

Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants

Dr Imouloudene

Service de cardiologie et de médecine interne

CHU Frantz fanon

2020/2021

Plan:

Introduction

Rappel physiologique:

1/Déroulement de l'hémostase.

2/Exploration de l'hémostase.

Les antiagrégants plaquettaires.

Les anticoagulants.

INTRODUCTION:

- L'hémostase est l'ensemble de mécanismes qui permettent de maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses)
- l'hémostase est un processus complexe qui fait intervenir 3 temps :
 - 1 l'hémostase primaire :de la brèche vasculaire à la formation du thrombus blanc(clou plaquettaire)
 - 2la coagulation: aboutit à la consolidation de l'agrégat plaquettaire par la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les GR(thrombus rouge)
 - 3la fibrinolyse: permet la lyse du caillot fibrino-erythroplaquettaire et le maintien de la perméabilité vasculaire; une fois la cicatrisation du vaisseau est achevée.

Rappel physiologique:

1/déroulement de l'hémostase:

A-l'hémostase primaire : comprend 2 phases:

- phase vasculaire: la première réaction est une vasoconstriction localisée :
 - arrêter les hémorragies.
 - réduire le flux sanguin.
 - favoriser le processus d'hémostase.
- phase plaquettaire:
 - l'adhésion plaquettaire: dès leur sortie du vaisseau ,les plaquettes adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire → une première couche monocellulaire de plaquettes se constituent.

- l'activation plaquettaire: les plaquettes adhérentes s'activent ,changent de morphologie et recrutent d'autres plaquettes(thromboxaneA2,ADP , serotonine, FP4,..)
- L'agrégation plaquettaire: sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes.

les GPIIb IIIa de surface ,lors de l'activation plaquettaire subissent une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de Ca^{++} .

- l'agrégation se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes , créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible).
- Grace à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie(agrégation irréversible) → Thrombus blanc.

B- la coagulation:

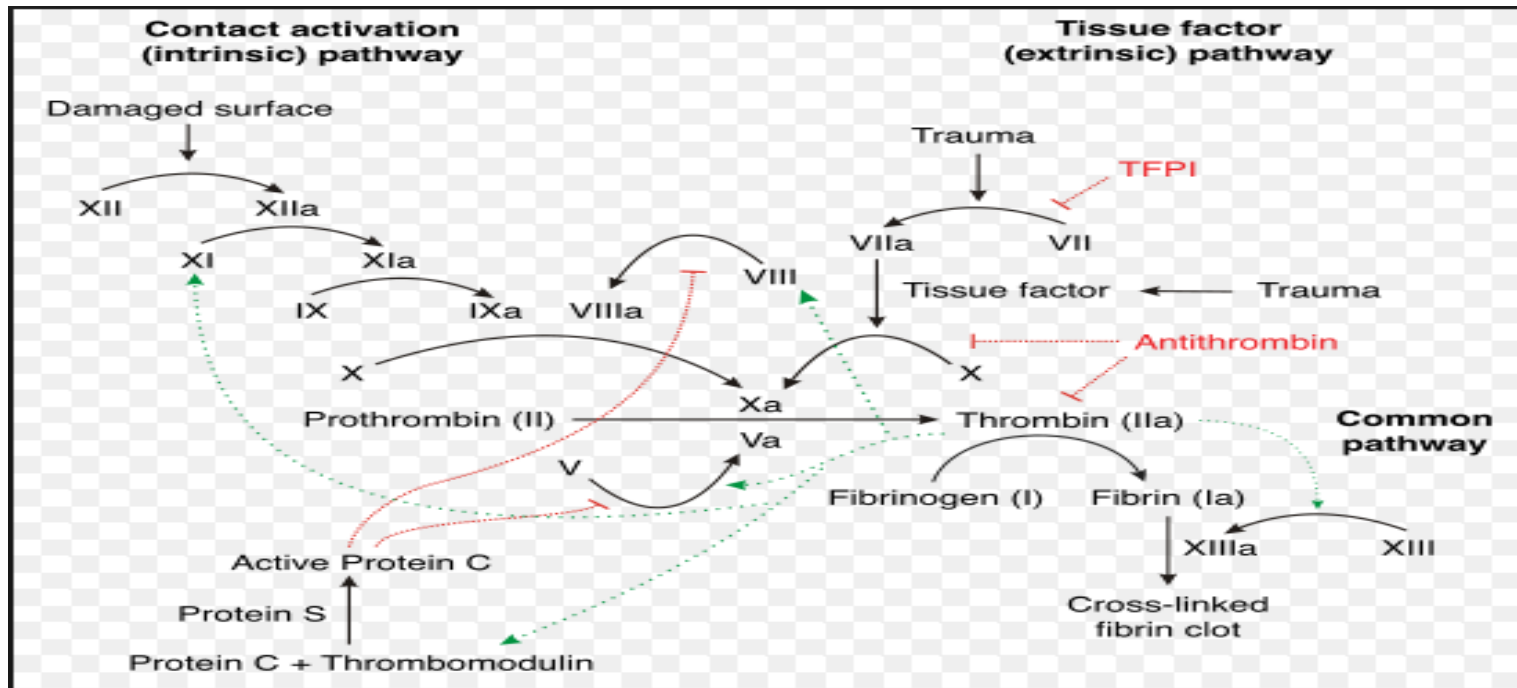
C'est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la génération d'une enzyme clé « **la thrombine** » qui va transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux mini nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	P Prothrombine	Vit K dépendant < 5 % dans sérum	3-4 jours	40 %
Facteur V	Proaccélérine	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	P Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30%
Facteur IX	B Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30%
Facteur X	S Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

Les facteurs de la coagulation

La coagulation (in vitro) comporte 2 voies d'activation:

- *la voie intrinsèque : dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur.
- *la voie extrinsèque : pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires (libérés lors de la lésion tissulaire) appelés thromboplastine tissulaire.



- La régulation de la coagulation:

La protection contre l'extension du processus de coagulation à distance de son site d'initiation est assurée par plusieurs mécanismes :

1/dilution des facteurs de coagulation activés dans le flux sanguin.

2/inhibiteurs physiologiques de la coagulation:



*Antithrombine: inhibe principalement le IIa,IXa,Xa et partiellement Xia.

*Proteines C et S:la proteine C est un puissant inhibiteur des facteurs Va et VIIIa .Son action est augmentée par la proteine S.

*TFPI(Tissu facteur pathway inhibitor):inhibe l'activation Xpar inhibition de l'action du complexeFT-VIIa.

C-Fibrinolyse:

*Processus physiologique permettant la destruction du caillot fibrino-plaquettaire qui se déclenche dès que la cicatrisation de la brèche vasculaire est amorcée.

Fibrine  Produits de dégradation de la fibrine
Plasmine  plasminogène.

2/Exploration de l'hémostase:

A-Exploration de l'hémostase primaire:

-Temps de saignement : explore l'hémostase primaire dans son ensemble: Vaisseaux, plaquettes et protéines.

↳ Méthode d'IVY <10min.

Méthode de Duke <5 min.

-FNS: taux de plaquettes 150000-450000.

-Autres: étude de la fonction plaquettaire.

dosage de facteur de Von Willebrand.

B-Exploration de la coagulation:

- Temps de Quick(TQ):explore la fonction de l'ensemble des facteurs de la voie exogène et commune (11à13sec)
 - Taux de prothrombine: TP>70%(TQ en %)
 - INR (International Normalized Ratio):correspond au TQ normalisé.
 - TCA :temps de Cephaline Activateur: explore la voie endogène et commune . Normes:30_34sec
Rapport de TCA malade/TCA témoin<1.2.
- Autres: dosage de fibrinogène , dosage de facteurs de coagulation.

C-Exploration de la fibrinolyse:

-Dosage des activateurs (T-PA)

-Dosage des PDF ou D-dimère.

Les antiagrégants plaquettaires

Introduction

- Sont des médicaments anti-thrombotiques qui empêchent l'agrégation des plaquettes sanguines :

1* Acide acétylsalicylique (Aspirine).

2* Inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ à l'ADP
(Clopidogrel , Prasugrel , Ticagrelor, ...).

3* anti GP IIb IIIa.

A/ASPIRINE:

1/ Mécanisme d'action :

- A faible dose 75-325mg, l'aspirine entraîne une inhibition préférentielle du thromboxane A₂ (responsable de l'activation et de l'agrégation plaquettaire) → **effet antiagrégant**.
- A forte dose (sup à 1g/j), elle a **un effet anti-inflammatoire** par inhibition de la synthèse des prostaglandines.

,

2/ principales indications en cardiologie :

A- A faible dose (effet anti agrégant plaquettaire) :

-Syndrome coronarien aigu avec une dose de charge de 150-300 mg peros ou 75-250 mg IV suivie d'une dose de maintien de 75-100 mg/j,

- Syndrome coronaire chronique.

- PAC

- AIT / AVC I

- AOMI

} 100 mg/j

B-A doses élevées (un effet anti-inflammatoire):

-Péricardite.(1 à 3 g/j)

3/ contre- indications absolues:

- allergie
- UGD évolutif.
- hémorragie patente .

4/Effets secondaires:

- hémorragie digestive et anémie ferriprive par saignement occulte .
- épistaxis .
- gingivorragie .
- allergie .

B/Inhibiteurs des récepteurs P2Y12 à l'ADP:

On distingue 02 classes :

- les thiénopyridines :

Ticlopidine: n'est plus utilisé en raison de ses effets secondaires (agranulocytose)

Clopidogrel : par voie orale (Plavix cp75 mg)

Prasugrel : par voie orale (Efient cp10 mg)

- Les CPTP (cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidines):

Ticagrelor par voie orale (BRILIQUE cp 90 mg)

Cangrelor uniquement par voie IV


1/Mécanisme d'action :

- Agissent en inhibant la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y12 des plaquettes.

Blocage Irréversible


Clopidogrel
Prasugrel

Blocage réversible


Ticagrelor
Cangrelor

2/Indications et posologie :

- Clopidogrel :

- * allergie à l'aspirine.

- * Syndrome coronaire chronique.

- * AOMI

- *AVC ischémique lié à l'athérosclérose

- * NSTEMI et STEMI :dose de charge de 300-600mg suivie d'une dose de maintien de 75 mg/j

} 75mg/j

-Prasugrel/Ticagrelor/Cangrelor :SCA

*Prasugrel: dose de charge de 60 mg suivie d'une dose de maintien de 10 mg/j.

*Ticagrelor :dose de charge de 180 mg suivie d'une dose de maintien de 90 mg 2 fois /jour.

*Cangrelor : une dose de 30 ug /Kg suivie de 4 ug/kg/min.

3/Contres indications :

- Allergie .
- Hémorragie évolutive .
- Prasugrel CI si : * ATCD d'AVC/AIT.
 - * cirrhose évoluée .
 - * âge > 75 ans .
 - * poids < 60kg.
- Ticagrelor CI si : ATCD d'hémorragie intracrânienne.
- Cangrelor CI si : IR sévère.

4/ Effets secondaires:

- Allergie
- Hémorragies liées à l'effet anti thrombotique .
- Dyspnée / bradycardie pour le Ticagrelor.

NB: -les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 ne possèdent pas la gastro-toxicité de l'aspirine .

C/ AntiGP IIb IIIa:

- Antiagrégants par voie parentérale .
- Bloquent directement le récepteur GP IIb/IIIa des plaquettes au moment de l'agrégation
- 3 molécules : Abciximab(REOPRO)
Tirofiban (AGRASTAT)
Eptifibatide(INTEGRILIN)
- Doivent être considérés pour une thérapie de sauvetage si la coronarographie objective des complications thrombotiques

Les anticoagulants

Introduction:

- Bien que les anticoagulants aient tous en commun la propriété d'anti coaguler et le risque hémorragique qu'il lui est inéluctablement associé, ils diffèrent par leurs mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques d'où une utilisation pratique différente selon l'anticoagulant considéré, tant dans les indications et modes de prescription que dans la surveillance et la conduite à tenir en cas d'effets indésirables.

1/ Anticoagulants injectables:

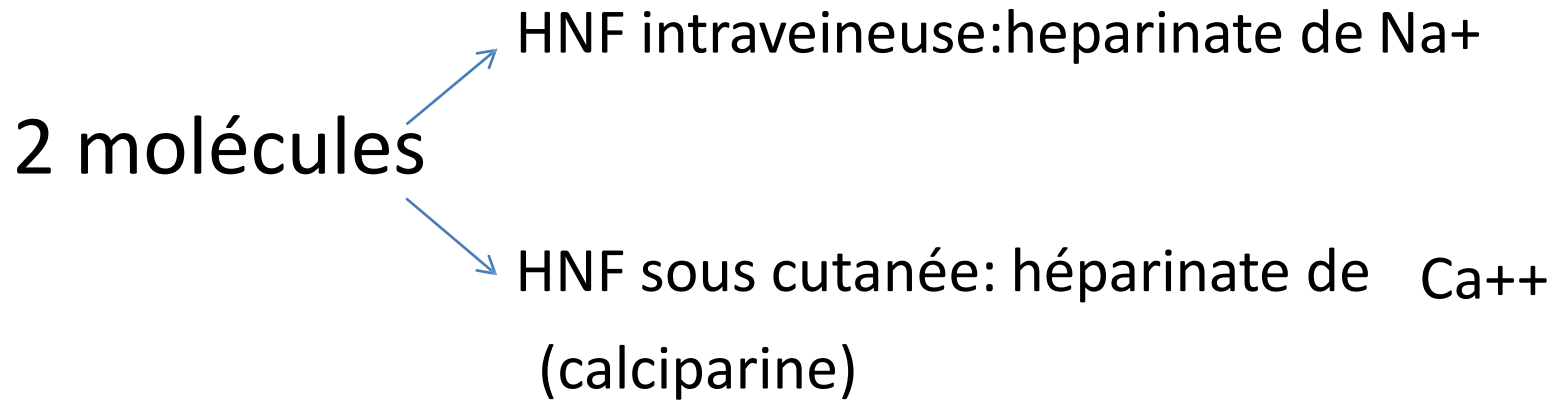
1/HNF: Héparine non fractionnée

2/HBPM:Héparine à bas poids moléculaire.

3/Fondaparinux.

4/Autres

1/ HNF:



1/Mécanisme d'action:

-polymère de haut poids moléculaire.

-agit en se liant à l'antithrombine III (inhibiteur physiologique des facteurs de coagulation).

-cette liaison va multiplier par 1000 l'activité anticoagulante de l'antithrombine III avec :

des activités anti-Xa et anti-IIa équivalentes.

2/ Pharmacocinétique:

- aux doses normales d'utilisation → pas d'élimination rénale → **utilisé chez l'insuffisant rénal sans précautions particulières**
- ne traverse pas la barrière placentaire et ne passe pas dans le lait maternel → utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

3/Indications et posologie:

- Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse.
- Traitement de la MTEV.(Thrombose veineuse profonde et Embolie pulmonaire)
- syndrome coronaire aigu et angioplastie.
- Thrombose artérielle non coronaire.
- FA et flutter atrial.
- Prothèse valvulaire mécanique.

- A doses préventives :
5000UI par voie sous cutanée en 2 à 3 prises.
- A doses curatives :
 - * STEMI : -ATL primaire:70-100UI/Kg
-Thrombolyse:60 UI/Kg sans dépasser 4000UI
suivi de 12 UI/Kg Pdt 24-48H(TCA cible
1,5 à 2,5 *témoin)
 - *NSTEMI: 60-70UI IV suivi de 12-15UI/Kg(TCA cible 1,5
à2,5 *témoin)
bolus de 60-70 UI /Kg avant ATL
- *En dehors du SCA: 500 UI /Kg/j précédé par un bolus
de 50-70UI/Kg.

4/ contre-indications absolues:

- ATCD de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

- risque hémorragique élevé : thrombopathie sévère, thrombopénie sévère, troubles de la coagulation congénitale ou acquise.

- lésion organique susceptible de saigner, traumatisme grave, saignement évolutif, hémorragie intracérébrale.

- Dissection aortique.

5/ Surveillance biologique:

1- Temps de cephaline activé (TCA) et activité antiXa (héparinémie): **évaluer l'efficacité du TRT**

- En cas de traitement prophylactique → la surveillance n'est pas nécessaire .
- En cas de TRT curatif → la surveillance est **nécessaire.**

IV: *6h après le début du traitement

* 1fois par jour et tous les 4 à 6h après chaque modification de dose .

SC: surveillance à mi-chemin entre les 02 injections .

- TCA cible : 2 à 3 fois le témoin le plus souvent 1,5 à 2,5 le témoin dans La MVTE et et le SCA.
- Héparinémie : 0,2-0,6 ui/ml
- Intérêt de l'héparinémie ➡ chez les patients avec un allongement spontané du TCA (anticoagulant circulant , SAPL, ...)

2-Taux des Plaquettes :

En raison du **risque de TIH :surveillance
systématique :**

FNS avant le début

2 fois / semaine pendant 21 jours

Puis 01 fois / semaine jusqu'à l'arrêt du TRT .

6/antidote: sulfate de protamine en cas
d'hémorragie engageant le pc vital.

2/ HBPM

- 04 molécules :
 - *Daltéparine(Fragmine)
 - *Enoxaparine (Lovenox)
 - *Nadroparine (Fraxiparine)
 - *Tinzaparine (Innohep)

1/Mécanisme d'action :

Obtenues par fragmentation de polymère d'HNF et sélection de chaînes courtes



une perte partielle de l'effet anti-IIa



l'effet anti- Xa > effet anti- IIa .

2/Pharmacocinétique :

- Elimination rénale (**CI si clearance à la creat < 30ml/min**)
- Peut être utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement .

3/Indications et posologies:

- Prévention des MVTE.
- Traitement des MVTE (TVP et EP)
- SCA
- FA, flutter atrial
- Prothèse mécanique
- ischémie aigue par occlusion artérielle .

-Posologies: Exemple: Enoxaparine:

- A doses préventives:

4000UI/j si risque élevé.

2000UI/j si risque faible.

- A doses curatives:

-SCA : NSTEMI: 100UI/kg/12h avec un bolus de 30UI/kg au cours de l'ATL.

STEMI:

*ATL primaire: bolus de 50UI/kg.

*Thrombolyse :3000 UI IV suivi 15 min après de 100UI/kg/12h jusqu'à revascularisation ou sortie de l'hôpital.

-En dehors du SCA: 100UI/Kg/12h.

4/Contre indications :Idem que CI des HNF.

Insuffisance rénale sévère

5/ Surveillance biologique :

- Activité anti-Xa : **n'est pas nécessaire** pour apprécier l'efficacité du TRT.
- Surveillance des plaquettes (FNS) .

La surveillance des plaquettes **n'est pas systématique et indiquée si :**

- ✓ contexte chirurgical traumatique actuel ou récent (03mois)
- ✓ chez les patients à risque (HNF ou HBPM dans les 06 derniers mois , comorbidités importantes) .

- Modalités de surveillance :
 - FNS avant le début du traitement
 - 02 fois / sem le premier mois
 - puis 01 fois / sem jusqu'à l'arrêt du traitement

6/Antidote :

La sulfate de protamine entraine une neutralisation partielle de l'héparine

Si hémorragie grave :sulfate de protamine + PFC.

***Effets indésirables communs des HNF et HBPM :

La Thrombopénie induite par l'héparine: Risque plus élevé sous HNF >>>>>HBPM

02 types :

- type 1 : fréquent , bénin modéré (taux de plaquettes > 100000/mm³) , précoce (<5 jrs) sans complications thrombotiques, et régresse malgré la poursuite du traitement.
- type 2 : d'origine immunologique(AC anti-plaquettes héparine –dépendants) , thrombopénie est grave (< à 100000/mm³) , et/ou une diminution sup a 30% /taux initial , associé a la survenu des thromboses artérielles et veineuses imposant l'arrêt du traitement.

3/FONDAPARINUX

- Inhibiteur sélectif anti Xa par voie parentérale .
- Pas de surveillance systématique de l'anti Xa.
- Théoriquement n'entraîne pas de TIH.
- Pas d'antidote spécifique
- **Ci en cas d'IR sévère.**
- Les indications actuelles :
 - prévention des TVP en chirurgie orthopédique ,
 - TRT des TVP
 - Embolie pulmonaire non grave
 - SCA ST-
 - SCA ST + thrombolysé par streptokinase ou sans reperfusion.

4/ Autres anticoagulants injectables :

1-DANAPAROIDE sodique
(orgaran)

utilisés en cas de TH

2-BIIVALIRUDINE.

2/ anticoagulants oraux

I/Antivitamine K (AVK):


02 grandes familles :

- les coumariniques:
 - warfarine
 - Acenocoumarol (sintrom)
- les dérivés de l'indanedione:
 - Fluindione (Préviscan)

1/Mécanisme d'action :

- Inhibe la synthèse des facteurs de coagulation vitamine k dépendants (II prothrombine ; VII proconvertine ; IX antihémophilique B ;X Stuart)
- inhibe la synthèse des protéines C et S (inhibiteur physiologique de la coagulation) .
- Après l'introduction d'un AVK le premier facteur à s'abaisser est la **protéine C** ce qui explique l'état d'hypercoagulabilité initiale .

2/ Pharmacocinétique :

- Absorption digestive
- Transport plasmatique (albumine)
- métabolisme hépatique
- élimination rénale
- traverse la barrière hémato-placentaire et passe dans le lait maternelle  (CI pendant le premier trimestre et le dernier mois de la grossesse , et pendant l'allaitement)

3/Surveillance biologique :

- INR (International Normalized Ratio)
- INR souhaité varie entre 2 et 4 selon la pathologie .

4/Prescription des AVK :

-Le Sintrom est la seule molécule commercialisée en Algérie

-Principes du relai héparine AVK :

- * précoce à J1
- * poursuite de l'héparine jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique (chevauchement 4 a 5 jours).
- * Premier INR 48 à 72h après le début du TRT
- * arrêt de l'héparine après 02 INR consécutifs > 2.

-la surveillance de l'INR se fait :

02*/sem pd 15 jrs

01*/sem pd 15 jrs

01*/mois

- Avant le début du traitement : FNS et bilan d'hémostase
- Débuter le traitement par 01 cp / jr ; puis modifier la posologie par ¼ cp si besoin (INR 48 -96h après chaque modification de posologie)
- Remettre au patient sous AVK un carnet dans lequel on précise :anticoagulant utilisé , les indications , l'INR cible et résultats INR .
- Proscrire formellement l'IM ; la pratique des sports violents et l'automédication**
- Déconseiller la prise des aliments riches en VIT K : la laitue , les épinards , le chou , le choufleur , les brocolis , le beurre , huile d'olive , les œufs (par ordre décroissant de richesse en vitamine K)**

5/Interaction médicamenteuse :

- Effet potentialisateur :

AINS , Aspirine à fortes doses , ATB surtout
Tétracycline et sulfamide , fibrates , Amiodarone

- Effet inhibiteur :

- inducteur enzymatique : Barbiturique,
Rifampicine

- Oestro-progestatifs .

6/Indications :

*Maladie thromboembolique : INR cible 2 à 3

*cardiopathie emboligène:

FA et flutter atrial : INR cible 2 à 3

RM serré.

Cardiopathie ischémique avec un thrombus intra-VG ou une dysfonction VG sévère :

INR cible 2 à 3

*Prothèse valvulaire mécanique INR 2,5 à 4 en fonction du type de la prothèse et des facteurs de risque thromboemboliques .

*Autres causes d'embolie artérielle .

7/Contre indications: Idem que HNF avec en plus

-Allergie au médicament

-Insuffisance hépatique sévère

-Allaitement

-Grossesse (1^{er} trimestre et dernier mois).

-mauvaise observance du TRT.

-Association médicamenteuse aux AINS , à

l' Aspirine à des doses > 500 mg et au miconazole .

8/Effets secondaires : principalement

Les accidents hémorragiques aux AVK (voire TD)

II / Anticoagulants oraux Directs:

04 molécules :

- Apixaban (ELIQUIS)
- Dabigatran(PRAXADA)
- Rivaroxaban(XARELTO)
- Edoxaban(LIXIANA)

1/Mécanisme d'action :

- ✓ Les xabans sont des inhibiteurs directs et réversibles du Xa
- ✓ Dabigatran : inhibiteur spécifique et réversible du IIa

2/Indications :

- Prévention des évènements thromboemboliques après une chirurgie orthopédique
- TRT de la maladie veineuse thromboembolique
- FA (en dehors de la FA + RM ou FA+ prothèse mécanique)
- **Ne sont pas indiqués dans le RM et les prothèses mécaniques +++**

3/Contre indications:

- Hémorragie active
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère.
- Grossesse et allaitement .

4/ surveillance biologique:

Pas de surveillance biologique de routine.

5/En cas de saignement :

-Arret de l'AOD.

-Traitement hemostatique local.

-Antidote specifique pour le Dabigatran
:Idarucizumab(Praxbind).

-Antidote pour Apixaban et Rivaroxaban : Andexanat
alfa .

