

UE 2.11 S3

Pharmacologie et thérapeutiques

01) Anti-hypertenseurs

02) Médicaments de la sphère cardiaque

03) Médicaments antithrombotiques et Anticoagulants

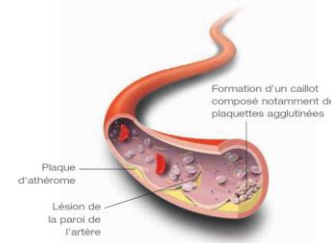
Dr Rachid Oubaassine
Pharmacien

MEDICAMENTS ANTITHROMBOTIQUES



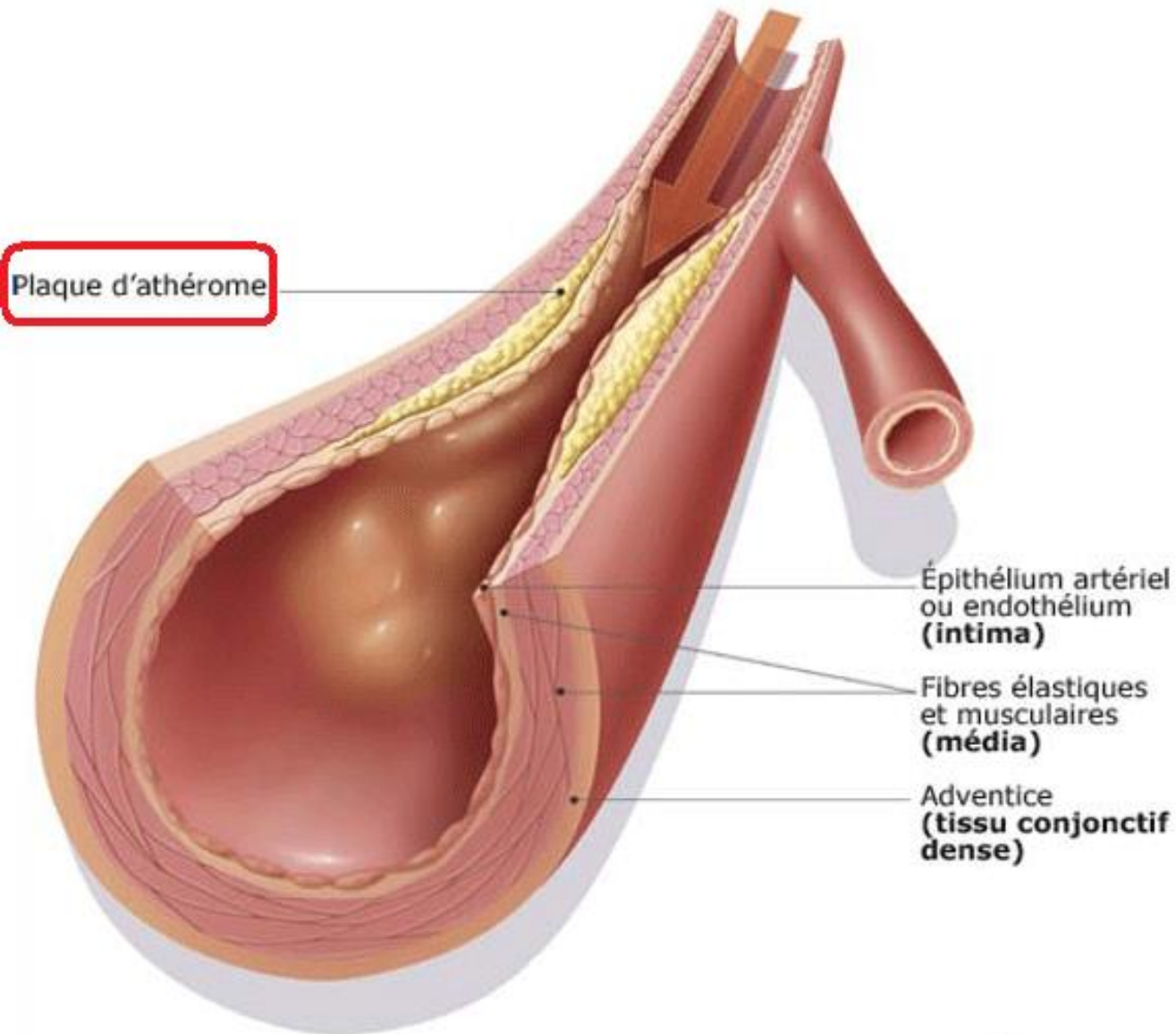
LES ANTICOAGULANTS

Pathologies Thrombotiques

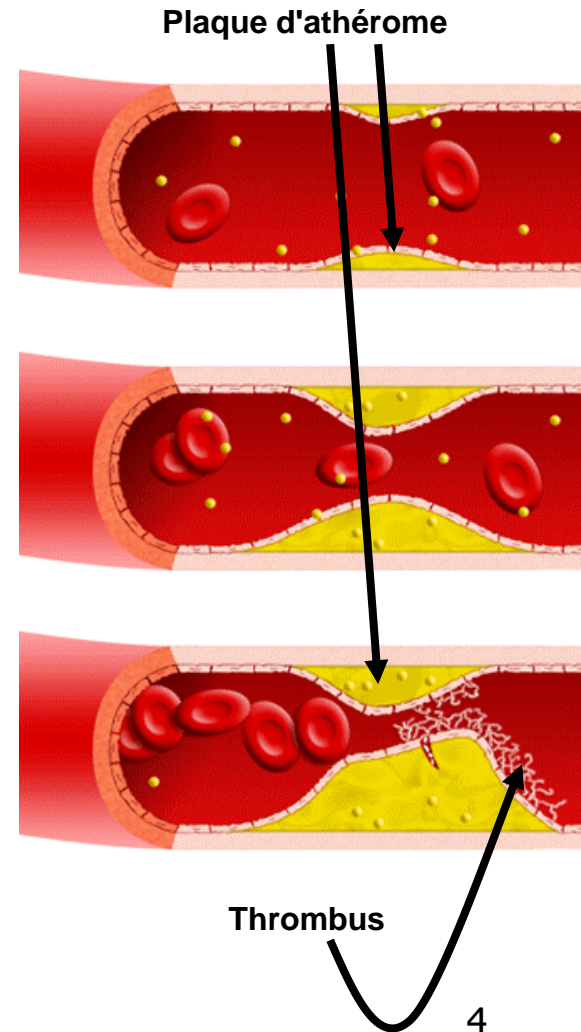


- Les thromboses vasculaires peuvent être considérées comme une réponse de l'organisme à l'agression du vaisseau de son contenu sanguin cellulaire et plasmatique.
- L'endothélium lésé se transforme en une surface thrombogène, première étape de l'initiation des thromboses et du développement de l'athérosclérose et de ses complications thrombotiques.
- Trois facteurs jouent un rôle essentiel dans la genèse d'une thrombose veineuse (Triade de Virchow):
 - Une **stase veineuse** (immobilisation, alitement de plus de 3 jours)
 - Des **lésions vasculaires** (traumatismes, chirurgie)
 - Etat d'**hypercoagulabilité** constitutionnelle (déficit en Antithrombine, anomalies du fibrinogène,...) ou acquis (cancers...)

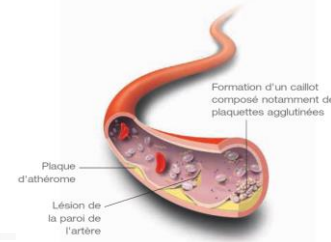
Formation d'un thrombus



Coupe d'artère de moyen calibre avec plaque d'athérome



Pathologies Thrombotiques



- L'interaction de ces trois facteurs, hémodynamique (stase), vasculaire (lésion) et sanguin (activation des plaquettes et du système de la coagulation), détermine le type de thrombose :
 - Dans une veine, où le courant circulatoire est ralenti ou arrêté → formation d'un thrombus rouge (riche en fibrine + GR)
 - → **Thrombose veineuse** (domination de l'activation du système de la coagulation) est plus sensible à un **traitement anticoagulant** qui inhibe la génération de thrombine ou la thrombine formée.
 - Dans une artère, où le débit est rapide → formation d'un thrombus blanc (agrégat de plaquettes + mailles de fibrine)
 - → **Thrombose artérielle** (domination de l'activation des plaquettes) répond plus favorablement à aux **antiagrégants plaquettaires**.

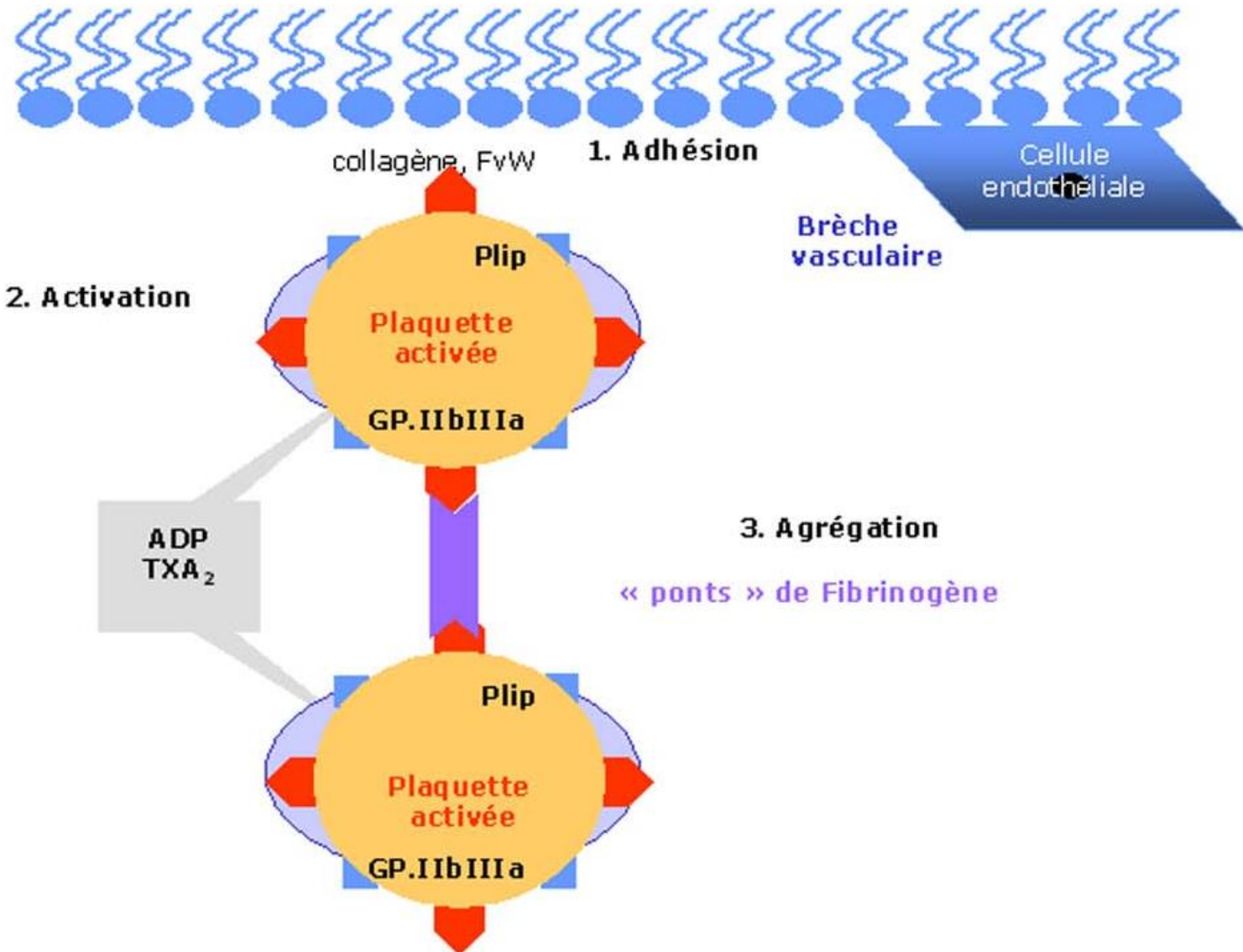


HÉMOSTASE :

trois étapes essentielles

- Les mécanismes de la thrombose ressemblent à ceux de l'hémostase, mais sont pathologiques par la localisation et leur évolution.
- L'HÉMOSTASE = ensemble des mécanismes biochimiques et cellulaires → la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion vasculaire :
 - **HÉMOSTASE PRIMAIRE** → Clou plaquettaire (thrombus blanc)
 - deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes
 - deux éléments plasmatiques : facteur von Willebrand et fibrinogène
 - **COAGULATION** → Consolide caillot fibrinoplaquettaire insoluble
 - **FIBRINOLYSE** → Dégradation du caillot
- Une parfaite intégration de ces différents mécanismes concourt au maintien de l'équilibre hémostatique.
- Un dysfonctionnement de l'un de ces systèmes peut perturber cet équilibre et induire soit une hémorragie soit une thrombose

Hémostase primaire





Les plaquettes

■ Hémostase primaire

■ Les activateurs physiologiques des plaquettes

- adénosine diphosphate (ADP),
- acide arachidonique,
- thromboxane A2 = substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes
 - Acide arachidonique → prostaglandine H2 (par cyclooxygénase)
 - prostaglandine H2 → thromboxane A2 qui active les plaquettes voisines.

■ Inhibiteurs physiologiques des plaquettes

- prostacycline (= PGI2).

■ Valeurs physiologiques = 150 000 à 350 000 / mm³ de sang.

- Thrombopénie = ↓ nombre de plaquettes ⇒ saignements cutanés et muqueux.

HÉMOSTASE :

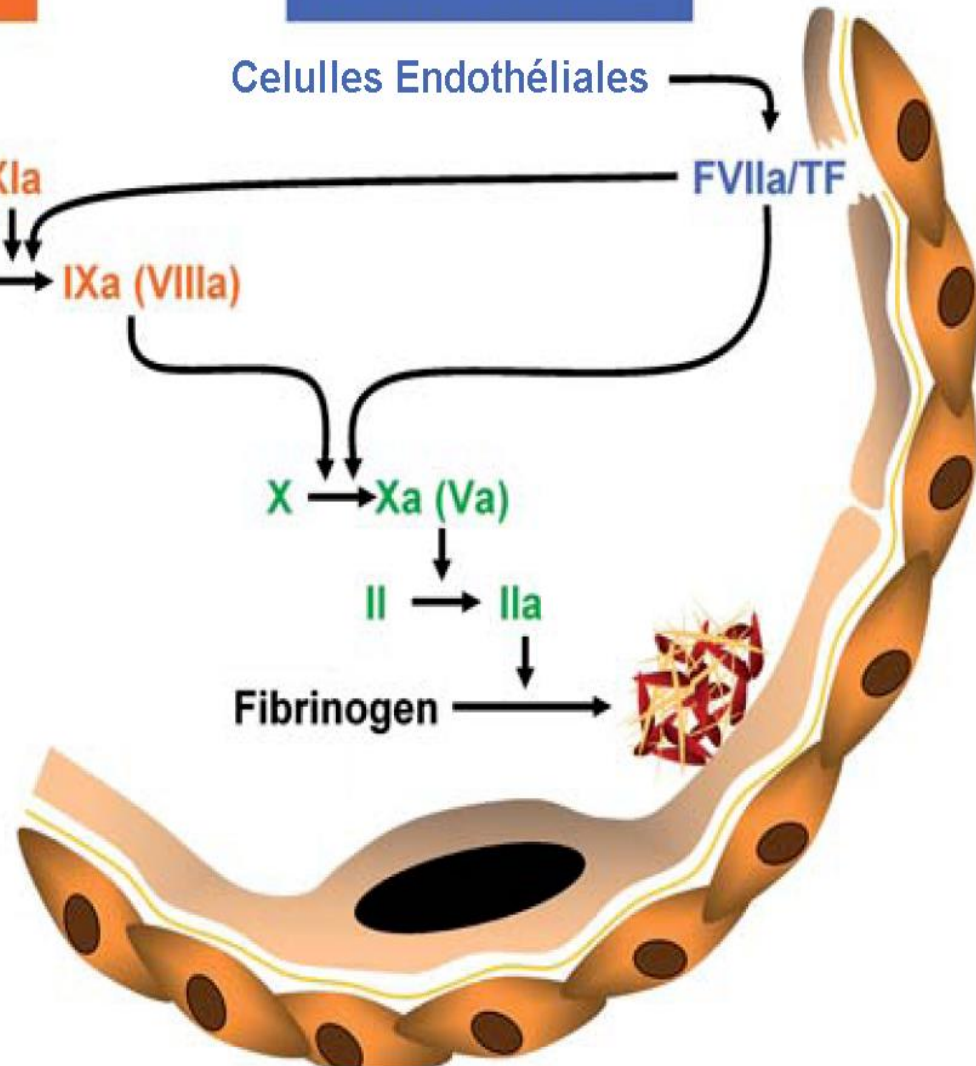
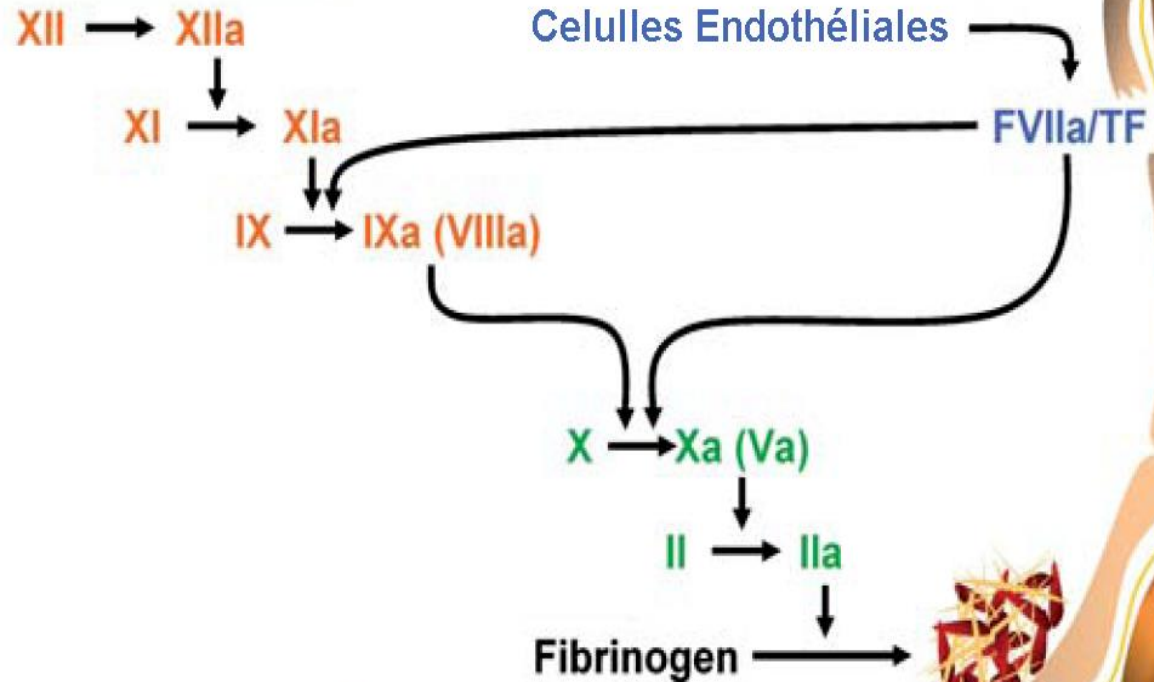
Cascade de coagulation

Voie INTRINSEQUE

- La voie intrinsèque comporte les facteurs présents dans la circulation

- La voie extrinsèque, comporte les facteurs tissulaires non présents normalement dans la circulation mais qui sont libérés lors d'une lésion vasculaire.

Voie EXTRINSEQUE





Coagulation sanguine

- Une coagulation intravasculaire conduit à la formation d'un caillot (ou thrombose) entravant la circulation sanguine avec possibilités de détachements de fragments → à l'origine d'embolies.
- Divers types de médicaments
 - ceux qui préviennent la formation de caillots :
 - **ANTI-AGRÉGANTS**
 - **HÉPARINES**
 - **ANTIVITAMINES K**
 - ou ceux qui favorisent leur dissolution :
 - **THROMBOLYTIQUES**



ANTICOAGULANTS

I. Antiagrégants plaquettaires

1. **Aspirine faible dose, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole**
2. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes

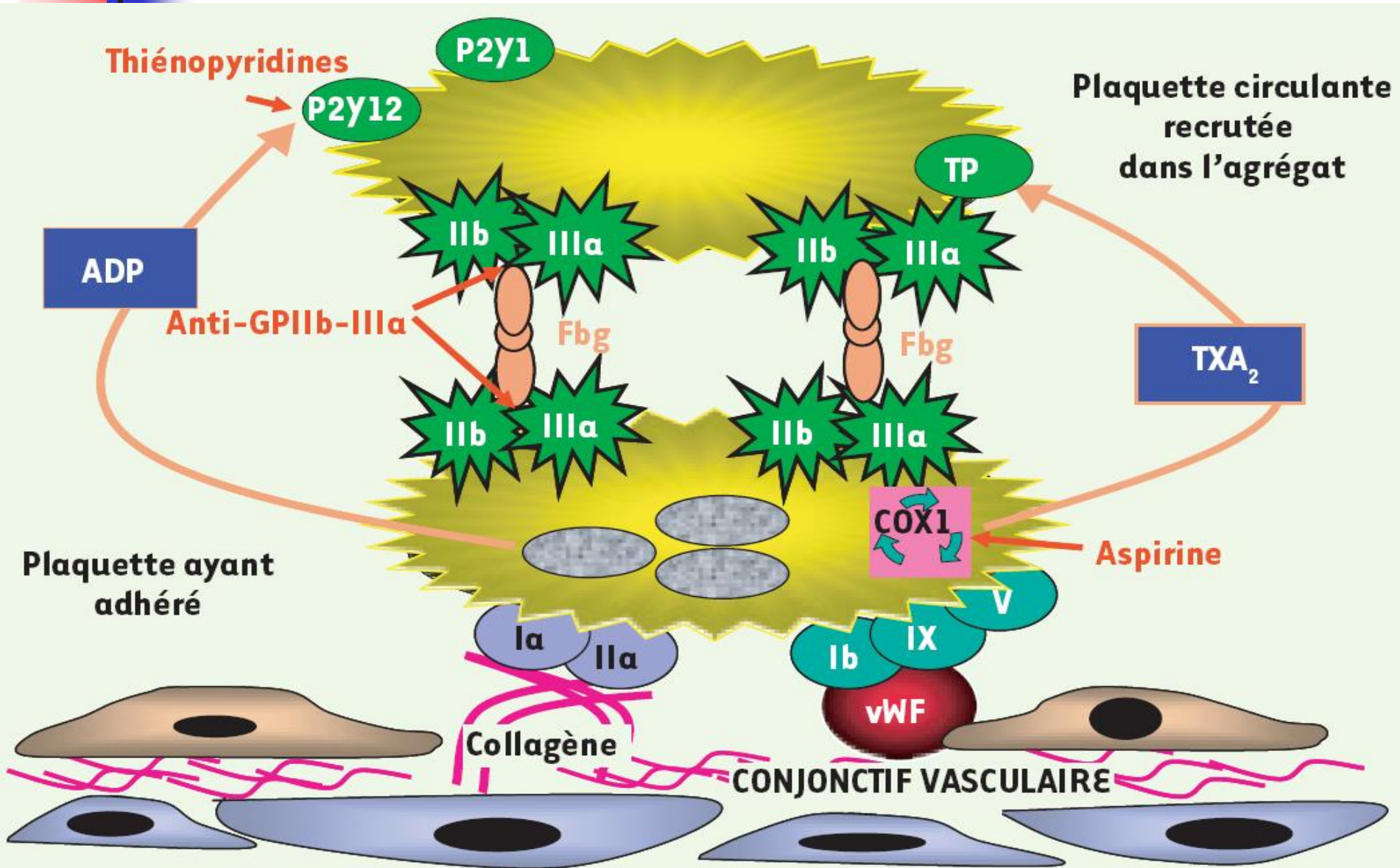
II. Anticoagulants et antithrombotiques

1. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa :
HNF, HBPM, danaparoïde, fondaparinux,
2. Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban
3. Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : hirudine, bivalirudine,
dabigatran
4. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs II, X, IX, VII = anticoagulants
par voie orale ou antivitamines K ou AVK

III. Thrombolytiques

IV. Hémostatiques (coagulants)

Antiagrégants plaquettaires



I.1. Antiagrégants plaquettaires

1. ASPIRINE



I.1. Antiagrégants plaquettaires

1. Aspirine : Mécanisme d'action

- Inhibiteur de l'activation plaquettaire:
 - bloque la cyclooxygénase \Rightarrow blocage de la synthèse de thromboxane A2 (TXA2) à partir de l'acide arachidonique.
 - l'inhibition durera toute la vie de la plaquette (7 à 10 jours).
- 2 formes de la cyclooxygénase :
 - COX 1 \Rightarrow effets toxiques sur le rein et l'estomac.
 - COX 2 \Rightarrow effets anti-inflammatoires et antalgiques.
 - les AINS sont en majorité non sélectifs.
- Spécialités utilisées en cardiologie
 - KARDEGIC[®] 75-160-300 mg,
 - ASPEGIC[®] 100, 250 mg
 - CARDIOSOLUPSAN[®] 100 mg,



Aspirine : Indications

- **Prévention secondaire** (y compris dans les situations d'urgence) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :
 - Réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :
 - **En cas d'angor stable et instable,**
 - **après infarctus du myocarde,**
 - **lors d'angioplastie coronaire transluminale,**
 - **après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué.**
 - Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.



Aspirine : Posologies

- Spécialités per os (*en cardiologie*) :
 - **160 ou 200 ou 300 mg par jour**, à débiter le plus précocement possible dans les situations d'urgence (phase aiguë de l'infarctus du myocarde, angor instable...), après l'incident inaugural ou la récurrence.
 - Puis posologie d'entretien : **75 ou 100 ou 160 ou 300 mg par jour.**
- KARDEGIC® injectable 500 mg/5ml
 - Par voir IV (1 à 3 minutes)
 - Posologie : 250 à 500 mg
 - Indications :
 - Dans SCA (angor instable, infarctus sans onde Q)
 - Et à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde



Aspirine : Effets indésirables

- Effets sur le système nerveux central :
 - Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
- Effets gastro-intestinaux :
 - Ulcères gastriques, hémorragies digestives patentes (hématémèse, méléna...).
- Effets hématologiques :
 - Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...).
- Réaction d'hypersensibilité :
 - Accidents de sensibilisation (urticaire, asthme, oedème de Quincke, accident anaphylactique).
- Autres :
 - Douleurs abdominales.

I.1. Antiagrégants plaquettaires

2. THIÉNOPYRIDINES

Clopidogrel PLAVIX® :

Indications, posologie

- **Mécanisme d'action:** Inhibe la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire ⇒ inhibe l'agrégation plaquettaire.
- **Indication: prévention des accidents thrombotiques en cas :**
 - d'infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours),
 - d'AVC ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois)
 - d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) établie.
 - de SCA ST- (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), en association à aspirine.
- PLAVIX® 75 mg comprimé : posologie
 - 1 comprimé/jours, administré au cours ou en dehors des repas.
 - Si SCA ST- ⇒
 - dose de charge de 300 mg
 - puis **1 cp/j** (en association à aspirine faible dose), durée dans les études jusqu'à 12 mois et bénéfice maxi au 3^e mois.



Clopidogrel PLAVIX® :

Effets indésirables

- hémorragiques (9,3 % et sont sévères dans 1,4 %):
notamment digestives (2 %)
- hématologiques (rares, <1%): cas très exceptionnel de
purpura thrombotique thrombopénique (surtout au cours de 2
premières semaines de traitement) ⇒ arrêt immédiat
- digestifs (27 %): diarrhée, douleur
- neurologiques (22 %): céphalées
- allergiques (8 %)
- hépatiques et biliaires (3,5 %)



Ticlopidine TICLID®

- Mécanisme d'action: inhibe l'agrégation plaquettaire **en s'opposant aux effets de l'ADP**
- Indication: Prévention des thromboses
- Effets indésirables graves +++
 - **hématologiques**
 - **hémorragiques**
 - **Hépatiques**
 - **allergiques**
 - **digestifs**

**Ticlopidine délaissée
au profit du
clopidogrel, mieux
toléré**

**Cette spécialité n'est plus commercialisée
depuis le 16-11-2020**

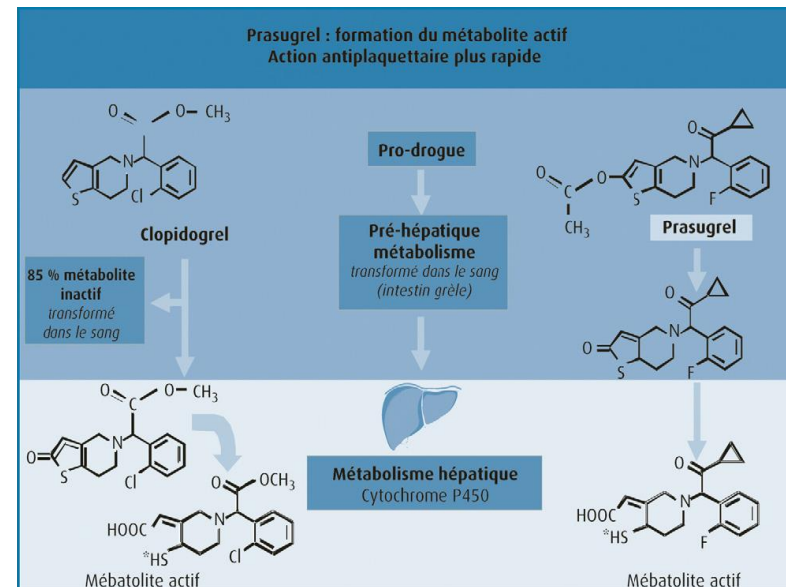
Prasugrel, Efient*

Mécanisme d'action :

- Prasugrel : pro-drogue métabolisée en un métabolite actif.
- Il inhibe l'activation de l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de la **liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'ADP de type P2Y₁₂** sur les plaquettes (permet de réduire le taux d'événements cardiovasculaires : décès, IDM ou AVC).

Prasugrel vs Clopidogrel :

- plus rapidement transformé en son métabolite actif,
- sur l'inhibition de l'agrégation PQTr :
 - a une action plus rapide
 - et plus puissante





Prasugrel, Efient*

- Indication : prévention des accidents thrombotiques:
 - En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la **prévention des événements athéro-thrombotiques** chez les patients **avec un syndrome coronaire aigu** (angor instable, IDM ST- / ST+) traités par une **intervention coronaire percutanée** primaire ou retardée

- **Posologie**
 - Bolus : 60 mg
 - Entretien : 10 mg/jour + AAS (pdt env. 12 mois)

Autres Antiagrégants

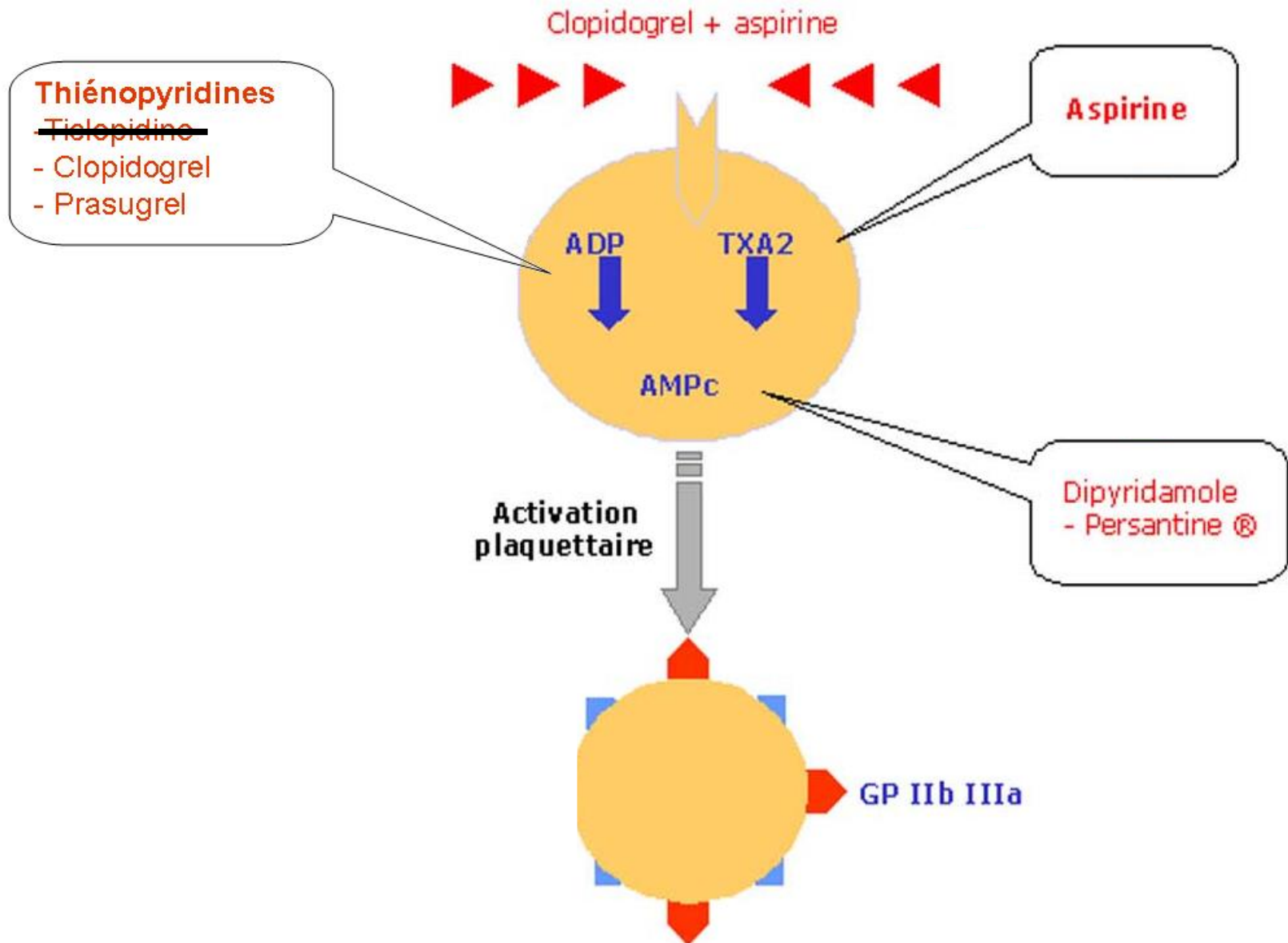
plaquettaires



Dipyridamole : indication, posologie

- **PERSANTINE®** 75 mg cp ;
 - prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques
 - en association avec les anticoagulants oraux chez les patients porteurs de **prothèses valvulaires**.
 - dose moyenne : 300 mg par jour, à répartir dans la journée.

Antiagrégants plaquettaires : cibles thérapeutiques





ANTICOAGULANTS

I. Antiagrégants plaquettaires

1. Aspirine faible dose, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole
2. **Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes**

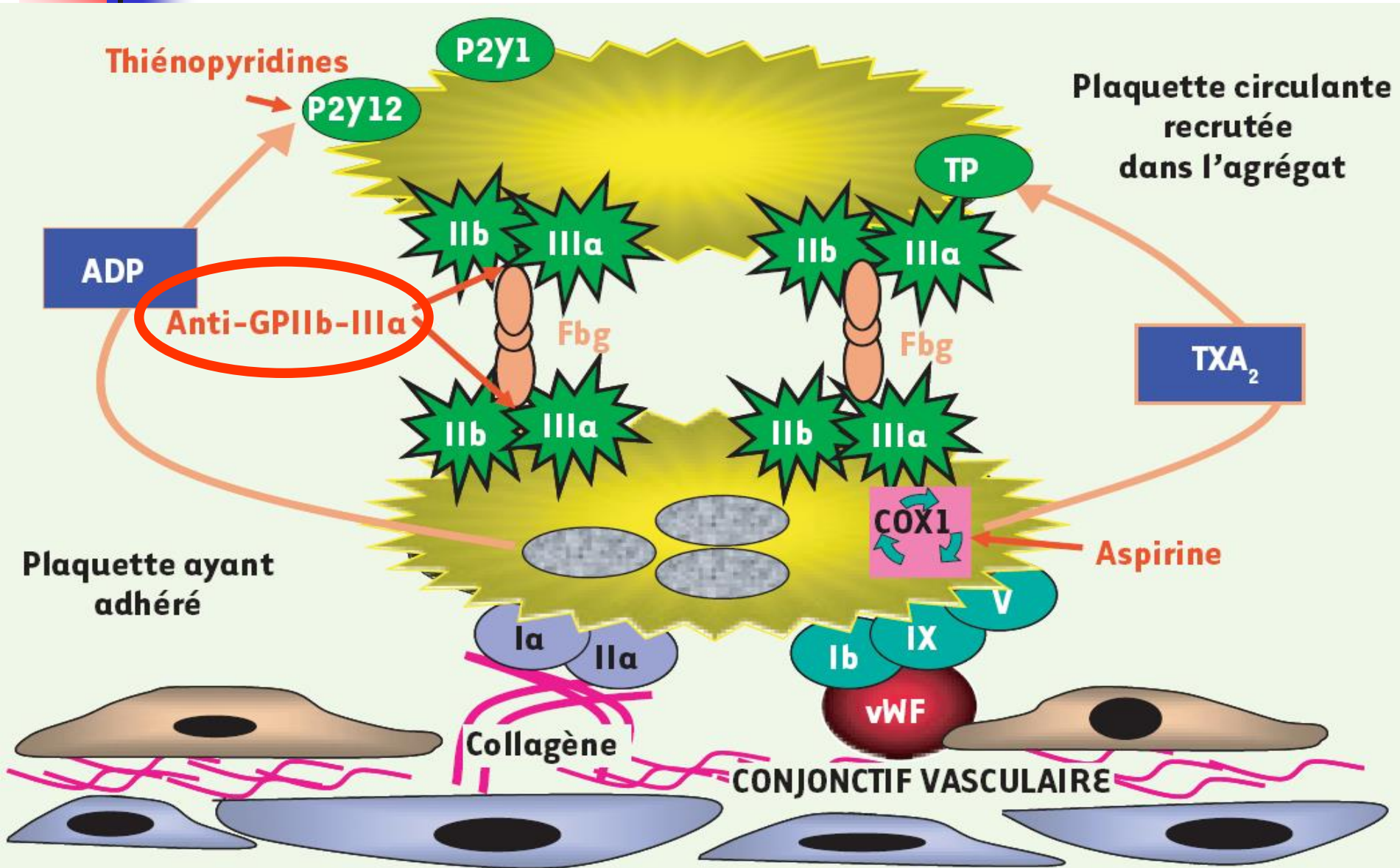
II. Anticoagulants et antithrombotiques

1. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa : HNF, HBPM, danaparoïde, fondaparinux,
2. Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban
3. Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : hirudine, bivalirudine, dabigatran
4. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs II, X, IX, VII = anticoagulants par voie orale ou antivitamines K ou AVK

III. Thrombolytiques

IV. Hémostatiques (coagulants)

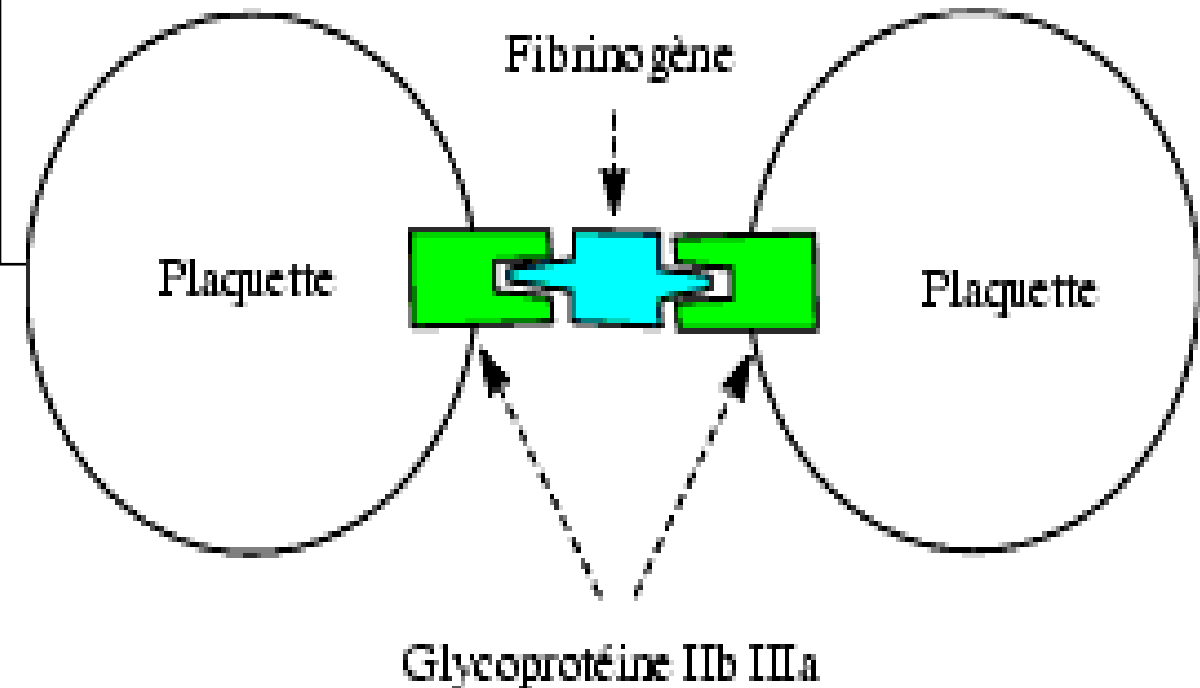
Antiagrégants plaquettaires



I.2. Antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa

Rôle de la glycoprotéine IIb / IIIa dans l'agrégation plaquettaire

glycoprotéine IIb/IIIa = récepteur qui se trouve sur la membrane des plaquettes. Les plaquettes adhèrent les unes aux autres via le *fibrinogène* qui établit un pont entre 2 molécules de glycoprotéine IIb/IIIa de 2 plaquettes différentes.



Action des anti-GPIIb / IIIa

Bloquent le récepteur de la glycoprotéine GPIIb/IIIa de la membrane plasmique des plaquettes

⇒ empêchent la liaison du fibrinogène et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs GP 2b/3a de la surface des plaquettes sanguines

⇒ inhibent l'agrégation plaquettaire.



Anti GP IIb/IIIa: généralités

- 3 molécules antagonistes de la GP IIb / IIIa
- Utilisation **en association** avec héparine standard et aspirine.
- Sont **réservées à l'usage hospitalier**, à des médecins spécialistes de la prise en charge des syndromes coronariens aigus (cardiologues), en milieu spécialisé.
- Effets indésirables communs:
 - **hémorragies**: mineures à importantes \Rightarrow arrêt du traitement.
 - **thrombopénie** (sévère dans 0,2 à 1% des cas) \Rightarrow arrêt immédiat, numération plaquettaire quotidienne, voire arrêt de héparine et aspirine si plaquettes $< 60\ 000 /\mu\text{l}$
 - **réactions allergiques (1%) voire choc anaphylactique** \Rightarrow arrêt
 - hypotension, digestifs, ...

Abciximab REOPRO®

- premier antiGPIIbIIIa commercialisé : **REOPRO®** solution injectable à 2 mg/ml flacon de 5 ml (10 mg)
- conservation +2 à +8°C, ne pas congeler.

■ Indications :

■ Interventions

Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis le 16-01-2019

■ Angor

- Réduction à court terme (1 mois) du risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.



Eptifibatide **INTEGRILIN®** :

indication

- **INTEGRILIN®** solution injectable
 - pour bolus (IV) à 2 mg/ml flacon de 10 ml
 - pour perfusion (IV) à 0,75 mg/ml flacon de 100 ml
 - **à conserver entre + 2 °C et + 8 °C** (au réfrigérateur).
- Adulte (≥ 18 ans) : prévention d'un IDM précoce chez les patients souffrant **d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q** avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, avec modifications ECG et/ou élévation des enzymes cardiaques.
 - Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice sont ceux ayant un **risque élevé de développer un infarctus du myocarde** dans les 3 à 4 premiers jours après la survenue des symptômes angineux.



Eptifibatide INTEGRILIN® :

posologie

- Angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q :
 - 180 µg/kg en **bolus IV**, dès que possible après confirmation du diagnostic,
 - suivie d'une **perfusion continue** de 2 µg/kg/min jusqu'à 72 heures
 - Si intervention coronarienne percutanée (ICP) pendant le traitement: poursuivre la perfusion pendant 20 à 24h après l'ICP.
 - Si intervention chirurgicale en urgence ou urgence différée au cours du traitement
 - arrêter la perfusion immédiatement.



Tirofiban AGRASTAT®

- Antagoniste non peptidique du récepteur GPIIb/IIIa
- **AGRASTAT® 50 µg/ml** solution pour perfusion IV (limpide, incolore) : poche de 250 ml: **prête à l'emploi.**
- **AGRASTAT® 250 µg/ml** Solution à diluer pour perfusion IV (limpide, incolore) : flacon de 50 ml à préparer :
 - A diluer avant utilisation au 1/5 dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucosé à 5 %.
 - Bien mélanger avant utilisation.
- Conservation température ambiante.
- Même indication qu'INTEGRILIN®



Tirofiban AGRASTAT[®] :

posologie

- **Voie IV uniquement**
 - **vitesse de perfusion initiale** de 0,4 µg/kg/min pendant 30 minutes.
 - à la fin de la perfusion initiale, poursuivre à une **vitesse d'entretien** de 0,1 µg/kg/min.
- **Début et durée du traitement avec Agrastat[®] :**
 - De façon optimale, l'administration d'Agrastat[®] doit débuter dans les 12 heures après le dernier épisode de douleur angineuse.
 - La durée recommandée du traitement est d'au moins 48 heures.
 - La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 108 heures.



ANTICOAGULANTS

I. Antiagrégants plaquettaires

1. Aspirine faible dose, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole
2. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes

II. Anticoagulants et antithrombotiques

1. **Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa : HNF, HBPM, danaparoïde, fondaparinux,**
2. Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban
3. Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : hirudine, bivalirudine, dabigatran
4. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs II, X, IX, VII = anticoagulants par voie orale ou antivitamines K ou AVK

III. Thrombolytiques

IV. Hémostatiques (coagulants)



Généralités

- les **anticoagulants** sont préférentiellement utilisés dans les **thromboses veineuses** (traitement et prévention des récives).
- Les thromboses veineuses résultent de l'association **stase-hypercoagulabilité**. Elles siègent essentiellement dans le membre inférieur.
- La survenue de thrombose veineuse est le plus souvent la conséquence de facteurs de risque reconnus (chirurgie, cancer, grossesse).
- Plus de 50 % des thromboses veineuses profondes (TVP) se compliquent de migrations emboliques.
- Les thromboses veineuses constituent une cause importante de morbidité et de mortalité en raison du risque d'embolie pulmonaire auquel elles exposent.

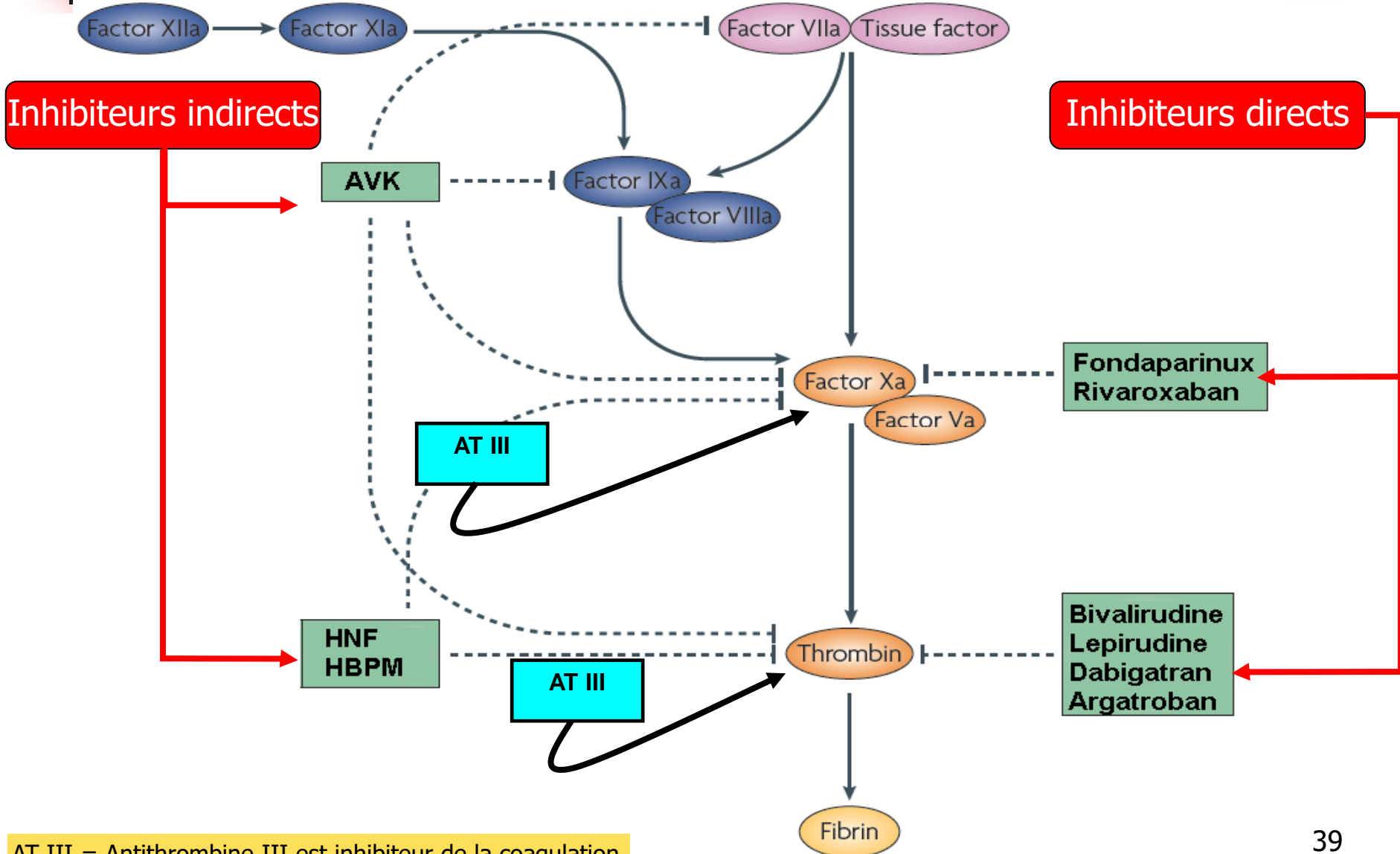


Généralités

- En France, 50 000 à 100 000 thromboses veineuses par an
- Conduit à 25 000 décès dont 10 000 par embolie pulmonaire
- Incidence des TVP en chirurgie : 24%
- Pour la chirurgie orthopédique : 51%

- Objectif du traitement :
 - prévenir une thrombose (traitement préventif),
 - guérir une thrombose qui vient de se former (traitement curatif)

Cascade de la coagulation et cibles thérapeutiques



AT III = Antithrombine III est inhibiteur de la coagulation

1. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa

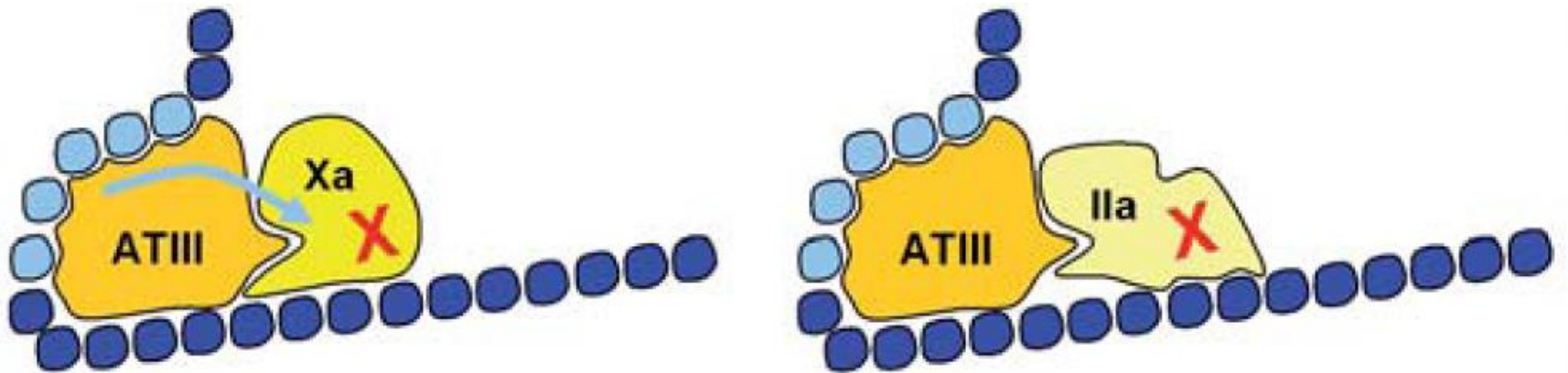
- **HNF** : premier médicament utilisé dans le traitement préventif et curatif (découverte en 1924)
- **HBPM** : obtenues par fragmentation de l'héparine, donc poids moléculaire diminuée
- **Danaparoïde**
- **Fondaparinux**



Mécanisme d'action

- L'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ainsi que les héparinoïdes comme le danaparoïde inhibent la thrombine et le facteur Xa en activant l'antithrombine III.
- **HNF** accélère l'action de **l'antithrombine III** (AT III = inhibiteur de la coagulation) \Rightarrow inhibe la transformation de prothrombine en thrombine, donc pas de transformation de fibrinogène en fibrine.
 - L'héparine standard neutralise d'une manière à peu près identique les facteurs IIa et Xa.
- **Les HBPM** neutralisent préférentiellement le facteur Xa.
 - activité anti-Xa $>$ à celle de l'HNF
 - activité anti-IIa $<$ à celle de l'HNF.
 - ratio activité anti-Xa/anti-IIa : entre 2 et 4.

Héparine Non Fractionnée (= HNF) ou héparine standard





HNF : indications

- **Héparine par voie IV (PSE) : HÉPARINE SODIQUE®**
 - **agit très rapidement** en quelques minutes et son action se prolonge de 2 heures à 4 heures.
 - médicament de l'urgence : indiquée dans le traitement de l'urgence (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, phlébite, ischémie des membres inférieurs).
- **Héparine par voie SC : Héparine calcique CALCIPARINE®**
 - même mécanisme d'action que l'héparine standard avec un **délai d'action plus long**. Elle n'agit qu'au bout de 1 à 2 heures et dure 12 heures.
 - **n'est donc pas un médicament de l'urgence.**



Héparine sodique voie IV : indications

- Traitement curatif :
 - des thromboses veineuses profondes (TVP) constituées et de l'embolie pulmonaire (EP), à la phase aiguë,
 - de l'infarctus du myocarde (IDM) avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë,
 - des embolies artérielles extracérébrales,
 - de certains cas de coagulopathie.

- Prévention
 - des accidents thromboemboliques artériels en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle.
 - de la coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extrarénale.

Héparine calcique voie SC : indications

- Traitement, succédant généralement à la voie IV :
 - des TVP constituées et de l'EP, à la phase aiguë;
 - de l'IDM avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë;
 - des embolies artérielles extracérébrales.
- Prévention des accidents thromboemboliques veineux :
 - en milieu chirurgical,
 - chez les patients alités, avec une affection médicale aiguë (notamment en postinfarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un AVC ischémique avec paralysie des membres inférieurs).
 - Alternative possible à une HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

HNF: voie d'administration et dosage

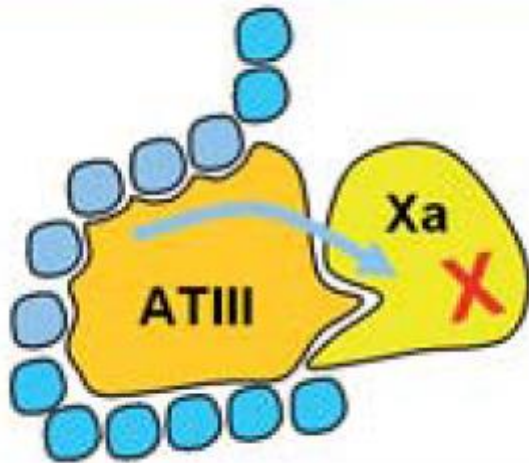
- Héparine par voie IV:
 - traitement curatif
 - en perfusion IV continue à la seringue électrique.
 - relais précoce par AVK (car risque TIH type 2).
- Héparine par voie SC:
 - traitement curatif succédant en général à la voie IV
 - 2 injections /j espacées de 12 h voire 3 inj /j espacées de 8 h.
 - relais précoce par AVK (car risque TIH type 2).
 - traitement préventif à faible dose:
 - 2 ou 3 inj /j, durée 6 à 10 j en moyenne.
 - pas de surveillance biologique.

Prescriptions à rédiger en UI car différentes concentrations

HNF: surveillance biologique de l'efficacité

- surveillance biologique des HNF
 - lors des traitements curatifs
 - surveillance au moins 1x /j et lors des modifications de dose
 - voie IV (PSE) : 4 h après début de perfusion
 - voie SC : à la 6^{ème} h si 2 inj /j et à la 4^{ème} h si 3 inj /j (*à mi-dose*)
 - surveillance :
 - mesure du TCA (test biologique qui explore globalement la coagulation) = de 1,5 à 3 x le témoin,
 - mesure de l'héparinémie (activité anti-Xa = 0,3 à 0,7 UI/mL) : préféré en cas d'anomalies du TCA préexistantes, en réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué
 - < 0,3 UI / ml : anticoagulation peu efficace, dose insuffisante.
 - > 0,7 UI / ml : anticoagulation maximale, risque très élevé de surdosage.
 - dans les 2 cas, le médecin doit être prévenu très vite.

héparines de bas poids moléculaires (HBPM)



■ Administration

- **voie SC**, durée généralement < 10 jours, puis relais par AVK si nécessaire. Dans certaines indications, par ex. après chirurgie de hanche, durée jusqu'à 35 j pour certaines HBPM.

■ Doses préventives

- très peu de risque de surdosage.
- pas nécessaire de faire l'examen d'activité anti Xa.

■ Doses curatives

- Contrôler leur efficacité par un examen biologique (activité anti Xa), surtout si insuffisance rénale, poids extrêmes, hémorragie inexpliquée.
- Prélèvement 3 à 4h après injection. Fréquence au cas par cas
- Objectif anti-Xa : selon spécialité, préventif, curatif (à 1 ou 2 injection)
 - Préventif : 0,2 – 0,4 UI /mL
 - Curatif : 1 injec : 0,5 à 2UI/mL ou 2 injec : 0,6 – 1,2 UI/mL



HBPM: indications et spécialités

- Prévention thromboses (immobilisation)
- Initiation du traitement anti-coagulant :
 - Maladie thrombo-embolique veineuse (EP, TVP)
 - Thrombo-embolies artérielles :
 - Syndromes coronariens aigus
 - Angioplastie artérielle, pontages
 - Fibrillation auriculaire
 - Valves
- • Cancer

Les différentes HBPM commercialisées :

- **2 inj/j** : LOVENOX (énoxaparine), FRAXIPARINE (nadroparine), FRAGMINE (daltéparine),
- **1 inj/j** : FRAXODI (nadroparine), INNOHEP (tinzaparine).



HNF et HBPM: effets indésirables

■ Accidents hémorragiques:

- fréquence des hémorragies sévères +↑ en traitement curatif (environ 5 %) qu'en traitement préventif (environ 1 à 2 %); dépend du patient (médicaments associés, pathologies...)
- signes
 - hémorragies extériorisées : digestives, hématuries, intra-crâniennes, épistaxis, gingivorragies, métrorragies...
 - si asymptomatique ⇒ anémie
 - en faveur d'un surdosage biologique :
 - TCA > 3 fois le temps témoin
 - héparinémie (mesure d'activités anti Xa ou anti IIa) : particulièrement indiqué en cas de discordance entre doses d'héparine utilisées et niveau de TCA et en cas de situations à risques (insuffisance rénale)



HNF et HBPM: effets indésirables

- **Accidents hémorragiques** : conduite à tenir
 - différente selon l'importance de l'hémorragie et sa localisation
 - toujours prévenir un médecin qui va
 - arrêter le traitement (arrêt immédiat et total)
 - ou baisser les doses, selon l'importance des pertes sanguines et le niveau de risque de ne pas poursuivre l'anticoagulation ;
 - voire compenser les pertes par transfusion(s) ;
 - voire administrer du sulfate de protamine, antidote qui forme un complexe inactif avec l'héparine



HNF et HBPM: effets indésirables

- **Thrombopénies induites par l'héparine (TIH) :**
 - 2 types :
 - **les thrombopénies précoces, de type I, (90%)**
 - **fréquente (environ 20 % avec HNF)**
 - **précoces**, dans les 1ers jours , du 2e au 5e jour, voire un peu plus tard,
 - diminution **modérée** des plaquettes autour de 100 000/mm³ ou < 30 % de la numération plaquettaire initiale,
 - **transitoires, non compliquées**, non immunologiques,
 - spontanément résolutives, **n'imposant pas l'arrêt de l'héparine.**



HNF et HBPM: effets indésirables

- **les thrombopénies plus tardives, de type 2** (10% des cas)
- **fréquentes : environ 3 % avec HNF**, 1 % avec HBPM associée parfois à un tableau de coagulopathie de consommation (CIVD)
- apparaît **après le 5° jour** (exceptionnellement après le 21° jour)
- **thrombopénie importante** < 100 000/mm³ ou réduction > 40 % de la N°PQTr initiale
- **de pronostic sévère**, de nature immunologique (l'héparine forme un complexe avec le facteur-4-plaquettaire FP4 (antihéparine des plaquettes) ⇒ formation d'anticorps ⇒ interaction complexe-anticorps qui active les plaquettes ⇒ agrégation plaquettaire et thromboses.
- complications graves et fréquentes: thromboses artérielles (cérébrales, coronaires, des membres ...) ou veineuses extensives (30 à 40 % des cas), ou plus rarement hémorragies ⇒ mortalité dans 20 à 30 % des cas .
- Elles nécessitent le contrôle de la numération plaquettaire tous les 2 jours pendant les 2 première semaines de traitement.
- → **Arrêt immédiat de l'héparine et recherche d'anticorps !!!**



HNF et HBPM: effets indésirables

- **TIH de type 2** : conduite à tenir
 - si pas d'autre cause de thrombopénie:
 - arrêt de l'héparine impératif: remontée rapide des plaquettes confirme le diagnostic ;
 - identifier d'autres raisons de thrombopénie, notamment de nature infectieuse, médicamenteuse ou post CEC
 - tests fonctionnels (agrégation plaquettaire) et tests immunologiques ELISA (identification d'anticorps anti-FP4). Mais valeur diagnostique imparfaite.
 - traitement anticoagulant de substitution
 - danaparoïde (**Orgaran**[®]), agatroban (**Arganova**[®])



HNF et HBPM: effets indésirables

TIH type I	TIH type II
Précoce (< 5jours)	Retardée (5-21 jours ; pic à J10)
Effet direct ? (mal compris)	Mécanisme immuno-allergique (recherche anti PF4)
Bénigne, asymptomatique	Potentiellement graves (thromboses veineuse et artérielles)
Spontanément réversible (sous traitement) : pas d'arrêt obligatoire	Arrêt immédiat de l'héparine Relais par danaparoïde (ou argatroban) Ne pas transfuser de plaquettes



HNF et HBPM: effets indésirables

■ Autres

- Réactions allergiques, assez rares
 - urticaire, fièvre, choc exceptionnellement.
- Réactions cutanées
 - allergie au point d'injection, alopecie transitoire
- Réactions lipodystrophiques
 - après injections SC au cours du traitement de longue durée.
- Troubles osseux
 - ostéoporose avec possibilité de fractures spontanées en cas administration prolongée, risque minoré avec HPBM.
 - calcifications métastatiques décrits chez les hémodialysés.
- Hyperéosinophilie, hypoaldostéronémie, ↑transaminases.



HNF et HBPM : surveillance infirmière

- Liée au dépistage des complications
 - Hémorragiques :
 - gingivorragies, hématome au point de ponction, hématomes, hématurie discrète, hématomèse, sang dans les selles....
 - toujours prévenir le médecin.
 - l'hémorragie peut s'extérioriser ou rester à l'intérieur. Dans ce cas, la tension artérielle va avoir tendance à baisser, le pouls va s'accélérer et le patient va devenir pâle.
 - médicament antidote pour l'héparine: sulfate de protamine.
 - Thrombopénie :
 - N°PQTr et NFS avant traitement puis 2x/sem puis (voire 1x/sem) pdt 3 sem puis 1x/mois jusqu'à arrêt du traitement.



HNF et HBPM: grossesse, allaitement

Utilisation chez la femme enceinte

- héparine standard et danaparoïde: possible
- HBPM et fondaparinux : déconseillée (pourraient traverser).
- arrêt nécessaire en cas d'anesthésie péridurale.
- poursuite d'une anticoagulation nécessaire dans certains cas :
 - **en préventif** : en cas de risque élevé de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire, de fibrillation atriale avec oreillette gauche dilatée, ou de prothèse valvulaire mécanique
 - **en curatif** : maladie thrombo-embolique notamment.
 - le traitement héparinique doit être en premier plan, les AVK étant classiquement contre-indiqués.
- Allaitement possible pour HNF et HBPM (pas de passage dans le lait maternel), pas avec fondaparinux ni danaparoïde



Protamine

Protamine: antagoniste de l'héparine

- PROTAMINE® solution injectable en flacon de 10 ml
 - Antidote de l'héparine d'action immédiate par voie IV
 - **La protamine se combine avec l'héparine pour former un complexe inactif stable** ⇒ **neutralise l'activité anticoagulante de l'héparine.**
- **Injection intraveineuse lente**, pour éviter les effets secondaires (hypotension transitoire avec bradycardie, flush, dyspnée).
 - 1 ml neutralise 1000 unités d'héparine, posologie adaptée à l'héparinémie et non pas à la dose d'héparine injectée
 - inhibe unité par unité l'activité anti-IIa des HBPM mais neutralisation partielle (50 à 60 %) de l'activité anti-Xa.
- **Surdosage en protamine** ⇒ hémorragie, car effet anticoagulant de la protamine en l'absence d'héparine.



Danaparoide ORGARAN®



Danaparoïde ORGARAN®

- Solution injectable en ampoule à 750 U anti-Xa/0,6 ml
- Administration par voie SC ou IV
- Le danaparoïde est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire.
- Le risque de réactivité croisée in vitro entre le danaparoïde et le plasma des patients ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine existe (entre 5 % et 10 %) ⇒ test d'agrégation plaquettaire pour vérifier.
- **Mécanisme d'action**: action anti-Xa, inhibe la formation de thrombine. Comme les HPBM, il inhibe préférentiellement le Xa et non le IIa.



Danaparoïde ORGARAN®

- Quasiment dénué d'effets sur les fonctions plaquettaires
 - Intérêt dans le traitement des TIH,
- A besoin pour agir d'un cofacteur :
 - l'antithrombine III,
- Activité anti-facteur Xa plus importante que pour les HBPM :
 - ratio activité anti-Xa/anti-IIa ≈ 20 .
- Demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa prolongée
 - ≈ 25 heures
- Élimination essentiellement rénale,



Danaparoïde ORGARAN® :

indications

- **Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :**
 - atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type 2 aiguë sans complications thromboemboliques ;
 - ou ayant des antécédents documentés de TIH de type 2 et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.

- **Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients :**
 - atteints de (TIH) de type II aiguë ;
 - ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

Danaparoïde ORGARAN® :

posologie, surveillance

■ Posologie

- prophylaxie: 750 à 1250 U anti-Xa x2 /j SC
- curatif: bolus IV 1250 à 3750 U anti-Xa puis perfusion IV 1250 U anti-Xa x2 /j à 1750 U anti-Xa x3 /j
- posologies adaptées aux situations particulières
- durée du traitement : 5 à 10 jours, relais éventuel par AVK

■ Surveillance

- numération plaquettaire 1x /j.
- mesure de l'activité anti-Xa seulement dans certains cas (insuffisants rénaux, poids extrêmes, risque hémorragique élevé).
 - SC: prélèvement effectué à mi-temps entre 2 injections, soit 6 h après la dose si 2 inj /j; taux plasmatiques = 0,2 U/ml le 1^{er} jour et = 0,2 à 0,4 U/ml le 5^e jour; taux maxi = 0,4 U/ml.
 - IV : taux = 0,5 et 0,7 U/ml 5 à 10 min après bolus et entre 0,5 et 0,8 U/ml et maxi = 1 U/ml pdt la perfusion.



Fondaparinux ARIXTRA



Fondaparinux ARIXTRA®

- Le fondaparinux
 - pentasaccharide de synthèse qui inhibe sélectivement le facteur Xa en activant l'antithrombine III
 - Pas de réaction croisée entre fondaparinux et sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine.
 - Pas de surveillance plaquettaire
- ARIXTRA® Solution injectable en seringue préremplie avec système de sécurité
 - 2,5 mg / 0,5 ml
 - 5 mg / 0,4 ml
 - 7,5 mg / 0,6 ml
 - 10 mg / 0,8 ml
- Voie SC uniquement



Fondaparinux ARIXTRA® : indications

- **Prévention des événements thromboemboliques veineux**
 - en **chirurgie orthopédique** majeure du membre inférieur (fracture ou prothèse de hanche, chirurgie majeure du genou)
 - en chirurgie abdominale chez patients à haut risque (**chirurgie abdominale pour cancer**)
 - Posologie = 2,5 mg 1x /j, SC, 6 h après la fin de l'intervention.
 - Durée: 5 à 9 jours après l'intervention.
 - Si chirurgie pour fracture de hanche: jusqu'à 24 j supplémentaires.
 - chez le patient à haut risque alité pour une affection **médicale** aiguë: 2,5 mg/j pendant 6 à 14 j
 - Traitement des patients avec IDM ST+, AI/IDM ST-



Fondaparinux ARIXTRA® : indications

- **Traitement (=curatif) des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires aiguës**, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire:
 - Entre 50 et 100 kg: 7,5 mg/j
 - < 50 kg: 5 mg/j
 - >100 kg: 10 mg /j
- Traitement pendant au moins 5 j, maximum 10 j, puis relais par AVK quand INR est entre 2 et 3



HBPM

Classe	DCI	Spécialité	Voie	Préventif	Curatif
HNF	Héparine sodique		IV	NA	PSE
	H. calcique	Calciparine®	SC	2 à 3/j	2 à 3/j
HBPM et analogues	Enoxaparine	Lovenox®	SC	1/j	2/j
	Tinzaparine	Innohep®	SC	1/j	1/j
	Daltéparine	Fragmine®	SC	1/j	2/j
	Nadroparine	Fraxiparine®	SC	1/j	2/j
		Fraxodi®	SC	1/j	1/j
	Fondaparinux	Arixtra®	SC	1/j	1/j
	Danaparoïde	Orgaran®	SC	2 à 3/j	IV continue ou SC 2-3/j



ANTICOAGULANTS

I. Antiagrégants plaquettaires

1. Aspirine faible dose, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole
2. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes

II. Anticoagulants et antithrombotiques

1. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa : HNF, HBPM, danaparoïde, fondaparinux,
2. **Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban**
3. Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : hirudine, bivalirudine, dabigatran
4. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs II, X, IX, VII = anticoagulants par voie orale ou antivitamines K ou AVK

III. Thrombolytiques

IV. Hémostatiques (coagulants)



RIVAROXABAN



Rivaroxaban (XARELTO)

Structure, mécanisme d'action

- Rivaroxaban (XARELTO)
 - Administrée par voie orale,
 - Biodisponibilité élevée > 80%.
- Inhibiteur direct, hautement sélectif du facteur Xa.
- Pas d'inhibition de la thrombine déjà formée.
- Métabolisation (2/3) au niveau hépatique (par le CYP3A4),
- Excrétion rénale sous forme inchangée (1/3)



Rivaroxaban (XARELTO)

Indications

- Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée pour PTH, PTG
- Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque cardioVasc.
- Prévention et traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif
- Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur
- Grossesse et allaitement
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (sauf si relais...)



Rivaroxaban (XARELTO)

Précaution d'emploi

- Risque hémorragique majoré
 - Insuffisance rénale sévère
 - Non recommandé < 15 mL/min
 - prudence entre 15-29 mL/min
 - Cirrhose avec insuffisance hépatique modérée
 - Interaction médicamenteuse
 - Antifongique azolé, inhibiteur de la protéase du VIH (inhibiteur CYP3A4, P-gp)
 - Anticoagulant, antiagrégants, AINS
 - Autres facteurs de risque hémorragique
 - Syndrome hémorragique, HTA sévère, ulcère, rétinopathie, hémorragie cérébrale, neuro-chirurgie



Rivaroxaban (XARELTO)

Prescription

- cp à 10; 15 et 20mg en une prise quotidienne
- Posologie variables selon indications
- Les plus faibles dose est indiquée en cas IR modérée à sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min)
- N'est pas recommandée en cas IR terminale (< 15mL/min)
- TT pris avec des aliments pour optimiser sa biodisponibilité
- Effets indésirables tels que des vertiges peuvent être observés

■ Surveillance

- Pas de surveillance biologique
- Surveillance clinique, Fct rénale et hépatique



Apixaban (ELIQUIS)

- Même d'action, indications et précautions que Rivaroxaban
- inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa
- Inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase.
 - n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire
- Prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus



Apixaban (ELIQUIS)

■ Prescription

- Utilisé à 5 ou 10mg/jour en deux prises quotidiennes
- La plus faible posologie est indiquée en cas IR (Clcr entre 15 et 29 mL/min), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes :
 - poids \leq 60kg ; âge \geq 80ans ; créatinine sérique \geq 1,5mg/dL
- Pas recommandée en cas IR terminale (Clcr < 15 mL/min).
- Efficacité n'est pas modifié par l'alimentation

■ Surveillance

- Pas de surveillance biologique
- Surveillance clinique, Fct rénale et hépatique



ANTICOAGULANTS

I. Antiagrégants plaquettaires

1. Aspirine faible dose, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole
2. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes

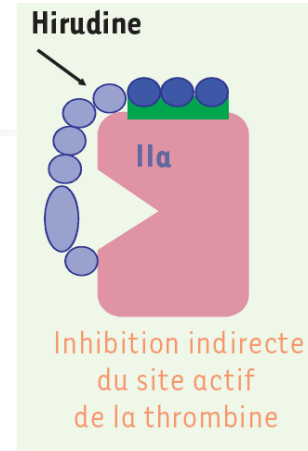
II. Anticoagulants et antithrombotiques

1. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa : HNF, HBPM, danaparoïde, fondaparinux,
2. Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban
3. **Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : hirudine, bivalirudine, dabigatran**
4. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs II, X, IX, VII = anticoagulants par voie orale ou antivitamines K ou AVK

III. Thrombolytiques

IV. Hémostatiques (coagulants)

3. Inhibiteurs directs de la thrombine



■ Analogues de l'hirudine

- L'hirudine **naturelle** = extrait de la salive de sangsue qui a une très grande affinité pour la thrombine.
- Bivalirudine = **analogues de l'hirudine**, recombinantes (obtenues par génie génétique).

■ Inhibiteurs directs

- Injectable : Argatroban (tt de la TIH, administré en perf continue)
- Peros : Dabigatran



Bivalirudine[®]

- Flacon 250 mg, voie IV
- Inhibiteur direct et spécifique de la thrombine
- Indication:
 - Anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), atteints d'un IDM ST+
 - Angor instable/infarctus du myocarde ST- devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce
- Administré avec de l'aspirine et le clopidogrel
- Posologie:
 - Bolus 0,75 mg/kg puis perfusion 1,75 mg/kg/h pendant au moins la durée de l'intervention jusqu'à 4h après l'ICP (et si besoin poursuit à 0,25 mg/kg/h pendant 4 à 12h)



Bivalirudine[®]

- Effets indésirables graves et fatals les plus fréquents sont les hémorragies majeures
 - (saignements au site d'accès et ailleurs, y compris les saignements intracrâniens)
 - réactions d'hypersensibilité, y compris les chocs anaphylactiques
 - rares cas de thrombose de l'artère coronaire et de thrombose de stent coronaire avec infarctus du myocarde, ainsi que des thromboses de cathéter
- Le traitement doit être arrêté si on observe ou si on soupçonne un saignement.
- N'existe pas d'antidote connu pour la bivalirudine, mais son effet disparaît rapidement (T_{1/2} 35 à 40 minutes)

DABIGATRAN

Inhibiteurs
synthétiques



Inhibition par liaison
directe au site actif
de la thrombine



Dabigatran, PRADAXA

■ Indications

- Prévention événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour PTH, PTG
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP),

■ Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie, Enzymes hépatiques X 2N
- Saignement évolutif, lésion susceptible de saigner, altération de l'hémostase
- Traitement concomitant avec la quinidine



Dabigatran, PRADAXA

- Précaution d'emploi
 - Insuffisance rénale modérée (Cl 30-50 ml/min)
 - Sujets âgés de plus de 75 ans
 - Prise d'amiodarone
 - 150 mg par jour de pradaxa
 - Poids < 50 kg ou poids > 110 kg
 - Prescription concomitante
 - Anticoagulant, antiagrégants, AINS
 - Inhibiteurs de la P-glycoprotéine : vérapamil,
 - Clarithromycine,...
 - Inducteurs de la P-glycoprotéine : rifampicine



Dabigatran, PRADAXA

- Prescription

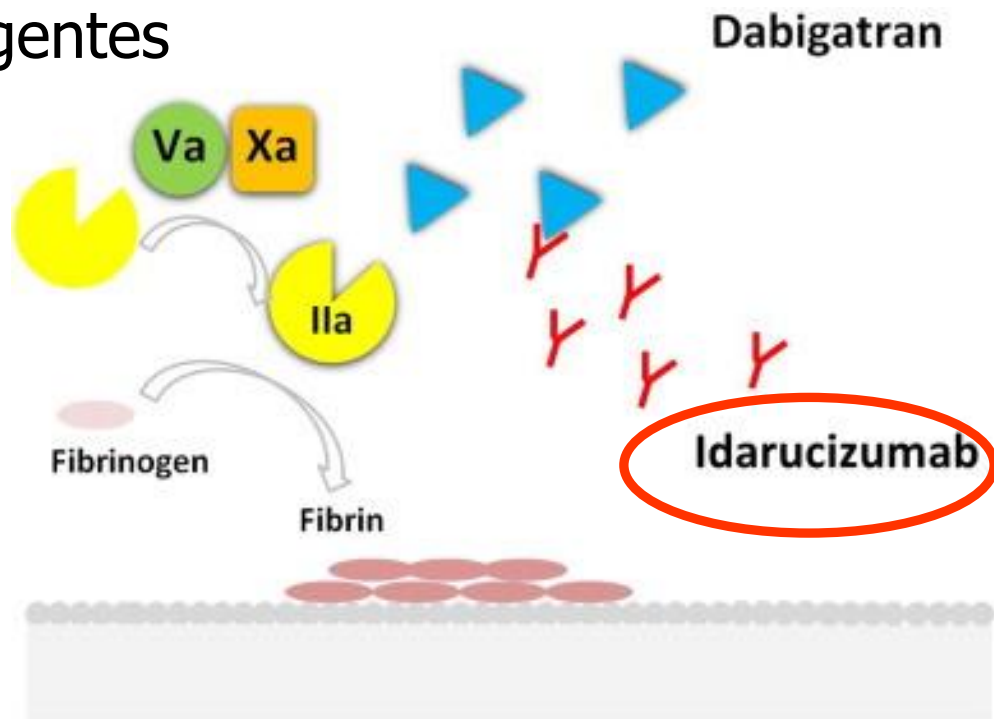
- 110 mg, une à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis 220 mg/jour en une prise
- Durée de prescription
 - 10 jours pour la chirurgie de genou
 - 28 à 35 jours pour la chirurgie de hanche

- Surveillance

- Pas de surveillance biologique
- Surveillance clinique

Idarucizumab (Praxbind®)

- Antidote spécifique (affinité x300) de l'effet anticoagulant du dabigatran
- • Indications
 - Chirurgie/procédures urgentes
 - Saignements massifs



Anticoagulant oraux direct

	« gatan »	« xaban »	
	Dabigatran: Pradaxa®	Apixaban: Eliquis®	Rivaroxaban: Xarelto®
Action	Inhibiteur du facteur IIa	Inhibiteur du facteur Xa	Inhibiteur du facteur Xa
Posologie	150mg 2 fois par jour 110mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour 2,5mg 2 fois par jour	20 mg 1 fois par jour 15 mg 1 fois par jour



Age ≥ 80ans
Age ≥ 75ans et risque hémorragique:

- CI entre 30 et 50 ml/min
- Vérapamil
- AAP, IRS
- ATCD gastrite, RGO



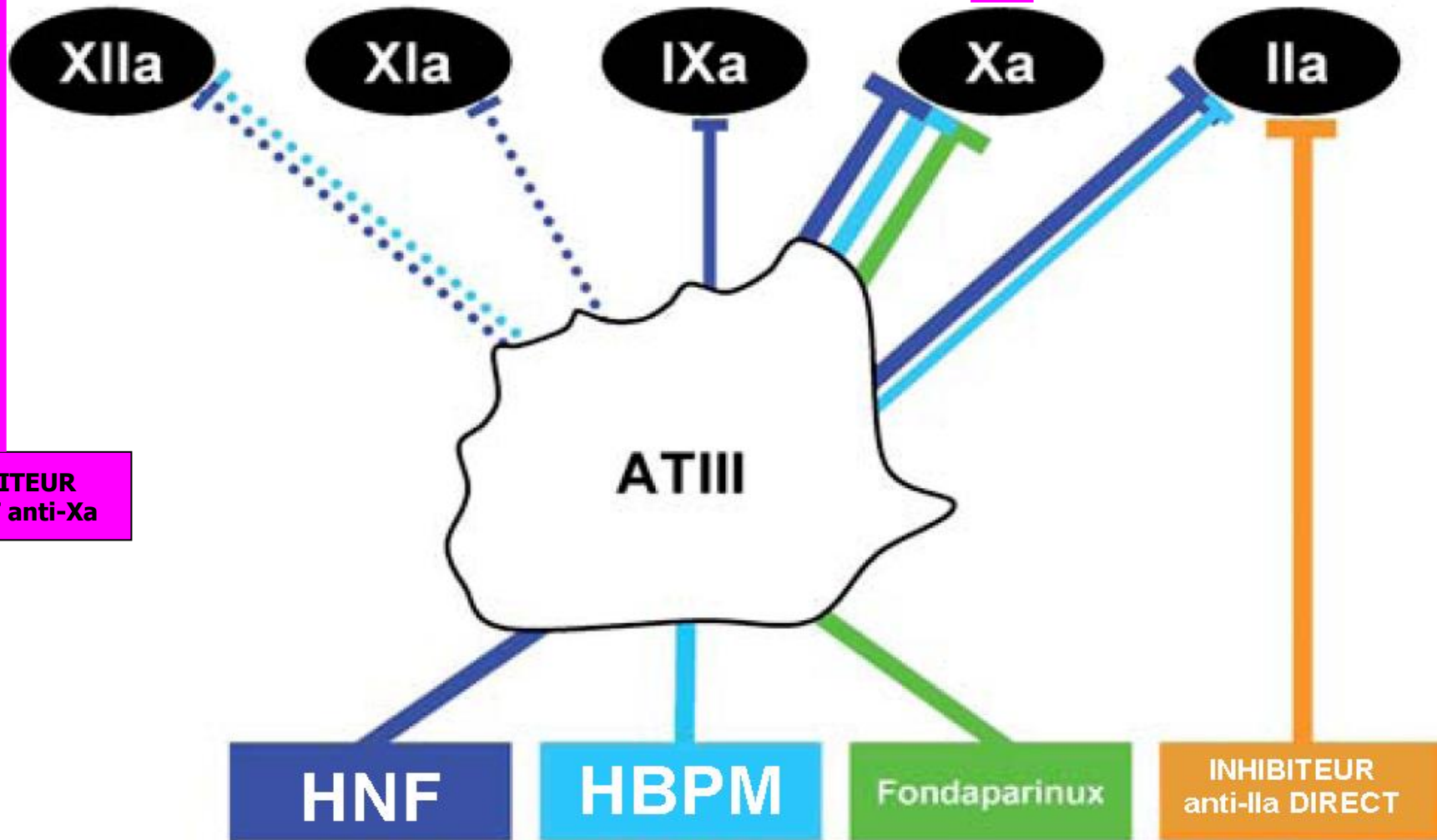
2 critères sur 3:

- Age ≥ 80ans
- Créatinine ≥ 133µmol/l
- Poids ≤ 60kg



Si ci entre 30 et 50 ml/min

Anticoagulants cibles thérapeutiques - résumé





ANTICOAGULANTS

I. Antiagrégants plaquettaires

1. Aspirine faible dose, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole
2. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes

II. Anticoagulants et antithrombotiques

1. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa : HNF, HBPM, danaparoïde, fondaparinux,
2. Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban
3. Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : hirudine, bivalirudine, dabigatran
4. **Inhibiteurs de la synthèse des facteurs II, X, IX, VII = anticoagulants par voie orale ou antivitamines K ou AVK**

III. Thrombolytiques

IV. Hémostatiques (coagulants)

4. Les ANTI-VITAMINES K (AVK)



4. Médicaments modifiant la synthèse de facteurs de la coagulation : AVK

- AVK: classification selon structure chimique :
 - Dérivés coumariniques
 - warfarine COUMADINE[®] ($t_{1/2} = 36$ h) comprimés sécables à 2 et 5 mg
 - acénocoumarol SINTROM[®] comprimés quadrisécables à 4 mg
MINISINTROM[®] comprimés à 1 mg ($t_{1/2} = 9$ h)
 - Dérivés de l'indane-dione
 - Fluindione PREVISCAN[®] ($t_{1/2} = 31$ h) comprimés quadrisécables à 20 mg



AVK : mécanisme d'action

- AVK inhibent le cycle de la vitamine K \Rightarrow empêche la formation (dans le foie) des formes actives des facteurs II, VII, IX, X protéines C/S (\downarrow synthèse facteurs pro-coagulants)
- Pharmacocinétique des AVK
 - Absorption peut être diminuée par l'administration simultanée de topiques digestifs et de colestyramine.
 - Liaison aux protéines plasmatiques : 90 à 97% des AVK.
 - Métabolisme hépatique important.
 - **Effet anticoagulant progressif**
 - \Rightarrow **devient maximal de 2 à 4 jours après le début du traitement** \Rightarrow relais avec les héparines va s'effectuer sur plusieurs jours (2 à 4 jours).
 - \Rightarrow et **diminuera progressivement en quelques jours après arrêt**

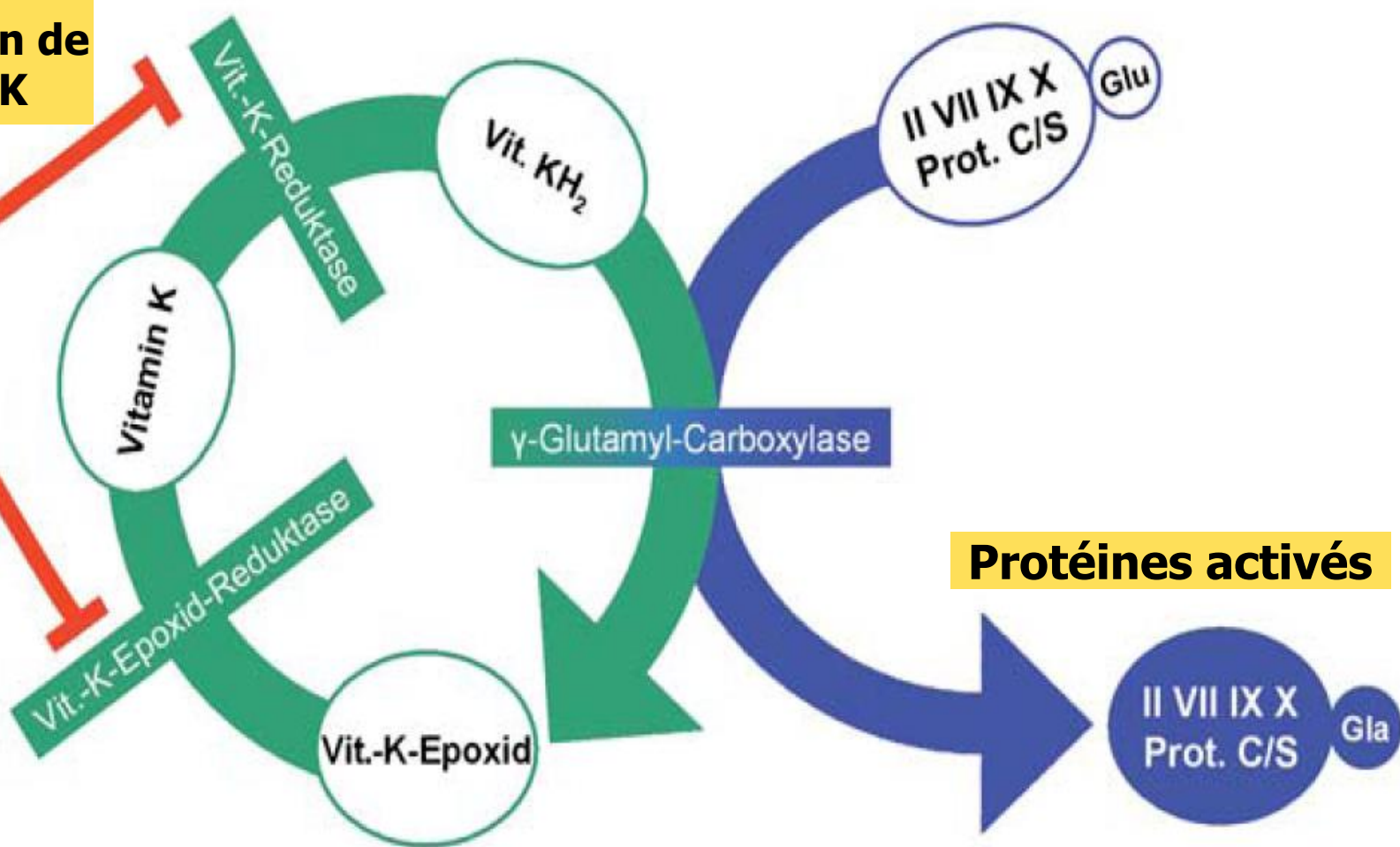
AVK : mécanisme d'action

Précurseurs inactifs

Protéines activés

Bloquent la régénération de la vitamine K

AVK





AVK: indications, posologie

- Traitement par AVK de longue durée (plusieurs semaines, plusieurs mois, voire toute la vie pour certaines maladies).
- Principalement prescrit en relais de l'héparine pour :
 - une phlébite ou un risque de phlébite,
 - une embolie pulmonaire ou un risque d'embolie pulmonaire,
 - certains troubles du rythme cardiaque (notamment la fibrillation auriculaire), certaines anomalies ou prothèses des valves cardiaques,
 - certains infarctus du myocarde.
- Peut être prescrit pour éviter qu'un cathéter ne se bouche.
- Posologie varie de 1/2 comprimé à 1 1/2 comprimé / jour, et est adaptée selon l'INR.



AVK: grossesse, allaitement

- passage de la barrière placentaire possible (faible PM)
 - risques
 - risque tératogène au cours du 1er trimestre (de la 6ème à la 12ème semaines): malformations osseuses; rares anomalies du SNC au cours des 2ème et 3ème trimestres
 - risque hémorragique (pour mère et enfant) en fin de grossesse.
 - en pratique
 - contre-indiqués durant le 1er trimestre et les 15 derniers jours de grossesse, et lors de l'accouchement et dans le péri-partum.
 - parfois prescrits durant le 2ème trimestre quand traitement héparinique est lui-même à risque, ou source de complications (thrombopénies induites par l'héparine, ...).
- allaitement
 - contre-indiqué avec préviscan,
 - à éviter avec sintrom et warfarine.



AVK: grossesse, allaitement

- L'exposition aux AVK pendant la grossesse entraîne :
 - Un risque ↑ d'avortement spontané et de mortalité foetale,
 - Une ↑ du risque des hémorragies foetales et/ou néonatales,
 - Une ↑ du risque des malformations congénitales majeures :
 - entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée, les AVK entraînent dans 4% à 7% des cas, un syndrome malformatif.
 - au-delà de 9 semaines d'aménorrhée, les AVK entraînent dans 1 à 2% des cas, des anomalies du système nerveux central et des yeux, notamment si le traitement est poursuivi au cours du 2^{ième} et 3^{ième} trimestre.



AVK: accidents hémorragiques

- Accidents hémorragiques en cas de surdosage
 - Fréquence variable : hémorragies mortelles (0,25 à 0,8 %), hémorragies graves (1,1 à 4,9 %).
 - Formes cliniques
 - formes extériorisées ou non,
 - symptomatologiques ou asymptomatiques,
 - hémorragies mineures ou majeures (intracrânienne, digestive...)
 - Signes évocateurs de surdosage peuvent être :
 - banals : gingivorragies, épistaxis, règles exceptionnellement abondantes, apparition d'hématomes, œil rouge
 - plus inquiétants : hématurie, rectorragies ou méléna, vomissements ou crachats sanglants, saignement persistant,
 - trompeurs : fatigue, essoufflement, dyspnée, céphalées ne cédant pas au traitement habituel, malaise inexpliqué.



Prise en charge des surdosages en antivitamines K

RECOMMANDATIONS HAS

- Environ 1 % de la population en France reçoit un traitement par un AVK.
- Les accidents hémorragiques des AVK sont au 1er rang des accidents iatrogènes.
- Les recommandations visent à diminuer la morbidité et la mortalité
- En cas de Surdosage asymptomatique
 - **Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.**
 - **Préférer l'hospitalisation** s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).
- En cas d'Hémorragies et traumatismes
 - **Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière.**



AVK : surdosage

- Conduite à tenir en cas de surdosage
 - **INR en urgence** pour rechercher un surdosage
 - rechercher une cause locale, et si possible la traiter
 - rechercher un trouble de l'hémostase (traitement antérieur par héparine (contrôler plaquettes, TCA) ou thrombophilie)
 - selon l'importance de l'hémorragie et le risque à arrêter les AVK
 - saignement mineur :
 - **interrompre transitoirement le traitement et le reprendre à doses moindres après contrôle de l'INR**
 - **Vitamine K1 selon l'INR**
 - saignement majeur:
 - **transfusions en proportion des pertes sanguines**
 - **PPSB en IV (Kaskadil)**

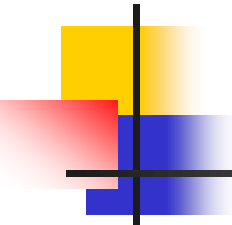
AVK : surdosage

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	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 	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<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
$6 \leq \text{INR} < 10$	<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



AVK: prévention du risque hémorragique

- Prévention du risque hémorragique
 - respecter les contre-indications aux AVK (AVC hémorragique récent, intervention chirurgicale récente, ulcère gastro-duodéal évolutif; insuffisance rénale et hépatique graves; risque d'observance thérapeutique aléatoire si amnésie)
 - connaître les interactions médicamenteuses
 - connaître les aliments contre-indiqués
 - limiter le traitement dans le temps (suivre recommandations concernant la durée du traitement anticoagulant après maladie thrombo-embolique)
 - connaître les principales zones thérapeutiques à atteindre (INR différents selon pathologie), éviter $INR > 4,5$
 - éviter injections IM, prendre des précautions en cas de soins dentaires, ...

- 
-
- PREVISCAN (fluindione) : Prescription restreinte au seul renouvellement de traitement
 - Risque immuno-allergiques survenant habituellement dans les 6 premiers mois de traitement.
 - Réservée au renouvellement du traitement des patients équilibrés par fluindione. **L'initiation de traitement n'est plus autorisée depuis 1er décembre 2018.**
 - COUMADINE, PREVISCAN, SINTROM et MINISINTROM (warfarine, fluindione, acénocoumarol) :
 - Contre-indication au cours de la grossesse
 - sauf chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique qui présentent un risque thromboembolique élevé

AVK: autres effets indésirables

Médicament à marge thérapeutique étroite

- immuno-allergiques : néphropathies tubulo-interstitielles aiguës et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou DRESS syndrome
- nécroses cutanées exceptionnellement observées en début de traitement par des doses élevées AVK.
- réactions de type allergique comportant éruption, fièvre, troubles sanguins, notamment avec la fluindione ⇒ arrêt immédiat du traitement.
- Deux risques principaux avec un traitement par AVK
 - l'hémorragie liée à un surdosage,
 - et la thrombose liée à un sous-dosage.
 - ⇒ impose une surveillance étroite et nécessité d'un traitement bien équilibré



AVK: interactions alimentaires

- Aucun aliment n'est interdit. Cependant l'apport du régime alimentaire en vitamine K doit être régulier et sans excès, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR.
- Les aliments les plus riches en vitamine K sont :
 - choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles, navet, choucroute, carottes,
 - épinards et tous les légumes à feuilles vertes, brocolis, laitue, crudités, tomates
 - viandes, foies d'animaux et autres abats, farines de poisson,
 - céréales
- Effet AVK par fortes doses de vitamine E et A pouvant favoriser le saignement.

AVK: interactions médicamenteuses

- Médicaments qui agissent eux-mêmes sur la coagulation
 - ↑ effet anticoagulant:
 - aspirine et AINS, antiagrégants plaquettaires, HBPM, HNF
 - **CI = aspirine fortes doses = 1g/prise et/ou 3g/j,**
 - **CI = AINS pyrazolés,**
 - ↓ effet anticoagulant: estroprogestatifs
- Interaction au niveau intestinal
 - ↓ absorption des AVK ⇒ ↓ effet anticoagulant : colestyramine, sucralfate
 - ↓ synthèse des facteurs de coagulation par la flore intestinale ⇒ ↑ effet anticoagulant : antibiotiques.
- Déplacement des AVK de leur site de fixation, conséquences difficiles à prévoir : aspirine à dose élevée, AINS.

AVK: interactions médicamenteuses

- Métabolisme hépatique
 - inducteurs enzymatiques \Rightarrow \downarrow effets des AVK
 - azathioprine IMUREL
 - phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine,
 - rifampicine, griséofulvine; efavirenz, nevirapine, ritonavir
 - CI = millepertuis
 - inhibiteurs enzymatiques \Rightarrow \uparrow effets des AVK
 - cimétidine \geq 800 mg/j
 - imidazolés: métronidazole (FLAGYL), CI = miconazole par voie buccale (DAKTARIN)
- **Éviter injections par voie intra-musculaire susceptibles d'entraîner un hématome**



AVK: surveillance biologique

- La surveillance est réalisée par le contrôle de l'INR ou "International Normalized Ratio".
- L'INR mesure le temps de coagulation du patient et le compare à celui d'un témoin.
- C'est un examen de laboratoire réalisé à partir d'un prélèvement sanguin le matin le plus souvent.
 - Conseillé de toujours faire la mesure dans le même laboratoire.
 - AVK pris le soir de préférence \Rightarrow résultats de l'INR à transmettre au médecin qui suit le patient dans l'après-midi \Rightarrow modifier la dose le soir même si besoin.
 - Notez sur le prélèvement les coordonnées du médecin à prévenir (tel ou fax...).



AVK: surveillance biologique

- **L'INR-cible** est la valeur d'INR à rechercher pour obtenir un traitement équilibré \Rightarrow posologie AVK adaptée en fonction de l'INR cible.
- L'INR-cible dépend des indications
 - **INR de 2,5 (entre 2 et 3) dans la majorité des indications :** prévention et traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires, prévention des embolies systémiques en cas de prothèse biologique ou de fibrillation atriale sans atteinte valvulaire
 - **INR de 3,7 (3 et 4,5):** prothèse valvulaire mécanique d'ancienne génération, embolies systémiques récidivantes
 - **INR > 5 : surdosage**



AVK: éducation du patient

- Éducation du patient.
 - Informer le patient de : la raison de la prescription de ce médicament, l'INR cible, les principes d'équilibre du traitement, les risques hémorragiques et thrombotiques, les signes annonciateurs d'un surdosage.
 - Prendre le traitement tous les jours à la même heure.
 - Le TP et l'INR doivent être fait tous les mois au même laboratoire.
 - Conseils alimentaires.
 - Éviter sports violents susceptibles d'entraîner des traumatismes qui pourraient déclencher un saignement ou les activités dangereuses (bricolage, objets tranchants).



AVK: éducation du patient

■ Éducation du patient.

- L'automédication est dangereuse, par exemple avec l'**aspirine** ou un anti-inflammatoire.
 - Ne pas prendre de médicaments sans avis médical, y compris dans des situations très banales, telles que la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme, ou d'une infection (fièvre, grippe, angine...). Prendre de préférence du paracétamol.
- Porter sur lui une carte (remise à sa sortie) indiquant qu'il est sous anticoagulants.
 - En France, un carnet de suivi rappelle les informations essentielles et facilite le suivi de l'INR; il est donné par le médecin, pharmacien ou biologiste.
- Toujours informer personnel médical et paramédical: médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, pharmacien, sage-femme, kiné, infirmier, biologiste...



En cas d'oubli d'une prise

- prévenir son médecin traitant et noter dans le carnet de suivi
- ne pas prendre 2 prises dans la même journée.
- la prise médicamenteuse " oubliée " peut être " rattrapée " dans un **délai de 8 heures** après l'heure habituelle d'administration.
- passé ce délai, il est préférable de " sauter " cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.
 - Prise habituelle à 20 heures. En cas d'oubli, possible de prendre le traitement jusqu'au coucher. Passé l'heure du coucher, il est préférable d'attendre le lendemain soir vers 20 h pour prendre l'AVK.
 - Prise habituelle à 16heures. En cas d'oubli, possible de prendre le traitement jusqu'au coucher, sans dépasser minuit (16h + 8h= 24h). Passé ce délai, il est préférable d'attendre le lendemain 16h.

AVK et les AOD : traitements de 1e intention

- Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte notamment :
 - risque hémorragique
 - **l'âge et du poids (si petit)**
 - **fonction rénale**
 - qualité prévisible de l'observance
 - capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation d'AVK (INR)
 - préférence du patient après une information adaptée.
- FDR de saignement → AVK peut être préféré car suivi possible

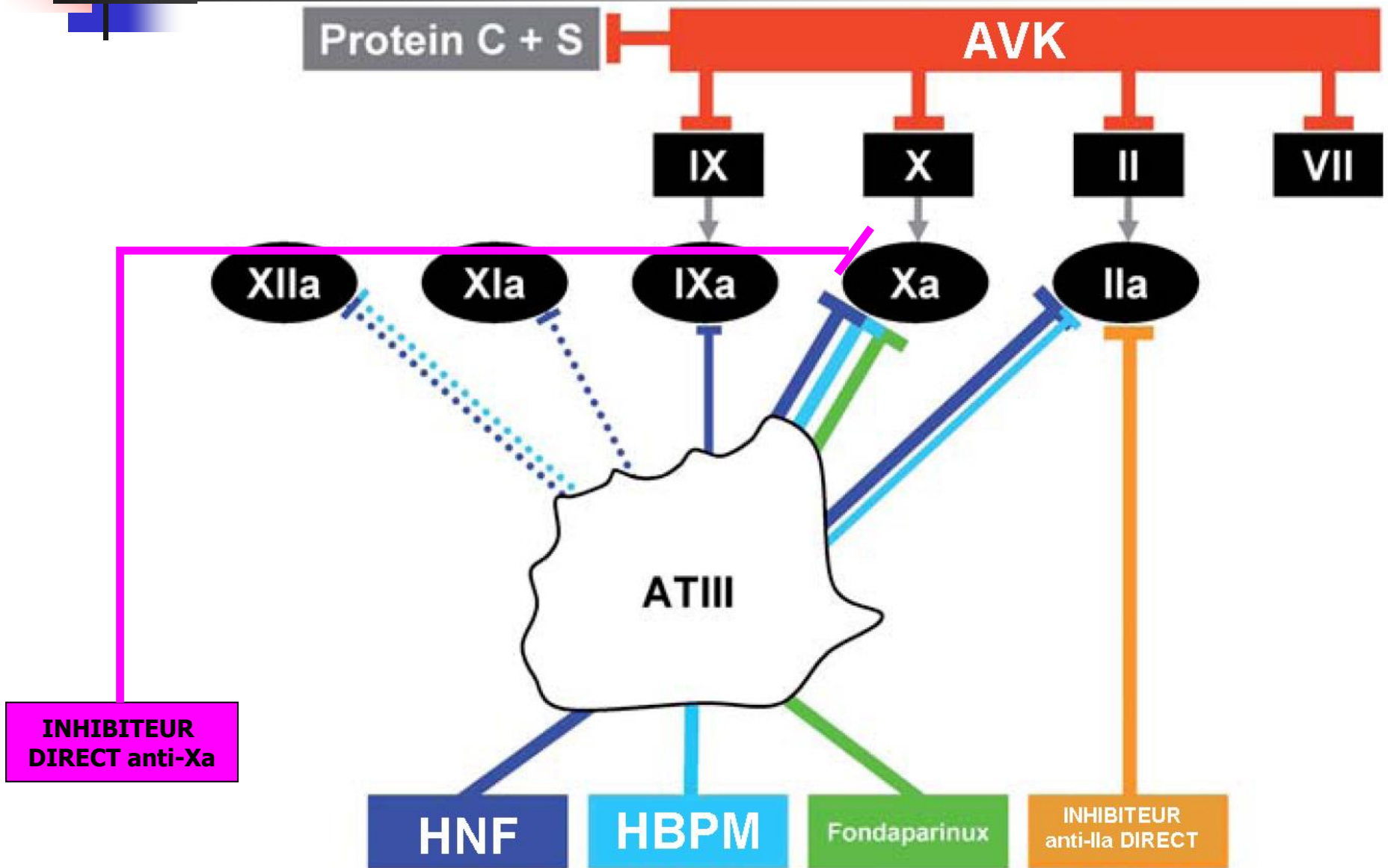
Principales caractéristiques des anticoagulants oraux

AVK	AOD
<ul style="list-style-type: none">■ Deux classes :<ul style="list-style-type: none">● dérivés coumariniques : acénocoumarol, warfarine ;● dérivé de l'indanedione : fluindione.	<ul style="list-style-type: none">■ Deux classes :<ul style="list-style-type: none">● inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban (non commercialisé) ;● inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran.
<ul style="list-style-type: none">■ Efficacité démontrée et usage ancien.	<ul style="list-style-type: none">■ Efficacité démontrée et usage plus récent que les AVK.
<ul style="list-style-type: none">■ Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.	<ul style="list-style-type: none">■ Interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les AVK.
<ul style="list-style-type: none">■ Mesure du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR (<i>International normalized ratio</i>).	<ul style="list-style-type: none">■ Aucun moyen de mesurer le degré d'anticoagulation. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.

Principales caractéristiques des anticoagulants oraux

AVK	AOD
<ul style="list-style-type: none"> ■ Suivi du degré d'anticoagulation par le dosage de l'INR : <ul style="list-style-type: none"> ● avantage : possibilité d'un suivi ; ● inconvénient : nécessité d'un suivi en pratique courante. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Absence de suivi du degré d'anticoagulation : <ul style="list-style-type: none"> ● avantage : suivi non nécessaire en pratique courante ; ● inconvénient : impossibilité d'un suivi, malgré un questionnement sur la possible variabilité du degré d'anticoagulation en raison des variations de leurs concentrations plasmatiques.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ajustement de la dose basée sur l'INR cible. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dose fixe.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Modalités de prescription communes aux AVK (INR cible). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Modalités de prescription différentes selon l'AOD (profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents : $\frac{1}{2}$ vie, élimination rénale, biodisponibilité, etc.).
<ul style="list-style-type: none"> ■ Agents d'antagonisation de l'effet anticoagulant : vitamine K et concentrés de complexes prothrombiniques (CCP). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agent de neutralisation de l'effet anticoagulant : <ul style="list-style-type: none"> ● idarucizumab spécifique au dabigatran ; ● aucun pour les inhibiteurs directs du facteur Xa.
<ul style="list-style-type: none"> ■ Demi-vie : <ul style="list-style-type: none"> ● acénocoumarol : 8 h ; ● fluindione ; 31 h ; ● warfarine : 35 à 45 h. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Demi-vie : <ul style="list-style-type: none"> ● apixaban : 8 à 15 h ; ● dabigatran ; 12 à 14 h ; ● edoxaban : 8 à 10 h ; ● rivaroxaban : 9 à 13 h.
<ul style="list-style-type: none"> ■ On ne dispose pas du délai à partir duquel les patients sont anticoagulés. 	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Les interactions médicamenteuses et alimentaires induisent une variabilité du niveau d'anticoagulation. ■ Les AVK et les AOD exposent à un risque d'hémorragie potentiellement grave, corolaire de l'anticoagulation. 	

Anticoagulants cibles thérapeutiques - résumé





Bilan - Anticoagulant idéal

- Efficacité / sécurité
- Début d'action rapide
- Administration par voie orale
- Marge thérapeutique large
- Pharmacocinétique et dynamiques stables et prévisibles
- Vitesse d'élimination indépendante de la fonction rénale ou hépatique (Administration si insuffisance rénale sévère)
- Absence de monitoring de laboratoire
- Mesure des taux sanguins facilement accessible rapide, fiable
- Antidote disponible
- Molécule synthétique
- Pas ou peu d'interaction médicamenteuse ou avec alimentation
- Peu coûteux



ANTICOAGULANTS

I. Antiagrégants plaquettaires

1. Aspirine faible dose, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole
2. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes

II. Anticoagulants et antithrombotiques

1. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa : HNF, HBPM, danaparoïde, fondaparinux,
2. Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban
3. Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : hirudine, bivalirudine, dabigatran
4. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs II, X, IX, VII = anticoagulants par voie orale ou antivitamines K ou AVK

III. Thrombolytiques

IV. Hémostatiques (coagulants)



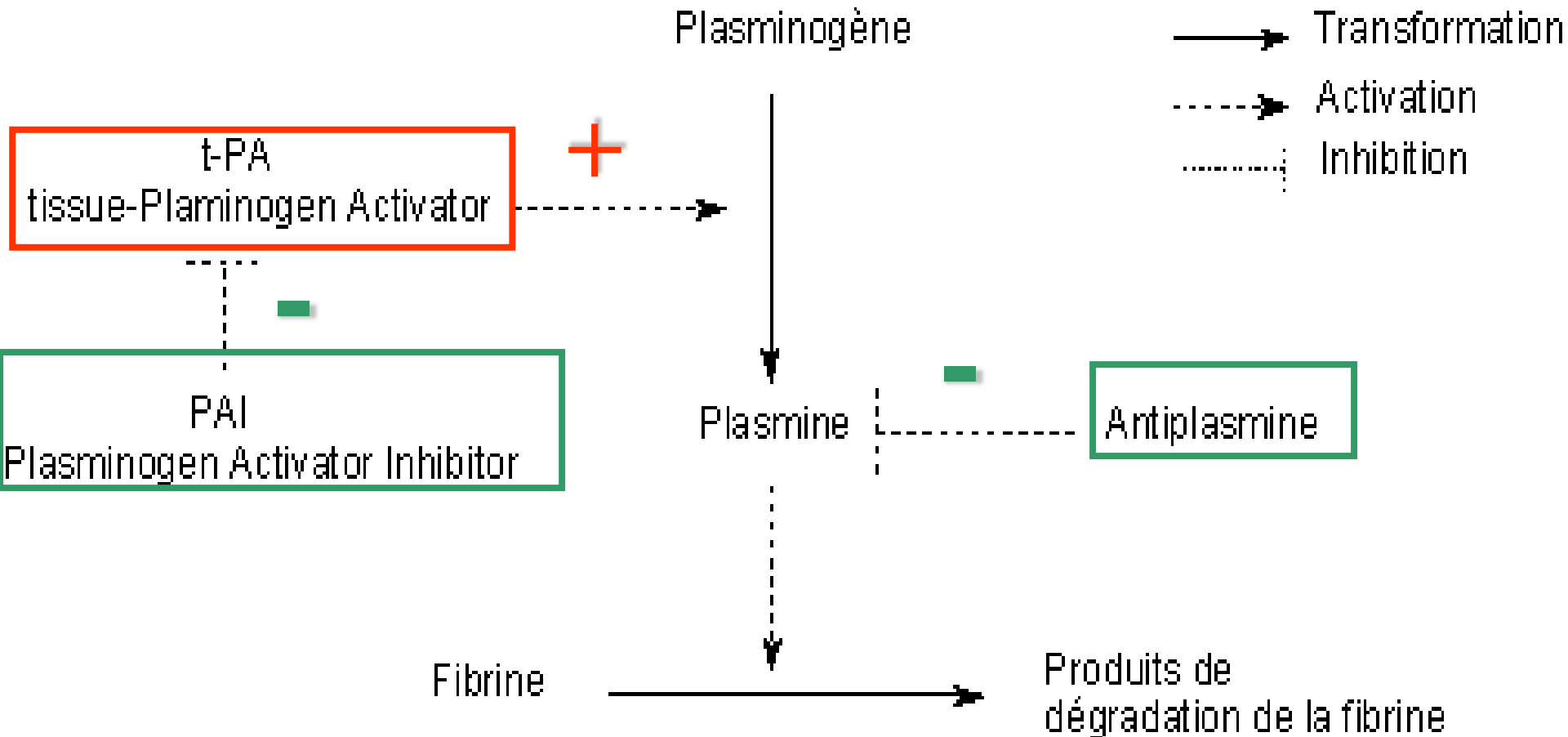
III. Médicaments fibrinolytiques ou thrombolytiques

- **La fibrinolyse consiste en la dissolution (lyse) des caillots intravasculaires de fibrine par la plasmine.**
 - ⇒ facilite la reperméabilisation des vaisseaux obstrués par des caillots de fibrine.
- **La plasmine ou fibrinolyse**
 - hydrolyse la fibrine en fragments appelés produits de dégradation de la fibrine
 - provient de l'hydrolyse du plasminogène (origine hépatique, présent dans le plasma, inactif).

Fibrinolyse: mécanismes régulateurs

- Le système fibrinolytique est en équilibre pour :
 - détruire les caillots intravasculaires qui se forment,
 - sans provoquer d'hémorragies par dissolution de caillots.
- **Activateurs de la fibrinolyse**
 - en activant la transformation du plasminogène en plasmine.
 - **le t-PA** = activateur tissulaire du plasminogène
 - **l'u-PA** = urokinase, provenant de la pro-urokinase
- **Inhibiteurs de l'activité fibrinolytique (→ Hémostatique)**
 - en réduisant la transformation du plasminogène en plasmine
 - **les PAI** = inhibiteurs endogènes du t-PA
 - en neutralisant la plasmine circulante par formation d'un complexe inactif (liaison covalente)
 - **l'a2-antiplasmine**. Elle ne neutralise pas la plasmine déjà fixée à la fibrine ou à l'acide tranexamique.

Régulation de l'activité de la plasmine





Les fibrinolytiques ou thrombolytiques

- **Thrombolytiques = activateurs du plasminogène recombinants** ⇒ favorisent la transformation du plasminogène inactif en plasmine active, + efficaces si caillot récent.
- Contre-indication si risque hémorragique élevé
- **Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en urgence**
- Médecins expérimentés et formés à l'utilisation des agents thrombolytiques et disposant des moyens de surveillance adéquats. Disposer de moyens de réanimation, de moyens thérapeutiques en cas d'arythmies (pace-maker, défibrillateur)



Urokinase[®]

- **ACTOSOLV UROKINASE[®]** flacons 100 000 et 600 000 UI
- poudre et solvant pour solution injectable
- **Conservation +2 et +8°C**
- **Origine humaine**, donc n'est, en principe, pas allergisante.
- Après injection IV, demi-vie plasmatique est d'environ 2 min.
- L'urokinase active la transformation du plasminogène, circulant et lié à la fibrine, en plasmine.
- Active qu'en présence d'une concentration suffisante de plasminogène.



Urokinase[®] : indications

- Traitement des **thromboses et embolies veineuses et artérielles** de formation récente, en particulier lorsqu'un traitement thrombolytique récent par la streptokinase contre-indique son emploi.

- Voie IV
- Injection dans l'artère pulmonaire dans l'embolie pulmonaire.
- Injection intracoronarienne dans l'infarctus du myocarde.
- Injection intra-artérielle au voisinage du thrombus dans les ischémies aiguës des membres.

- **Restauration de la perméabilité des cathéters veineux** (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé



Altéplase ACTILYSE®: indications

- **ACTILYSE®** 10 mg, 20 mg, 50 mg.
- Altéplase obtenu par génie génétique identique t-PA (activateur tissulaire du plasminogène).
- Phase aiguë de **l'infarctus du myocarde (IDM)** :
 - réduction du taux de mortalité à 30 jours après un IDM.
 - Bolus + perfusion
 - Schéma posologique dit « accéléré » (90 minutes)
 - pour patients traités dans les 6 h après apparition symptômes
 - Schéma posologique dit des « 3 heures »
 - pour patients traités entre la 6^e et 12^e heure après symptômes
 - Traitements associés :
 - Aspirine: dès que possible et pendant les premiers mois suivant l'IDM. Posologie : 160 à 300 mg /jour.
 - Héparinothérapie pendant 24 h, et >48h si « accéléré ».



Altéplase ACTILYSE®: indications

- **Embolie pulmonaire (EP)** aiguë massive avec instabilité hémodynamique :
 - pas de preuve d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité.
 - Bolus IV 10 mg en 1-2 min puis perf IV de 90 mg sur 2h
 - Traitement associé: héparinothérapie, ajustée selon TCA.
- **Accident vasculaire cérébral (AVC)** ischémique :
 - à administrer par un médecin spécialiste en neurologie.
 - posologie : 0,9 mg d'altéplase/kg de poids corporel (dose maximale de 90 mg) en perfusion IV sur 60 minutes, 10 % de la dose totale devant être administrée initialement par bolus IV.
 - initier le traitement dans les 3 h suivant l'apparition des symptômes.
 - Traitement associé :
 - ☹ éviter l'administration d'aspirine ou d'héparine par voie IV dans les 24 heures après administration d'Actilyse®.



Altéplase ACTILYSE® : effets indésirables

- **Hémorragies** ⇒ surveillance étroite de tous les sites de saignement potentiels (insertion de cathéters ou aiguilles, ponction veineuse ou artérielle). Pas d'injections intramusculaires au cours du traitement.
 - **saignement au site d'injection, hématome (très fqt),**
 - hémorragie intracérébrale, gastro-intestinales, saignements de gencive, épistaxis, transfusion sanguine (fréquent).
- Angor, **hypotension** et insuffisance rénale (très fréquent); **arythmies liées à la reperfusion coronaire (fqt).**
- **Hypersensibilité** (peu fréquent)
- Troubles vasculaires (peu fréquent) : complications emboliques par fragmentation d'un thrombus ou d'une plaque d'athérome



Ténectéplase METALYSE®

- METALYSE® 10 000 U - diffère du t-PA endogène par la substitution d'acides aminés au niveau de 3 sites.
- Traitement des suspicions d'**IDM** avec présence d'une élévation persistante du segment ST ou apparition d'un bloc de branche gauche dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes.
 - instauré le plus tôt possible après le début des symptômes.
 - dose en fonction du poids corporel (cf. RCP), maximum 50 mg. En bolus IV unique, en 5 à 10 secondes.
 - associés : aspirine (long terme) et héparine (au moins 48 h)
 - pas de perfusion, ce qui facilite son utilisation en urgence.
- Effets indésirables
 - hémorragies, arythmies de reperfusion (cf. actilyse®)



ANTICOAGULANTS

I. Antiagrégants plaquettaires

1. Aspirine faible dose, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole
2. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa des plaquettes

II. Anticoagulants et antithrombotiques

1. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa : HNF, HBPM, danaparoïde, fondaparinux,
2. Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban
3. Inhibiteurs directs de la thrombine (IIa) : hirudine, bivalirudine, dabigatran
4. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs II, X, IX, VII = anticoagulants par voie orale ou antivitamines K ou AVK

III. Thrombolytiques

IV. Hémostatiques (coagulants)



Vitamine K

- Le terme de vitamine K désigne en fait un ensemble de substances ayant une structure chimique et des propriétés biologiques communes.
- La vitamine K, chez l'homme
 - provient de l'**alimentation** et de la synthèse intestinale par la **flore bactérienne**. Besoins adultes: 50 à 100 µg /j.
 - son absorption digestive nécessite la présence de **sels biliaires et pancréatiques**.
 - **teneur en vitamine K du lait maternel insuffisante** par rapport aux apports recommandés.

Vitamine K :

pharmacocinétique

- Seule la vitamine K1 = phytoménadione = phylloquinone = phytonadione est utilisée comme médicament.
- La vitamine K est administrée sous forme de vitamine K1
 - **VITAMINE K1 ROCHE**, solution **buvable ou injectable**
 - à **10 mg/1 ml**
 - et à **2 mg/0,2 ml** nourrissons.
 - l'effet de la vitamine K1 n'est **pas immédiat**, même lorsque celle-ci est administrée par voie veineuse.
- Remarque:
 - Si nouveau-nés non alimentables ou régurgitants
 - ⇒ préférer voie injectable.
 - Si administration orale ⇒ surveiller absence de régurgitation au moment ou dans les heures suivant la prise. En cas de régurgitation: dose supplémentaire.

Voies orale, IV ou IM



Vitamine K 10 mg/ml

- Traitement et prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K
 - carence d 'apport
 - antibiothérapie; alimentation parentérale exclusive;
 - chez **femmes enceintes traitées par inducteurs enzymatiques** 10 à 20 mg/j per os administrés à la mère pendant les 15 jours précédant l'accouchement.
 - carence de résorption digestive
 - fistules biliaires ; malabsorption (maladie de Crohn...).
 - **atrésie des voies biliaires du nourrisson** et du jeune enfant
⇒ 10 mg par voie IM toutes les 2 semaines.
 - hypoprothrombinémies
 - **intoxication raticides** ⇒ 50 mg per os et répéter les doses
 - surdosage AVK, origine médicamenteuse.



Vitamine K 10 mg/ml

- **Prévention et traitement des hémorragies par hypoprothrombinémie** (d'origine médicamenteuse) \Rightarrow 10 à 20 mg/j per os jusqu'à 50 mg.
- **Surdosage en AVK**
 - **surdosage en AVK** : 10 mg per os. En cas d'ingestion massive d'AVK, répéter les doses de vitamine K en fonction de l'INR.
 - **surdosage aux AVK avec INR > 6 et en l'absence d'hémorragie sévère** \Rightarrow 0,5 mg, adaptée en fonction de l'INR, en perfusion continue de 20 à 30 minutes (en raison du risque anaphylactique) ; si INR \geq 10 \Rightarrow 1 mg.
 - **surdosage avec hémorragie sévère** \Rightarrow 10 à 20 mg de vitamine K1 injectable en perfusion IV lente sur 1 h, en association au PPSB (20 U de facteur IX par kg de poids) ou plasma frais.



Vitamine K 2 mg/0,2ml

- **Traitement** de la maladie hémorragique du nouveau-né
 - dose initiale de 1 mg par voie IM ou IV lente. Puis adapter.
- **Prévention** de la maladie hémorragique du nouveau-né
 - **sans risque particulier** : 2 mg per os à la naissance, puis une 2ème dose de 2 mg per os entre 2^e et 7^e j.
 - **si allaitement maternel exclusif** : en complément de la posologie pour nouveau-nés sans risque particulier, 2 mg per os /semaine, jusqu'à la fin de l'allaitement exclusif.
 - **si risque hémorragique majoré** (prématuré, pathologie néonatale, ictère important, traitement par inducteur enzymatique de la mère...) **ou absorption insuffisante ou métabolisme accéléré** (ex. association à des inducteurs enzymatiques) : 0,5 à 1 mg par voie IM ou IV lente à la naissance ou tout de suite après.

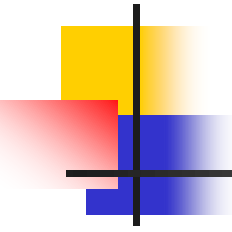


Vitamine K: effets indésirables

- Administration de vitamine K \Rightarrow **résistance au traitement par AVK pendant environ 8 jours.**
- En raison de la présence de lécithine de soja, risque de survenue de réaction d'**hypersensibilité** (choc anaphylactique, urticaire).
- **Voie IM** : risque d'hématome local important chez les sujets sous AVK (préférer voie IV).
Exceptionnellement, une réaction à type de sclérodermie localisée a été signalée.
- **Voie IV** : risque faible de réaction anaphylactique

Acide tranexamique EXACYL ou génériques

- **Voie orale** (cp 500 mg, sol buv 1g/10 ml), **ou injectable** (500 mg/5 ml sol inj IV) par voie IV lente stricte.
- Se fixe au plasminogène. Reste fixé même après la transformation du plasminogène en plasmine. Plasmine fixée à acide tranexamique est inactive: **fibrinolyse inhibée**.
- **Indications: accidents hémorragiques**
 - dus à un état **fibrinolytique** primitif généralisé.
 - par traitement fibrinolytique.
 - entretenus par fibrinolyse locale: ménorragies et métrorragies, hémorragies digestives ; hématuries d'origine basse ; hémorragies opératoires ORL.
- Posologie adulte : 2 à 4 g /j en 2 ou 3 prises ou injections
- Posologie pédiatrique: 20 mg/kg/jour.



Acide tranexamique: effets indésirables

- **Troubles digestifs:** nausée, vomissements, diarrhée.
- Troubles cardiovasculaires :
 - **malaise avec hypotension**, avec ou sans perte de connaissance (généralement suite à une injection IV rapide, très rarement après une administration orale) ;
 - rares observations de manifestations thromboemboliques.
- Système nerveux central et manifestations psychiatriques :
 - **convulsions**, particulièrement si facteur de risque, antécédents de convulsions ou mésusage.
- Réactions **allergiques** : hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques (urticaire, angio-oedème, choc anaphylactique) et des éruptions cutanées diverses.



Etamsylate DICYNONE

- Améliore adhésivité plaquettaire, restaure résistance capillaire.
Proposé :
 - **En médecine** : saignements par fragilité capillaire, ménorragies sans causes organiques décelables.
 - **En chirurgie** (ORL, ophtalmologie, gynécologie)
- Voie orale: comprimé 250 et 500 mg
 - Adulte : 500 mg x3/j
 - Enfant : posologie réduite de moitié: 250 mg x3/j.
- Voie IM-IV: 250 mg / amp 2 ml
 - Adulte : en urgence 2 à 3 ampoules, 3 fois par jour; en préopératoire (1 heure avant l'intervention, 2 amp); en peropératoire : à la demande; en postopératoire : 1 ampoule IV ou IM, 2 fois par jour.
 - Nourrisson et enfant : posologie réduite de moitié.

Non Remb Séc soc.



Etamsylate DICYNONE: effets indésirables

- Possibilité de **fièvre**, de céphalées, d'éruptions cutanées et de troubles digestifs à type de nausées, vomissements ou diarrhée.
- En raison de la présence de sulfites, risque de **réactions allergiques**, y compris réactions anaphylactiques, allant du rash au choc anaphylactique, et bronchospasmes ⇒ arrêter le traitement si fièvre.
- Remarque: la solution injectable peut être utilisée par voie orale : diluée dans un demi-verre d'eau, ou localement : en tamponnements.

Non Remb Séc soc.



Facteurs de la coagulation

- Facteur antihémophilique A = facteur VIII
 - recombinant ou octocog alfa: HELIXATE, KOGENATE, RECOMBINATE, REFACTO, ADVATE
 - humain plasmatique: FACTANE, MONOCLATE
- Facteur antihémophilique B = facteur IX
 - recombinant ou nonacog alfa: BENEFIX
 - humain plasmatique: BETAFAC, MONONINE
- facteur VIII et facteur von willebrand :
 - WILSTART
- facteur von willebrand LFB :
 - WILFACTIN



Facteurs de la coagulation

- Facteurs pour hémophiles avec anticorps
 - FEIBA
- Facteur VII
 - activé recombinant: NOVESEVEN
 - humain activé: ACSET
 - Humin non activé: FACTEUR VII LFB
- facteur XI humain
 - HEMOLEVEN
- Facteurs IX, X et VII activé
 - FEIBA
- Complexe prothrombique activé = PPSB = II, VII, IX, X
 - KASKADIL
- Fibrinogène humain
 - CLOTTAGEN



Produits sanguins labiles

- Produit à usage thérapeutique issu d'un don de sang et destiné à être transfusé à un patient :
 - concentrés de plaquettes : indications
 - hémorragie liée à une thrombopénie ou à une thrombopathie
 - prévention des hémorragies en cas de thrombopénie centrale
 - plasma frais congelé : indications
 - coagulopathies graves de consommation ou hémorragies aiguës avec effondrement de tous les facteurs de coagulation
 - déficits complexes rares en facteurs de coagulation en l'absence de facteurs spécifiques



IV.2. Hémostatiques locaux

- colles biologiques imprégnées de facteurs procoagulants (BERIPAST, TISSUCOL Kit),
- gazes hémostatiques résorbables (SURGICEL),
- compresses imprégnées de collagène hémostatique (PANGEN), d'alginate de calcium (ALGOSTERIL, COALGAN) qui sont utilisées essentiellement en chirurgie.
- La compression seule et l'application de glace accélèrent aussi l'arrêt d'un saignement mineur.
- La desmopressine, (OCTIM SPRAY, MINIRIN injectable) est utilisée dans la prévention et le traitement de l'hémophilie A mineure et de la maladie de Willebrand parce qu'elle augmente la libération du facteur VIII et du facteur Willebrand.



Merci
