

Rappels

DEFINITIONS

Hémostase primaire
 3 étapes ——— Coagulation
 Fibrinolyse

- Hémostase primaire ——— Clou plaquettaire
- Coagulation ——— Caillot de fibrino-cruorique
- Fibrinolyse ——— Dissolution du caillot

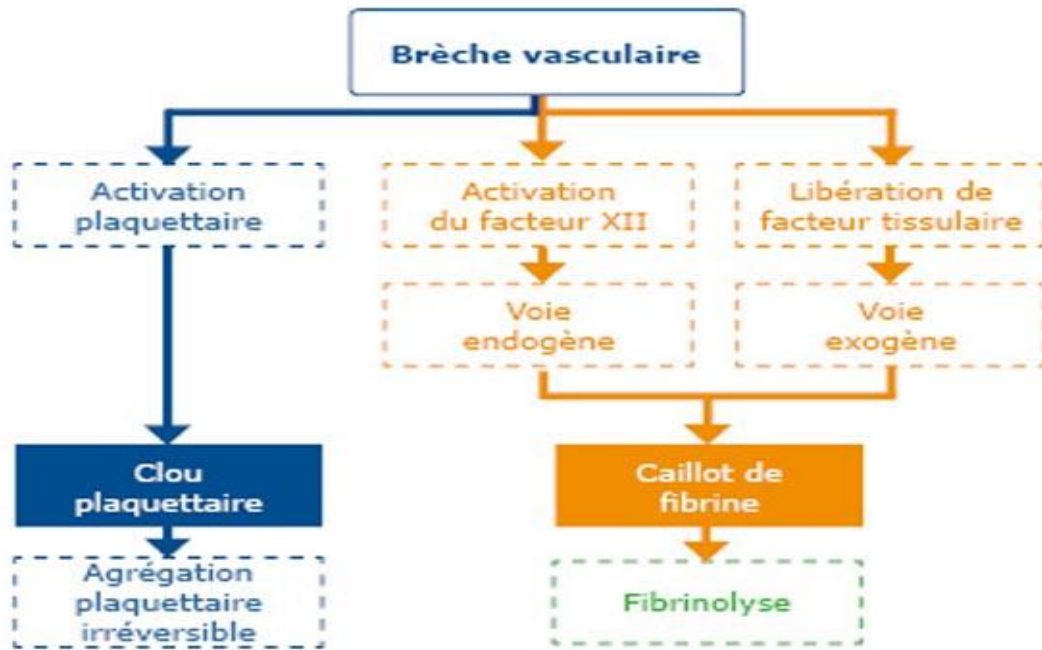


Schéma général de l'hémostase

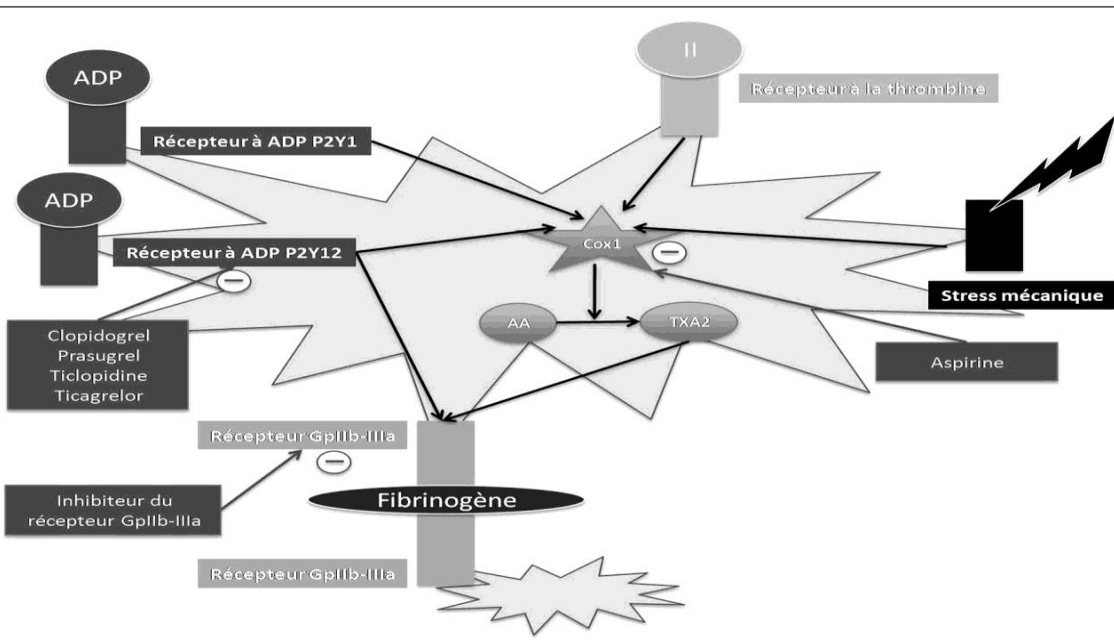


Schéma simplifié de l'activation et de l'agrégation plaquettaire

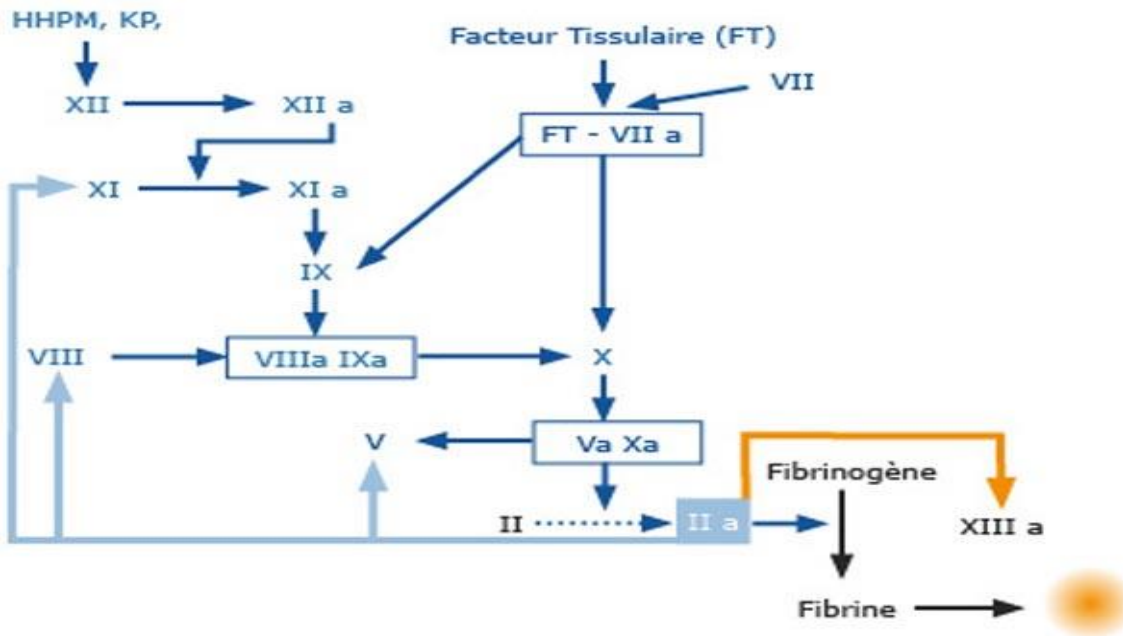


Schéma simplifié de la coagulation

Définition :

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.

Types d'antithrombotiques	Indications thérapeutiques	Noms des antithrombotiques
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

Types d'antithrombotiques	Indications thérapeutiques	Noms des antithrombotiques
Anticoagulants	Exercent une action contre la coagulation sanguine et favorisent ainsi une fluidification du sang	<ul style="list-style-type: none"> • Les héparines -héparine non fractionnée (HNF) -héparine de bas poids moléculaire (HBPM) • Apparentés aux héparines • les antivitamine K (AVK) • Le NACO : -les inhibiteurs de la thrombine -les inhibiteurs du facteur Xa.

LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

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

Ils sont utilisés dans la prévention primaire ou secondaire des complications thromboemboliques artérielles (inutiles dans les thromboses veineuses).

Il y a :

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

1. L'ASPIRINE

Il s'agit d'un **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.

Effets indésirables : c'est surtout

- Troubles digestifs : L'aspirine favorise les hémorragies digestives en créant des ulcérations aiguës ou des gastrites ou en faisant saigner des lésions préexistantes
- Accidents allergiques : indépendants de la dose absorbée, ils sont une contre-indication définitive à l'emploi de l'aspirine. Crises d'asthme, toxidermie, œdème de Quincke sont parmi les plus fréquents.

2. Inhibiteurs de la voie ADP

Ils inhibent la fixation de l'ADP sur son récepteur membranaire.

Ce sont des pro-drogues activés par oxydation.

Le Clopidogrel, ticagrelor et prasugrel sont plus actifs que la ticlopidine et mieux tolérés (la ticlopidine a des effets indésirables graves, notamment hépatiques et hématologiques).

Ils remplacent la ticlopidine dans la prévention des accidents thrombotiques artériels (angioplastie, IDM...).

3. Inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa

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

Mode d'action et pharmacodynamie

L'abciximab est un anticorps monoclonal qui bloque de façon irréversible la fixation du fibrinogène sur son récepteur GpIIb-IIIa. Son effet persiste environ 24 h après arrêt de la perfusion. L'eptifibatide et le tirofiban sont des inhibiteurs de synthèse du récepteur GpIIb-IIIa. Leur effet est rapidement réversible après arrêt de la perfusion en raison d'une demi-vie extrêmement courte.

Indications: Les indications reconnues sont :

- L'angioplastie coronaire complexe avec ou sans implantation d'une endoprothèse
- Les syndromes coronaires aigus.

LES ANTICOAGULANTS

HÉPARINES

- 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.

HNF (1)

- Structure : polysaccharide naturel

- Mode d'action :,

- héparine + l'antithrombine ATIII : inactivation de la thrombine IIa et du facteur Xa pas de fibrine

- 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

HNF (2) 04 préparations:

- Héparinate sodique 1ml = 5000UI uniquement IV
- Héparinate calcique 1 ml =25000 UI voie SC
- Héparinate Mg 1 ml = 25000UI voie SC
- Héparinate de lithium: pour les prélèvements sanguins.

Les HNF allongent le TCA et peuvent induire une thrombopénie

Surveillance par : TCA (surveillance de l'efficacité)

taux de plaquettes (surveillance de la sécurité)

HBPM (1) 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 de l'efficacité +++ , sauf chez les patients susceptible de saigner, sujet âgé, IR (activité anti Xa)
- Surveillance de la sécurité par le taux de plaquettes.

HNF ET HBPM (1)

Héparines non fractionnées	HBPM
Effets secondaires	
Risque hémorragique Thrombopénies Eruptions cutanées possibles Elévation des transaminases Ostéoporose (traitemt prolongé)	Risque hémorragique Thrombopénies non exclues Réactions allergiques locales ou générales

HNF ET HBPM (2)

Héparines non fractionnées	HBPM
Précautions d'emploi Insuffisance hépatique ou rénale HTA sévère Sujets âgés Antécédents ulcéreux Interactions médicamenteuses <i>Association CI :</i> injection IM, ponction et injection intra articulaires ou intra artérielles, infiltration sympathique <i>Association déconseillées :</i> AINS, salicylés, ticlopidine <i>Association avec prudence :</i> AVK, corticoïdes, thrombolytiques	

HNF ET HBPM (3)

Héparines non fractionnées	HBPM
Contre-indications Antécédents d'allergie et/ou de thrombopénie Manifestations ou tendances hémorragiques Période post-op (chir. cerveau ou moelle épinière) Endocardite bactérienne (sauf prothèse mécanique) ou épanchement péricardique Ulcère gastro-duodéal évolutif AVC hémorragique Certaines associations	
	Injection IM
Antidote	
1mg de Protamine ■ 100 UI d'héparine	?

HNF ET HBPM (4)


Intérêt des HBPM / rapport aux HNF

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

Intérêt des HNF / rapport aux HBPM

- Disparition rapide de l'effet anticoagulant après arrêt du traitement.
- En cas d'insuffisance rénale
- Antidote plus efficace (protamine).

FONDAPARINUX (1)

- **Propriétés**  Pentasaccharide de **synthèse**
Activation de l'ATIII avec action anti Xa exclusive

Indications

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

Surveillance biologique du Fondaparinux:

Ne nécessite aucune surveillance de l'efficacité ou des plaquettes.
Très grande prudence si IR modérée: clearance entre 30 et 50 ml/mn. CI formelle si IR avec clearance < 30 ml/mn.

	HNF	HBPM	Fondaparinux
Voie d'administration	Sous-cutanée ou intraveineuse	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Biodisponibilité	30 %	90 %	100 %
Élimination	Cellule endothéliale et rénale	Rénale	Rénale
Demi-vie	1,5 h	3-6 h	17-21 h

Anti

vitamine K AVK (1)

✓ **Propriétés**

Antagonistes de la vitamine K

Action retardée

✓ **Familles chimiques**

Dérivés de l'indane-dione

Dérivés coumariniques

Action brève (délai d'action 24 à 72 h ; durée d'action de 1 à 2 j)

✓ 3 groupes

Action intermédiaire (délai d'action 1 à 2 j ; durée d'action environ 2 j)

Action lente (délai d'action 36 à 72 h ; durée d'action de 3 à 5 j)

Anti vitamine K AVK (2)

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

Anti vitamine K AVK (3)

✓ Pharmacocinétique

- Résorption digestive importante
- Fixation importante à l'albumine plasmatique
- Catabolisme hépatique
- Elimination urinaire prédominante

✓ Indications

- Prévention de la maladie thrombo-embolique
- Prothèse valvulaire, valvulopathie
- Fibrillation auriculaire
- IDM compliqué d'insuffisance cardiaque ou troubles du rythme, ou anévrisme ventriculaire

Embolies systémiques récidivantes

Anti vitamine K AVK (4)

✓ Effets secondaires

Risque hémorragique en cas de surdosage (INR \geq 5)

Diarrhées

Dérivés coumariniques : troubles digestifs, urticaire, alopecie, ulcération buccales (acénocoumarol

Dérivés de l'indane-dione: réactions d'hypersensibilité

Nécroses cutanées par thromboses capillaires en cas de déficit en protéine C

Les nouveaux anticoagulants oraux NACO(1)

Particularités:

Molécules de synthèse chimique

Inhibition des facteurs cibles Xa et IIa libres et liés

Efficaces, faciles d'utilisation +++

Délai d'action rapide +++

Les nouveaux anticoagulants oraux NACO(2)

Modifications des pratiques +++

Pas d'interaction avec l'alimentation +++

Pas de surveillance biologique spécifique +++

Bénéfice / risque établi pour patients des essais +++

Observance ? +/-

Coût médico-économique ? - - -

Pas d'antidote spécifique disponible –

Les nouveaux anticoagulants oraux NACO (3)

Vérifier avant toute prescription :

L'indication respectée : respect AMM

NFS, plaquettes, ASAT, ALAT, TP, TCA

Clairance créatinine

Vérifier les interactions médicamenteuses

L'absence d'atteinte hépatique connue

L'absence d'état de grossesse ou d'allaitement

L'absence de saignement actif (digestif...++)

L'absence de troubles cognitifs chez le patient

Les nouveaux anticoagulants oraux NACO(4)

Les nouveaux anticoagulants oraux NACO(4)					
Agent Classe	Firme	½ vie	Biodisponibilité	Elimination	Pic (C max)
Dabigatran Pradaxa® Anti IIa	Boehringer -Ingelheim	14-17h	6-8% → prodrogue	80% rein 20% foie	2- 4h
Rivaroxaban Xarelto® Anti Xa	Bayer/ Johnson and Johnson	7-13h	> 80%	33% rein (inchangée) 33% rein (métabolites inactifs) , 33% foie	2- 4h
Apixaban Eliquis® Anti Xa	BMS/Pfizer	10-14h	60%	25% rein	1-3h

Les nouveaux anticoagulants oraux NACO (5)

INDICATIONS :

- ✓ prévenir la survenue d'accidents thromboemboliques, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.
- ✓ prévention des événements thromboemboliques veineux
- ✓ Traitement curatif des TVP et des embolies pulmonaires.

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

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

Les médicaments :

a - La streptokinase

Enzyme extraite des cultures de streptocoque hémolytique. Elle détermine l'apparition d'anticorps spécifiques.

CI spécifiques : Infection streptococcique récente, injection de streptokinase dans les 6 mois, terrain allergique authentifié (asthme, allergie médicamenteuse)

b - 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'antigénicité ne se pose pas.

c – 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.

d – 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.

Indications et posologies :

Les thrombolytiques sont toujours prescrits en association d'un traitement héparinique à dose curative. Les indications reconnues des thrombolytiques sont :

- Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST pris en charge idéalement dans les 12 premières heures. Le thrombolytique de choix est le ténecteplase
- Embolie pulmonaire massive avec choc cardiogénique. Le thrombolytique de choix est l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) à la posologie de 10 mg en bolus IV, puis 90 mg sur 2 heures

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.

