

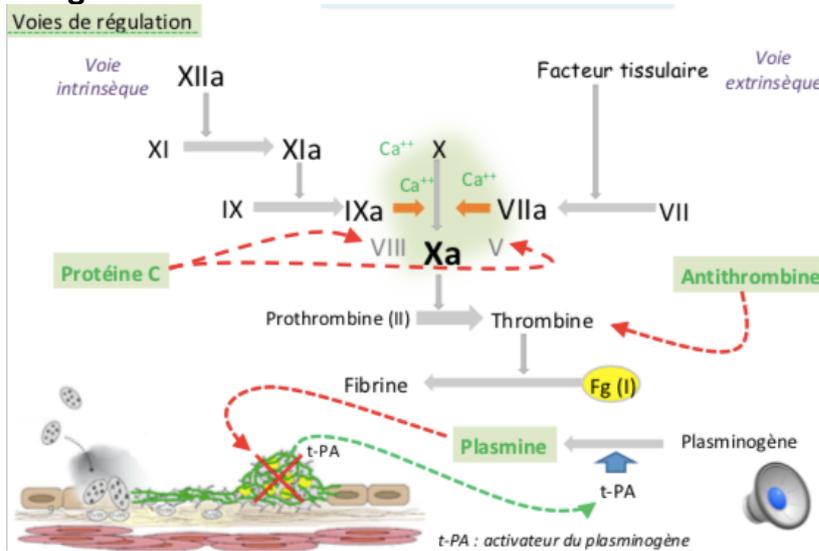
Pharmaco - Anti-thrombotiques : Anticoagulants

I. Physiologie de l'hémostase

1. Hémostase primaire

- Temps vasculaire (vasoconstriction)
 - Temps plaquettaire
 - Adhésion plaquettaire (*collagène, FvW*)
 - Activation plaquettaire (*déformaiton, libération granules (ADP, NO, Tromboxane A2), expression de récepteur au fibrinogène*)
 - Agrégation plaquettaire : *création de pont entre cellules par fixation du fibrinogène sur R*
- => Caillot blanc labile

2. Coagulation



3. Fibrinolyse

II. Anti-coagulants injectables :

Héparines et apparentés

Héparine : se fixe avec haute affinité sur **anti-thrombine** (AT III) (structure pentasaccharidique entraîne changement de conformation)

Action immédiate : Tt de référence en **URGENCE**

	HNF	HBPM									
Agit sur	Thrombine IIa Facteur Xa	Facteur Xa									
Médocs	<ul style="list-style-type: none"> • Héparine® IV • Calciparine® SC 	<ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparine (Lovenox®) • Nadroparine (Fraxiparine/Fraxodi®) • Daltéparine (Fragmine®) • Tinzaparine (Innohep®) 									
Cinétique	<ul style="list-style-type: none"> • ½ vie très courte • PAS de forme orale et JAMAIS en IM • Surveillance : TCA • Elimination : rapide par cellules endothéliales 	<ul style="list-style-type: none"> • ½ vie : + long • Voie SC • Pas de dosage d'héparine dans sang, ni de nécessité de contrôle d'anticoagulation • Elimination Voie rénale <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #FFD700;">Prophylaxie</th> <th colspan="2" style="background-color: #FFD700;">Curative</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Précaution si IR sévère</td> <td>Précaution si IR modérée</td> <td>CI si IR sévère</td> </tr> <tr> <td>< 30 ml/min</td> <td>30-60 ml/min</td> <td>< 30 ml/min => HNF</td> </tr> </tbody> </table>	Prophylaxie	Curative		Précaution si IR sévère	Précaution si IR modérée	CI si IR sévère	< 30 ml/min	30-60 ml/min	< 30 ml/min => HNF
Prophylaxie	Curative										
Précaution si IR sévère	Précaution si IR modérée	CI si IR sévère									
< 30 ml/min	30-60 ml/min	< 30 ml/min => HNF									

Indications thérapeutiques

- Prévention et Tt des thromboses veineuses et EP (prévention 1aire et 2aire (HBPM++))
- Cardiopathies emboligènes
- Phase aiguë d'évts coronariens : angor instable, IDM
- Tt des embolies artérielles périphériques
- Chirurgie vasculaire
- Circulation extra-corporelle

Effets indésirables :

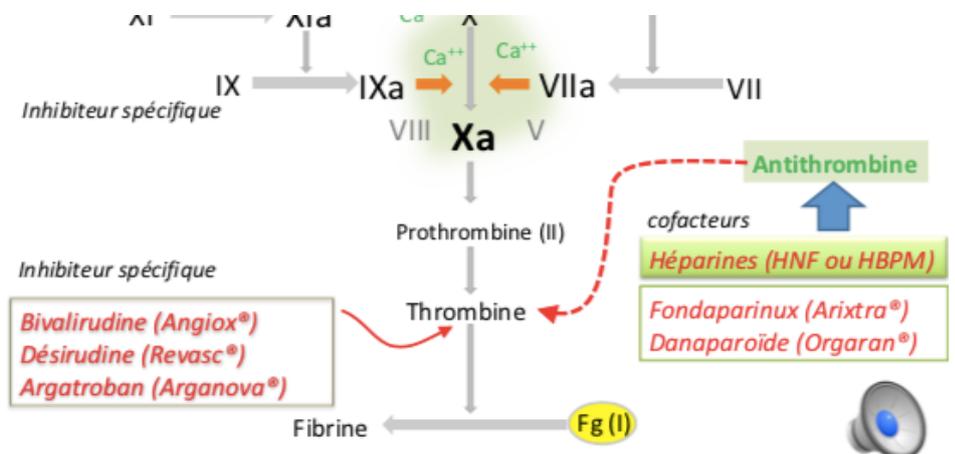
- **Accidents hémorragiques** (antidote : sulfate de protamine)
- **Thrombopénie**
 - Par lyse, type I, non grave, immédiate
 - Immuno-allergique +++ (J5-J21 HNF et >J30 HBPM) => surveillance plaquettes 2x/sem, relai par danaparoïde ou hirudine
- Ostéoporose (si longue durée)
- Nécrose cutanée : impose arrêt du Tt

CI :

- Saignement
- Intervention neurochirurgical ou OPH récente (< 3 semaines)
- AVC hémorragique récente < 1 mois
- Thrombopénie induite par héparine (type 2)
- Allergie à héparine
- Trb hémostase constitutionnel
- IRénale sévère : CI à HBPM

Autres anticoagulants injectables :

- **Fondaparinux (Arixtra®)**
 - Pentasaccharide de synthèse
 - Fixation spécifique à ATIII
 - Activité exclusive anti-Xa
 - Voie SC
 - Abs thrombopénie
 - CI si IRénale
- **Danaparoïde (Orgaran®)**
 - Héparinoïde d'origine animale
 - Activité anti-Xa préférentielle
 - Utilisé en remplacement de héparine si TIH type 2
- **Antithrombine (Aclotine®)**
 - Antithrombine humaine
 - Si déficit constitutionnels ou acquis sévères en antithrombine
- **Bivalirudine (Angiox®)**
 - Inhibiteur direct de thrombine
 - Infarctus avec angioplastie coronaire
- **Argatroban (Arganova®)**
 - Inhibiteur direct de thrombine
 - Voie parentérale
 - Utilisé en remplacement de héparine si TIH type 2



III. Anti-coagulants oraux :

AVK

Vit K : co-facteur d'une **enzyme hépatique** qui active : **facteurs II, VII, IX, X** et 2 inhibiteurs (protéines C et S, anticoagulantes)

AVK																		
Médocs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Warfarine (Coumadine®) ▪ Acenocoumarol (Sintrom®) ▪ Fluindione (Previscan®) 																	
Cinétique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AVK bloquent la synthèse des protéases pro-coagulantes vitK dépendantes ▪ Effet anticoagulant lent ▪ Absorption digestive, fixation proté plasmatiques ▪ Tératogénicité ▪ Métabolisme hépatique ▪ Polymorphismes génétiques (CYP2C9, VKORCI) 																	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxie et Tt de maladie veineuse thromboembolique ▪ Prévention complications cardio-emboliques si cardiopathie emboligène ▪ Prévention evts thromboemboliques de FA 																	
Contrôle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ INR <ul style="list-style-type: none"> → 2-3 → 3-4,5 si prothèse ou embolies récidivantes ▪ INR à 48-72h à initiation Tt puis tous les 2-4 jours ▪ Si Tt chronique : INR/15 jours ▪ Education thérapeutique +++++ 																	
Interactions médicamenteuses	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">INR mesuré</th> <th colspan="2">Mesures correctrices</th> </tr> <tr> <th>INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)</th> <th>INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INR < 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▸ pas de saut de prise ▸ pas d'apport de vitamine K </td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>4 ≤ INR < 6</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▸ saut d'une prise ▸ pas d'apport de vitamine K </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▸ pas de saut de prise ▸ pas d'apport de vitamine K </td> </tr> <tr> <td>6 ≤ INR < 10</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▸ arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▸ saut d'une prise ▸ un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) </td> </tr> <tr> <td>INR ≥ 10</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▸ arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▸ un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé </td> </tr> </tbody> </table>	INR mesuré	Mesures correctrices		INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)	INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▸ pas de saut de prise ▸ pas d'apport de vitamine K 	 	4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ▸ saut d'une prise ▸ pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ pas de saut de prise ▸ pas d'apport de vitamine K 	6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ▸ arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ saut d'une prise ▸ un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 	INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▸ arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé
	INR mesuré		Mesures correctrices															
		INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)															
	INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▸ pas de saut de prise ▸ pas d'apport de vitamine K 	 															
	4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ▸ saut d'une prise ▸ pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ pas de saut de prise ▸ pas d'apport de vitamine K 															
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ▸ arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ saut d'une prise ▸ un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 																
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▸ arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé 																
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction absorption : cholestyramine ou résines ▪ Liaison protéique : hypoprotéïnémie (ex : sd néphrotique) ▪ Métabo hépatique : <ul style="list-style-type: none"> - P450 induction : rifampicine, barbiturique, millepertuis - P450 inhibition : miconazole antifongique ▪ Apport de vit K : alimentation (choux, céréales), ATB réduisant apport intestinal de vit K ▪ Altération des taux de FC : hypermétabolisme (hyperthyroïdie) ▪ Attention : ATB, antifongiques, amiodarone, antidépresseurs (Deroxat®, Prozac®), aspirine à fortes doses 																	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lésion hémorragique active ou potentielle ▪ Hypersensibilité connue à un des produits 																	

- IH sévère
- Impossibilité de surveillance du Tt
- Grossesse (T1 et T3)
- Association à : aspirine forte dose ou miconazole ou phénylbutazone ou millepertuis

- Allaitement sous AVK : supplémentation en KI de l'enfant (car passage AVK dans lait maternel)
- Relais héparine – AVK :
Donner les 2 médicaments en même temps jusqu'à ce qu'on atteigne INR cible pendant 2 jours. Puis arrêt héparine
- Relais AVK – héparine :
Arrêt AVK puis INR : si INR < 2 => héparine et si INR < 1,5 => intervention chirurgicale possible

AOD

3 avantages majeurs sur AVK :

- Rapidité d'action (2h)
- Réversibilité de effet
- Pas de surveillance systématique

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran	AVK
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur lia	Facteurs vitK depts
Administration	Orale (1/j)	Orale (2/j)	Orale 2/j)	Orale
Apparition effet	2-4h	1-3h	0,5-2h	Pls jours
Elimination	Rénale 66%	Rénale 25%	Rénale > 85%	Hépatique
Interaction avec nourriture	Oui (prise avec les repas)	Non	Non	Oui
Interaction avec P-glycoprotéine	Oui	Oui	Oui	Non
	Inhibiteurs de la Pgp		Inducteurs de la Pgp	
	=> risque surdosage		=> risque sousdosage	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodarone/dronédarone ▪ Uinidine ▪ Vérapamil ▪ Clarythromycine ▪ Anti-VIH ▪ Kétoconazole / Itraconazole ▪ Immunosuppresseurs (ciclosporine / tacrolimus) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carbamazépine ▪ Phénytoïne ▪ Rifampicine ▪ Millepertuis 		
Antidote spécifique	Non	Non	Non	Oui

Indications :

- Prévention des évts thrombo-emboliques veineux chez adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez des adultes atteints de FA non valvulaire et présentant plusieurs FdR
- Tt des TVP et EP et prévention des récives (Rivaroxaban seulement)

Relais AVK – AOD

- 1) Arrêt AVK
- 2) Dosage INR
- 3) Début AOD :
 - ❖ Dans FA :
 - Dabigatran et apixaban : dès que INR < 2
 - Rivaroxaban : dès que ≤ INR 3
 - ❖ Dans TVP/EP : dès que INR ≤ 2,5