

Cours antithrombotique : Pr FOUADAD

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique**

Faculté de médecine de Constantine

Département de médecine

Module de Cardiologie

Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine

Service de cardiologie

Cours destiné aux étudiants de 4^{ème} année médecine

Les antithrombotiques

Pr Ag H.FOUADAD

Maitre de conférences A en Cardiologie

Année universitaire 2021/2022

A/ DEFINITION :

Les médicaments antithrombotiques rassemblent tous les traitements qui visent à empêcher la formation d'un caillot sanguin (thrombus) qui entraverait la circulation sanguine normale.

Plusieurs types de médicaments antithrombotiques sont disponibles, avec des modes d'action et des indications différentes.

Certains sont utilisés en prévention, d'autres en traitement suite à la découverte d'un caillot.

Types d'antithrombotiques	Indications thérapeutiques	Noms des antithrombotiques
Antiagrégants plaquettaires	Empêchent les plaquettes d'adhérer les unes aux autres	<ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de cyclo-oxygénase 1 COX1 : aspirine • Inhibiteurs des récepteurs de l'ADP : clopidogrel, ticagrelor et prasugrel. • les anti GpIIb-IIIa.
Anticoagulants	Exercent une action contre la coagulation sanguine et favorisent ainsi une fluidification du sang	<u>Voie parentérale</u> <ul style="list-style-type: none"> • Les héparines : HNF /HBPM • Autres <u>Voie orale</u> <ul style="list-style-type: none"> • l'antivitamine K (AVK) • Les NACO / AOD
Fibrinolytiques ou thrombolytiques	Agissent directement sur les caillots sanguins pour les détruire	<ul style="list-style-type: none"> • Streptokinase • Urokinase • l'activateur tissulaire de plasminogène et ses dérivés

B/ ANTICOAGULANTS

B.1/ LES HEPARINES

Les héparines sont des glycosaminoglycanes d'origine biologique, extraites le plus souvent de la muqueuse intestinale ou pulmonaire animale. On distingue 2 types:

- L'héparine non fractionnée (HNF)
- Héparines de bas poids moléculaire (HBPM):procédés de dépolymérisation des HNF.

1.1/ HNF :

Polysaccharide naturelle qui se lie à l'antithrombine III (AT III) entraînant une inactivation des facteurs IIa et Xa.

Pharmacocinétique de l'HNF :

- Détruite dans le tube digestif : voie parentérale est la seule voie d'administration
- Ne traverse pas la barrière placentaire ni les séreuses
- Elimination : système réticulo- endothélial
- Pas de contre-indication quel que soit la fonction rénale

Le bilan biologique demandé avant l'initiation d'un traitement par héparine doit comprendre un bilan de la crase (TP, TCA et FNS) et éventuellement un Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer (pour le relais AVK).

Surveillance du traitement par HNF :

- Surveillance de l'efficacité : TCA. TCA cible est 2 à 3 fois le témoin
- Surveillance de la sécurité : FNS 2 fois par semaine.

1.2/ HBPM :

Obtenus par procédés de dépolymérisation des chaînes longues de l'héparine standard. Ont surtout une forte activité anti Xa et peu d'activité anti IIa.

Le tableau ci-dessous résume les avantages et inconvénients de l'HBPM.

Les HBPM : avantages
<ul style="list-style-type: none">• Biodisponibilité supérieure à 90 % en administration sous-cutanée. Demi-vie plasmatique plus longue. Administration en une ou deux prises par jour
<ul style="list-style-type: none">• Activité anticoagulante (anti-Xa) corrélée avec le poids, permettant l'administration d'une dose fixe. Surveillance biologique de l'efficacité inutile.
<ul style="list-style-type: none">• Risques de saignement, de thrombopénies moins importantes par rapport à l'HNF
<u>Les HBPM : inconvénient</u>
<ul style="list-style-type: none">• Elimination rénale : conte indiquée si IR sévère.

1.3/ EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT PAR HEPARINES (HNF ET HBPM) :

- Risque hémorragique +++

- Réactions allergiques locales ou générales

- Thrombopénie induite par l'héparine ++ :

Les thrombopénies à l'héparine sont de deux types :

- le type I: fréquent, bénin, habituellement modéré

(> 100 000/mm³), précoce (avant le 5^e j) et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement

- le type II: d'origine immunologique [TIH]

La TIH résulte d'une réaction immune humorale dirigée contre un complexe impliquant le facteur plaquettaire 4 (PF4) endogène et l'héparine exogène.

Le diagnostic est suspecté devant un taux des plaquettes < 150 000/mm³ et/ou une chute relative des plaquettes de plus de 30 % par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Il est confirmé par un test immunologique à la recherche des anticorps anti F4P.

Elle apparaît essentiellement entre le 5^e et le 21^e jour

Les signes évocateurs d'une TIH sont :

- Aggravation ou nouvelle suspicion d'événements thromboemboliques veineux et/ou artériels
- Lésion cutanée douloureuse au point d'injection
- Les complications hémorragiques sont rares et souvent liées au diagnostic tardif (CIVD).

CAT en cas de TIH : contre-indication aux l'héparines (HNF et HBPM) a vie.

Remplacé par les autres anticoagulants injectables.

B.2/ AUTRES ANTICOAGULANTS INJECTABLES :

Il s'agit essentiellement du Fondaparinux (anti Xa exclusif) et du Danaproide sodique indiqué surtout en prophylaxie et traitement curatif des manifestations thrombo-embolique chez les patients atteints de TIH.

B.3/ Anti vitamine K AVK :

Il s'agit de molécules chimiques administrées par voie orale et qui agissent sur la synthèse des facteurs vitamino K dépendants (II, VII, IX et X) ce qui explique l'action retardée de ces molécules (après 48 à 72 heures).

Le tableau ci-dessous résume les molécules de cette classe et leurs caractéristiques.

Durée d'action	DCI	Nom commercial	Demi-vie (h)	Délai d'action (h)	Dose par comprimé (mg)	Posologie moyenne (mg/j)
Courte	Acénocoumarol	Sintrom®	8	18-24	4	4-8
	Acénocoumarol	Minisintrom®	1			
Moyenne	Fluindione	Previscan®	31	24-48	20	20-40
Longue	Warfarine	Coumadine®	35-45	36	2 ou 5	4-10

- Les AVK présentent de nombreuses interactions médicamenteuses et avec l'alimentation due essentiellement à la fixation forte de ces molécules à l'albumine, à leur catabolisme hépatique et à l'élimination rénale des AVK.
- Une alimentation riche en vitamine K est déconseillée (salades, choux, épinards...)
- Un traitement par AVK n'est jamais initié seul mais après un relais de quelques jours avec une héparine (HNF ou HBPM)
- Les AVK sont surveillés par un dosage d'INR qui doit être fait 48 e 72 heures après début du traitement ou après 48 heures à 72 heures de chaque modification de la dose des AVK

- L'INR cible est de 2 à 3 sauf pour les prothèses cardiaques mécaniques ou il est entre 3 et 4.5 (dans cette indication l'INR cible dépend de plusieurs paramètres)
- Après 2 INR dans la cible thérapeutique, le traitement héparinique est arrêté et on poursuit le traitement par AVK.

EFFETS SECONDAIRES DES AVK

- Il s'agit essentiellement du risque hémorragique.
- L'accident aux AVK ou surdosage aux AVK est l'accident iatrogène le plus fréquent en pratique médicale.
- Le surdosage aux AVK est défini par un INR supérieur à la cible thérapeutique. Il peut être symptomatique (avec hémorragies) ou asymptomatique.
- Le tableau ci-dessous résume la CAT en cas de surdosage asymptomatique.

	INR cible 2,5	INR cible ≥ 3
INR < 4	Pas de saut de prise Pas de Vit K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'1 prise Pas de vit K	Pas de saut de prise Pas de Vit K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt AVK Vit K per os (1-2mg)	Saut d'1 prise Avis
INR ≥ 10	Arrêt AVK Vit K per os 5 mg	Saut d'1 prise Avis

Les surdosages symptomatiques aux AVK :

Les hémorragies peuvent être graves ou sans gravité

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

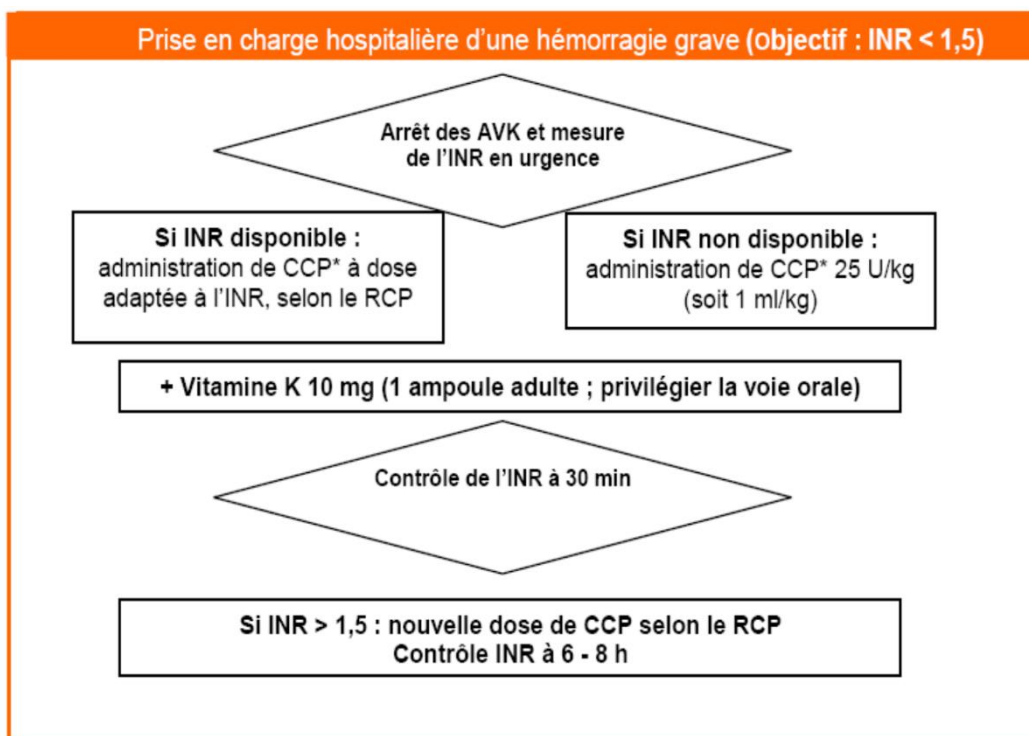
- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ; nécessité d'un geste hémostatique urgent
- Hémorragie entraînant un état de choc ou besoin d'une transfusion urgente
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intra-spinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine et rétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, .hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave

- En cas de surdosage, les mêmes mesures de correction de l'INR que celles décrites précédemment sont recommandées.
- Le traitement spécifique de chaque type d'hémorragie doit être entrepris
- La recherche de la cause du saignement doit être réalisée

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave



B.4/ LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACO) OU ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)

Ce sont des molécules chimiques qui agissent par voie orale directement sur les facteurs II ou Xa en circulation. Leur action anticoagulante est ainsi directe et non retardée.

Il s'agit de molécules avec peu d'interactions médicamenteuses est sans interactions avec l'alimentation.

Chaque molécule présente 2 dosage ; un pour les patient avec risque hémorragique élevé et l'autres pour le patients sans risque hémorragique.

Ces molécules ne nécessite pas de surveillance de la crase (on ne surveille ni INR ni TCA).

Leurs principales limites sont : un cout élevé et peu d'antidotes spécifiques disponibles en cas d'hémorragie sous ces molécules.

Les indications des AOD :

- Prévenir la survenue d'accidents thromboemboliques, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (à ne pas utiliser dans l'ACFA valvulaire et contre indiqués chez les porteurs de prothèses mécaniques cardiaques)
- Traitement curatif des TVP et des embolies pulmonaires.

Contre- indications des AOD :

- Insuffisance hépatique ou rénale sévères.
- grossesse ou d'allaitement
- saignement actif ou maladie hémorragique.

Les molécules AOD :

- L'anti IIa : dabigatran 110 et 150 mg
- L'anti Xa : Rivaroxaban 20 et 15 mg (Xarelto°), Apixaban 2.5 et 5 mg (Eliquis°)

C/ LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

Les antiagrégants plaquettaires inhibent l'activation et l'agrégation des plaquettes.

03 classes thérapeutiques :

- Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase 1 (aspirine)
- Les inhibiteurs de la voie de l'ADP (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel)
- Les antagonistes des récepteurs Gp IIb IIIa

C.1/ L'ASPIRINE

- Inhibiteur irréversible de la COX1 entraînant une diminution de la production de thromboxane A₂.
- L'effet antiagrégant sur le pool plaquettaire est immédiat et persiste le temps nécessaire à son renouvellement.
- Après arrêt de l'aspirine, 10% de plaquettes fonctionnelles sont produites par jour, et 5 - 6j sont nécessaires pour obtenir 50% de plaquettes normales nécessaires à une hémostase chirurgicale notamment.
- L'effet antithrombotique de l'aspirine est démontré pour des doses allant de 30 à 1300mg/j.
- Dans cet intervalle de doses, l'effet antiagrégant n'est pas dose-dépendant, au contraire de la toxicité gastrique.
- L'utilisation de faibles doses (75 - 320mg/j) est de ce fait justifiée et permet un effet thérapeutique optimal.

Indications de l'aspirine en cardiologie :

- Prévention secondaire des événements cardiovasculaires, avec le clopidogrel en alternative en cas d'intolérance à l'aspirine
- L'aspirine reste non-indiquée en prévention primaire en cas de risque cardiovasculaire faible ou modéré mais peut se discuter chez un patient diabétique à haut ou très haut risque cardiovasculaire.

EFFETS SECONDAIRES

- Gastro-intestinaux : ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive, anémie ferriprive par saignement. Effets dose dépendant justifiant d'utiliser des doses d'aspirine les plus faibles

Cours antithrombotique : Pr FOUAD

- Les accidents hémorragiques : En cas de nécessité, une transfusion plaquettaire est possible
- les manifestations allergiques.

Contre-indications de l'aspirine : ulcère gastroduodéal évolutif, Maladie hémorragique, allergie vraie à l'aspirine.

C.2/ Inhibiteurs de la voie ADP

- Ils inhibent la fixation de l'ADP sur son récepteur membranaire.
- Ce sont des prodrogues activés par oxydation (Clopidogrel, ticagrelor et prasugrel).
- Indiqués dans la prévention secondaire des accidents thrombotiques artériels (angioplastie, IDM...).

C.3/ Inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa

(abciximab : Réopro[®], eptifibatide : Intégrilin[®], tirofiban : Agrastat[®])

D/ LES THROMBOLYTIQUES

Ce sont des fibrinolytiques. Ils favorisent la formation de plasmine, ce qui accélère la dissolution des caillots intravasculaires.

On utilise 3 médicaments :

- Le t-PA et ses analogues (=activateur tissulaire du plasminogène): r-tPA (Actilyse[®]) , Le Reteplase (Rapilysin[®]) et le ténecteplase (Metalyse[®]) qui sont des dérivés modifiés du t-PA
- La streptokinase
- L'urokinase

D.1/ MODE D'ACTION :

- Les thrombolytiques transforment le plasminogène (inactif) en plasmine (active).
- La plasmine est à l'origine de l'activité de lyse des thrombus dans l'organisme

D.2/ LES MEDICAMENTS :

La Streptokinase

- Enzyme extraite des cultures de streptocoque hémolytique. Elle détermine l'apparition d'anticorps spécifiques.
- Contre-indications spécifiques : Infection streptococcique récente, injection de Streptokinase dans les 6 mois, terrain allergique authentifié (asthme, allergie médicamenteuse)

L'urokinase

- Cet enzyme est extrait de l'urine humaine ou des cultures de cellules rénales humaines. Contrairement à la Streptokinase, le problème de l'antigénique ne se pose pas.

L'activateur tissulaire du plasminogène - (Actilyse®).

- L'activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène (tPA) est produit par des techniques de biologie moléculaire : r-tPA (r pour recombinant). Il n'y a pas de problème d'antigénicité.
- Le tPA s'administre en perfusion continue.

Le Reteplase (Rapilysin®) et le ténecteplase (Metalyse®)

- Sont des dérivés modifiés du t-PA dont l'élimination est plus lente, ce qui permet de les administrer en bolus au lieu d'une perfusion continue. Cela simplifie le traitement en urgence de l'infarctus du myocarde.

D.3/ INDICATIONS :

Les indications reconnues des thrombolytiques sont :

- Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST pris en charge idéalement dans les 12 premières heures.
- Embolie pulmonaire massive avec choc cardiogénique.

Contre indications à la thrombolyse

absolues

- Hémorragie cérébro-méningée.
- AVC ishémique(moins de 6mois)
- Trauma crânien(moins d'1 mois)
- Chir majeure moins de 21 jrs
- Dissection aortique.
- Hémorragie digestive de moins d'1 mois.
- Trouble de l'hémostase.

Relatives

- AIT (moins de 6 mois)
- Traitement par AVK.
- Grossesse ou première semaine du post partum
- Cirrhose.
- Endocardite infectieuse.
- HTA non contrôlée sup à 180 mmhg.
- Age supérieur à 70 ans.