- Lors de vos injections d'héparine, avez-vous eu des prises de sang à faire ?**

OUI

NON

**10- Si oui, à quelle fréquence ?**

**11- Vous a-t-on informé des risques liés à l'utilisation des héparines ?**

OUI

NON

**12- Si oui, vous a-t-on expliqué le mécanisme de la T.I.H ?**

OUI

NON

**13- Connaissez-vous les signes cliniques et/ou biologiques de la T.I.H ?**

OUI

NON

**14- Quels sont-ils ?**

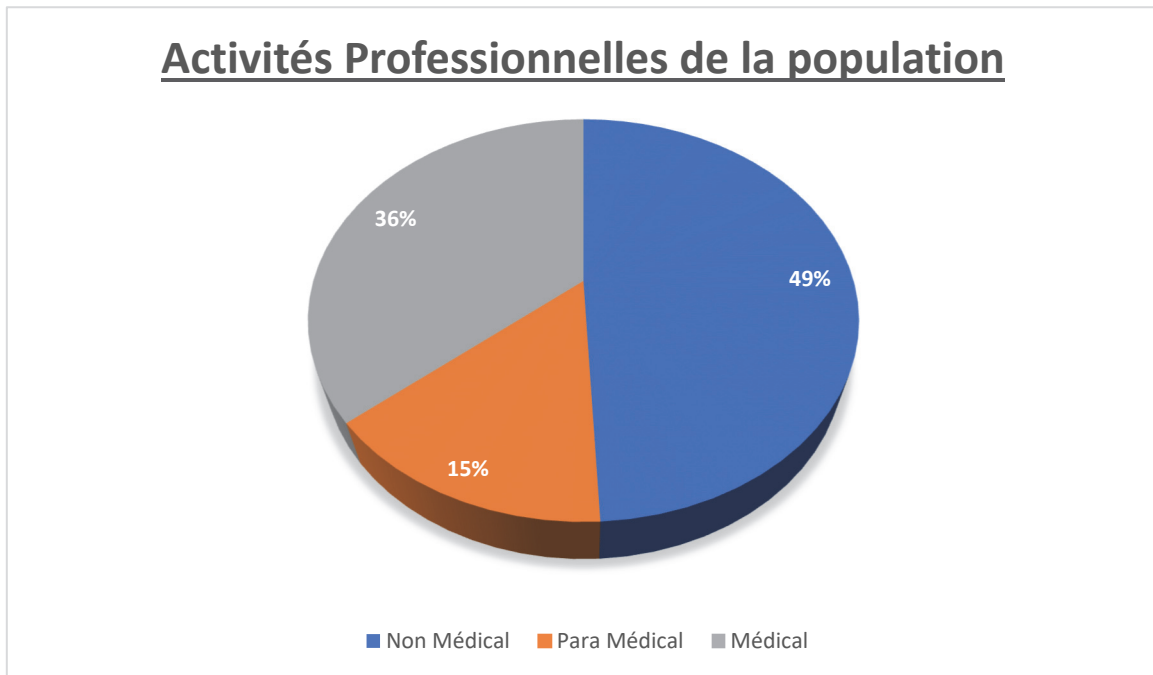
**15- Lors de la dispensation, votre pharmacien vous-a-t-il mis en garde contre les effets secondaires des héparines ? Vous a-t-il expliqué (si oui, que vous a-t-il expliqué) ?**

## **b. Interprétation des résultats**

Nous avons compté un total de 61 réponses.

La population se compose de 63.9% de femmes et de 36.1% d'homme, en ce qui concerne les âges nous sommes sur une échelle qui va de 18 à 93 ans.

Cela nous permettra de voir s'il y a un rapport entre l'âge et les connaissances.

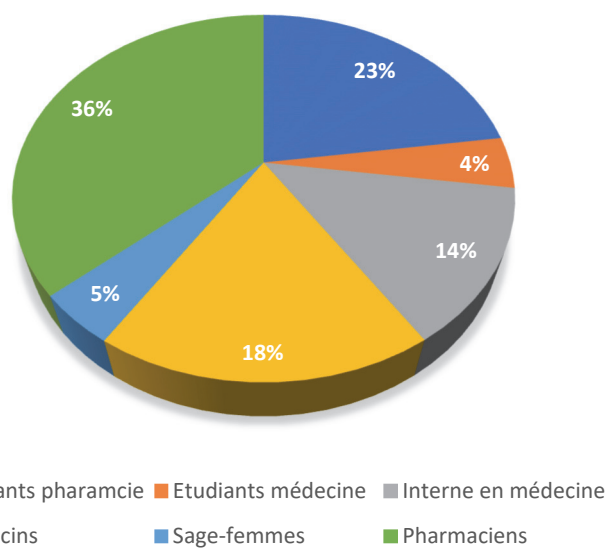


**Graphique 1 :** Camembert représentant les différentes catégories de métiers, identifiées dans les réponses du questionnaire.

En regardant le graphique 1, nous constatons qu'il y a 51% de personnes qui travaillent ou étudient dans le domaine médical (36% dans le médical et 15% dans le paramédical) et 49% qui en sont totalement étrangères.

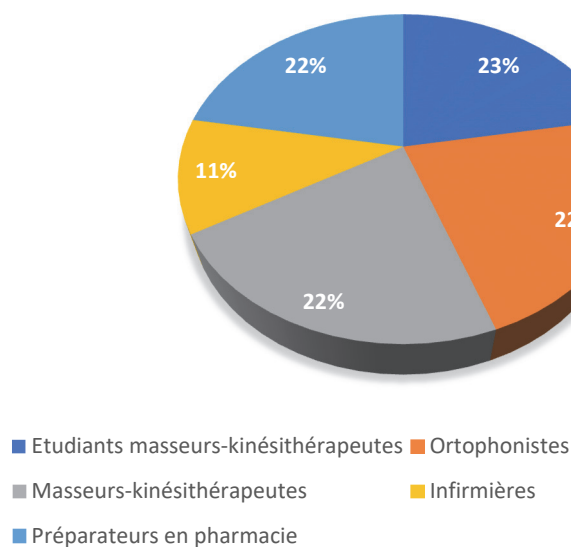
Cela nous permet d'évaluer le niveau de connaissance de deux cohortes, les personnes exerçant dans le domaine de la santé et les personnes exerçant dans un domaine autre.

## Métiers Médicaux recensés



**Graphique 2 :** Répartition des différents métiers médicaux, présents dans le questionnaire.

## Métiers du Paramédical recensés



**Graphique 3 :** Répartition des différents métiers paramédicaux, présents dans le questionnaire.

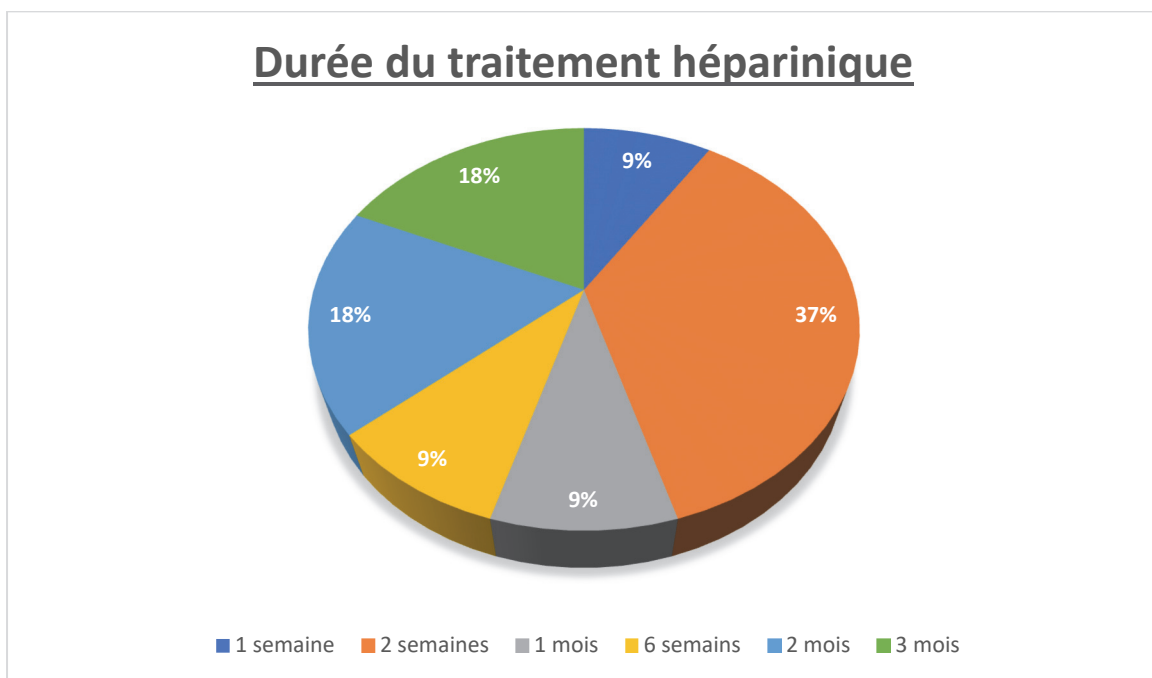
Les graphiques 2 et 3, divisent la cohorte de la santé, en deux sous populations :

- La population exerçant dans le **médical**, nous retrouvons :
  - Étudiants en médecine et en pharmacie (qu'ils soient encore à la faculté ou en internat)
  - Des médecins (dermatologues, allergologue, gynécologue, sage-femme)
  - Des pharmaciens d'officine.

- La population exerçant dans le **paramédical**, nous retrouvons :
  - Des étudiants en kinésithérapie
  - Des orthophonistes
  - Des masseur-kinésithérapeutes
  - Des infirmières
  - Des préparateurs en officine.

Dans le total des réponses, nous apprenons que seulement 18% des 61 personnes, ont été traitées par de l'héparinothérapie, voici les trois principales causes qui en sont ressorties :

- Une chirurgie orthopédique
- Une hospitalisation de longue durée
- Une infection par le Coronavirus



**Graphique 4** : Répartition des différentes durées d'utilisation de l'héparine.

Les personnes ayant subi une chirurgie orthopédique mineure, ont reçu un traitement héparinique pendant 1 à 2 semaine(s). Cette durée de traitement est comparable à la personne qui a été hospitalisée pour une infection au Coronavirus. Pour les autres patients, les durées d'utilisation de l'héparine sont égales ou supérieures à 1 mois de traitement.

Le graphique 4 nous aide à déduire que la durée du traitement héparinique est dépendante de l'indication.

A la question « **Lors de vos injectons d'héparine, avez-vous eu des prises de sang à faire ?** »

Tous les patients ont répondu oui. Cela démontre que les recommandations sont respectées en prescrivant une durée d'utilisation la plus courte possible et une surveillance des plaquettes dès l'instauration d'un traitement par héparine.

Dans l'ensemble, plus de la moitié des patients ayant reçu un traitement prolongé par héparine ont été informés des risques de l'héparine. Cependant, l'information reste incomplète. Le risque de T.I.H est aujourd'hui encore trop peu connu de la population et trop peu expliqué par les professionnels de santé, que ce soit de la part du personnel hospitalier ou du personnel officinal.

A la question « **Connaissez-vous les signes cliniques et/ou biologiques de la T.I.H ?** »

Nous avons relevé un total de 19 oui sur 61 réponses, cependant il n'y a que 15 personnes qui ont donné une réponse correcte.

A l'aide des réponses à cette question, nous pouvons conclure que les connaissances sont en lien avec le domaine de compétence mais également avec l'âge. Ce sont les médecins, les étudiants en médecine et en pharmacie qui ont donné le plus de bonnes réponses.

En revanche, nous notons un manque d'informations du côté des pharmaciens d'officine.

Les réponses à la dernière question qui était « **Lors de la dispensation, votre pharmacien vous-a-t-il mis en garde contre les effets secondaires des héparines ? Vous a-t-il expliqué (si oui, que vous a-t-il expliqué) ?** »

Une personne sur 11 a reçu un conseil de son pharmacien lors de la dispensation, cela est très insuffisant. Ce résultat soulève deux questions possibles sur l'origine du manque d'informations :

- Les patients ont-ils reçu leurs doses d'héparine à l'hôpital directement, et de ce fait n'ont pas reçu toutes les informations nécessaires ?
- Le pharmacien qui leur a dispensé les médicaments a-t-il omis d'expliquer les précautions et les recommandations associées à la délivrance de cet anticoagulant ?

La collecte des réponses de ce questionnaire laisse plusieurs questions en suspens :

- Est-ce que l'information n'a pas été transmise à l'hôpital par manque de temps et/ou de personnel ?
- Est-ce que les connaissances du personnel officinal sont suffisantes ? Est-ce par manque de temps au comptoir qu'ils ne transmettent pas toutes les informations ?
- Est-ce à cause d'une mauvaise mise à niveau régulière des connaissances du personnel officinal ?
- Est-ce à cause de la réticence de certaines personnes à écouter les conseils/informations qui sont transmises ?

En conclusion, le questionnaire nous apprend qu'une partie de la population non négligeable est traitée par de l'héparine mais qu'elle reste sous informée.

Ce manque d'informations pourrait avoir différentes raisons : les personnes ont reçu l'héparine dans le milieu hospitalier et n'ont pas reçu l'information car la surveillance était faite sur place, il y a eu une prescription hospitalière donnée sans aucune explication, ou bien lors de la dispensation les informations n'ont pas été transmises par manque de temps et/ou de connaissances de l'équipe officinale.



## **2. Réalisation “d’entretien” avec le patient**

Depuis plusieurs années, l’assurance maladie a mis en place des entretiens pharmaceutiques sur différents thèmes. Ces entretiens permettent de rencontrer le patient, d’échanger sur ses connaissances et ses lacunes concernant son traitement, cela a pour but une meilleure compréhension du traitement donc une meilleure observance.

Il existe un entretien sur les Anticoagulants Oraux d’action Directe (AOD), il serait intéressant de pouvoir en proposer un sur les anticoagulants injectables. Il pourrait être proposé pour toute personne étant sous héparinothérapie de façon prolongée ou régulière.

Cela permettrait de mettre en lumière tous les effets indésirables importants, comment les reconnaître, mais surtout les précautions à prendre que ce soit dans les gestes du quotidien ou l’automédication.

Le sujet de l’observance pendant cet entretien sera à adapter à chaque patient, cela dépendra de la personne qui réalisera l’injection (une infirmière ou le patient lui-même).

Dans la majorité des cas, une ordonnance pour des soins infirmiers est réalisée.

Il faudra également porter leur attention sur l’importance de réaliser les prises de sang au bon moment. Une première devra-t-être réalisée avant le début de l’héparinothérapie, puis une par semaine si le traitement dure plusieurs semaines, sinon une en début et l’autre en fin de semaine.

Cela permettra de s’assurer que le patient ne développera pas une thrombopénie.

De plus, lors de l’entretien, le sujet de l’automédication sera abordé.

Plusieurs médicaments peuvent potentialiser l’effet anticoagulant de l’héparine et ainsi augmenter le risque d’hémorragie tel que les AINS comme l’IBUPROFENE ou bien l’ASPIRINE®.

Voici un exemple de questionnaire qui pourrait être proposé aux patients qui le désirent.

## Questionnaire entretien Héparine

1. Savez-vous à quoi sert ce médicament ?
  
2. Savez-vous pourquoi il est important de faire les injections à une heure précise ?
  
3. Avez-vous des contraintes dans votre vie quotidienne pouvant empêcher la bonne prise du médicament ?
  
4. Connaissez-vous les effets indésirables que peut entraîner ce médicament ? Si oui, lesquels ?
  
5. Savez-vous reconnaître les signes cliniques des effets indésirables ? Si, oui lesquels ?
  
6. Savez-vous pourquoi le médecin vous a prescrit plusieurs prises de sang à réaliser durant votre traitement ?
  
7. Connaissez-vous les médicaments/ compléments alimentaires/ aliments qu'il vaut mieux éviter durant votre traitement ?
  
8. Est-ce vous qui allez-vous faire l'injection ? Si oui, vous a-t-on expliqué comment la faire ?

**Signature et date de l'entretien**

### **3. Réalisation d'une fiche récapitulative pour les patients sous Héparines**

Dans la partie précédente, nous avons suggéré de réaliser un entretien pharmaceutique sur les anticoagulants injectables. Cet entretien pourrait aboutir sur une fiche récapitulative pour le patient. L'avantage de cette fiche est qu'elle pourra être distribuée à toutes les personnes qui seront sous héparines, que ce soit sur une longue ou une courte durée.

Ces fiches pourront être proposées à tous les patients, qu'ils aient réalisé un entretien pharmaceutique ou non.

Elles seront, bien sûr, à adapter aux médicaments que l'officine délivre le plus. Les recommandations restent identiques, seules les techniques d'injection peuvent différer selon le système d'injection qui est utilisé.

## **Exemple de fiche**

# LE BON USAGE DES HEPARINES

## COMMENT JE L'INJECTE ?

- Je me lave les mains
- Je désinfecte ma peau où je vais faire l'injection :  
L'abdomen (à distance du nombril) ou la partie antérieure des cuisses



### POUR EVITER LA DOULEUR, JE CHANGE DE ZONE

- Je pince la peau entre mon pouce et mon index pour faire un petit bourrelet, et je pique perpendiculairement
- Je ne frotte pas et je ne masse pas la peau après l'injection, mais j'exerce une pression avec une compresse
- Je jette la seringue dans la boîte de DASRI que je récupère et que je ramène à la pharmacie



## QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES ?

### SUR-DOSAGE

- Saignements des gencives, nez, yeux, etc.
- Règles anormalement abondantes
- Sang dans les urines

### SOUS-DOSAGE

#### Risque Embolie Pulmonaire

- Essoufflement soudain
- Douleur thoracique
- Crachats sanglants

#### Risque Phlébite

- Œdème unilatéral
- Douleur unilatérale (cuisse, mollet)

#### Risque AVC

- Violents maux de tête, troubles vision
- Déformation bouche, troubles parole
- Faiblesse d'un côté du corps

Risque de Thrombopénie Induite par l'Héparine (T.I.H) : **REACTION ALLERGIQUE A L'HEPARINE !!**

Je la reconnais par :

- Une baisse des plaquettes sur ma prise de sang
- Par des signes évoquant un sous-dosage

# LE BON USAGE DES HEPARINES

## MA VIE AU QUOTIDIEN

### Alimentation & Compléments Alimentaires

Ils **augmentent** l'effet anticoagulant :

- Gingembre
- Ginseng
- Oméga 3
- Ail
- Curcuma

Exception du Millepertuis, qui **diminue** l'effet

### Automédication

Les antiinflammatoires **augmentent** l'effet anticoagulant (ADVIL®, ASPIRINE®, VOLTARENE®, ANTADYS®, etc.)

### Attention aux gestes du quotidiens

- Rasage
- Jardinage
- Sports avec des chocs (tennis, boxe, etc.)
- Cuisine (couteaux, etc.)

Ces activités peuvent entraîner des saignements visibles, comme des saignements internes

## PREVENTION DE LA T.I.H

Je vais faire mes prises de sang régulièrement, pour contrôler le taux de mes plaquettes, pendant toute la durée de mon traitement

### Sources :

<https://www.bd.com/fr-ca/products/diabetes-care/diabetes-learning-center/managing-diabetes-with-insulin/how-to-inject-insulin/injection-sites>

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=65547106>

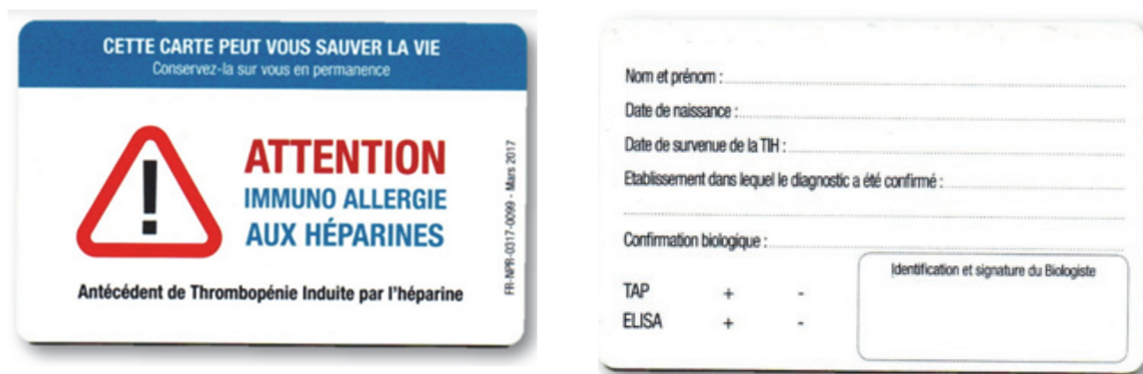
<https://www.dastri.fr/espace-presse/visuels/illustration-contenants/>

<https://nutriandco.com/fr/pages/complements-alimentaires-interdits-anticoagulants>

#### **4. Accompagnement des patients après une T.I.H**

Comme vu précédemment la T.I.H est une réaction allergique grave, pouvant entraîner la mort du patient si elle n'est pas prise en charge à temps.

De ce fait le patient sera muni d'une carte d'immuno- allergie aux héparines. Il faudra bien lui rappeler l'importance d'avoir cette carte sur lui et de prévenir l'entourage également, notamment dans le cas d'une intervention en urgence.



*Figure 9* : Carte remise aux personnes immuno-allergiques aux Héparines.

Principalement, notre rôle sera de le conseiller au comptoir. Il n'y a pas de contre-indications ou de précautions particulières à prendre en compte excepté l'injection d'héparine, mais cela relève de la décision du médecin.

#### **5. Vaccination anti COVID et V.I.T.T**

Pourquoi faire le lien entre la vaccination anti Covid et la T.I.H ?

Des Thrombocytopénies et Thromboses Immunitaires induites par le Vaccin (V.I.T.T) ont été observées après l'injection d'une certaine catégorie de vaccins développés pour la prévention de la Covid 19. Cette complication implique dans son mécanisme d'action le PF4 tout comme la T.I.H.

## **a. Généralités sur la Covid-19**

En 2020, un nouveau virus a été officiellement présenté, le SARS-Covid-2, plus communément appelé la COVID-19, qui provoque une pneumopathie infectieuse.

Les symptômes sont assez peu spécifiques, nous retrouvons :

- Des maux de têtes
- Des douleurs musculaires
- Une fatigue
- La fièvre et les signes respiratoires arrivent un peu plus tard (environ 2 à 3 jours après)
- Possible perte de l'odorat et/ou du goût pour certains
- Une désorientation chez certains sujets âgés (ce qui traduit une atteinte du système nerveux central)

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique pour la Covid-19, sa prise en charge consiste à traiter les symptômes et à s'isoler pour éviter la transmission.

Toutefois, la Covid-19 n'est pas sans danger et peut avoir des complications pour les personnes les plus vulnérables (immunodéprimés, personnes âgées, personnes en obésité morbide, problèmes cardiovasculaires non pris en charge, etc.).

Plusieurs complications ont été observées et peuvent toucher des organes vitaux tel que le cœur ou les poumons.

## **b. Les vaccins**

Pour prévenir la survenue de complication de la Covid-19 des vaccins ont été développés avec des mécanismes d'action différents. Ils ne cibleront pas tous la même population.



ARN messenger	Protéines	Vecteurs
<p>Ils utilisent la technique de l'ARNm qui est une molécule qui va permettre de transmettre des informations pour la production d'une protéine, que l'organisme va reconnaître comme un antigène, il développera donc des anticorps, contre cette protéine.</p> <p>Il existe deux vaccins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- COMIRNATY® par Pfizer, qui peut être utilisé dès 5 ans, avec une forme adaptée</li> <li>- SPIKEVAX® par Moderna, qui peut être utilisé dès 30 ans</li> </ul> <p>Tous deux sont utilisés pour la primo-vaccination complète mais aussi en dose de rappel, bien que depuis le mois d'Octobre 2022, les deux laboratoires ont l'autorisation de la HAS pour commercialiser les formes bivalentes de leur vaccin, ce qui permet d'avoir une action sur le variant Omicron.</p> <p>Ces deux nouvelles formes, ne sont utilisées que pour les rappels.</p>	<p>Le principe est le même que celui du vaccin de la grippe, de la coqueluche ou encore de l'hépatite.</p> <p>Le vaccin est composé d'une protéine bénigne de l'agent pathogène, dans le cas de la Covid-19 c'est la protéine « Spike » que l'on retrouve dans le vaccin. Il y a également un adjuvant qui permet renforcer le système immunitaire.</p> <p>Il n'y a qu'un vaccin qui a été développé avec cette technique, c'est le NUVAXOVID® par le laboratoire Novavax.</p> <p>Depuis le 1<sup>er</sup> Décembre 2022, la HAS a donné son autorisation pour l'utiliser lors des rappels, pour des personnes ne souhaitant pas ou ne pouvant pas recevoir de vaccin contenant de l'ARN messenger.</p>	<p>Le mécanisme d'action repose sur l'utilisation d'un vecteur viral (ici un adénovirus), ils vont reproduire sur des virus bénins quelques éléments qui composent l'enveloppe du virus.</p> <p>Il existe deux vaccins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- JCOVDEN® par Janssen, qui peut être utilisé dès 18 ans, bien qu'en France l'utilisation est plutôt réservée pour les personnes de 55 ans et plus.</li> </ul> <p>Dans certains cas il peut être utilisé en rappel mais en 3<sup>ème</sup> intention, si les vaccins à ARN messenger ne sont pas souhaités ou tolérés et si le vaccin NUVAXOVID® n'est pas disponible</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VAXZEVRIA® par le laboratoire Astrazeneca, il peut être utilisé dès 18 ans. Il était utilisé en primo-vaccination.</li> </ul> <p>Aujourd'hui, il n'est plus commercialisé en France.</p>

Tableau 6 : Tableau récapitulatif, des vaccins contre la Covid-19 existants.

Depuis le 1<sup>er</sup> Décembre 2022, les laboratoires Sanofi Pasteur et GSK ont eu l'autorisation de la HAS pour commercialiser leur vaccin qui est le VIDPREVTYN®Beta. Pour le moment ce vaccin n'est indiqué que dans les rappels, que ce soit le premier ou le deuxième rappel. Il peut être utilisé sur des patients ayant plus de 18 ans.

Son mécanisme est différent de ceux des vaccins évoqués précédemment. Il va utiliser la technique de l'antigène, elle consiste à injecter un antigène afin que l'organisme puisse développer des anticorps pour pouvoir se défendre.

L'utilisation des vaccins sur une grande partie de la population nous a permis de constater l'apparition de plusieurs complications pouvant être mortelles.

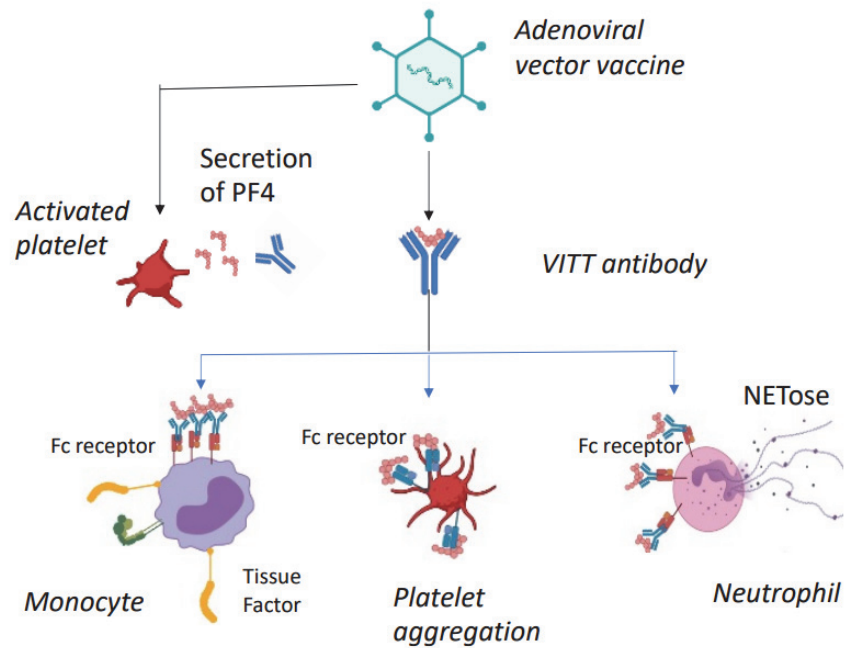
Nous parlons plus longuement des Thrombocytopénie et Thrombose Immunitaires induite par le Vaccin (V.I.T.T). Cette complication est retrouvée surtout avec les vaccins utilisant la technique du vecteur (adénovirus) et plus précisément celui du laboratoire Astrazeneca.

### **c. Mécanisme d'action**

Contrairement à la T.I.H, la V.I.T.T qui est une Thrombose avec une Thrombopénie Immunitaire associée aux Vaccins apparaît dans des zones atypiques avec une prédominance dans les vaisseaux cérébraux et dans la circulation splanchnique mais également dans des endroits plus courants, telles que les embolies pulmonaires, les thromboses veineuses profondes ou artérielles.

Cette complication touche majoritairement les jeunes femmes.

Ce phénomène concerne plus particulièrement les personnes vaccinées avec de le VAXZEVRIA®. La réaction apparaît 1 à 2 semaines après la première injection.



**Figure 10** : Schéma du mécanisme d'action de la V.I.T.T

Tout comme le mécanisme de la T.I.H, celui-ci est immuno-allergique « adéno-dépendant ».

Plusieurs hypothèses sur le mécanisme d'apparition ont été développées :

- Des anticorps post-vaccination vont se former et se diriger contre les antigènes plaquettaires ce qui va stimuler la réaction immunitaire
- Les anticorps vont entraîner l'activation plaquettaire intense contre le facteur PF4, ce qui va entraîner une hyperactivation des plaquettes et par la suite engendrer une thrombocytopénie
- De plus, l'adénovirus peut aussi se fixer sur les plaquettes et induire leur activation

#### **d. Diagnostic**

Il faudra deux diagnostics pour confirmer une V.I.T.T :

- **Un diagnostic clinique** : les symptômes vont apparaître quelques jours après la première injection, il y aura notamment :

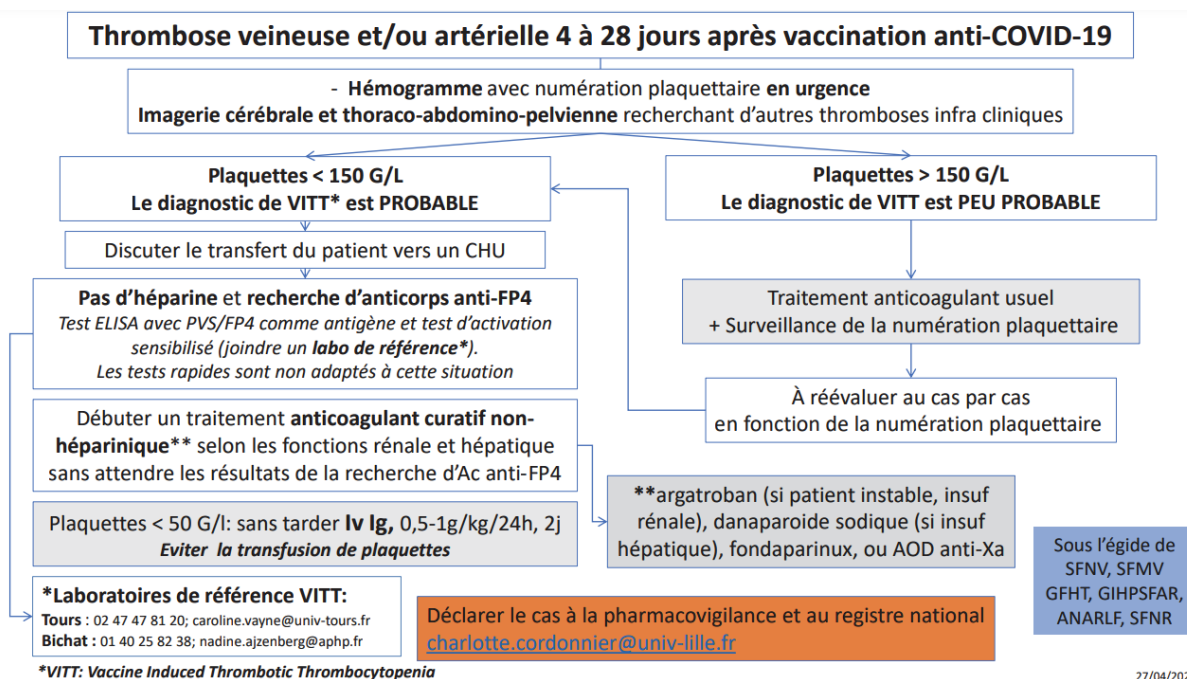
- Des maux de tête sévères, récurrents ou persistants
- Des convulsions
- Une vision floue ou double
- Une faiblesse focale, aphasie
- De possibles douleurs abdominales intenses ou nausées et vomissements persistants
- Un mal de dos
- Des essoufflements, des douleurs thoraciques
- Des douleurs et des gonflements des jambes
- Des pétéchies ou un purpura

Les symptômes les plus évocateurs sont les maux de têtes sévères et les pétéchies ou purpura.

- Un diagnostic **biologique** :

- Hémogramme complet avec numération plaquettaire et frottis sanguin
- Panel de la coagulation, en particulier le taux de fibrinogène. On note de faibles taux dans les V.I.T.T, ainsi que les D-dimères qui eux présentent des taux élevés
- Le test ELISA va permettre de détecter des anticorps anti-PF4. Toutes les V.I.T.T rapportées ont été positives au test. Si le test est négatif cela permet d'exclure la V.I.T.T, dans le cas où le test serait légèrement positif il faudrait faire un test de confirmation d'activation.

## e. Prise en charge



**Figure 11** : Arbre décisionnel de la « Prise en charge en urgence Thromboses post vaccination anticovid ». Site : <https://ebulletin.radiologie.fr/actualites-covid-19/prise-charge-urgence-thromboses-post-vaccination-anticovid>

La prise en charge d'une V.I.T.T est semblable à celle d'une T.I.H, tout comme pour cette dernière une anticoagulation par HNF ou HBPM est à éviter jusqu'à confirmation du diagnostic. Il faudra privilégier l'utilisation du FONDAPARINUX, du DANAPAROIDE ou bien de l'ARGATROBAN.

Les AOD pourront aussi être utilisés en relais dans les cas confirmés de V.I.T.T.

Pour les V.I.T.T il sera également possible d'administrer des Immunoglobulines intraveineuses à haute dose.

De plus, il faudra prévenir les personnes que si dans le futur elles ont besoin d'un anticoagulant injectable, les traitements hépariniques seront à utiliser avec prudence voir à éviter.

## **f. Remarques**

Lors de la pandémie de la Covid-19, les pharmaciens d'officine ont été mis en avant pour la campagne de vaccination les mettant en première ligne face aux craintes, aux questions et aux effets indésirables vis-à-vis des vaccins.

Comme vu précédemment, les V.I.T.T ressemblent sur plusieurs points aux T.I.H et elles sont pour la majorité entraînées par le vaccin du laboratoire d'Astrazeneca.

Depuis, le vaccin VAXZEVRIA® a été retiré du marché français mais d'autres vaccins fabriqués selon le même procédé sont encore commercialisés, notamment celui du laboratoire Janssen.

Il est donc du devoir du pharmacien de se tenir informer en temps réel des dernières recommandations et de s'assurer que le patient est en état de recevoir le vaccin, notamment pour les personnes ayant des antécédents de T.I.H. Le lien entre T.I.H et V.I.T.T n'a pas été démontré mais est à prendre en considération.

Le pharmacien a pour rôle d'informer, de conseiller et d'accompagner au mieux les patients, afin d'améliorer leur prise en charge et de réduire au maximum le risque d'effets indésirables.

## **V- Conclusion**

Tout au long de cette thèse, nous avons vu que les héparines sont couramment utilisées, cependant leur pouvoir allergisant reste encore largement méconnu du grand public.

Les protocoles sont respectés mais le manque d'informations entre les patients et le personnel soignant (que ce soit celui de l'hôpital ou en officine) fait défaut et peut rendre plus difficile la prise en charge.

Le pharmacien d'officine reste le professionnel de santé vers qui le patient peut se tourner le plus facilement, celui qui permet de faire le lien entre les différents acteurs de la santé. Il se doit donc d'être formé au cours de ses études et de poursuivre sa formation tout au long de sa carrière pour guider, informer et conseiller au mieux les patients.

C'est pour cela que la mise en place d'entretien et la mise à disposition d'une fiche semble être une solution pour expliquer de manière précise les risques liés à cet anticoagulant et ainsi faciliter et optimiser la prise en charge du patient.

# Bibliographie

1. « Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine ». Consulté le 11 février 2023. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=coagulation%20%28facteurs%20de%29>.
2. *Coagulation Sanguine ou Hémostase et sa Cascade : voie intrinsèque, extrinsèque, commune*, 2019. [https://www.youtube.com/watch?v=gy89q\\_4TR3k](https://www.youtube.com/watch?v=gy89q_4TR3k).
3. Duployez, Nicolas. *Hématologie*. 2e éd. Prépa pharma. Louvain-la-Neuve (Belgique): De Boeck supérieur, 2017. p.199.
4. Pharmacorama. « Fibrinolyse », 11 août 2016. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-coagulation/fibrinolyse/>.
5. « BCB - L'expertise thérapeutique ». Consulté le 9 février 2023. <https://www.bcb.fr/v2/app/recherche.jsp>.
6. VIDAL. « Héparine : substance active à effet thérapeutique ». Consulté le 9 février 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/heparine-1761.html>.
7. *Les Antithrombotiques - Anticoagulants ou Antiagrégants plaquettaires ?*, 2019. <https://www.youtube.com/watch?v=X3IS9L7OZ4M>.
8. Isnard, Richard, et Dominique Lacroix. *Cardiologie*. 2e éd. Les référentiels des collègues. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2015.p.414, 415, 416, 417.
9. Masson, Elsevier. « Perte osseuse des traitements anticoagulants ». EM-Consulte. Consulté le 9 février 2023. <https://www.em-consulte.com/article/285608/perte-osseuse-des-traitements-anticoagulants>.
10. Robert, T., V. Algalarrondo, et L. Mesnard. « Hyperkaliémie sévère ou menaçante : le diable est dans les détails ». *Réanimation* 24, n° 6 (novembre 2015): 688-712. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1125-8>.
11. « Laboratoire Vialle - PERTURBATIONS DU IONOGRAMME SANGUIN SOUS TRAITEMENT HEPARINIQUE ». Consulté le 9 février 2023. <https://labovialle.com/index.php/archives/141-articles-parus-en-2012/454-perturbations-du-ionogramme-sanguin-sous-traitement-h%C3%A9parinique>.
12. Bianchi, Vincent, et Sarra El Anbassi. *Médicaments*. 2e éd. Prépa pharma. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur, 2018.
13. VIDAL. « PROTAMINE CHOAY ». Consulté le 9 février 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/protamine-choay-8412.html>.
14. Ifrah, Norbert, et Jean-Yves Cahn. *Hématologie*. 2e éd. Les référentiels des collègues. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2014. p. 252, 253.
15. « Anticoagulants par voie injectable : héparines et dérivés ». Consulté le 9 février 2023. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-par-voie-injectable-heparines-et-derives>.
16. Collège national de pharmacologie médicale, et Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique, éd. *Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses : R2C*. 3e éd. actualisée. Le référentiel. Paris: Éditions Med-Line, 2018. p. 352, 353.
17. Jevtic, Stefan D., Andrew M. Morris, Theodore E. Warkentin, et Menaka Pai. « Thrombocytopenie induite par l'héparine ». *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 193, n° 27 (12 juillet 2021): E1067-68. <https://doi.org/10.1503/cmaj.210637-f>.

18. Duployez, Nicolas. *Hématologie*. 2e éd. Prépa pharma. Louvain-la-Neuve (Belgique): De Boeck supérieur, 2017. p.239, 240, 241.
19. RESERVES, INSERM US14-- TOUS DROITS. « Orphanet: Thrombopénie induite par l'héparine ». Consulté le 9 février 2023. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=3325](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3325).
20. VIDAL. « Recommandations HBPM et fondaparinux (traitement par) ». Consulté le 6 mars 2023. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hbpm-et-fondaparinux-traitement-par-1534.html>.
21. « Diagnostics ». Consulté le 6 mars 2023. <https://www.diagomics.com/methode-elisa>.
22. « L'accompagnement pharmaceutique des patients sous AOD ». Consulté le 9 février 2023. <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/aod>.
23. Nutri&Co. « Les compléments alimentaires interdits aux personnes sous anticoagulants ». Consulté le 9 février 2023. <https://nutriandco.com/fr/pages/complements-alimentaires-interdits-anticoagulants>.
24. Laëtitia, LE GOASTER. « Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés à la suite d'une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge », 2021.
25. Institut Pasteur. « Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) », 21 janvier 2020. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>.
26. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. « Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ». Consulté le 9 février 2023. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/658-comirnaty-pfizer-biontech>.
27. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. « Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ». Consulté le 9 février 2023. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/656-spikevax-0-2-mg-ml-moderna>.
28. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. « Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ». Consulté le 9 février 2023. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/667-nuvaxovid>.
29. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. « Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ». Consulté le 9 février 2023. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/666-covid-19-vaccine-janssen>.
30. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. « Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès ». Consulté le 9 février 2023. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-vaxzevria-covid-19-vaccine-astrazeneca>.
31. A, DICOM\_Marie, et DICOM\_Marie A. « La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires ». Ministère de la Santé et de la Prévention, 9 février 2023. <https://sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>.
32. Voici comment nous protéger. « Comment fonctionne la vaccination ? | OFSP ». Consulté le 9 février 2023. <https://ofsp-coronavirus.ch/vaccination/comment-fonctionne-la-vaccination/>.
33. Aleem, Abdul, et Ahmed J. Nadeem. *Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570605/>.
34. Dix, Caroline, James McFadyen, Angela Huang, Sanjeev Chunilal, Vivien Chen, et Huyen Tran. « Understanding vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) ». *Internal Medicine Journal* 52, n° 5 (mai 2022): 717-23. <https://doi.org/10.1111/imj.15783>.
35. Arepally, Gowthami M. « COVID-19 and VITT: same or different? » *Blood* 138, n° 14 (7 octobre 2021): 1206-7. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013362>.



36. Greinacher, Andreas, Florian Langer, Mike Makris, Menaka Pai, Sue Pavord, Huyen Tran, et Theodore E. Warkentin. « Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): Update on diagnosis and management considering different resources ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 20, n° 1 (janvier 2022): 149-56. <https://doi.org/10.1111/jth.15572>.
37. SFR e-Bulletin. « Prise en charge en urgence Thromboses post vaccination anticovid », 13 mai 2021. <https://ebulletin.radiologie.fr/actualites-covid-19/prise-charge-urgence-thromboses-post-vaccination-anticovid>.
38. Franchini, Massimo, Giancarlo Maria Liumbruno, et Mario Pezzo. « COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome ». *European Journal of Haematology* 107, n° 2 (août 2021): 173-80. <https://doi.org/10.1111/ejh.13665>.

<b>Figure 1</b> : Schéma du phénomène d'agrégation plaquettaire. Le schéma illustre les différentes étapes de l'hémostase primaire, en allant de l'activation des plaquettes jusqu'à leur agrégation, en passant par les médiateurs qu'elles sécrètent (ADP, la sérotonine et la TXA2) ainsi que par leur adhésion via le facteur de Willebrand au sous endothélium. Schéma : <a href="https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/">https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/</a> .....	<b>12</b>
<b>Figure 2</b> : Schéma de la cascade de coagulation. Description de la cascade de la coagulation, qui permet d'aboutir à un bon équilibre entre l'activation et l'inhibition des facteurs de la coagulation. Schéma : <a href="https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/">https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/</a> .....	<b>14</b>
<b>Figure 3</b> : Schéma du rôle de la fibrinolyse dans l'hémostase. Elle fait suite à la coagulation, elle permet d'éliminer le caillot de fibrine une fois que la brèche est refermée. Elle permet également d'éviter la formation et/ou l'extension d'un thrombus .....	<b>16</b>
<b>Figure 4</b> : Schéma des étapes de la fibrinolyse. Pour que la fibrinolyse débute, il faut que le plasminogène soit activé en plasmine. Ensuite la plasmine va transformer la fibrine insoluble en produits de dégradation solubles .....	<b>18</b>
<b>Figure 5</b> : Schéma de la structure des héparines. Les héparines sont composées d'une chaîne dite disaccharidique, qui est une alternance entre l'acide uronique et la N-acétylglucosamide. Au centre nous retrouvons le pentasaccharide qui sert de site de liaison à l'antithrombine .....	<b>20</b>
<b>Figure 6</b> : Schéma de l'action de l'antithrombine et de l'héparine sur les facteurs de la coagulation. Les héparines permettent de potentialiser l'action de l'antithrombine .....	<b>21</b>
<b>Figure 7</b> : Schéma de l'action de l'héparine sur les facteurs Xa et IIa, en fonction de la longueur de sa chaîne .....	<b>22</b>
<b>Figure 8</b> : Schéma du mécanisme d'action de la T.I.H. .....	<b>31</b>
<b>Figure 9</b> : Carte remise aux personnes immuno-allergiques aux Héparines .....	<b>53</b>
<b>Figure 10</b> : Schéma du mécanisme d'action de la Thrombocytopénie et Thrombose Immunitaire induite par le Vaccin .....	<b>57</b>

<b>Figure 11</b> : arbre décisionnel de la « prise en charge en urgence des thromboses post-vaccination anticovid » .....	<b>59</b>
---	-----------

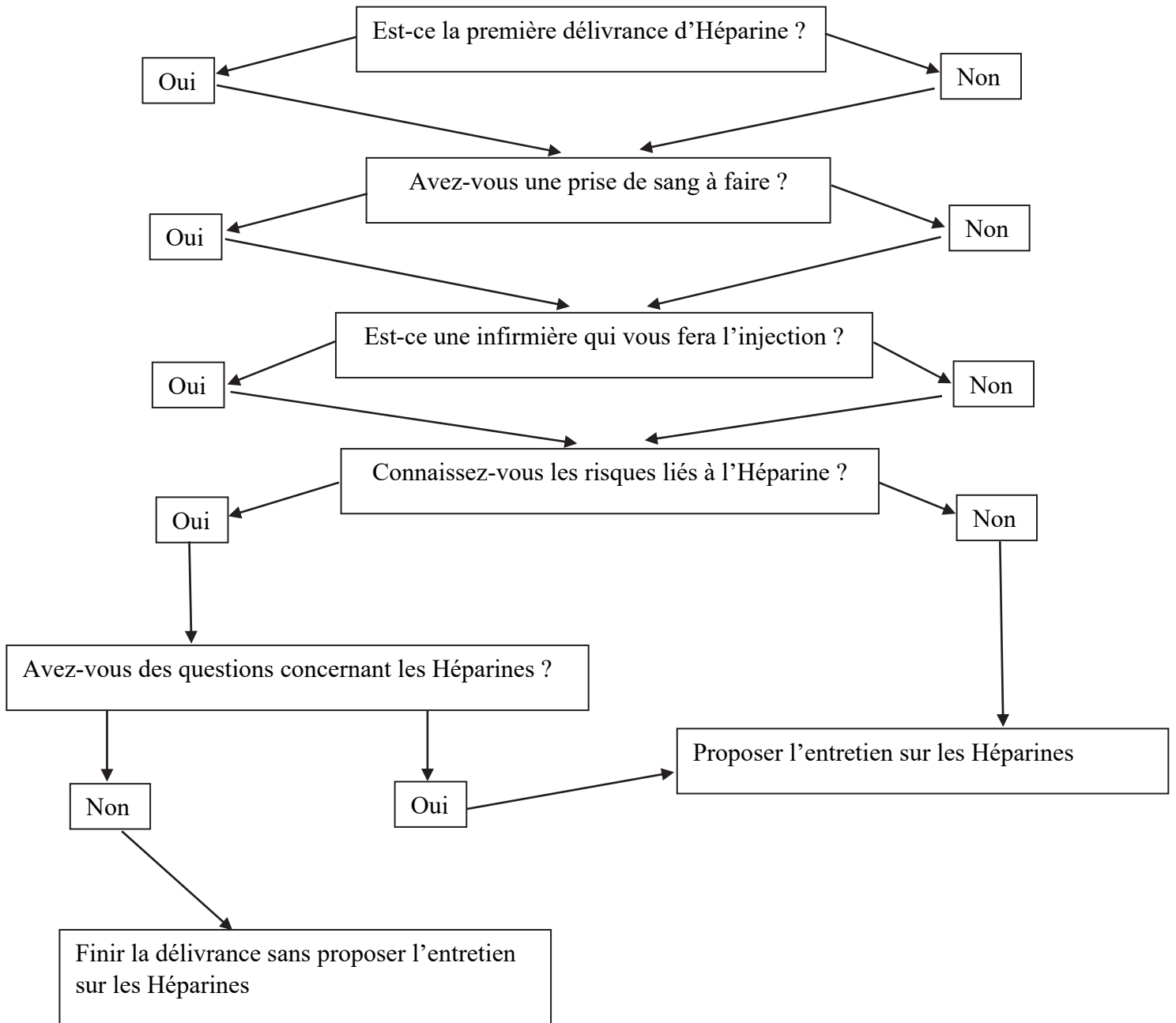
<b>Graphique 1</b> : camembert représentant les différentes catégories de métiers, identifiées dans les réponses du questionnaire .....	<b>42</b>
<b>Graphique 2</b> : Répartition des différents métiers médicaux, présents dans le questionnaire .....	<b>43</b>
<b>Graphique 3</b> : Répartition des différents métiers paramédicaux, présents dans le questionnaire ....	<b>43</b>
<b>Graphique 4</b> : Répartition des différentes durées d'utilisation de l'héparine .....	<b>44</b>

<b>Tableau 1</b> : Tableau récapitulatif de l'utilisation des héparines et de leurs dérivés en fonction des situations .....	<b>24</b>
<b>Tableau 2</b> : Tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses des héparines .....	<b>26</b>
<b>Tableau 3</b> : Tableau récapitulatif des contre-indications des héparines .....	<b>27</b>
<b>Tableau 4</b> : Tableau récapitulatif des caractéristiques pharmacocinétiques des héparines .....	<b>28</b>
<b>Tableau 5</b> : Score des 4T pour aider au diagnostic de T.I.H de type II, livre : le référentiel : le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses, pages 352, 353 .....	<b>33</b>
<b>Tableau 6</b> : tableau récapitulatif, des vaccins contre la Covid-19 existants .....	<b>55</b>

# ANNEXES

## Annexe 1 : Organigramme, à qui proposer l'entretien sur les Héparines ?

A qui proposer l'entretien sur les Héparines ?



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*