

# UE 90 séance 3 : Hémostase - suivi des traitements anticoagulants

[claire.auditeau@universite-paris-saclay.fr](mailto:claire.auditeau@universite-paris-saclay.fr)

# Temps de Quick – Taux de prothrombine

Temps de coagulation d'un plasma recalcifié **en présence d'un excès de facteur tissulaire (thromboplastine)**

Explore **FVII, FII, FV, FX** et fibrinogène

- **En pratique:**

- Plasma citraté chauffé à 37° C
- Thromboplastine (+ calcium + **inhibiteur d'héparine** = le TP n'est **pas sensible à la présence d'héparine si anti-Xa <1UI/mL**)
- Mesure du temps de formation d'un caillot

→ sujet sain: coagulation en 12-13 secondes

# Temps de céphaline avec activateur

Temps de coagulation d'un plasma recalcifié **en présence de phospholipides et d'un activateur de la phase contact**

Explore **FVIII, FIX, FXI, FXII, FV, FII, FX** et fibrinogène

- En pratique:
  - plasma citraté chauffé à 37° C
  - activateur
  - Incubation pendant une durée précise
  - Ajout calcium
  - Mesure du temps de formation d'un caillot

Sujet sain: autour de 30 secondes

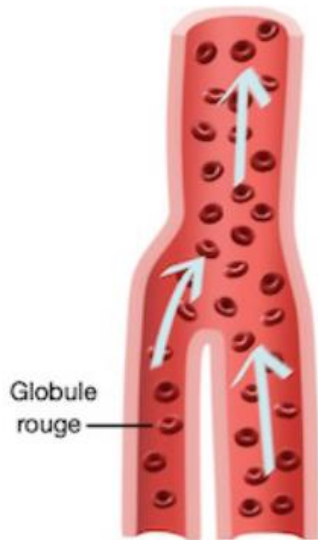
**Résultat exprimé sous forme de ratio entre le plasma du patient et un « témoin » (=pool de plasma de volontaires sains)**

**Normes : ratio entre 0,8 et 1,2**

**Test sensible à la présence d'héparine : +++ si HNF, +/- si HBPM)**

# La thrombose veineuse

Circulation sanguine normale dans une veine



Un caillot s'est formé et bloque la circulation : c'est la thrombose



Une partie du caillot (un embole) s'est détachée et part dans la circulation



Arrivé dans une artère plus étroite, l'embole se coince : c'est l'embolie



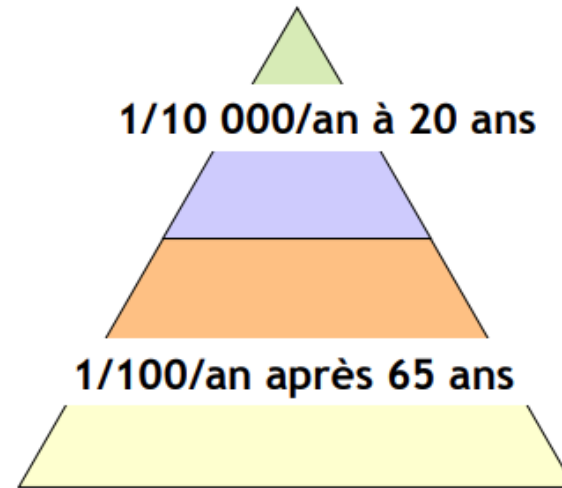
**Phlébite**

**Embolie Pulmonaire**



# La thrombose veineuse

**Fréquence** 1/1000/an



## Physiopathologie

- **Stase veineuse** (Facteurs activés non éliminés)

Facteurs de risque : alitement/immobilisation prolongée, troubles du rythme...

- **Lésion de la paroi veineuse** (altération endothélium)

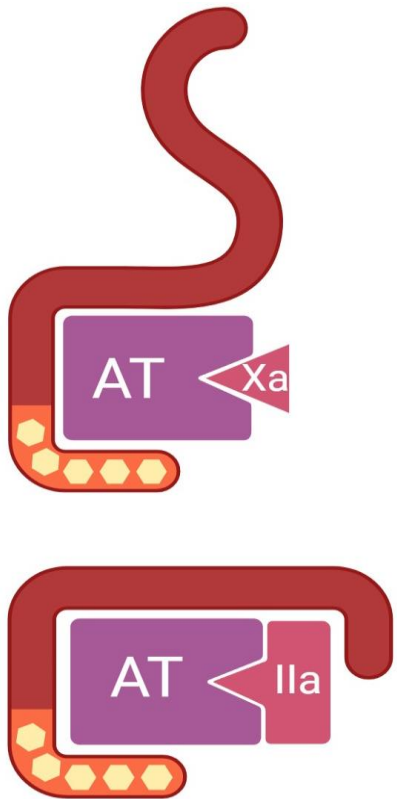
Facteurs de risque : **chirurgie ++**, traumatisme, cancer...

- **Anomalie de la coagulation** (déficit en inhibiteur...)

Facteurs de risque : déficits en inhibiteurs de la coagulation, mutations FV, FII...

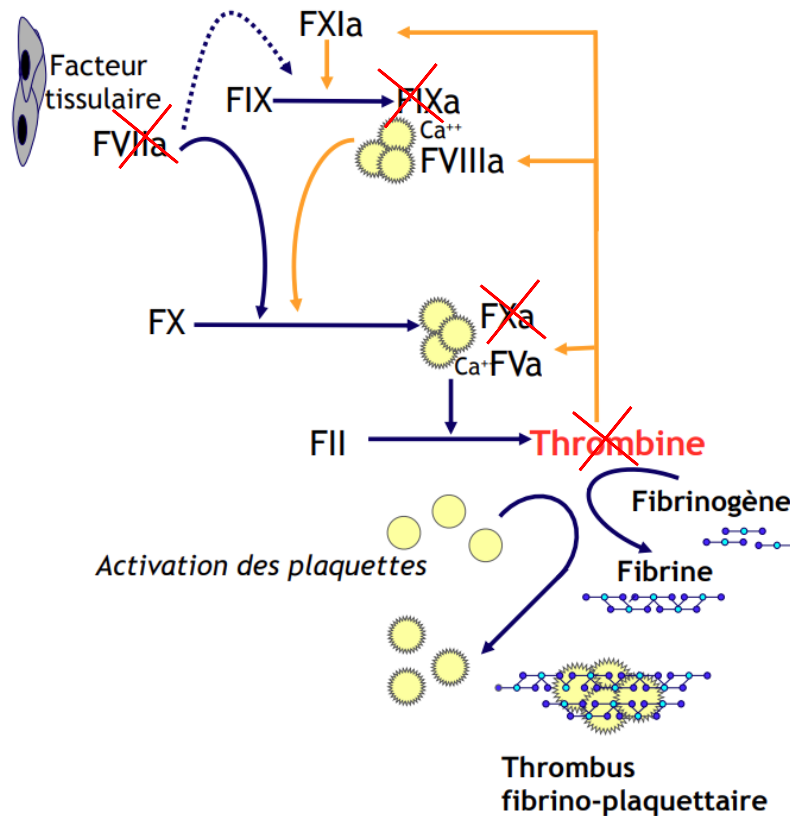
# Les anticoagulants

## Les héparines



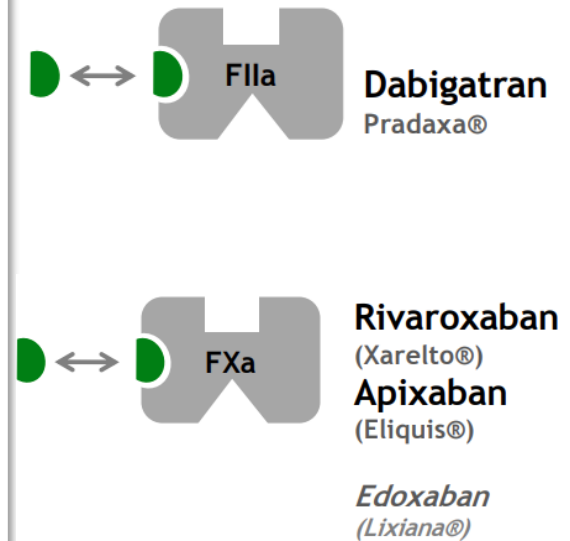
Exemples :  
Enoxaparine (Lovenox®)  
Tinzaparine (Innohep®)

## Les anti-vitamine K



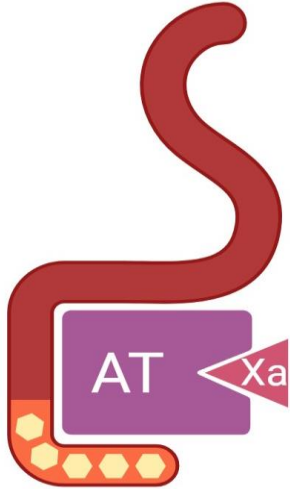
Exemples :  
Warfarine (Coumadine®)  
Fluindione (Previscan®)

## Les anticoagulants oraux direct



Liste non exhaustive des  
traitements anticoagulants  
existant

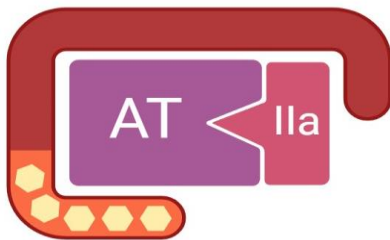
# Les anticoagulants : les héparines



**Nature** : chaines polysaccharidiques

**Mécanisme d'action** : **indirect**, potentialise l'activité de **l'antithrombine** (X1000). Activité anti-Xa +/- anti-IIa en fonction de la longueur des chaines. Activité anti-coagulante **rapide**.

**Voie d'administration** : injectables



**Différents types** en fonction de la longueur des chaines :

- Héparine non fractionnée (héparine sodique, calcique)
- Héparine de bas poids moléculaire (enoxaparine....)
- Fondaparinux

**HNF = marge thérapeutique étroite**

**HBPM = large marge thérapeutique**

# Les anticoagulants : les AVK

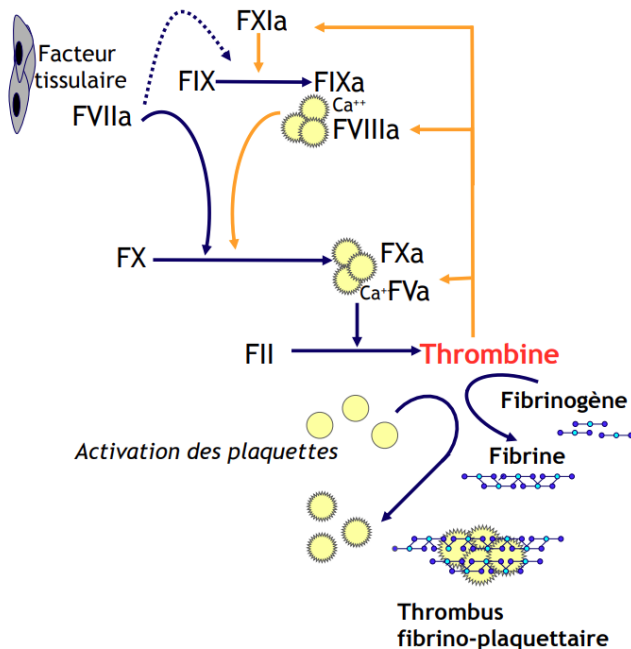
**Nature** : molécules chimiques

**Mécanisme d'action** : **indirect**, bloquent la régénération de la vitamine K réduite nécessaire à la maturation des facteurs vitamine K dépendants. Activité anti-coagulante **DIFFEREE**.

**Voie d'administration** : orale

Exemples : warfarine (Coumadine), fluindione (Previscan)

**AVK = marge thérapeutique étroite**



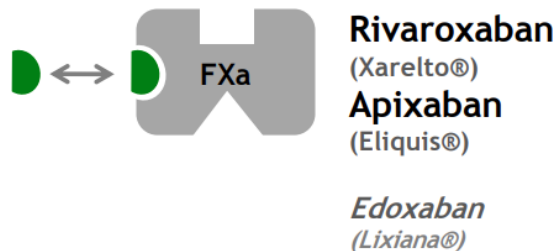
# Les anticoagulants : les AOD

## Les anticoagulants oraux direct



**Nature** : molécules chimiques

**Mécanisme d'action** : **direct**, inhibition soit de la thrombine (dabigatran), soit du Xa (apixaban et rivaroxaban), libres ou liés au caillot. Activité anti-coagulante rapide.



**Voie d'administration** : orale

**AOD = large marge thérapeutique**

# Cas clinique n° 1

Mme D, 62 ans, 50kg, arrive aux urgences avec une douleur thoracique et une dyspnée. Une scintigraphie pulmonaire met en évidence une embolie pulmonaire. La patiente est traitée le jour même (J0) par héparine sodique à la seringue électrique à la dose de 25 000 UI/24h

# Cas clinique n° 1

**1- Quels examens biologiques doivent être pratiqués avant traitement?**

---

# Cas clinique n° 1

## 1- Quels examens biologiques doivent être pratiqués avant traitement?

- ✓ Hémogramme
- ✓ TP, TCA à la recherche d'une insuffisance hépatique ou d'un ACC, fibrinogène
- ✓ Clairance de la créatinine

## Mode d'administration d'un traitement HNF sodique curatif (IV):

- ✓ **Bolus IV** de 80 UI/kg (50 UI/kg chez sujets âgés) permet d'atteindre rapidement le niveau d'anticoagulation
- ✓ **Puis perfusion** d'environ 500 UI/kg/24h à la seringue électrique

**Ici patiente de 50 kg soit 25 000 UI/24h**

# Cas clinique n° 1

**2- Est-il nécessaire de faire un suivi biologique d'un traitement par héparine non fractionnée? Si oui, précisez quelles analyses doivent être réalisées**

# Cas clinique n° 1

2- Dans le cas de cette patiente, est-il nécessaire de faire un suivi biologique de son traitement par héparine non fractionnée? Si oui, précisez quelles analyses doivent être réalisées

Cas de la patiente : **traitement par HNF curatif = surveillance indispensable**

- ✓ **Obligatoire !!**
- ✓ Variabilité inter et intra-individuelle +++
  - **Activité anti-Xa et/ou TCA quotidien** pour adaptation posologique
  - Préférer l'anti-Xa si anomalie pré-existante du TCA
- ✓ **Numération plaquettaire** : 2 fois/semaine pendant le premier mois puis 1 fois/semaine

# Cas clinique n° 1

**3- 4 heures après la pose de la seringue, le bilan d'hémostase est le suivant :  
TCA=45s (témoin 35s); anti-Xa=0,15 UI/mL. Comment interprétez-vous ces  
résultats? Que préconisez-vous?**

---

# Cas clinique n° 1

**3- 4 heures après la pose de la seringue, le bilan d'hémostase est le suivant : TCA=45s (témoin 35s); anti-Xa=0,15 UI/mL. Comment interprétez-vous ces résultats? Que préconisez-vous?**

- ✓ Premier dosage d'activité anti-Xa et TCA 4h après la pose de la seringue, pas avant
- ✓ Puis contrôle **quotidien** à n'importe quel moment de la journée (seringue électrique)
- ✓ TCA ratio=1,3 (valeurs attendues usuelles **2-3 fois le témoin**)
- ✓ Anti-Xa=0,15 UI/mL (valeurs attendues usuelles **0,3-0,7 UI/mL**)

**Sous dosage ! Anticoagulation insuffisante.**

→ **augmenter la dose (par palier de 20% par rapport à la dose antérieure)**

# Cas clinique n° 1

**4- Deux jours plus tard (J2) le traitement est équilibré avec une dose de 30 000 UI/24h (TCA=75s/témoin=35s; anti-Xa=0,6 UI/mL). Est-il possible d'administrer l'héparine non fractionnée par voie sous-cutanée? A quelle heure doit être effectué le prélèvement en vue du contrôle biologique? Avec quels tests? A quel rythme?**

# Cas clinique n° 1

4- Deux jours plus tard (J2) le traitement est équilibré avec une dose de 30 000 UI/24h (TCA=75s/témoin=35s; anti-Xa=0,6 UI/mL). Est-il possible d'administrer l'héparine non fractionnée en SC? A quelle heure doit être effectué le prélèvement en vue du contrôle biologique? Avec quels tests? A quel rythme?

- ✓ **anti-Xa=0,6 UI/mL** (valeurs attendues usuelles 0,3-0,7 UI/mL)
- ✓ **ratio TCA=2,1** (valeurs attendues usuelles 2-3 fois le témoin)  
→ **l'anticoagulation est efficace.**

Le relais avec une HNF SC est possible avec l'héparine calcique (Calciparine®)

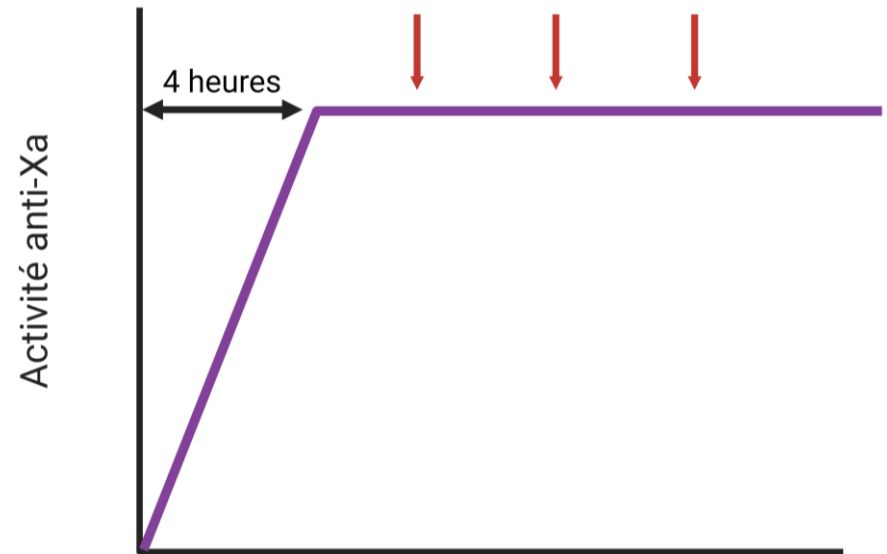
**Mode d'administration et surveillance biologique d'un traitement curatif par HNF :**

HNF	Posologie initiale et voie d'administration	Heure du prélèvement
Héparine sodique	400 à 600 UI/kg/24h IV continue*	4h après le début de la perfusion puis indifférent
Héparine calcique Calciparine®	500 UI/kg/24h en 2 ou 3 injections SC/24h*	à mi-chemin entre 2 injections

\* Bolus initial conseillé

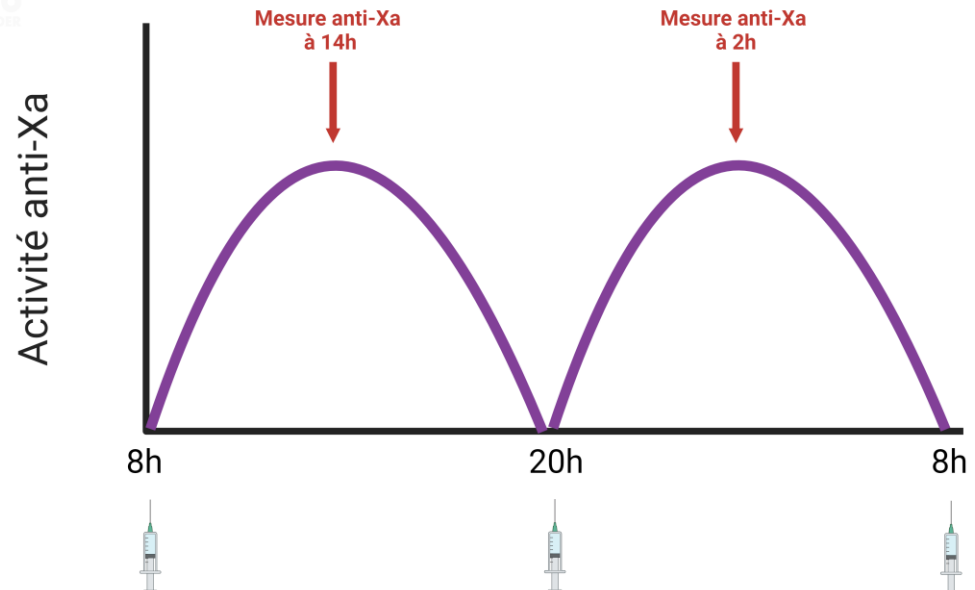
# Cas clinique n° 1

Héparine non fractionnée  
Administration **intra-veineuse continue**  
**Contrôle anti-Xa : n'importe quand si le plateau est atteint**



Héparine non fractionnée  
Administration **sous-cutanée**  
**Contrôle anti-Xa : à mi-chemin entre 2 injections (=pic)**

bio  
RENDER



# Cas clinique n° 1

**5- Afin d'éviter de devoir faire des injections, un traitement par AVK est envisagé. Est-ce qu'il est possible d'arrêter le traitement par héparine et de démarrer un traitement par AVK immédiatement? Justifier votre réponse.**

---

# Cas clinique n° 1

**5- Afin d'éviter de devoir faire des injections, un traitement par AVK est envisagé. Est-ce qu'il est possible d'arrêter le traitement par héparine et de démarrer un traitement par AVK immédiatement? Justifier votre réponse.**

**NON**

- ✓ Il faut faire un relai héparine-AVK
  - ✓ Pourquoi? Les AVK ont un mode d'action **différé**.
  - ✓ La patiente doit recevoir un traitement par héparine à dose curative en même temps que les AVK dans un premier temps
  - ✓ L'héparine est stoppée lorsque les AVK sont efficaces
-

# Cas clinique n° 1

**6- Expliquez les modalités d'un relai héparine-AVK. Quelle analyse est nécessaire pour le suivi d'un traitement par AVK?**

# Cas clinique n° 1

**6- Expliquez les modalités d'un relai héparine-AVK. Quelle analyse est nécessaire pour le suivi d'un traitement par AVK?**

- ✓ Mesure de l'INR =  $\left[ \frac{TQ_{malade}}{TQ_{témoin}} \right]^{ISI}$  ; ISI (index de sensibilité du réactif)
- ✓ Première mesure de l'INR effectuée le **lendemain de la 2ème ou 3ème prise** après l'instauration du traitement.
- ✓ Arrêt de l'héparine : **2 INR à 24h d'intervalle sont dans la zone thérapeutique.**
- ✓ **Cible INR 2-3** pour le traitement d'une **embolie pulmonaire**

# Cas clinique n° 1

## Et après le relai héparine-AVK?

- ✓ Contrôle hebdomadaire de l'INR le 1er mois du traitement, puis contrôle mensuel au minimum quand l'INR cible est atteint et stabilisé.
- ✓ Contrôles supplémentaires si modification de posologie, introduction ou arrêt d'un médicament associé, maladies intercurrentes (déshydratation, troubles digestifs, infection...) ou modification significative de l'alimentation.
- ✓ Carnet de suivi des AVK +++ et éducation thérapeutique

**Il n'y a pas de dose fixe d'AVK, chaque patient a sa propre dose**

**Comment la déterminer? Mesure de l'INR**

# Cas clinique n° 1

**7- A J3, l'INR est à 2,1, et à J5 à 2,4 (Coumadine® 4mg/jour, Calciparine 35 000 UI 24h), que préconisez-vous pour la poursuite du traitement?**

# Cas clinique n° 1

**7- A J3, l'INR est à 2,1, et à J5 à 2,4 (Coumadine® 4mg/jour, Calciparine 35 000 UI 24h), que préconisez-vous pour la poursuite du traitement?**

- ✓ 2 INR dans la zone thérapeutique (2 à 3) à 24h d'intervalle → arrêt de l'héparine
- ✓ Continuer l'AVK à la même dose
- ✓ Espacer les contrôles d'INR (1/semaine le 1<sup>er</sup> mois puis 1/mois au minimum)

# Cas clinique n° 1

**8- Un mois plus tard, alors que la semaine précédente le traitement était équilibré avec 4mg de Coumadine® par jour (INR=2,5), un INR de 5,5 est retrouvé par le biologiste. L'interrogatoire révèle qu'un traitement par amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin®) a été instauré récemment. Qu'en pensez-vous?**

# Cas clinique n° 1

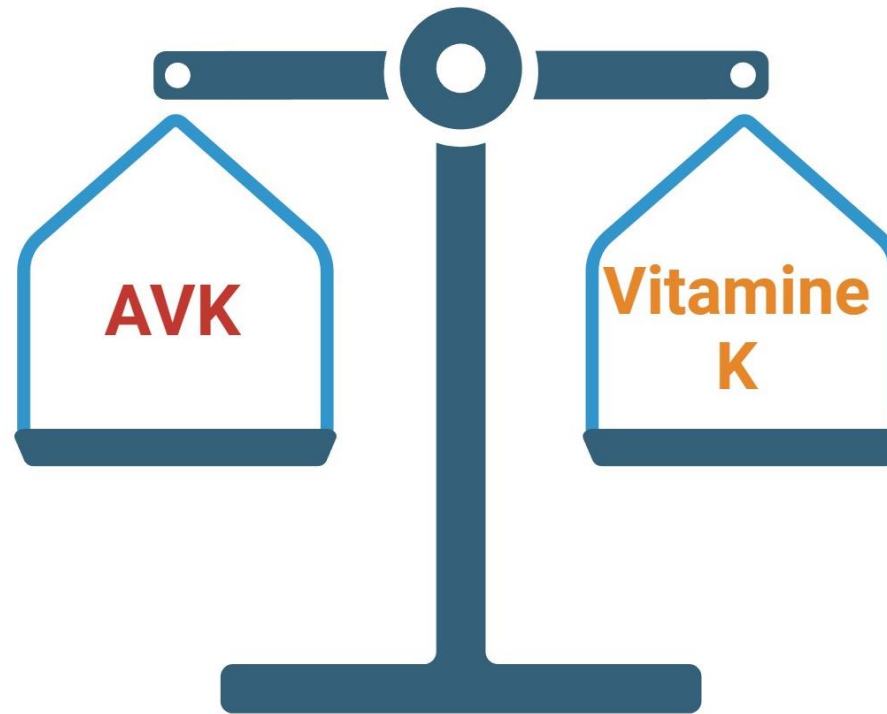
8- Un mois plus tard, alors que la semaine précédente le traitement était équilibré avec 4mg de Coumadine® par jour (INR=2,5), un INR de 5,5 est retrouvé par le biologiste. L'interrogatoire révèle qu'un traitement par amoxicilline + aide clavulanique (Augmentin®) a été instauré récemment. Qu'en pensez-vous?

- ✓ INR = 5,5 → surdosage
- ✓ Interférence médicamenteuse AVK / antibiotique
- ✓ Destruction de la flore intestinale (source de vitamine K) → accentue l'anticoagulation



# Cas clinique n° 1

**Très grandes variabilités inter et intra individuelles  
+ marge thérapeutique étroite = danger**



Microbiote  
2/3 apports  
vitamine K

Polymorphisme  
génétique  
VKOR

Age

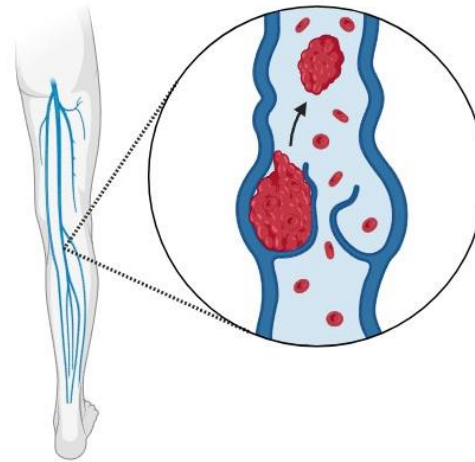
Interactions  
Médicamenteuses

Absorption  
vitamine K  
liposoluble

Polymorphisme  
génétique  
CYP 450 2C9

Alimentation  
1/3 apport  
Vitamine K

# Cas clinique n° 1



# Cas clinique n° 1

## Conduite à tenir en cas de surdosage **asymptomatique** :

Hospitalisation si facteur de risque hémorragique (âge, ATCD, comorbidités) sinon ambulatoire

INR Mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"><li>pas de saut de prise</li><li>pas d'apport de vitamine K</li></ul>	
4 $\leq$ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"><li>saut d'une prise</li><li>pas d'apport de vitamine K</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>pas de saut de prise</li><li>pas d'apport de vitamine K</li></ul>
6 $\leq$ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"><li>arrêt du traitement par AVK</li><li>1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A<sup>2</sup>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>saut d'une prise</li><li>un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li></ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"><li>arrêt du traitement par AVK</li><li>5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li></ul>

Contrôle d'INR le lendemain

# Cas clinique n° 1

## Interactions médicamenteuses

### Communes à tous les anticoagulants oraux :

- ✓ Aspirine
- ✓ AINS
- ✓ Corticoïdes
- ✓ Inhibiteurs sélectifs de la recapture à la sérotonine

### Interactions propres aux AVK : (non exhaustif)

- ✓ Millepertuis
- ✓ Phénylbutazone
- ✓ Antifongiques (**miconazole**, itraconazole, fluconazole, voriconazole, econazole)
- ✓ ATB : céphalosporines, fluoroquinolones, macrolides, rifampicine, griséofulvine
- ✓ Antiparasitaire : proguanil
- ✓ Antiarythmique : amiodarone
- ✓ Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne
- ✓ ...

**Alimentation : ne rien interdire, manger varié !**

## Cas clinique n° 2

Mlle W, 20 ans, 50 kg, est admise aux urgences à l'hôpital pour une jambe rouge et douloureuse. Un échodoppler confirme l'existence d'une thrombose veineuse profonde. A l'interrogatoire, elle dit prendre un contraceptif oestro-progestatif depuis 2 mois.



# Cas clinique n° 2

**1- Quel bilan pré-thérapeutique faut-il réaliser?**

---

# Cas clinique n° 2

## 1- Quel bilan pré-thérapeutique faut-il réaliser?

✓ Bilan pré-thérapeutique :

NFS, TP, TCA, Fibrinogène, Clairance de la créatinine

✓ Interrogatoire : recherche d'un facteur déclenchant, antécédent familiaux et personnels de thrombose

→ Pilule oestro-progestative instaurée depuis peu, facteur déclenchant de la phlébite

# Cas clinique n° 2

Pour information : si antécédents personnels et familiaux de thrombose chez sujet jeune <50 ans

Facteurs biologiques de risque (thrombophilie) (à distance de la thrombose, et des traitements anticoagulants pour les dosages plasmatiques)

- Déficit en antithrombine
- Déficit en protéine C
- Déficit en protéine S
- Mutations prédisposantes à un risque de thrombose (FV Leiden, G20210A du gène du facteur II)
- Anticorps anti-phospholipides : anticoagulant circulant lupique (ACC), anti-cardiolipine, anti- $\beta$ 2-glycoprotéine

# Cas clinique n° 2

**2- Un traitement par HBPM à dose curative est débuté.**

**Citer les HBPM que vous connaissez et leur mode d'administration. Indiquer leur mécanisme d'action et caractéristiques pharmacocinétiques.**

# Cas clinique n° 2

2- Un traitement par HBPM à dose curative est débuté.

Citer les HBPM que vous connaissez et leur mode d'administration. Indiquer leur mécanisme d'action et caractéristiques pharmacocinétiques.

**En 2 injections SC par jour :**

- Enoxaparine (Lovenox®)
- Dalteparine (Fragmine ®)

**En 1 injection SC par jour :**

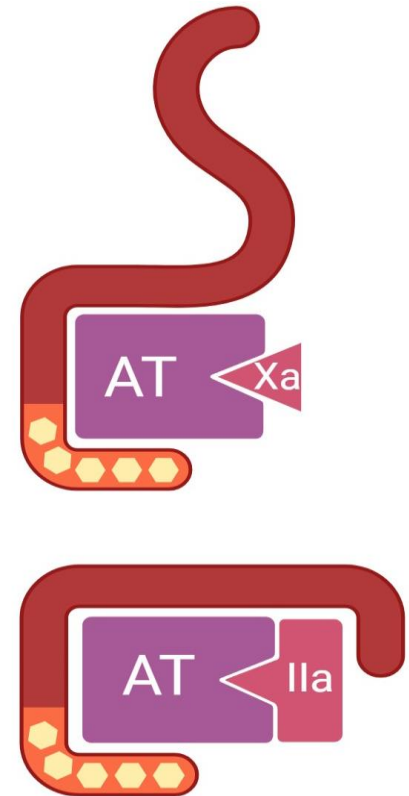
- Nadroparine (Fraxiparine®)
- Tinzaparine (Innohep®)
- Fondaparinux (Arixtra®)

Mécanisme d'action :

Potentialise l'action anticoagulante de l'antithrombine vis à vis des facteurs IIa et Xa.

L'action anti-IIa et/ou anti-Xa dépend de la longueur des chaînes mucopolysaccharidiques

Rapport anti-Xa/anti-IIa dépend des HBPM.



# Cas clinique n° 2

## Pharmacocinétique:

	HBPM	HNF
<b>Mode d'administration</b>	SC	IV (héparine sodique) SC (calciparine)
<b>Biodisponibilité</b>	>90%	Faible
<b>Demi-vie</b>	3-5h	30-90 min
<b>Prédictibilité de l'effet</b>	Bonne	Mauvaise
<b>Elimination</b>	Rénale (contre-indiquée chez l'IR < 30mL/min)	Système réticulo-endothélial

*Depuis 2017 l'enoxaparine (Lovenox®) peut être utilisé avec ajustement de la posologie chez les patients ayant une clairance : 15-30 mL/min, non recommandé si Clairance <15mL/min.*

# Cas clinique n° 2

**3- Quelles sont les modalités de la surveillance biologique du traitement héparinique chez cette patiente?**

# Cas clinique n° 2

## 3- Quelles sont les modalités de la surveillance biologique du traitement héparinique chez cette patiente?

Traitement curatif par HBPM en médecine :

**Patient à faible risque de thrombopénie induite à l'héparine** : pas de suivi de la numération plaquettaire.

Pas de surveillance de l'activité anti-Xa si clairance de la créatinine normale.

# Cas clinique n° 2

**4- Citez des situations pour lesquelles un suivi de l'activité anti-Xa est nécessaire**

---

# Cas clinique n° 2

## 4- Citez des situations pour lesquelles un suivi de l'activité anti-Xa est nécessaire-

### On cherche un surdosage!

- Insuffisance rénale
- Poids extrêmes (<40kg, obésité morbide)
- Patient âgé (>75 ans)
- Apparition d'une hémorragie sous traitement

**But : éliminer un surdosage, activité anti-Xa >2UI/mL et en faveur d'un surdosage**

**L'activité anti-Xa doit être mesurée 4 heures après l'injection**

*Pour information :*

*Autre indication éventuelle : on cherche à savoir s'il reste de l'héparine en circulation*

- *Geste invasif imminent*
- *Récidive de thrombose sous traitement*

*L'activité anti-Xa peut être mesurée à tout moment dans cette indication*

# Cas clinique n° 2

## Héparines et surveillance biologique

Anticoagulant	HNF Dose curative	HBPM Dose curative
Objectif		
Patients concernés		
Modalités		
Interprétation		
Surveillance plaquettaire		

# Cas clinique n° 2

Anticoagulant	HNF Dose curative	HBPM Dose curative
<b>Objectif</b>	Recherche de la posologie efficace	Exclure un surdosage
<b>Patients concernés</b>	Tous!	Insuffisants rénaux Patients > 75 ans Poids extrêmes
<b>Modalités</b>	IV : indifférent si >4h après début ou changement de posologie	4 heures après l'injection
	SC : à mi-chemin entre deux injections	
<b>Interprétation</b>	<b>Zone thérapeutique</b> Anti-Xa : 0,3 – 0,7 UI/mL Ratio TCA M/T : 2-3	<b>Surdosage</b> si activité anti-Xa >2UI/mL
<b>Surveillance plaquettaire</b>	Tous! 2X/sem 1 <sup>er</sup> mois 1X/sem ensuite	<b>Si</b> contexte chirurgical ou post traumatique 2X/sem 1 <sup>er</sup> mois 1X/sem ensuite

# Cas clinique n° 2

**5- Le TCA peut-il être utilisé pour suivre un traitement par HBPM?**

# Cas clinique n° 2

5- Le TCA peut-il être utiliser pour suivre un traitement par HBPM?

**NON**

- 1) Sauf cas particulier : **pas de surveillance du traitement par HBPM**
- 2) Le TCA n'est PAS ou très peu allongé en cas de traitement par HBPM  
→ Pas du tout adapté pour un traitement par HBPM

# Cas clinique n° 2

**6- Quelles sont les modalités du relais par HBPM-AVK?**

# Cas clinique n° 2

## 6- Quelles sont les modalités du relais par HBPM-AVK?

Mêmes modalités que pour le relai HNF-AVK

Traitement héparinique = traitement d'urgence

Relais AVK dès le 1er jour de traitement

- ✓ Dose initiale
- ✓ Puis adaptation posologique strictement individuelle en fonction de l'INR mesuré à le lendemain de la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> prise (algorithmes posologiques)
- ✓ Arrêt de l'héparine : 2 INR dans la zone thérapeutique (2 à 3) à 24h d'intervalle

# Cas clinique n° 2

Arrêt du traitement héparinique  
quand 2 INR dans la zone  
thérapeutique à 24h d'intervalle

Héparine curative IV ou SC

AVK

J0 J1 J3 J4 J5 J6 J7 J8 J9 J10

Contrôles d'INR  
Utilisation d'algorithmes  
posologiques (par spécialité)

# Cas clinique n° 2

## Zone thérapeutique (dépend de l'indication)

Indications	INR
<ul style="list-style-type: none"><li>- Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque) – qq semaines</li><li>- Traitement des TVP et EP – 3-6 mois ou plus</li><li>- Prévention des embolies systémiques en cas de:<ul style="list-style-type: none"><li>• Prothèse valvulaire tissulaire (au long cours)</li><li>• Fibrillation auriculaire (au long cours)</li><li>• Cardiopathie valvulaire (au long cours)</li></ul></li></ul>	2-3
Prothèse valvulaire mécanique (au long cours) Embolies systémiques récidivantes (au long cours)	3-4

# Cas clinique n° 3

M. V, 76 ans, ancien fumeur, diabétique, est traité notamment par Kardegic® (acétylsalicylate de lysine) et Previscan® (fluindione) pour une fibrillation auriculaire depuis plusieurs années. Son capital veineux s'étant considérablement dégradé ces derniers mois, son cardiologue décide de lui prescrire du rivaroxaban (Xarelto®).

**1- Quel est le mécanisme d'action du rivaroxaban ainsi que son mode d'élimination ?**

# Cas clinique n° 3

M. V, 76 ans, ancien fumeur, diabétique, est traité notamment par Previscan® (fluindione) pour une fibrillation auriculaire depuis plusieurs années. Son capital veineux s'étant considérablement dégradé ces derniers mois, son cardiologue décide de lui prescrire du rivaroxaban (Xarelto®).

## 1- Quel est le mécanisme d'action du rivaroxaban?

Anticoagulant anti-Xa, inhibe de façon **sélective, directe, et réversible** le facteur **Xa** libre ou lié au caillot

# Cas clinique n° 3

**2- Quel est le délai d'action du rivaroxaban? Est-il nécessaire de faire un relais comme pour les AVK?**

---

# Cas clinique n° 3

**2- Quel est le délai d'action du rivaroxaban? Est-il nécessaire de faire un relai comme pour les AVK?**

**Délai d'action rapide (2-3h) → pas de relai nécessaire**

	Héparine	AVK	AOD
Délai d'action			

# Cas clinique n° 3

**2- Quel est le délai d'action du rivaroxaban? Est-il nécessaire de faire un relai comme pour les AVK?**

**Délai d'action rapide (2-3h) → pas de relai nécessaire**

	Héparine	AVK	AOD
Délai d'action	Immédiat	Différé 1 semaine	Rapide 2-3h

# Cas clinique n° 3

**3 – Quelles sont les principales propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban (absorption, demi-vie d'élimination, métabolisation, voie(s) d'élimination)?**

# Cas clinique n° 3

**3 – Quelles sont les principales propriétés pharmacocinétiques du rivaroxaban (absorption, demi-vie d'élimination, métabolisation, voie(s) d'élimination)?**

**Absorption** : 80%, meilleure si prise au cours des repas

**Demi-vie d'élimination** : 12 heures

**Métabolisation** : CYP450 3A4

**Voies d'élimination** : biliaire (1/3, métabolite inactif) et **rénale** (1/3 sous forme d'un métabolite actif, 1/3 sous forme d'un métabolite inactif)

# Cas clinique n° 3

**4- A votre avis, pourquoi le médecin a préféré modifier le traitement de M.V. pour du rivaroxaban?**

# Cas clinique n° 3

**4- A votre avis, pourquoi le médecin a préféré modifier le traitement de M.V. pour du rivaroxaban?**

**Capital veineux fragile** du patient : surveillance biologique rapproché difficile

Contrairement aux AVK, **les AOD ne nécessitent pas de suivi biologique** : épargne du capital veineux du patient

# Cas clinique n° 3

**5- M. V se plaint au bout de trois mois de traitement d'épistaxis nocturnes abondants. Son médecin traitant prescrit les examens biologiques suivants. Commentez-les.**

GR=4,3 T/L

Hb=85 g/L

Hte=30,9%

VGM=72 fL

CCMH=27,5 %

Plq=215 G/L

Rétic=40 G/L

Ferritine=15 µg/L

CRP < 5 mg/L

Créatinine=200 µmol/L

Urée=20 mmol/L

# Cas clinique n° 3

**5- M. V se plaint au bout de trois mois d'épistaxis nocturnes abondants. Son médecin traitant prescrit les examens biologiques suivants. Commentez-les.**

GR=4,3 T/L [N 4,5-5,7 T/L]

**Hb=85 g/L [N 130-170 g/L]**

Hte=30,9% [N 42-54 %]

**VGM=72 fL [N 80-100 fL]**

**CCMH=27,5 % [N 32-35 %]**

Plq=215 G/L [N 150-450 G/L]

Rétic=40 G/L [N 20-80 G/L]

**Ferritine=15 µg/L [N 20-250 µg/L]**

CRP < 5 mg/L [N < 5 mg/L]

**Créatinine=200 µmol/L [N 60-115 µmol/L]**

**Urée=20 mmol/L [N 2,7-7,5 mmol/L]**

- **Anémie microcytaire hypochrome arégénérative par carence martiale (épistaxis répétés)**
- **Insuffisance rénale**

# Cas clinique n° 3

**5- M. V se plaint depuis maintenant 3 semaines d'épistaxis nocturnes abondants. Son médecin traitant prescrit les examens biologiques suivants. Commentez-les.**

GR=4,3 T/L [N 4,5-5,7 T/L]

Hb=85 g/L [N 130-170 g/L]

Hte=30,9% [N 42-54 %]

VGM=72 fL [N 80-100 fL]

CCMH=27,5 % [N 32-35 %]

Plq=215 G/L [N 150-450 G/L]

Rétic=40 G/L [N 20-80 G/L]

Ferritine=15 µg/L [N 20-250 µg/L]

CRP < 5 mg/L [N < 5 mg/L]

Créatinine=200 µmol/L [N 60-115 µmol/L]

Urée=20 mmol/L [N 2,7-7,5 mmol/L]

- **Anémie microcytaire hypochrome arégénérative par carence martiale (épistaxis répétés)**

- **Insuffisance rénale**

**6- Quelle hypothèse émettez-vous quant à l'étiologie de l'hémorragie?**

# Cas clinique n° 3

**5- M. V se plaint depuis maintenant 3 semaines d'épistaxis nocturnes abondants. Son médecin traitant prescrit les examens biologiques suivants. Commentez-les.**

GR=4,3 T/L [N 4,5-5,7 T/L]

Hb=85 g/L [N 130-170 g/L]

Hte=30,9% [N 42-54 %]

VGM=72 fL [N 80-100 fL]

CCMH=27,5 % [N 32-35 %]

Plq=215 G/L [N 150-450 G/L]

Rétic=40 G/L [N 20-80 G/L]

Ferritine=15 µg/L [N 20-250 µg/L]

CRP < 5 mg/L [N < 5 mg/L]

Créatinine=200 µmol/L [N 60-115 µmol/L]

Urée=20 mmol/L [N 2,7-7,5 mmol/L]

- **Anémie microcytaire hypochrome arégénérative par carence martiale (épistaxis répétés)**

- **Insuffisance rénale**

**6- Quelle hypothèse émettez-vous quant à l'étiologie de l'hémorragie?**

Insuffisance rénale entraîne une accumulation du métabolite actif du rivaroxaban

→ **surdosage**

# Cas clinique n° 3

**7- Est-ce qu'il est possible de mesurer la concentration circulante du rivaroxaban au laboratoire? Est-ce que ce test doit être réalisé dans le cadre du suivi du traitement?**

---

# Cas clinique n° 3

**7- Est-ce qu'il est possible de mesurer la concentration circulante du rivaroxaban au laboratoire? Est-ce que ce test doit être réalisé dans le cadre du suivi du traitement?**

✓ **Dosage spécifique du rivaroxaban** (certains laboratoires) :

*Pour information: Surdosage si  $> 400 \text{ ng/mL}$  → risque hémorragique majeur*

Pas de nécessité de suivi biologique car large marge thérapeutique

# Cas clinique n° 3

**8- Existe-il sur le marché un antidote du rivaroxaban? Citez les moyens thérapeutiques qui peuvent être utilisés en cas de surdosage?**

# Cas clinique n° 3

**6- Existe-il sur le marché un antidote du rivaroxaban? Citez les moyens thérapeutiques qui peuvent être utilisés en cas de surdosage?**

✓ AOD anti-Xa: Andexanet alpha (non disponible en France en 2024)

✓ Rivaroxaban non dialysable (≠ dabigatran)

En cas de chirurgie urgente ou d'hémorragie

✓ **Concentrés de complexe prothrombique (CCP) = PPSB**

= Médicament dérivé du sang, obtenu à partir du plasma contenant des facteurs vitamine K dépendants : FII, FVII, FIX, FX, protéine C et protéine S

✓ **FEIBA : « Factor Eight Inhibitor By passing Agent » = concentré de complexe prothrombique activé**

= Médicament dérivé du sang, obtenu à partir du plasma, mélange de facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants sous forme activée (majoritairement FVIIa) ou non activée.

# Résumé AOD

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto ®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Cible	Ila (direct, réversible)	Xa (direct, réversible)		
Indications	Prévention de la thrombose en cas de fibrillation auriculaire Prévention de la thrombose en chirurgie orthopédique (sauf Edoxaban) Traitement de la thrombose veineuse			
Contre indications absolues	IH sévère IR sévère	Insuffisance hépatique (IH) sévère <i>Insuffisance rénale (IR) sévère (déconseillée)</i>		
Biodisponibilité	6% (prodrogue)	80%	60%	60%
½ vie	16h	12h		
Fixation protéique	Faible	Forte		
Élimination	Rénale (80%)	Rénale (66% dont 33% actif) Biliaire/intest(33%)	Rénale (30%) Biliaire/intest(70%)	Rénale (30%) Biliaire/intest (70%)
Surveillance biologique	Non			
TIH	Non			
Dialysable	Oui	Non		
Antidote	Idarucizumab (Praxbind®)	Andexanet alpha		

## Cas clinique n° 4

Un patient de 60 ans, hypertendu, est traité au long cours par warfarine pour une fibrillation atriale. Suite à une infection broncho-pulmonaire, le patient est traité par clarithromycine 2 g/j et un antitussif. Après 7 jours de traitement, il présente une stomatite mycosique l'amenant à prendre du miconazole (Daktarin® 2 % gel buccal). Deux jours plus tard, le patient est hospitalisé en urgence : il présente une hémorragie cérébrale. L'INR est à 12 (vérifié à 13). L'examen clinique ne retrouve pas d'autre localisation hémorragique.

# Cas clinique n° 4

**1- A quelles classes thérapeutiques appartiennent les médicaments prescrits au patient ?**

---

# Cas clinique n° 4

**1- A quelles classes thérapeutiques appartiennent les médicaments prescrits au patient ?**

- Warfarine : anticoagulant, anti-vitamine K coumarinique
- Clarithromycine : ATB, macrolide
- Miconazole : antifongique azolé

# Cas clinique n° 4

**2- Quelle doit être la prise en charge thérapeutique de ce patient à son admission au service d'urgence ? Expliquer succinctement les mécanismes d'action du (des) médicament(s) utilisé(s) pour cette prise en charge. Quels sont les aspects réglementaires liés à l'utilisation du (des) médicament(s) prescrit(s) ?**

# Cas clinique n° 4

**2- Quelle doit être la prise en charge thérapeutique de ce patient à son admission au service d'urgence ? Expliquer succinctement les mécanismes d'action du (des) médicament(s) utilisé(s) pour cette prise en charge. Quels sont les aspects réglementaires liés à l'utilisation du (des) médicament(s) prescrit(s) ?**

✓ INR=12/13 = Surdosage AVK !

✓ Selon les recommandations HAS, quand INR>10 :

- Arrêt du traitement

- **Administration de vitamine K (antidote) per os ou IV** – *restaure la synthèse des facteurs vit K dépendant gamma-carboxylés, effet en qq heures*

Et en cas d'**hémorragie grave**, le cas ici car **hémorragie cérébrale** :

- **Administration de CCP en IV**

*Pour information : posologie adaptée à l'INR + 10mg vit K + contrôle de l'INR à 30 min (objectif : INR<1,5)*

*Si INR >1,5 nouvelle administration de CCP*

CCP : *apporte les facteurs vitamine K dépendant déficitaires, effet immédiat*

✓ CCP= Médicament dérivé du sang donc soumis à traçabilité

# Cas clinique n° 4

**3- Quelle est l'origine probable du surdosage en AVK chez ce patient ?**

---

# Cas clinique n° 4

## 3- Quelle est l'origine probable du surdosage en AVK chez ce patient ?

2 molécules interférentes :

- Clarithromycine
  - Miconazole
- }] Inhibiteurs puissants de cytochromes  
→ Potentialisation du risque hémorragique de la warfarine en augmentant la concentration circulante

# Cas clinique n° 4

**4- Citer 3 éléments que doit connaître un patient pour gérer son traitement par warfarine.**

---

# Cas clinique n° 4

**4- Citer 3 éléments que doit connaître un patient pour gérer son traitement par warfarine.**

- Signes de surdosage
- Conduite à tenir en cas d'oubli de prise
- Risques liés à l'automédication et à l'alimentation
- Indication de son ttt et INR cible
- Modalités d'adaptation du ttt selon l'INR
- Signaler son ttt à tout professionnel de santé
- Principes d'utilisation du carnet de surveillance

# Cas clinique n° 5

Un patient âgé de 37 ans, 75 kg, est hospitalisé en réanimation à la suite d'un polytraumatisme. Il développe une thrombose veineuse profonde du membre inférieur pour laquelle il est traité par HNF à la seringue, afin de pouvoir arrêter le traitement rapidement en cas de nécessité de reprise chirurgicale. Son hémogramme à l'entrée est montre un nombre de plaquettes à 160 G/L.

## **Questions :**

- 1- Quelle surveillance biologique est préconisée chez ce patient? Détaillez les modalités
  - 2- Au 8<sup>ème</sup> jour de traitement, il présente une thrombopénie à 75 G/L. Qu'en pensez-vous?  
Que conseillez-vous?
  - 3- Quel(s) examen(s) peuvent vous conforter dans le diagnostic?
  - 4- Décrire le mécanisme des TIH.
  - 5- Quel traitement préconisez-vous?
-

# Cas clinique n° 5

**1- Quelle surveillance biologique est préconisée chez ce patient? Détaillez les modalités.**

---

# Cas clinique n° 5

**1- Quelle surveillance biologique est préconisée chez ce patient? Détaillez les modalités.**

- ✓ Traitement par HNF curatif, à la seringue électrique
- ✓ Suivi du nombre de plaquettes 2 fois par semaine pendant le 1<sup>er</sup> mois puis 1 fois/sem
- ✓ Il faut une numération plaquettaire avant tout traitement!
- ✓ Suivi quotidien de l'activité anti-Xa ou du TCA

# Cas clinique n° 5

**2- Au 8ème jour de traitement, il présente une thrombopénie à 75 G/L. Qu'en pensez-vous? Que conseillez-vous?**

---

# Cas clinique n° 5

**2- Au 8ème jour de traitement, il présente une thrombopénie à 75 G/L. Qu'en pensez-vous? Que conseillez-vous?**

- ✓ Chute de plaquettes de 160 G/L à 75 G/L (**soit 53%**) au 8ème jour  
Chronologie cohérente avec une **TIH de type II**
- ✓ Evaluation clinico-biologique +++ : **score de probabilité des « 4T »**
- ✓ **Déclaration à la pharmacovigilance**
- ✓ **Arrêt HNF si forte probabilité** → switch d'anticoagulant

# Score d'imputabilité clinico-biologique "4T"

Paramètres	score		
	2	1	0
<b>Thrombopénie</b>	- Diminution >50% de la numération plaquettaire ET plaquettes nadir $\geq 20$ G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents	- 30-50% diminution ou nadir 10-20 G/L ou diminution >50% avec chirurgie dans les 3 jours précédents	- <30% de diminution - ou nadir <10 G/L
<b>Délai de survenue de la thrombopénie (Timing)</b>	- J5-J10 - ou dans un délai de 24h et exposition dans les 30j précédents	- >J10 - ou dans un délai de 24h et exposition dans les 30-100j précédents	- <J4 sans héparinothérapie les 100 derniers jours
<b>Thrombose et autres complications</b>	Nouvelle thrombose sous traitement ou nécrose cutanée ou réaction systémique à l'injection ou hémorragie des surrénales	Extension d'une thrombose préexistante ou suspicion de thrombose non confirmée ou érythème cutanée après injection	aucune
<b>Autres causes de thrombopénie</b>	aucune	possible	certaine

# Cas clinique n° 5

**3- Quel(s) examen(s) peuvent vous conforter dans le diagnostic?**

---

# Cas clinique n° 5

3- Quel(s) examen(s) peuvent vous conforter dans le diagnostic?

**Pas en urgence !**

✓ Recherche **d'anticorps anti-PF4-héparine**, bonne VPN

On utilise une technique ELISA pour mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés contre le PF4 modifié par l'héparine dans le plasma/serum du patient

✓ **Tests fonctionnels en présence d'héparine** : indispensables pour confirmer le diagnostic

Mettent en évidence **une activation des plaquettes d'un sujet témoin** en présence du **plasma/serum du patient et d'héparine** : confirment ou non la pathogénicité des anticorps détectés par l'ELISA

*Pour information les tests fonctionnels les plus utilisés sont :*

- *agrégométrie*

- *test de libération de la sérotonine radiomarquée au  $^{14}\text{C}$*

**Si le diagnostic est confirmé : contre-indication à l'héparine à VIE**

# Cas clinique n° 5

**4- Décrire le mécanisme de la TIH de type II.**

# Cas clinique n° 5

## 4- Décrire le mécanisme de la TIH de type II.

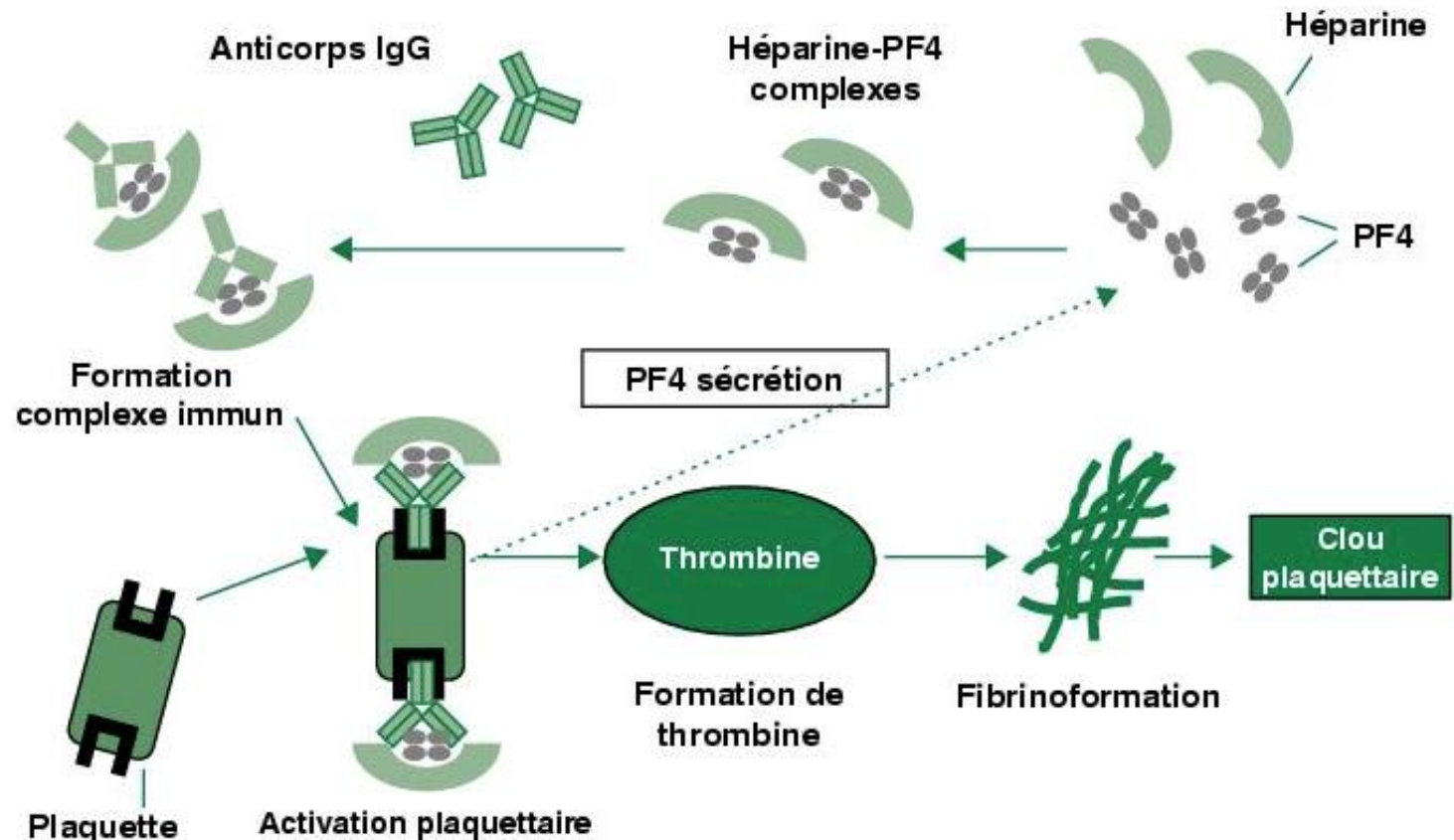
### Mécanisme immunologique

Processus immunoallergique lié à production d'anticorps (IgG) dirigés contre les complexes PF4-héparine.

✓ *Conséquences cliniques:*

Thromboses artérielles ou veineuses

# Physiopathologie TTH 2 immunologique



# Cas clinique n° 5

**5- Quel traitement préconisez-vous?**

---

# Cas clinique n° 5

## 5- Quel traitement préconisez-vous?

Arrêt du traitement héparinique

Switcher **sans attendre les résultats des dosages** avec :

- ✓ danaparoïde sodique (Orgaran®) – risque de réaction croisée dans ≈10% des cas
- ✓ argatroban (Arganova®) si insuffisant rénal, CI si IHC

Suivre la remontée des plaquettes

# Cas clinique n° 6

Un homme de 35 ans est traité par antibiothérapie depuis une semaine pour une infection pulmonaire sans amélioration clinique alors que le traitement est bien suivi. Son médecin traitant lui prescrit un bilan biologique qui montre :

GB= 1,3 G/L

PNN=0,1 G/L

Ly=1 G/L

Mo=0,2 G/L

GR=4,3 T/L

Hb=140 g/L

Pq=358 G/L

# Cas clinique n° 6

## 1- Commentez la NFS :

**GB= 1,3 G/L** (N 4-10 G/L)      **Leucopénie**

**PNN=0,1 G/L** (N 2-7,5 G/L)      **neutropénie**

Ly=1 G/L (N 1-4 G/L)

Mo=0,2 G/L (N 0,2-1 G/L)

GR=4,3 T/L (N 4,5-5,7 T/L)

Hb=140 g/L (N 130-170 g/L)

Pq=358 G/L (N 150-450 G/L)

**Au total : leucopénie avec neutropénie sévère**

**Agranulocytose car < 0,5 G/L**

# Cas clinique n° 6

**2- Que risque le patient? Que fait son médecin traitant à la vue de ces résultats?**

# Cas clinique n° 6

**2- Que risque le patient? Que fait son médecin traitant à la vue de ces résultats?**

**Neutropénie sévère : Agranulocytose = Urgence thérapeutique !**

Infection grave pulmonaire : risque de choc septique

**Hospitalisation immédiate** avec isolement en chambre stérile

**Antibiothérapie probabiliste** à large spectre après réalisation de prélèvements bactériologiques

# Cas clinique n° 6

**2- Que risque le patient? Que fait son médecin traitant à la vue de ces résultats?**

**Neutropénie sévère : Agranulocytose = Urgence thérapeutique !**

Infection grave pulmonaire : risque de choc septique

**Hospitalisation immédiate** avec isolement en chambre stérile

**Antibiothérapie probabiliste** à large spectre après réalisation de prélèvements bactériologiques

**3- L'interrogatoire du patient révèle qu'il a été mis sous carbamazépine (Tegretol®) depuis 15 jours pour des crises d'épilepsie. Qu'envisagez-vous?**

# Cas clinique n° 6

**2- Que risque le patient? Que fait son médecin traitant à la vue de ces résultats?**

**Neutropénie sévère : Agranulocytose = Urgence thérapeutique !**

Infection grave pulmonaire : risque de choc septique

**Hospitalisation immédiate** avec isolement en chambre stérile

**Antibiothérapie probabiliste** à large spectre après réalisation de prélèvements bactériologiques

**3- L'interrogatoire du patient révèle qu'il a été mis sous carbamazépine (Tegretol®) depuis 15 jours pour des crises d'épilepsie. Qu'envisagez-vous?**

**Agranulocytose médicamenteuse**

Survenue d'une infection et neutropénie 15j après introduction de la carbamazépine (connue pour donner des neutropénies)

# Cas clinique n° 6

**4- Quel examen complémentaire doit être réalisé pour confirmer le diagnostic?**

---

# Cas clinique n° 6

## 4- Quel examen complémentaire doit être réalisé pour confirmer le diagnostic?

Myélogramme

- ✓ Vérifier l'absence de cellules pathologiques - écarter une hémopathie maligne
- ✓ Hypoplasie de la lignée granuleuse avec un **blocage de maturation**
- ✓ Autres lignées normalement représentées

# Cas clinique n° 6

## 4- Quel examen complémentaire doit être réalisé pour confirmer le diagnostic?

Myélogramme

- ✓ Vérifier l'absence de cellules pathologiques - écarter une hémopathie maligne
- ✓ Hypoplasie de la lignée granuleuse avec un **blocage de maturation**
- ✓ Autres lignées normalement représentées

## 5- Quelle mesure thérapeutique faut-il prendre rapidement? A partir de quand pourra-t-on s'attendre à une remontée des polynucléaires ?

# Cas clinique n° 6

## 4- Quel examen complémentaire doit être réalisé pour confirmer le diagnostic?

Myélogramme

- ✓ Vérifier l'absence de cellules pathologiques - écarter une hémopathie maligne
- ✓ Hypoplasie de la lignée granuleuse avec un **blocage de maturation**
- ✓ Autres lignées normalement représentées

## 5- Quelle mesure thérapeutique faut-il prendre rapidement? A partir de quand pourra-t-on s'attendre à une remontée des polynucléaires ?

**Arrêt de la substance en cause** : carbamazépine et **déclaration à la pharmacovigilance**

Remontée des PNN en 5-8j si blocage de maturation (durée granulopoïèse à partir des précurseurs immatures) : preuve diagnostique rétrospective

# Cas clinique n° 6

**6- Quel stratégie thérapeutique peut être envisagée si la récupération des polynucléaires est trop lente?**

# Cas clinique n° 6

**6- Quel stratégie thérapeutique peut être envisagée si la récupération des polynucléaires est trop lente?**

Utilisation de G-CSF recombinant : filgrastim (Neupogen®, Neulasta®, Zarzio®)

- ✓ Accélère la récupération hématologique
- ✓ Réponse rapide et résolution immédiate des signes infectieux

**Pas systématique, réservé aux patients à haut risque !**

# Médicaments susceptibles d'entraîner une agranulocytose

## Antithyroïdiens

- Carbimazole
- Méthythiouracile
- Propylthiouracile

## Psychotropes

- Phénotiazines : chlorpromazine, lévomépromazine, thioridazine
- Anticonvulsivants : phénytoïne, carbamazépine
- Tricycliques : clomipramine, imipramine
- Anxiolytiques : diazépam, méprobamate
- Levodopa

## Antibiotiques

- Pénicilline
- Sulfamides : sulfaméthoxazole
- Céphalosporines
- Chloramphénicol
- Antituberculeux : rifampicine, isoniazide

## Anti-inflammatoires

- Colchicine
- AINS  
oxyphenbutazone, phénylbutazone  
indométhacine  
piroxicam  
ibuprofène, kétoprofène, diclofénac
- Sels d'or
- D-pénicilline

## Cardiovasculaires

- IEC : capropril
- Beta-bloquants : propranolol,
- Antiarythmiques : ajmaline, procainamide, quinidine, disopyramide
- AVK : pindione
- Antiagrégant : ticlopidine

## Antiulcéreux

- Anti-H2 : cimétidine, ranitidine
- oméprazole

## Antiviraux

- Zidovudine
- Ganciclovir, aciclovir

## Antimalariques

- Pyriméthamine
- Quinine

## Hypoglycémiants

- Sulfamides : chlorpropamide, glibenclamide...

## Antalgiques

- Amidopyrine, noramidopyrine
- paracétamol

## Diurétiques

- Thiazidiques : chlorothiazide
- Acétazolamide
- Spironolactone

## Antalgiques

- Amidopyrine, noramidopyrine
- paracétamol

## Autres

- Allupurinol

1- Parmi les dérivés suivants, lequel (lesquels) a (ont) une activité anti-IIa?

A- l'héparine calcique

B- la tinzaparine (Innohep®)

C- le fondaparinux (Arixtra®)

D- la dabigatran (Pradaxa®)

E- le rivaroxaban (Xarelto®)

1- Parmi les dérivés suivants, lequel (lesquels) a (ont) une activité anti-IIa?

**A- l'héparine calcique**

**B- la tinzaparine (Innohep®)**

C- le fondaparinux (Arixtra®)

**D- la dabigatran (Pradaxa®)**

E- le rivaroxaban (Xarelto®)

2- Parmi les facteurs ou inhibiteurs de la coagulation suivants, quels sont ceux qui sont vitamine K dépendants ?

- A. Le facteur VII
- B. La prothrombine
- C. La protéine S
- D. Le facteur V
- E. Le fibrinogène

2- Parmi les facteurs ou inhibiteurs de la coagulation suivants, quels sont ceux qui sont vitamine K dépendants ?

- A. Le facteur VII
- B. La prothrombine
- C. La protéine S
- D. Le facteur V
- E. Le fibrinogène

3- Chez un patient sous HNF, une TIH de type 2 doit être suspectée devant:

- A. une diminution du nombre de plaquette de 40% par rapport à la numération initiale 10j après un 1<sup>er</sup> traitement à l'héparine
- B. une diminution du nombre de plaquettes de 10% par rapport à la numération initiale 3j après un 1<sup>er</sup> traitement à l' héparine
- C. la survenue de thromboses veineuses ou artérielles
- D. la survenue d'un syndrome hémorragique
- E. l' apparition d'un œdème de Quincke et d' une éruption cutanée

3- Chez un patient sous HNF, une TIH de type 2 doit être suspectée devant:

**A. une diminution du nombre de plaquette de 40% par rapport à la numération initiale 10j après un 1<sup>er</sup> traitement à l' héparine**

B. une diminution du nombre de plaquettes de 10% par rapport à la numération initiale 3j après un 1<sup>er</sup> traitement à l' héparine

**C. la survenue de thromboses veineuses ou artérielles**

D. la survenue d' un syndrome hémorragique

E. l' apparition d' un œdème de Quincke et d' une éruption cutanée

4- Parmi les propositions suivantes concernant les anti-vitamine K, quelles sont celles qui sont exactes :

- A. Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale
- B. Leur action est immédiate
- C. L'administration de concentrés de complexe prothrombinique est utilisée en cas d'hémorragie grave
- D. Leur marge thérapeutique est étroite
- E. Ils passent la barrière placentaire

4- Parmi les propositions suivantes concernant les anti-vitamine K, quelles sont celles qui sont exactes :

- A. Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale
- B. Leur action est immédiate
- C. L'administration de concentrés de complexe prothrombinique est utilisée en cas d'hémorragie grave**
- D. Leur marge thérapeutique est étroite**
- E. Ils passent la barrière placentaire**

5- Parmi les propositions suivantes concernant la coagulation quelles sont celles qui s'appliquent à toutes les protéines vitamine K dépendantes?

- A. Elles sont synthétisées par le foie
- B. Ce sont des précurseurs des sérine-protéases
- C. Elles ont un effet pro-coagulant
- D. Elles se lient via des ions calcium à des surfaces anioniques
- E. Elles sont le produit de gènes portés par des autosomes

5- Parmi les propositions suivantes concernant la coagulation quelles sont celles qui s'appliquent à toutes les protéines vitamine K dépendantes (annales)?

- A. Elles sont synthétisées par le foie
- B. Ce sont des précurseurs des sérine-protéases. **Pas la protéine S**
- C. Elles ont un effet pro-coagulant. **Pas la protéine C ni la protéine S**
- D. Elles se lient via des ions calcium à des surfaces anioniques
- E. Elles sont le produit de gènes portés par des autosomes. **Pas le facteur IX**

6- Parmi les propositions suivantes concernant les antivitamines K, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les antivitamines K agissent par inhibition de la vitamine K oxydo-réductase
- B. Les antivitamines K sont principalement métabolisés par le cytochrome P450 2C9
- C. Les antifongiques azolés diminuent la métabolisation des antivitamine K et peuvent donc provoquer une inefficacité du traitement anticoagulant avec un risque de thrombose
- D. La rifampicine diminue la métabolisation des antivitamine K et peut donc provoquer une inefficacité du traitement anticoagulant avec un risque de saignement
- E. Les antibiotiques peuvent entrainer un déséquilibre du traitement en dégradant la flore digestive qui produit la vitamine K

6- Parmi les propositions suivantes concernant les antivitamines K, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les antivitamines K agissent par inhibition de la vitamine K oxydo-réductase
- B. Les antivitamines K sont principalement métabolisés par le cytochrome P450 2C9
- C. Les antifongiques azolés diminuent la métabolisation des antivitamine K et peuvent donc provoquer une inefficacité du traitement anticoagulant avec un risque de thrombose. **Diminuent la métabolisation donc peuvent provoquer un surdosage donc risque hémorragique**
- D. La rifampicine diminue la métabolisation des antivitamine K et peut donc provoquer une inefficacité du traitement anticoagulant avec un risque de saignement. **Augmente la métabolisation donc risque d'inefficacité et de thrombose**
- E. Les antibiotiques peuvent entraîner un déséquilibre du traitement en dégradant la flore digestive qui produit la vitamine K

7- Parmi les affirmations suivantes concernant le traitement curatif par héparines non fractionnées, lesquelles sont exactes :

- A. Le temps de Quick est allongé
- B. Le temps de céphaline avec activateur est allongé
- C. Il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite
- D. Les héparines non fractionnées sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale
- E. Une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire

7- Parmi les affirmations suivantes concernant le traitement curatif par héparines non fractionnées, lesquelles sont exactes :

- A. Le temps de Quick est allongé
- B. Le temps de céphaline avec activateur est allongé**
- C. Il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite**
- D. Les héparines non fractionnées sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale
- E. Une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire**

8- Concernant les anticoagulants oraux directs :

- A. Ces médicaments ont une large marge thérapeutique
- B. Le rivaroxaban et l'apixaban ciblent le facteur Xa, alors que le dabigatran cible de facteur IIa
- C. Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère
- D. On peut surveiller leur efficacité avec l'INR
- E. Les anticoagulants oraux directs peuvent être donnés pendant la grossesse

8- Concernant les anticoagulants oraux directs :

**A. Ces médicaments ont une large marge thérapeutique**

B.

**C. Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère**

D. On peut surveiller leur efficacité avec l'INR. **Uniquement les AVK!**

E. Les anticoagulants oraux directs peuvent être donnés pendant la grossesse.

**Non c'est contre-indiqué.**

9- Quelles sont les propositions vraies parmi les suivantes

- A. Le dabigatran est dialysable, contrairement à l'apixaban et au rivaroxaban
- B. Un traitement par HBPM nécessite obligatoirement une surveillance plaquettaire
- C. Un traitement par HBPM nécessite obligatoirement une surveillance de l'activité anti-Xa
- D. Les HNF sont associées à un risque plus élevé de TIH

9- Quelles sont les propositions vraies parmi les suivantes

**A. Le dabigatran est dialysable, contrairement à l'apixaban et au rivaroxaban**

B. Un traitement par HBPM nécessite obligatoirement une surveillance plaquettaire. **Non seulement si chirurgie ou polytraumatisme.**

C. Un traitement par HBPM nécessite obligatoirement une surveillance de l'activité anti-Xa. **Non seulement cas particuliers (poids extrêmes, insuffisance rénale..)**

**D. Les HNF sont associées à un risque plus élevé de TIH**

## 10- Le fondaparinux

- A. Est éliminé par voie rénale
- B. Est un inhibiteur direct du facteur Xa
- C. Est un inhibiteur direct du facteur IIa
- D. Le fondaparinux est associé à un risque plus élevé de TIH

## 10- Le fondaparinux

- A. Est éliminé par voie rénale
- B. Est un inhibiteur direct du facteur Xa. **Indirect via antithrombine.**
- C. Est un inhibiteur direct du facteur IIa. **Pas un inhibiteur de la thrombine.**
- D. Le fondaparinux est associé à un risque plus élevé de TIH. **Pas de TIH sous fondaparinux.**

11- Parmi les propositions suivantes, lesquelles peuvent être responsables de neutropénie/agranulocytose centrale?

- A- envahissement médullaire
- B- mécanisme toxique médicamenteux
- C- mécanisme immunoallergique médicamenteux
- D- séquestration splénique
- E- excès de margination

11- Parmi les propositions suivantes, lesquelles peuvent être responsables de neutropénie/agranulocytose centrale?

- A- envahissement médullaire (pancytopénie possible)**
- B- mécanisme toxique médicamenteux (blocage de maturation)**
- C- mécanisme immunoallergique médicamenteux
- D- séquestration splénique
- E- excès de margination