

Thrombolytiques

Généralités / Définition

- Les thrombolytiques sont des médicaments qui entraînent la lyse du thrombus occlusif. Ils reproduisent de façon artificielle le phénomène physiologique de fibrinolyse en activant de manière directe ou indirecte le plasminogène en plasmine. Ce traitement d'urgence permet la reperfusion tissulaire d'aval permettant d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital au prix d'un risque hémorragique rare mais redoutable
- Ils sont principalement prescrits à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Ils sont aussi prescrits à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, plus rarement dans le traitement des embolies pulmonaires massives et les thromboses veineuses profondes graves (forme ischémisante).

Mode d'action

Les thrombolytiques se lient au plasminogène (inactif). En se liant au plasminogène, ils l'activent en plasmine. La plasmine exerce une action protéolytique sur la fibrine du caillot sanguin qui se dissout. Certains agents thrombolytiques ont la capacité de se lier de façon préférentielle au plasminogène liés au thrombus, d'autres sont actifs aussi bien sur le plasminogène lié au thrombus que sur plasminogène circulants exposant à un risque hémorragique plus important.

Principaux agents thrombolytiques

Thrombolytiques de première génération :

- **Streptokinase** : produite par le streptocoque bêta-hémolytique C. Elle ne possède pas d'action enzymatique. Elle exerce son action thrombolytique en fixant deux molécules de plasminogène. Une fois la première molécule de plasminogène fixée par la streptokinase, elle subit une transformation conformationnelle et devient capable de transformer la deuxième molécule de plasminogène en plasmine. La streptokinase induit l'apparition d'anticorps anti-streptokinase. Le titre de ces anticorps augmente rapidement dans la circulation, puis diminue et retourne aux valeurs normales en six à sept mois. C'est pour cette raison, toute nouvelle injection de streptokinase est contre-indiquée dans les six mois suivant le traitement par cette molécule en raison du risque de réaction allergiques
- **Urokinase** : est une sérine protéase naturelle isolée de l'urine et de cultures des cellules embryonnaires humaines. C'est un activateur direct du plasminogène dont l'activité est dose dépendante. Comme la streptokinase, l'urokinase active aussi bien le plasminogène fixé à la fibrine que le plasminogène circulant ce qui conduit lors de son administration un état de fibrinogénolyse. La posologie utilisée dans le traitement de l'infarctus du myocarde est de 3 millions d'UI en perfusion de 90 minutes. Son élimination est urinaire. Son activité biologique avoisine les 15 minutes. Son efficacité est comparable à celle de la streptokinase, cependant elle offre l'avantage d'une absence d'antigénicité qui permet son réutilisation précoce. L'avènement des thrombolytiques de deuxième génération a limité sa prescription.

Thrombolytiques de deuxième génération :

Les thrombolytiques de deuxième génération sont des activateurs tissulaires du plasminogène. Leur mise au point est destinée à obtenir des produits plus actifs que les thrombolytiques de première génération et dénués d'antigénicité ayant une action spécifique sur plasminogène lié au thrombus afin de réduire le risque hémorragique. Ce sont des protéines humaines produites par génie génétique. L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est un produit physiologique des cellules endothéliales. Ils ont une grande affinité pour la fibrine du caillot. Ils sont plus fibrino-spécifiques que les thrombolytiques de première génération. Ils ne comportent pas de risque allergique mais leur coût est plus élevé. Malgré cette forte spécificité pour la fibrine, ils peuvent entraîner une fibrinogénolyse, mais plus modeste que celle induite par les thrombolytiques de première génération

Les principales molécules appartenant à cette famille sont l'Altépase (Atilyse®), chef de file de cette famille, Rétéplase (Ripilysine®), Tenecteplase (Metalyse®), Saruplase (Rescueplase®)

Indications des thrombolytiques

- **Infarctus du myocarde** : C'est la principale indication du traitement par les thrombolytiques. Ces derniers sont indiqués à la phase aiguë de l'IDM si l'angioplastie coronaire n'est pas réalisable en urgence. L'objectif est d'obtenir une reperfusion précoce de l'artère coronaire occluse afin de limiter la taille de la nécrose myocardique et ainsi, préserver la fonction systolique du ventricule gauche, ce qui permet de réduire la morbidité et la mortalité par un infarctus du myocarde. La thrombolyse doit être instaurée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, au mieux avant la sixième heure
Le schéma thérapeutique (Altépase) : bolus IV : 15 mg en 1 à 2 mn. Puis 0,75 mg /kg (sans dépasser 50 mg) en perfusion IV de 30 mn. Puis 0,50 mg/kg (sans dépasser 35 mg en perfusion IV de 60 mn). La thrombolyse est associée à l'héparine et l'aspirine.
- **Embolie pulmonaire** : La thrombolyse est indiquée en cas d'embolie pulmonaire massive aiguë avec instabilité hémodynamique. Le traitement thrombolytique permet d'obtenir plus rapidement la reperfusion pulmonaire que l'héparine et donc une baisse rapide des résistances vasculaires pulmonaires au prix d'un risque hémorragique accru. Les thrombolytiques ne semblent pas améliorer la mortalité à court terme (hospitalière).
Le schéma thérapeutique (Altépase) : bolus IV : 10 mg en 1 à 2 mn. Puis 90 mg en perfusion IV de deux heures (sans dépasser 1,5 mg/kg chez les sujets dont le poids inférieur de 65 kg).
- **Accident vasculaire cérébral** : Les thrombolytiques sont indiqués dans le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques peu étendus. La thrombolyse doit être instaurée à la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral avant la troisième heure
Le schéma thérapeutique (Altépase) : 0,9 mg/kg (sans dépasser 90 mg) en perfusion IV de 60 mn, 10 % de la dose étant administré initialement en bolus IV en 1 à 2 mn
- **Autres indications** :
 - La thrombolyse est indiquée dans les formes graves de thrombose veineuses profondes. Il s'agit des formes ischémiantes après échec du traitement anticoagulant
 - La thrombolyse est indiquée dans le traitement d'une thrombose aiguë de prothèse valvulaire mécanique lorsque la chirurgie comporte un risque prohibitif
 - Reperméabilisation d'un cathéter veineux central obstrué par un thrombus en administrant de petites doses d'Altépase (2mg x 2). La désobstruction du cathéter est obtenue dans la majorité des cas.

Accidents et incidents des thrombolytiques

Accidents hémorragiques :

Les hémorragies sont la principale complication des agents thrombolytiques. On distingue les accidents hémorragiques mineurs, les plus fréquents, mais de bon pronostic et les accidents hémorragiques majeurs, plus rares mais de pronostic redoutable :

- **Accidents hémorragiques mineurs** : Ils se traduisent essentiellement par un saignement au point de ponction veineuse (perfusion IV), épistaxis, hématurie...
- **Accidents hémorragiques majeurs** :
 - **Hémorragies cérébrales** : Complication majeure la plus redoutée chez les patients soumis à un traitement fibrinolytique. C'est une complication grave et survient précocement après l'entame du traitement. En effet, 50 % des patients traités pour un infarctus du myocarde et qui présentent une hémorragie cérébrale sous thrombolyse, décèdent et 25 % gardent des séquelles neurologiques invalidantes. Un certain nombre de facteurs favorisent le risque hémorragique : l'âge avancé (supérieur à 75 ans), poids inférieur à 70 kg, la présence d'une hypertension artérielle...
 - **Hémorragies viscérales et hématomes** : Elles sont moins graves. Il peut s'agir d'une hémorragie oculaire, rétro-péritonéale...

La survenue d'un accident hémorragique majeur sous thrombolyse impose l'arrêt immédiat du traitement thrombolytique et au besoin, le recours aux transfusions sanguines et rarement l'utilisation d'antidote qui permet de neutraliser la plasmine (Aprotinine = Antagosan®) en cas de saignement persistant engageant le pronostic vital.

Réactions allergiques :

S'observent avec la streptokinase, elles se traduisent le plus souvent par une hypotension artérielle (6%), moins fréquemment, des myalgies, nausées, vomissements, une fièvre, rash cutané, urticaire, plus rarement, choc anaphylactique ou maladie sérique.

Contre-indications des thrombolytiques

- **Contre-indications absolues :**

- Dissection aortique
- Péricardite aigüe
- Ulcère gastroduodéal évolutif
- Intervention chirurgicale récente (moins de 10 jours)
- Intervention intracrânienne ou médullaire (moins de six mois)
- Accident vasculaire cérébral quel qu'on soit l'ancienneté
- Traumatisme crânien récent
- Néoplasie et malformation vasculaire intracrânienne
- Ponction biopsie profondes non compressible récente (moins 15 jours) type ponction biopsie hépatique et rénale
- Saignement actif ou récent
- Pathologie constitutionnelles ou acquises de l'hémostase
- Hypertension sévère non ou mal contrôlée par le traitement
- Grossesse et le post-partum immédiat

- **Contre-indications relatives :**

- Insuffisance hépatique et rénale sévère
- Traitement par les anti-vitamines K
- Diabète avec rétinopathie
- Tumeur potentiellement hémorragique