

# *Anticoagulants*

## Introduction

- La thrombose constitue l'une des principales causes de mortalité
- Le rôle principal de la thrombose a toujours été reconnu dans la pathogénie de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire
- L'utilisation d'antithrombotique est essentielle, à la fois pour prévenir et pour traiter la thrombose qu'elle soit artérielle, veineuse, ou intracardiaque
- **Coagulation** : est un phénomène physiologique complexe, en cascade, faisant intervenir un certain nombre de protéines plasmatiques, aboutissant à la formation d'un caillot.
  - **Buts** :
    - Prévention des saignements spontanés
    - Arrêt des hémorragies en cas de lésions vasculaires

## Définition

Un anticoagulant est une substance ayant la propriété d'inhiber ou de retarder la coagulabilité naturelle du sang afin de prévenir la formation de caillots. Quatre catégories des médicaments anticoagulants sont disponibles :

- Héparines
- Anti-Vitamines K (AVK)
- Danaparoiide (Orgaran)
- Hirudines

## Héparines

### Histoire

- 1916 : Mc Lean, étudiant en 2<sup>e</sup> année de Médecine, fait un stage de 1 an chez William Howell,
- Découverte par hasard d'une molécule à activité anticoagulante : antithrombine
- Scepticisme de Howell : sang de chat + antithrombine = incoagulabilité
- Howell rebaptise antithrombine : héparine
- 1925 : définition de la structure de l'héparine
- 1940 - 1950 : premières utilisations
- Il existe deux catégories d'héparines :
  - **Héparines standards (HS) ou Héparines Non-Fractionnées (HNF)**
  - **Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)**
- Les propriétés pharmacologiques, le mode d'administration et la surveillance sont différents

### Origine et structure

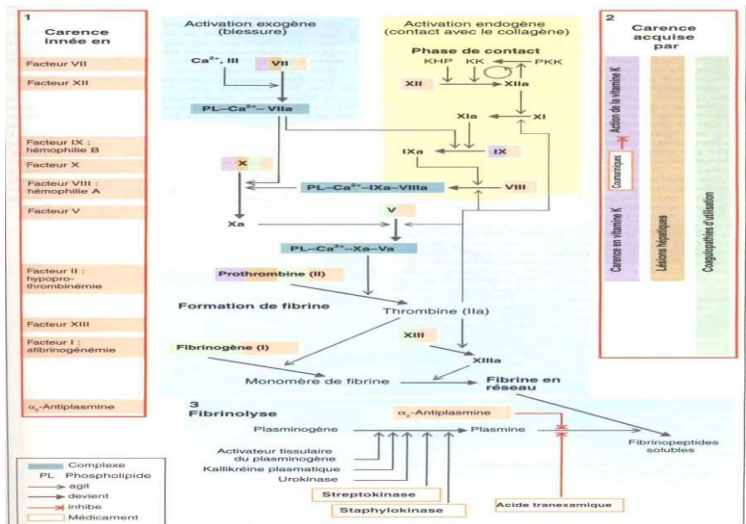
- **HNF** :
  - Proviennent des muqueuses intestinales de porc ou de poumon de bœuf
  - Appartiennent à la famille de glycosaminoglycanes
  - **Poids moléculaire** : 4000-30000 daltons
- **HBPM** :
  - Produites par dépolymérisation chimique ou enzymatique à partir de l'héparine standard
  - **Poids moléculaire** : 2000-12000 daltons

## Mécanisme d'action

- **HNF** : potentialise l'action de l'antithrombine III (AT<sub>III</sub>) : anticoagulant physiologique d'action lente et modérée
- **HBPM** : action sur le X<sub>activé</sub>, inactivation de la thrombine (effet antithrombine)

## Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

- **HNF** :
  - Non-absorbée par voie digestive, utilisée par voie parentérale (IV, sous-cutanée)
  - **Élimination** : dégradée par les cellules endothéliales, macrophages, et éliminée par voie rénale
  - Pas de passage transplacentaire ni dans le lait maternel
- **HBPM** :
  - Par voie sous-cutanée
  - **Élimination** : rénale
  - Pas de passage transplacentaire ni dans le lait maternel



## Présentation

- **HNF** :
  - **Voie IV** : 1 ml = 5000 UI, 1 mg = 150-200 UI
    - **Solution injectable** : 1 ml (5000 UI), 2 ml (10.000 UI) et 5 ml (25.000 UI)
  - **Voie sous-cutanée** : 0,1 ml = 2500 UI
    - **Forme calcique** (Calciparine) : seringue de 0,2 ml, 0,3 ml et 1 ml
    - **Forme magnésienne** (Cuthéparine)
- **HBPM** :
  - **Fraxiparine** (Nadroparine) : ampoule de 0,2 ml, 0,3 ml (3000 UI anti-X<sub>activé</sub>), 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml et 1 ml
  - **Fragmine** (Daltaparine) : 0,2 ml (2500 UI anti-X<sub>activé</sub>), 0,4 ml
  - **Lovenox** (Enoxaparine) : 0,2 ml (2000 UI anti-X<sub>activé</sub>), 0,4 ml, 0,8 ml, 1 ml
  - **Innohep** (Tinzaparine) : 0,25 ml, 0,35 ml (3500 UI anti-X<sub>activé</sub>), 0,45 ml, 0,7 ml, 0,9 ml

## Posologie

- **HNF** :
  - **Prophylactique** : 5000 UI (0.2 ml) en sous-cutané, 2-3 fois par jour
  - **Curatif** : bolus de 5000 UI en IV puis 500 UI/kg/j à adapter aux tests hématologiques (TCA : deux à trois fois le témoin). Voie sous-cutanée : 600 UI/kg/j en 2-3 injections par jour

- **HBPM** :

	Curatif	Préventif	
		Risque modéré	Risque élevé
<b>Fraxiparine</b>	100 UI/kg/12h	3000 UI/J	3000 UI/J
<b>Lovenox</b>	100 UI/Kg/12h	2000 UI/J	4000 UI/J
<b>Fragmine</b>	100 UI/Kg/12h	2500 UI/J	5000 UI/J
<b>Innohep</b>	175 UI/Kg/24h	3500 UI/J	4500 UI/J

- **Risque modéré** :
  - Intervention de chirurgie générale d'une durée > 30 min chez un patient > 40 ans
  - Affections médicales majeures : cardiopathie, cancer, affection chronique et/ou maladie inflammatoire chez le sujet alité
  - Immobilisation plâtrée sans facteurs de risque associés

➤ **Risque élevé :**

- Chirurgie générale chez un malade de plus de 40 ans, ayant des antécédents thromboemboliques et/ou insuffisance veineuse variqueuse et ou surcharge pondérale
- Chirurgie abdominale ou pelvienne étendue chez un malade porteur d'affection maligne
- Chirurgie orthopédique majeur des membres inférieurs
- Paralysie des membres inférieurs

### **Bilan minimum avant instauration d'un traitement anticoagulant**

- Rechercher les contre-indications
- Réaliser une NFS
- Réaliser une exploration sommaire de l'hémostase : TP (taux de prothrombine) ou TQ (temps de Quick), TCA (temps de céphaline activée)

### **Indications**

- **Prévention de la maladie thromboembolique veineuse** : en post-opératoire et en médecine (AVC, paraplégie...)
- **Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse** :
  - **HNF** : en perfusion continue ou par voie sous-cutanée (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)
  - **HBPM** : thrombose veineuse profonde
- **Pathologie cardiaque** : thrombus intra-cavitaire avec risque d'embolie systémique (Fibrillation Auriculaire, myocardiopathie, angor instable, IDM)
- **Ischémie aigue des membres, CIVD, Circulation Extra-Corporelle et hémodialyse**
- **Grossesse au 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre**

### **Surveillance**

- **HNF** :
  - **TCA** : 2-3 fois le témoin après 6h de début de perfusion et 4-6h après chaque modification posologique. Si voie sous-cutanée, mesurer le TCA entre 2 injections
- **HBPM** : activité anti-X<sub>activé</sub>
  - **En cas de traitement prophylactique** : aucune adaptation posologique
  - **En curatif** : adapter les posologies à l'activité anti-X<sub>activé</sub> mesurée au 2<sup>e</sup> jour 3-4h après l'injection de 0.5-1 UI/ml
  - **FNS** : surveillance (prophylactique ou curatif) avant le début, puis 2-3 fois par semaine, les 3 premières semaines

### **Effets indésirables**

- **Hémorragie** : surdosage thérapeutique, terrain prédisposé (chirurgie à risque, insuffisance rénale), lésion hémorragique potentielle (ulcère gastroduodéal...)
  - **En cas d'hémorragie grave** : si l'arrêt du traitement héparinique n'est pas suffisant, il est nécessaire d'utiliser le Sulfate de Protamine : 1 mg neutralise 100 UI d'HNF
- **Thrombopénie Induite par l'Héparine** : moins fréquente avec les HBPM qu'avec les HNF, par phénomène immuno-allergique, survient entre 7-21<sup>e</sup> jours et régresse en une semaine après l'arrêt de traitement
- **Autres** : manifestations allergiques, ostéoporose, perturbations biologiques

## Contre-indications

- Anomalies de la coagulation à risque hémorragique (hémophilie...)
- HTA maligne non contrôlée
- Ulcère gastroduodéal évolutif
- AVC hémorragique
- Post-chirurgie à risque (neurochirurgie)
- Traumatisme crânien
- Saignement en cours
- Insuffisance hépatique et rénale sévères
- Endocardite infectieuse aigue

Traitement préventif		Traitement curatif	
HBPM	HNF	HBPM	HNF
1 injection/jour en SC <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lovenox® 2000 UI/j</li> <li>• Fraximine® 2500 UI/j</li> <li>• Fraxiparine® 3000 UI/j</li> </ul> Doses à adapter au risque : risque élevé → doubler la dose quotidienne pour Lovenox et Fraximine Pas de surveillance du TCA Surveillance du taux de plaquettes x2/semaine +++	5000 UI 2-3 fois par jour en sous-cutané, donc plus lourd et quasiment abandonné en pratique courante Pas de surveillance du TCA Surveillance du taux de plaquettes x2/semaine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 injections en sous-cutané/jour               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Lovenox® : 100 UI/kg/12h</li> <li>➢ Fraxiparine® : 0,1 ml/kg/12h</li> <li>➢ Fraximine® : 100 UI/kg/12h</li> <li>➢ Seules indications validées : thrombophlébite des membres inférieurs, angor instable et IDM sans onde Q (+ Aspirine)</li> </ul> </li> <li>• 1 injection en sous-cutané/jour               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Innohep® : 175 UI/kg/j</li> <li>➢ Fraxodi® : 0,1 ml/10kg</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IV continue : bolus initial de 50 UI/kg puis 500 à 600 UI/kg/j</li> <li>• Sous-cutané : 3 injections/j, bolus initial de 50 UI/kg, puis dose totale idem à voie IV, mais répartie en 3 injections/24h</li> </ul>

## Anti-Vitamines K

### Histoire

- 1921 : accidents hémorragiques dans le bétail au Canada et région centre/nord des USA d'étiologie ?
- F. Schofield : seules les bêtes consommant du trèfle moisi sont affectées et ont un allongement du temps de coagulation
- 1935 : temps de Quick (Armand Quick)
- 1940 : découverte de la structure du dicoumarol, molécule retrouvée dans le trèfle moisi
- 1941 : première utilisation chez l'homme à la Mayo Clinique en prévention de la TVP postopératoire
- Les antagonistes de la vitamine K ou anti vitamine K sont des anticoagulants oraux.
- Ils constituent le traitement de référence de nombreuses pathologies thromboemboliques, malgré l'index thérapeutique étroit entre risque d'événement thromboembolique et risque hémorragique

### Structure

- Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K
- On distingue deux classes :
  - 4-hydroxy-coumarinique
  - Phényl-indanédione

### Mécanisme d'action

- La vitamine K intervient à la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X, protéine C et S de la coagulation)
- Les AVK agissent en inhibant le cycle de régénération de la vitamine K

## Pharmacocinétique / Présentation

- Absorption digestive
- Fixation aux protéines plasmatiques
- Élimination par biotransformation hépatique puis élimination de métabolites inactifs
- Passage de la barrière placentaire, passe dans le lait maternel
- Les AVK appartiennent à 2 classes :
  - **Coumariniques** : Apengmone, Coumadine, Sintrom
  - **Dérivés de l'indanedione** : Previscan, Pindione

## Posologie

- **Dérivés des coumarines** :
  - **Sintrom** : comprimé quadri-sécable à 4 mg,  $\frac{1}{2}$  vie de 8-9h, dose 1-8 mg/j, durée d'action 24-48h
  - **Warfarine** : comprimé à 2-10 mg,  $\frac{1}{2}$  vie 35- 45h, posologie 6 mg/j, durée d'action 3-5j
- **Dérivés de l'indanedione** :
  - **Préviscon** : comprimé à 20 mg,  $\frac{1}{2}$  vie de 30h, posologie 20 mg/j, durée d'action 2-3j

## Surveillance

- Le traitement par AVK se surveille avec le Temps de Quick exprimé en INR et non pas en taux de prothrombine
  - **Zone thérapeutique** : INR : 2-3 témoin, TP : 25%-35%
- Prélèvement : tube citraté
- Tube prélevé en second si prélèvement multiple
- Acheminement au laboratoire en moins de 2 heures
- Renseigner sur la fiche de demande : le nom de l'AVK, le dosage et la posologie, l'indication pour laquelle l'AVK a été prescrit, les traitements associés en cours et les éventuelles modifications récentes, les maladies intercurrentes

## Rythme des contrôles

- **Bilan d'hémostase pré-thérapeutique** : pour dépister un trouble de la coagulation qui pourrait contre-indiquer le traitement
- **Phase d'équilibration** : INR mesuré tous les 2-3 jours afin d'adapter la posologie (durée minimum d'équilibration du traitement par AVK = 1 semaine)
- **1<sup>er</sup> mois de traitement** : INR mesuré toutes les semaines
- **2<sup>e</sup> mois de traitement** : INR mesuré toutes les 2 semaines
- **Traitement équilibré** : INR mesuré tous les mois
- Contrôle de l'INR 3 jours après l'introduction ou la suppression d'un médicament

## Conduite pratique du traitement

- Souvent prescrit en relais d'une héparinothérapie initiale
- Maintenir inchangée la dose d'héparine
- Administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce qu'un INR  $\geq 2$  pendant 2 jours consécutifs
- Dose initiale de 1 cp/j pris le soir de préférence à heure fixe
- Premier contrôle 36 ou 72h après la première prise
- Dose administrée est ajustée par quart de comprimé en plus ou moins selon les résultats de l'INR mesurés toutes les 48-72h

- **Modalités du relais héparine – AVK :**
  - Introduction des AVK le plus tôt possible (1-3j après le début de l'héparinothérapie)
  - Administration simultanée jusqu'à obtention de 2 INR successifs > 2
  - Durée totale de l'héparinothérapie jamais < 5 jours
- **Suivi du traitement au long cours :** contrôle de l'INR tous les 15-28j dès que la dose de maintien est déterminée
- **Cause d'instabilité de l'INR :** modification de thérapeutique associée, pathologie intercurrente (digestive, fièvre, infection), changement de régime alimentaire, abus d'alcool, manque d'adhésion au traitement
- **CAT en cas d'intoxication :** mesure de l'INR+++ en Urgence
  - **Hémorragie non grave :** adapter le traitement AVK au résultat de l'INR
  - **Hémorragie grave :** suspension transitoire du traitement
    - **Administration de vitamine K :** 10 mg prise orale ou IV
    - **PPSB :** perfusion d'un concentré de facteurs de vitamine K dépendent, 25 UI/kg
    - **Perfusion de Plasma Frais Congelé**
    - Reprise du traitement ultérieurement

### Interférence médicamenteuse

- **Médicaments potentialisant :** Amiodarone, Propranolol, Simvastatine, Cotrimoxazole, Érythromycine, Métronidazole, Fluconazole, Aspirine, Piroxicam, Cimétidine, Oméprazole
- **Médicaments inhibiteurs :** Rifampicine, Phénobarbital, vitamine K
- **Importance de l'alimentation :** épinards, laitue, choux (rouge, frisé de Bruxelles), choucroute, brocolis, salade, avocats, tomates, thé vert, persil, soja, lentilles, foie, beurre, huile d'olive

## Orgaran

### Propriétés pharmacologiques

- Orgaran ou danaparoides sodique, poids moléculaire comparables à celle de des HBPM
- Demi-vie plus longue que les HBPM (+ 25h)
- N'allonge pas ou très peu le TCA
- Pas de réactivité croisée entre l'Orgaran et les anticorps anti-héparines qui provoquent les thrombocytopénies immunoallergiques

### Utilisation pratique

- Prévention des thromboses veineuses en chirurgie oncologique et orthopédique
- À la place des héparines chez les malades aux antécédents de thrombopénie induite par les héparines ou qui développe ce type de complication

## Hirudine

### Utilisation pratique

- **Revasc :** prévention des thromboses veineuses postopératoire après chirurgie orthopédique de la hanche et du genou
- **Refludan :** traitement des thromboses survenant dans un contexte de thrombopénie induite par l'héparine

## Agents antiplaquettaires

- Les plaquettes sanguines, éléments essentiels de l'hémostase primaire, jouent un rôle central dans les phénomènes hémostatiques, non seulement par leur interaction avec les vaisseaux, mais également par leur rôle dans la réaction des caillots
- Les agents antiplaquettaires ont donc le pouvoir de réduire les complications thromboemboliques des maladies artériels
  - **1<sup>ère</sup> génération** : acide acétylsalicylique (Aspirine), AINS
    - **Indications de l'Aspirine** : 75-325 mg/j
      - ✓ Risque d'IDM ou de récurrence d'IDM et la mortalité dans les cas suivants :  
accident neurologique ischémique transitoire ou constitué, IDM, angor
      - ✓ Risque d'embolie en cas de fibrillation auriculaire lorsque les AVK ne sont pas indiqués
  - **2<sup>e</sup> génération** : Ticlopidine, Clopidogrel, prostaglandine et analogues, inhibiteurs de la phosphodiesterase
    - **Indications du Clopidogrel** : 75 mg/j (dose de charge possible dans certains cas)
      - ✓ Réduction des événements liés à l'athérosclérose (IDM, AVC ischémique, artériopathie)
      - ✓ Syndrome coronaire aigu
      - ✓ IDM aigu

### Conclusion

Une bonne connaissance des principales propriétés pharmacologiques des agents anticoagulants disponibles doit permettre au prescripteur d'optimiser leur utilisation