



LES ANTICOAGULANTS

Dr MERGHIT
MAITRE ASSISTANT
SERVICE DE CARDIOLOGIE
HOPITAL MILITAIRE

DEFINITIONS

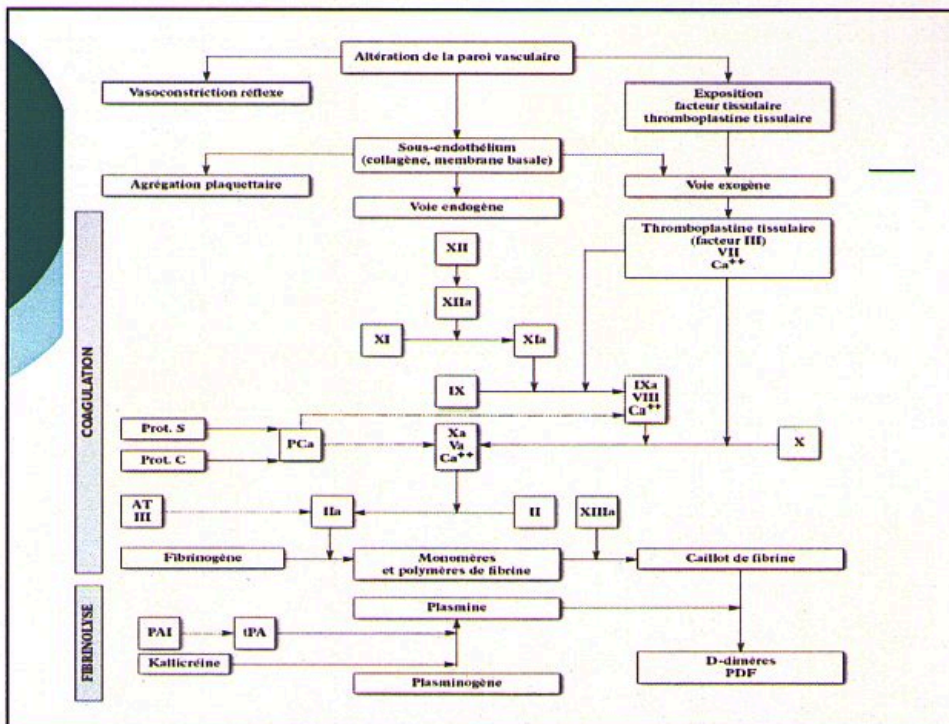
- Préviennent l'apparition d'une thrombose :inhibe la coagulation
- Evitent l'extension d'une thrombose constituée

Rappel physiologique

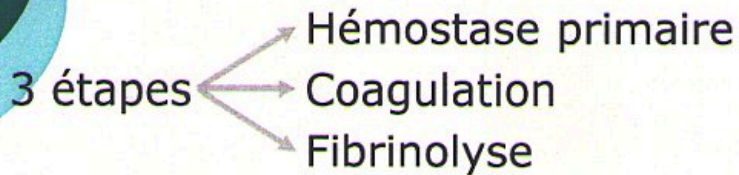
- hémostase :
 - **un ensemble de mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés, l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi et la réparation de la brèche vasculaire**
- **Ce processus physiologique comprend :**
 - l'hémostase primaire avec le temps vasculaire et le temps plaquettaire
 - la coagulation plasmatique proprement dite

o l'hémostase primaire:

- vasoconstriction vasculaire
- temps plaquettaire :
 - adhésion
 - Activation → Thrombus blanc
 - Agrégation

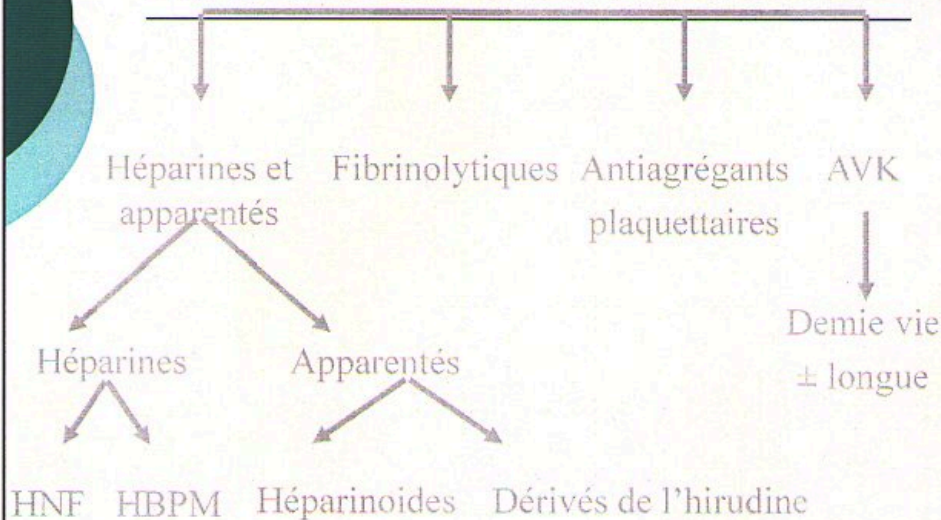


LES ANTICOAGULANTS



- ✓ Hémostase → Clou plaquettaire
- ✓ Coagulation → Caillot de fibrine
- ✓ Fibrinolyse → Dissolution du caillot

DIFFERENTES CLASSES de MEDICAMENTS AGISSANT sur la «COAGULATION»



06 catégories des anticoagulants :

- héparines
- **Pentasaccharides (fondaparinux) : Arixtra®) anti Xa**
- Le danaparoïde (orgaran)
- Les hirudines

- LES AVK

- LES nouveaux anticoagulants oraux:
Anti Xa directe : **le rivaroxaba**(Xarelto
ANTI II a orale le DABIGATRAN

Héparines

- Les héparines sont des glycosaminoglycanes d'origine biologique, extraites le plus souvent de l'intestin de porc, parfois du poumon de boeuf.
 - l'héparine non fractionnée (HNF)

 - héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : procédés de dépolymérisation,

l'héparine non fractionnée (HNF):

- Structure : polysaccharide naturel
- Mode d'action :
 - héparine + l'antithrombine :
inactivation de la thrombine et du facteur Xa → Pas de fibrine

Héparine non fractionnée

- Pharmacocinétique :
 - Détruite dans le tube digestif : voie parentérale
 - Ne traverse pas la barrière placentaire ni les séreuses
 - Elimination : système reticulo- endothélial
 - Insuffisance rénale: Pas de contre indication
- 03 préparations:
 - héparinate sodique **1ml =25000UI** uniquement IV
 - Héparinate calcique **1 ml =25000 UI** voie SC
 - Héparinate Mg **1 ml = 25000UI** voie SC

Héparine non fractionnée

Modalités d'administration :

voie IV:

traitement curatif

Utilise l' héparine sodique

effet de courte durée

½ vie plasmatique courte 30-90' (injection continue ++ après un bolus de 50-70UI/kg pui une journaliere de posologie 400- 600UI/kg/j

Voie SC:

Effet biologique plus prolongé

Héparinémie efficace après 2H

✓ Posologie:

- curatif : 0.2 ml/10 kg /j repartis en 03 injections
- Préventif : 5000UI ,(0,2 ml) X 02 /J

Héparine non fractionnée

○ Surveillance biologique :

□ Bilan biologique avant le traitement :

- ✓ Taux de plaquette (NFS)
- ✓ Temps de quick
- ✓ Fibrinogène
- ✓ Temps de céphaline activée (TCA)++
- ✓ Test de grossesse chez les femmes en age de procreer(relais AVK)

□ Surveillance efficacité :

- ✓ TCA 2 à 3 X le témoin
- ✓ Héparinémie 0,3 à0,6 UI /L

Héparine de bas poids moléculaire :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 il en résulte
 - qu'il y a moins d'hémorragies
 - alors que l'activité anti Xa persiste .
- Elimination rénale : surdosage en cas d'insuffisance rénale
- Voie sous cutanée
- pas de surveillance biologique sauf chez les patients susceptible de saigner,sujet agé,IR (activité antixa)

HBPM

- Molécules disponibles :
 - Nadroparine calcique (Fraxiparine)
 - Enoxaparine sodique (Lovenox)
 - Daltéparine sodique (Fragmine)
 - Innohep
- Utilisation :
 - **Préventif +++ : 0,4 ml /jour administrée en général 12 heures avant le geste chirurgical puis une fois par jour**
 - **Curatif :**
 - **TVP et embolie pulmonaire :(Fraxiparine, Fragmine et Lovenox) :100 UI anti xa/kg / 12 H 1mg=100 UI**
1mg=0,1ml

6. Contre-indications

o Contre-indications absolues

- Péricardite, dissection aortique.
- Endocardite.
- AVC hémorragique.
- Ulcère gastro-duodéal récent.
- Rétinopathie diabétique.
- Syndrome hémorragique majeur.
- Antécédents de thrombopénie à l'héparine.
- HBPM : clairance de la créatinine < 30 ml/minute.

o Contre-indications relatives (imposant adaptation des doses)

- Insuffisance hépatique ou rénale modérée.
- Grand âge.
- HTA sévère.

Intérêt des HBPM / rapport aux HNF

- moins hémorragiques
- actions prolongées => conditions d'administration
- thrombopénies moins fréquentes
- surveillance biologique simplifiée

CAT en cas de surdosage

- Surdosage : hémorragie grave
 - Arrêt de l'héparine
 - antidote de l'héparine qui est le sulfate de protamine (S.P) : sachant que 1 ml de S.P neutralise 1000 UI d'HNF.

Héparinothérapie et grossesse:

T1 et 4 à 6 dernières semaines de la G

Pas d'AMM pour les HBPM malgré leur utilisation large

FONDAPARINUX (1)

✓ Propriétés → Pentasaccharide de synthèse
 → Activation de l'ATIII

✓ Indications

- Prophylaxie des troubles thrombo-emboliques veineux
- Traitement curatif des TVP et de l'embolie pulmonaire
- Angor instable ou infarctus du myocarde

FONDAPARINUX (2)

✓ Administration et posologies

- Administration SC profonde
- **Demi vie longue :une seule injection**
- Curatif : 7,5 mg x 1/j (50 à 100kg)
- Préventif : 2,5 mg x 1/j

✓ Effets secondaires

- Risque hémorragique & anémie
- Céphalées
- Troubles digestifs
- Troubles hépatiques
- Divers (douleurs, oedèmes, réaction allergiques)

FONDAPARINUX (3)

✓ Précautions d'emploi

- Patients à risque hémorragique élevé (troubles de la coag., poussée ulcéreuse, hémorragie intracrânienne récente, intervention chirurgicale récente)
- Association aux autres anticoagulants, aux antiagrégants plaquettaires et aux thrombolytiques
- Anesthésies péridurales & rachianesthésies
- IR modéré
- IH sévère
- TIH de type 2

FONDAPARINUX (4)

✓ Contre indications

- Hypersensibilité connue
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Endocardite bactérienne aiguë
- IR sévère

✓ Interactions médicamenteuses

- Autres médicaments qui agissent sur la coagulation

Les antivitamines K

- Ce sont des traitements antithrombotiques élaborés à visée préventive et au long cours dans le domaine des thromboses artérielles et veineuses.

LES AVK

Mécanisme d'action :

- Inhibition de la synthèse hépatique des facteurs vitamine K dépendants : (II, VIII, IX, X)

○ deux classes des AVK :

- les dérivés de l'indiane dione :
Pindione, Fluidiane et Préviscan.
- Les dérivés coumariniques :
Sintrom, Coumadine, Tromexane et Apegmone.

AVK: Pharmacocinétique

- Absorbés par voie digestive
- Transportés par l'Albumine plasmatique
- Métabolisme hépatique , élimination biliaire
- Traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel
- selon la demi vie :
 - AVK à $\frac{1}{2}$ vie courte (2 à 10h) :
acénocoumarol (Sintrom 8 à 9 h), phénindione (Pindione),
biscoumacétate d'éthyle (Tromexane), bromindione
(Fluidane).
 - AVK à $\frac{1}{2}$ vie longue (> 24H) :
fluindione (Préviscan), warfarine (Coumadine) tiocloमारol
(Apegmone).

Utilisation clinique des A VK

- Prescrits en relais d'une héparinothérapie initiale
- Maintenir inchangée la dose d'héparine et administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce que l'INR efficace pendant 02 jours consécutifs
- Poso quotidienne selon INR /48 ou 72h
- 1^{er} contrôle 36 à 72 h après, ajuster la dose par quart de cp

Surveillance biologique AVK

- mesure du TP(taux de prothrombine):25-35%
- INR : 2 à 4,5
 - forte anticoagulation :prothèse mécanique ::3 à4,5
 - faible anticoagulation 2à 3 :ACFA, EP, TVP

$$\text{INR} = \frac{(\text{Temps de Quick du malade})}{(\text{Temps de Quick du témoin})} \text{ ISI}$$

AVK: Interaction médicamenteuses:

- ❑ substances potentialisatrices : Aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, Dipyridamole, statines, Erythromycine, Isoniazide, Mopral.etc....
- ❑ substances inhibitrices : Rifampicine, Tégrétol, Gardéнал, Vit K.etc...

Tableau IX. Traitement anticoagulant oral : interférences médicamenteuses les plus importantes

Médicaments cardiovasculaires	Antibiotiques	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Neuroleptiques	Médicaments de l'appareil digestif	Divers
Médicaments potentialisants					
Amiodarone	Cotrimoxazole	Aspirine		Cimétidine	Tamoxifène
Quinidine	Ciprofloxacine	Phénylbutazone		Oméprazol	Danazol
Propranolol	Érythromycine	Piroxicam			
Propafénone	Tétracycline				
Simvastatine	Isoniazide				
Sulfpirazone	Métronidazole				
Fibrates	Fluconazole				
	Miconazole				
Médicaments inhibiteurs					
	Rifampicine		Carbamazépine	Sucralphate	Vitamine K
	Nafcilline		Phénobarbital		Cholestyramine
			Phénytoïne		

Indications des AVK:

- thrombose veineuse et artérielle
- Embolie pulmonaire.
- FA
- thrombose cavitaire (auriculaire ou ventriculaire)
- porteur de prothèse valvulaire
- IDM: Anevrysme, thrombus
- Déficit en inhibiteur physiolog coag
- Syndrome des AC anti phospholipides

Pathologies indiquant le traitement AVK	Zone thérapeutique de l'INR
Prévention des embolies systémiques en cas de :	
• Fibrillation auriculaire	2-3
• Prothèses valvulaires tissulaires	2-3
• Prothèses mécaniques aortiques à faible risque embolique*	2-3
• Autres prothèses valvulaires mécaniques	3-4,5
• Valvulopathies mitrales sévères avec facteurs favorisants	3-4,5
• Infarctus du myocarde avec thrombus mural ou dyskinésie emboligène	2-3
Traitement de la maladie thromboembolique veineuse	2-3

Contres indications AVK

- CID absolues AVK:
 - Grossesse:T1,T3(4 à 6 derniers sem)
 - Hémorragie récente(ulcere GD,VO,RCUH)
- Des contre-indications relatives
 - l'âge(surv clin et biol étroite)
 - certaines affections psychiatriques,alcoolisme chronique
 - Diverticulose colique,hernie hiatale(Bénéfice/Risque)
 - EI,péricardite
 - IR sévère,si biopsie R:AVK 2sem après
 - IHep sévère,ictère par rétention
 - Thrombopénies sévères,thrombopathies
 - Hémorroïdes +++malnutrition,stéatorrhée,rétinopathie diabétique avancée,maladie inflam intes....
 - Allaitement:pas de consensus

AVK et alimentation

Tableau VI. Contenu en vitamine K de quelques aliments

Aliments	Vitamine K (µg/100 g)
Lait entier	1
Côtelette	3,7
Bianc de poulet	6,7
Jambon	7,3
Pain blanc	3,3
Filet de poisson	4
Thon frais	10
Fromages	5
Semoule	3,8
Riz	3,8
Pain	3
Beurre	50
Champignons	6,4
Epinards	108
Laitue	160
Brocolis	33
Choux-fleurs	33
Petits pois	7
Pommes	4,6
Oranges	4
Viande de lapin	4,5
Viande de cheval	6,7
Bœuf fumé	7,1
Rouget	3,7
Soie	3,8
Thon en boîte	11
Pommes de terres	4
Pâtes	3,8
Maïs	3,8
Huile d'olive	50
Carottes	10
Asperges	11
Tomates	18
Betteraves	4
Choux	34
Concombres	4
Haricots	14
Framboises	12
Œufs	25

AVK: complications du traitement

- complications hémorragiques :+++
- manifestations immunoallergiques :
hépatites, nécrose cutanée restent rares
- Lésions osseuses:réduction de l'ostéocalcine(prot vit K dépdte intervenant dans mb ca)

Tableau : Proposition de conduite à tenir en cas de surdosag en Antivitamine K.

Circonstance	Conduite à tenir
INR<5 , pas de saignement	Sauter la prochaine prise, réduire la dose
5<INR<9 , pas de saignement	Sauter la prochaine prise , 1à2 mg de vitamine K per os puis réduire la dose
INR>9 , pas de saignement	Sauter la prochaine prise , 3à5 mg de vitamine K per os puis réduire la dose
saignement majeur quel que soit l'inr	Vitamine K 10mg par voie intraveineuse lente et PPSB(30U/KG) Vitamine K selon INR 12 h après



AUTRES ANTICOAGULANTS



HIRUDINE

- Polypeptide extrait de la salive de la sangsue
- Se lie fortement à la thrombine et l'inhibe
- Produit par technologie recombinante :
(Refludan , Revasc)

ORGARAN :

- Danaparoïde sodique
- Activité similaire que les HBPM
- Active l'antithrombine ainsi que le cofacteur de l'héparine
- Indique en cas de thrombopénie à l'héparine: ORGARAN et HIRUDINE constituent une option thérapeutique

Nouveau anticoagulant NAC

- ANTI XA directs VOIE ORALE
- RIVAROXABAN

- AUTRES ANTI II VOIE ORALE
- DABIGATRAN

Quel est l'anticoagulant idéal?

	Anti X a direct Rivoroxaban	Anti IIa direct dabigatran	AVK	Anti II/antixa: heparine
administration	Orale 1 prise/j	Orale 2pri/j	orale	Percutanée
Surveillance blo	-	-	+++	+/-
Apparition/disparition activité	2H/12H	1.5/12H	3J/PLU J	IMMEDIAT SI BOLUS
TIH	NON	NON	NON	OUI
ANTI DOTE	NON	NON	OUI	OUI