

Rappel sur les anticoagulants

Delphine Borgel

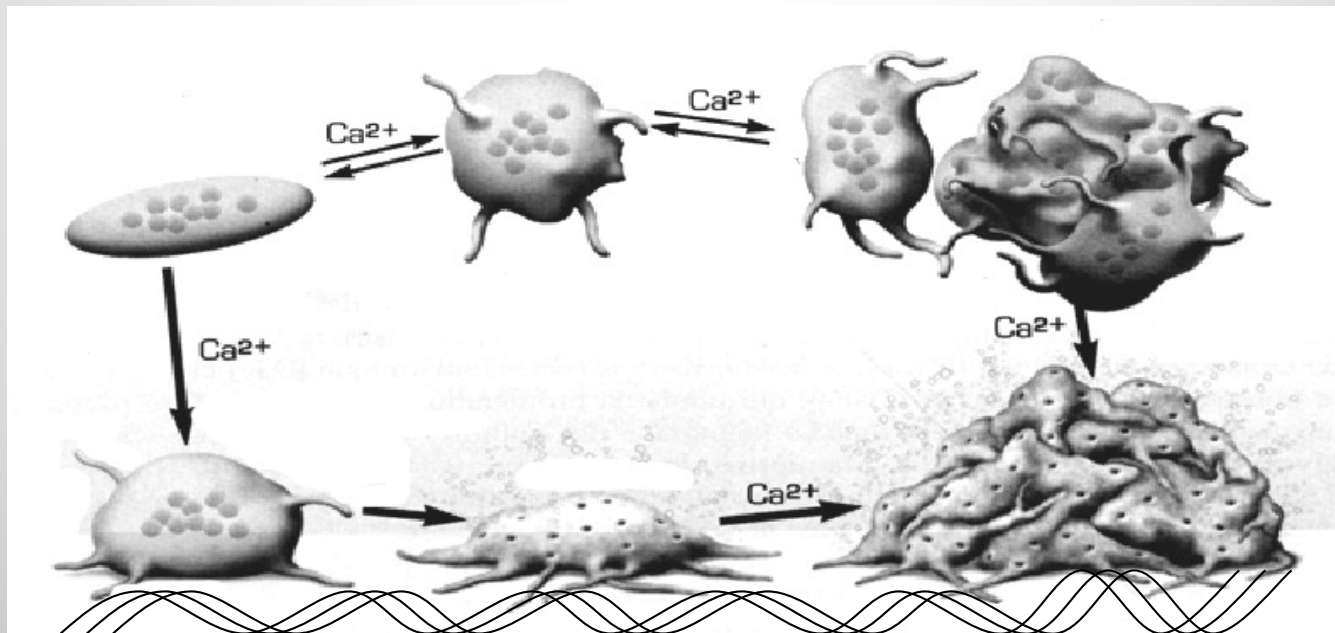
UE134

2024-2025

Rappel sur l'hémostase

Hémostase = Hémostase primaire + coagulation (+fibrinolyse)

Hémostase primaire



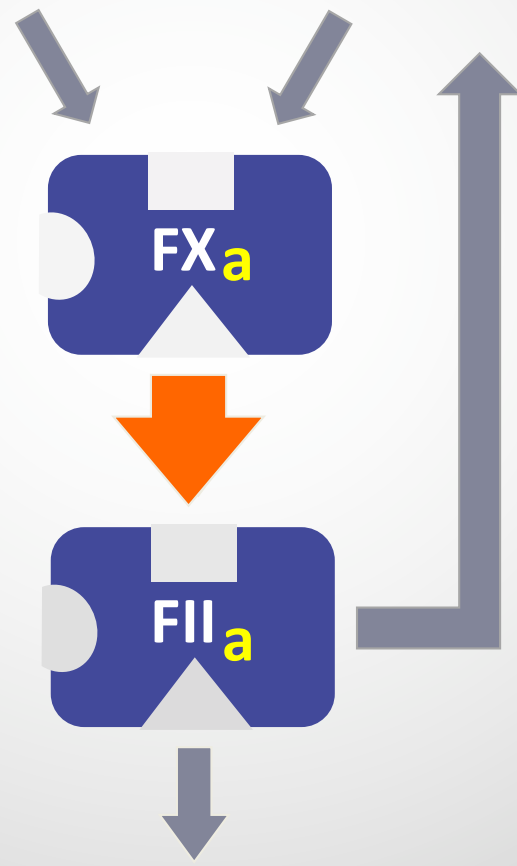
Adhésion

Activation

Aggrégation

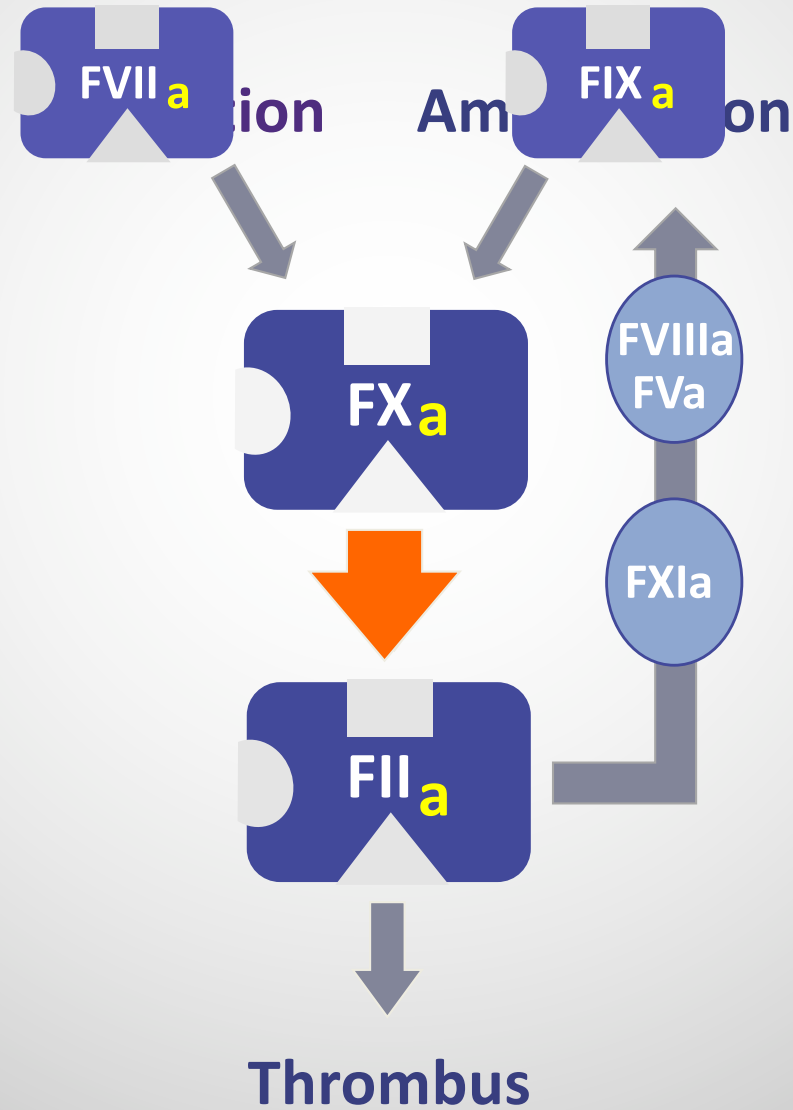
Cascade de la coagulation

Initiation Amplification

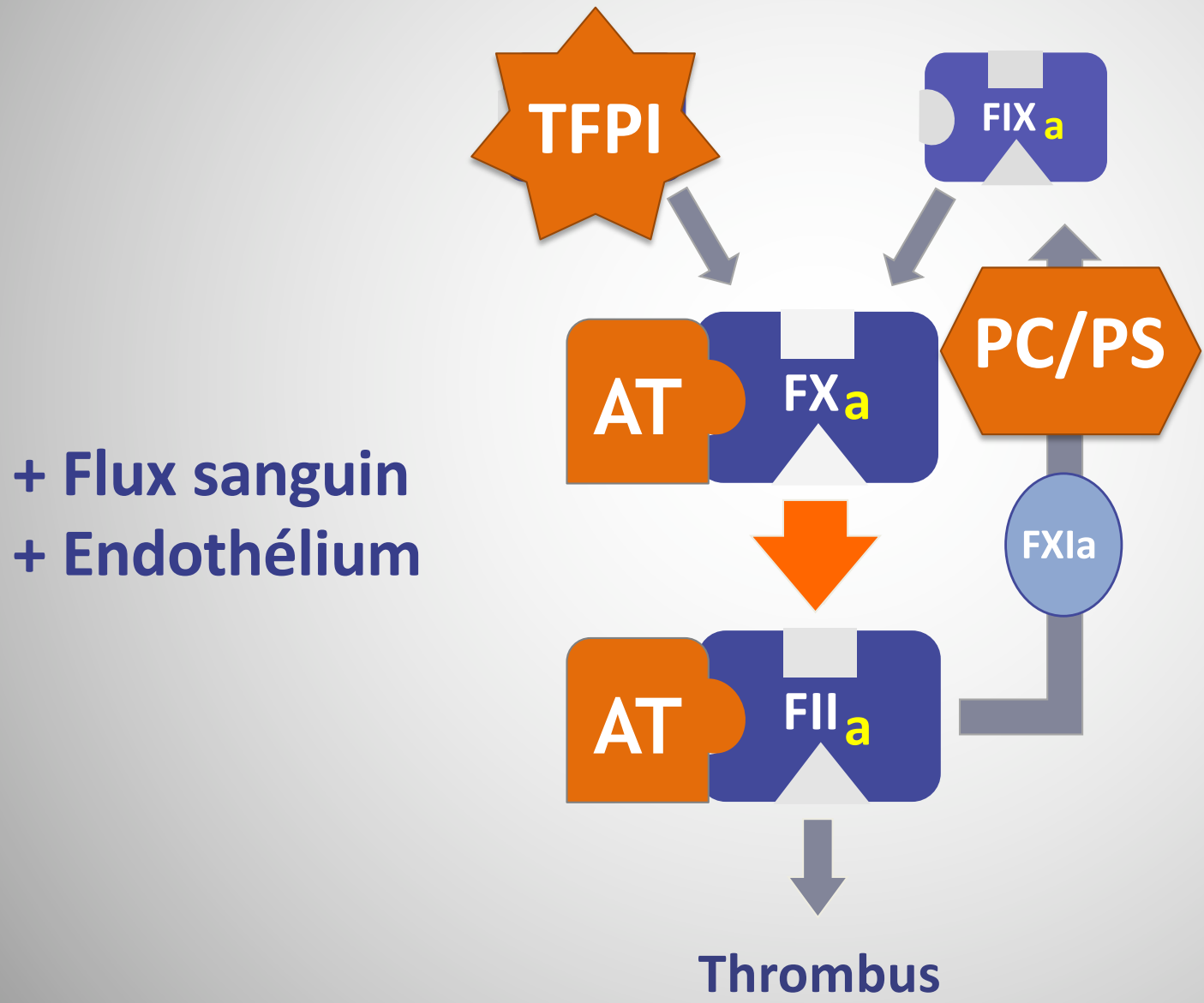


Thrombus

Cascade de la coagulation



Régulation de la coagulation



Thrombose artérielle/Thrombose veineuse

➤ Artérielle

Activation **Plaquettaire+++**

- Plaque d'athérosclérose
(Stenose → Forces de cisaillement élevées)
- Rupture de la plaque

Conséquences thérapeutiques **Inhibition hémostase primaire**

Anti Plaquettaires

Thrombose artérielle/Thrombose veineuse

➤ Veineux

Génération de **Thrombine+++**

- Stase veineuse (Facteurs activés non éliminés)
- Lésion de la paroi veineuse (altération endothélium)
- Anomalie de la coagulation (déficit en inhibiteur...)

Conséquences thérapeutiques **Inhibition de la coagulation**

Héparines

Anti Vitamine-K

Inhibiteurs directes du FXa ou du FIIa

MTEV: Il faut traiter les patients

	N	Décès EP	Récidives	Décès
Non traité	19	3	7 (2DC)	5
Héparine IV+ AVK	54	0	1	2 (hémor)

Barritt DW, Jordan SC Lancet 1960

Durée du traitement?

Après un **1^{er} épisode** **3 à 12 mois**

Indications **au long court**

MTEV récidivante idiopathique

Néoplasie active

Syndrome des Ac anti PL

Thrombophilie

Réévaluation chaque année balance bénéfice/risque

Cibles des anticoagulants

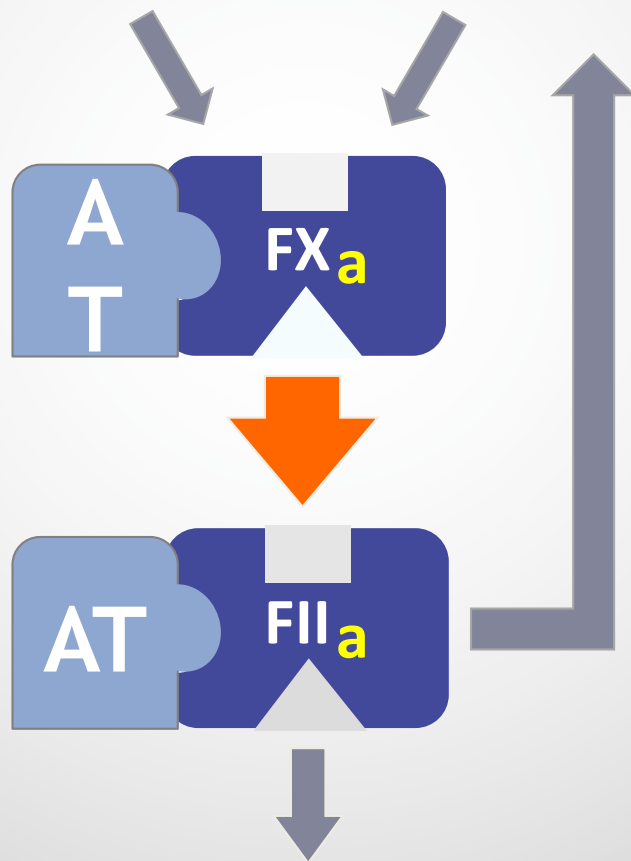
3 Familles d'anticoagulants rencontrés en ville

- Héparines (HNF, HBPM, fondaparinux sodique)
- Antivitamine K (AVK)
- Anticoagulants oraux directs (AOD)

Cible des héparines

Inhibition dépendante de l'Antithrombine

Initiation Amplification

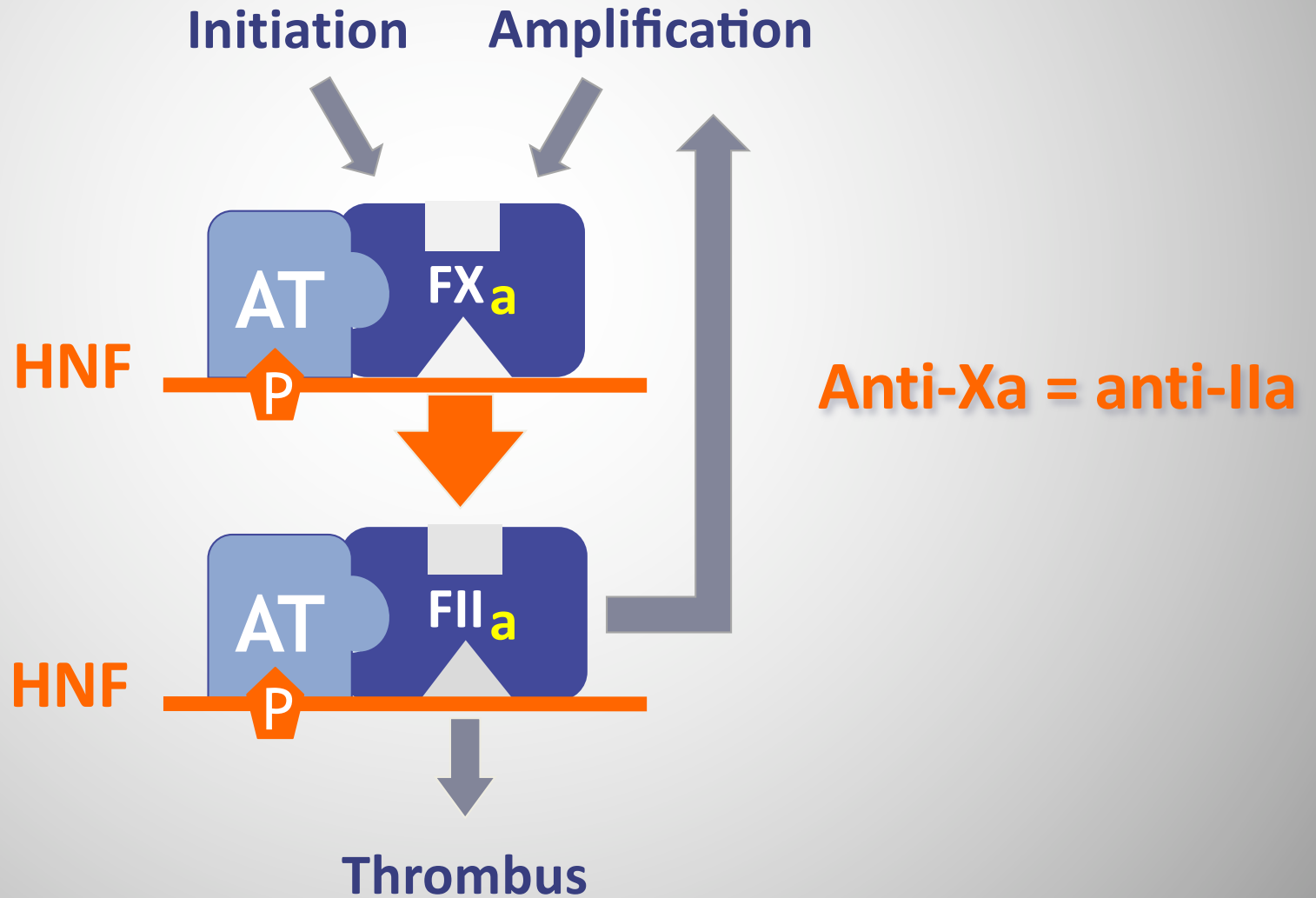


Thrombus

Cible des héparines

Dépendante de l'AT
Action Rapide
Parentéral

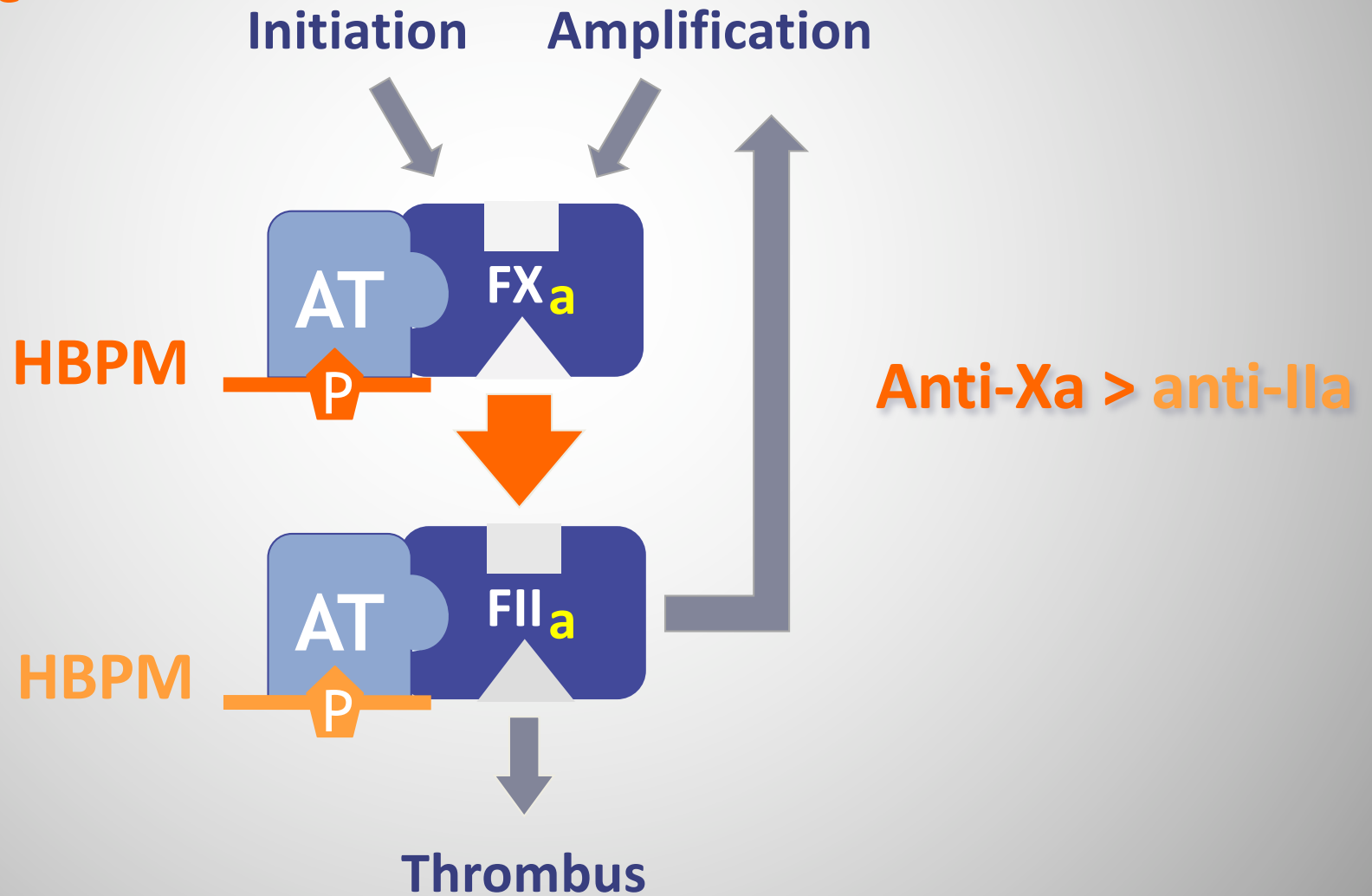
X1000



Cible des héparines

Dépendante de l'AT
Action Rapide
Parentéral

X600



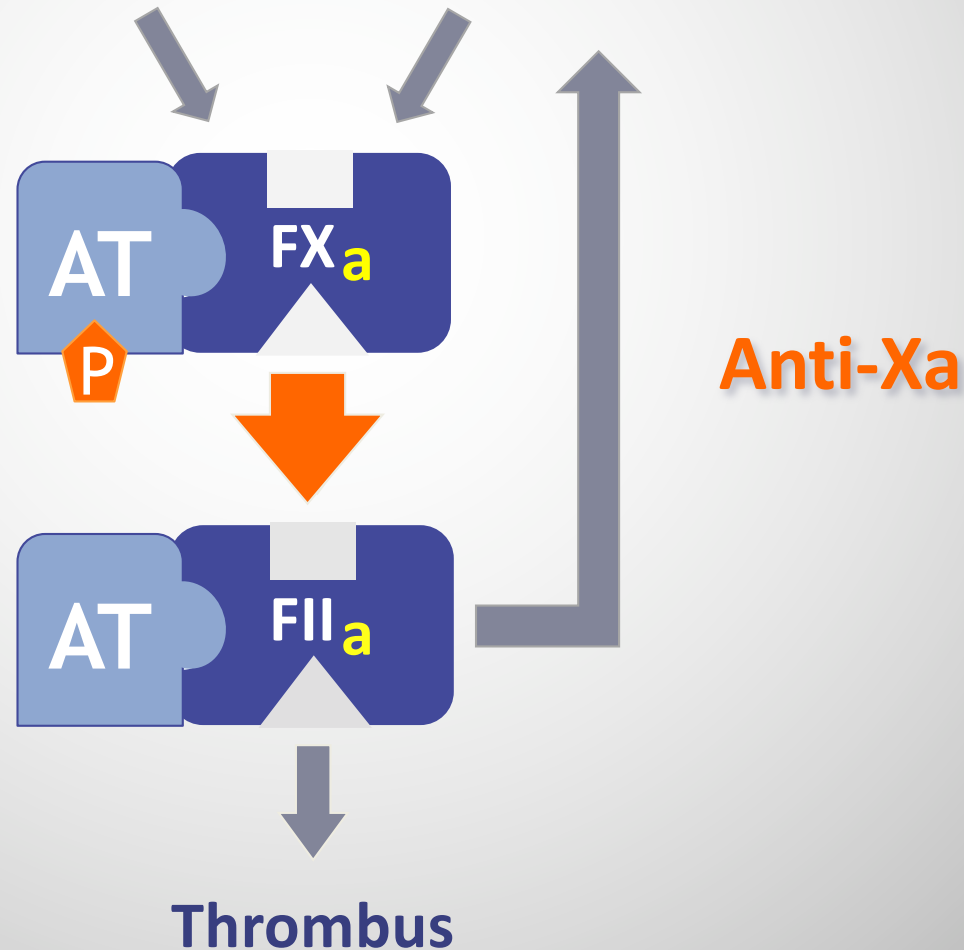
Cible des héparines

Dépendante de l'AT
Action Rapide
Parentéral

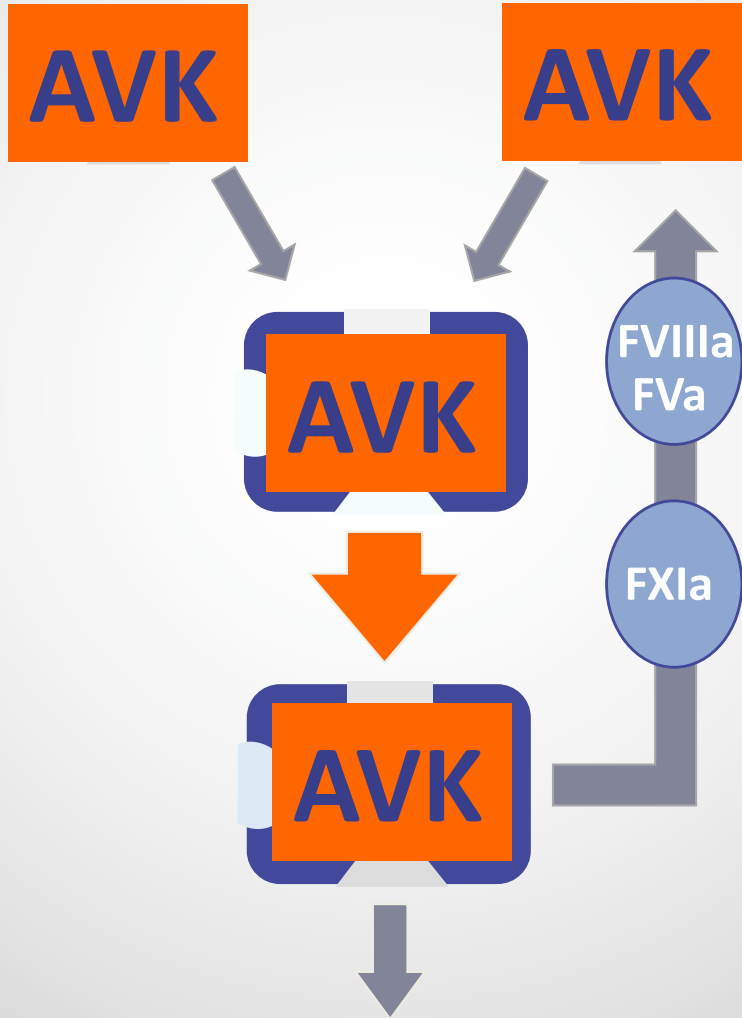
X300

Fondaparinux
(Arixtra®)

Initiation Amplification



Cible des AVK



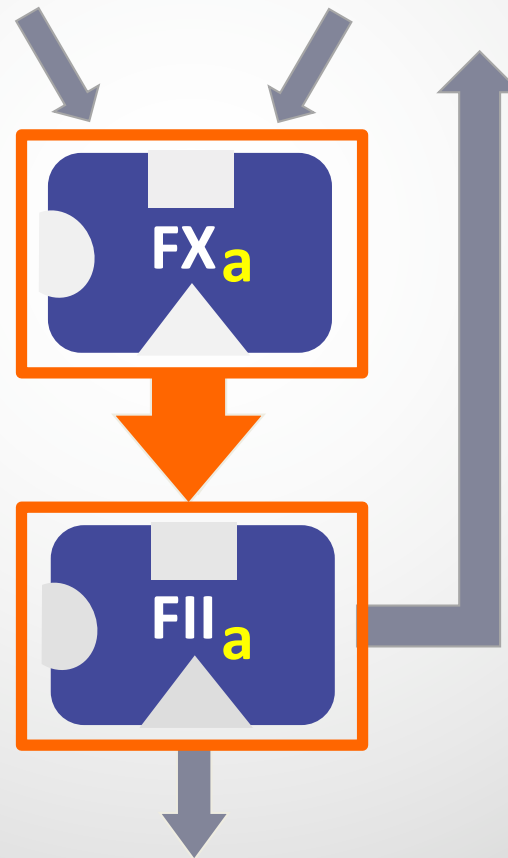
Synthèse Facteurs
Délai d'action
Orale

Thrombus

Cibles des Anticoagulants Oraux Directs

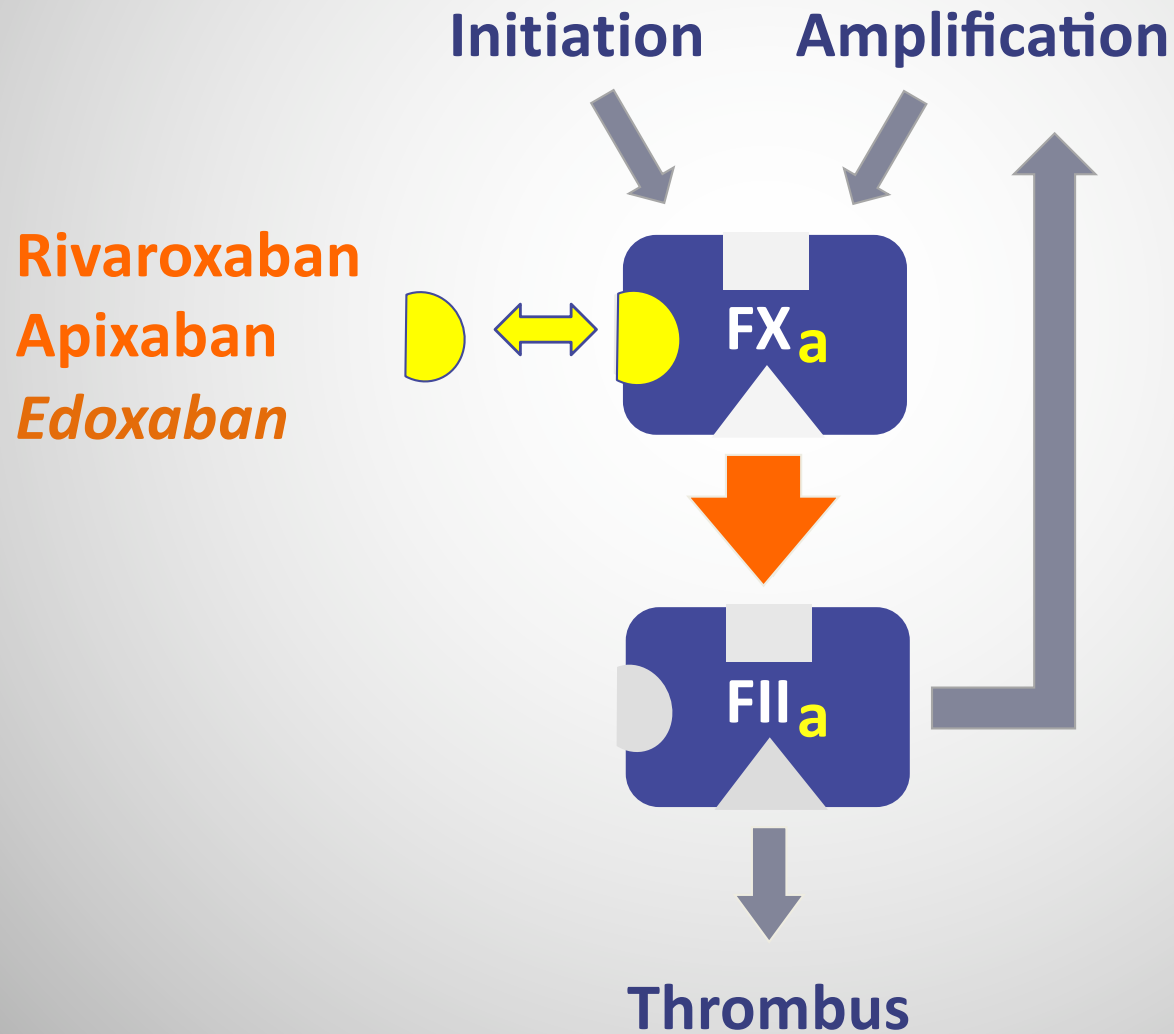
Action directe
Rapide
Orale

Initiation Amplification

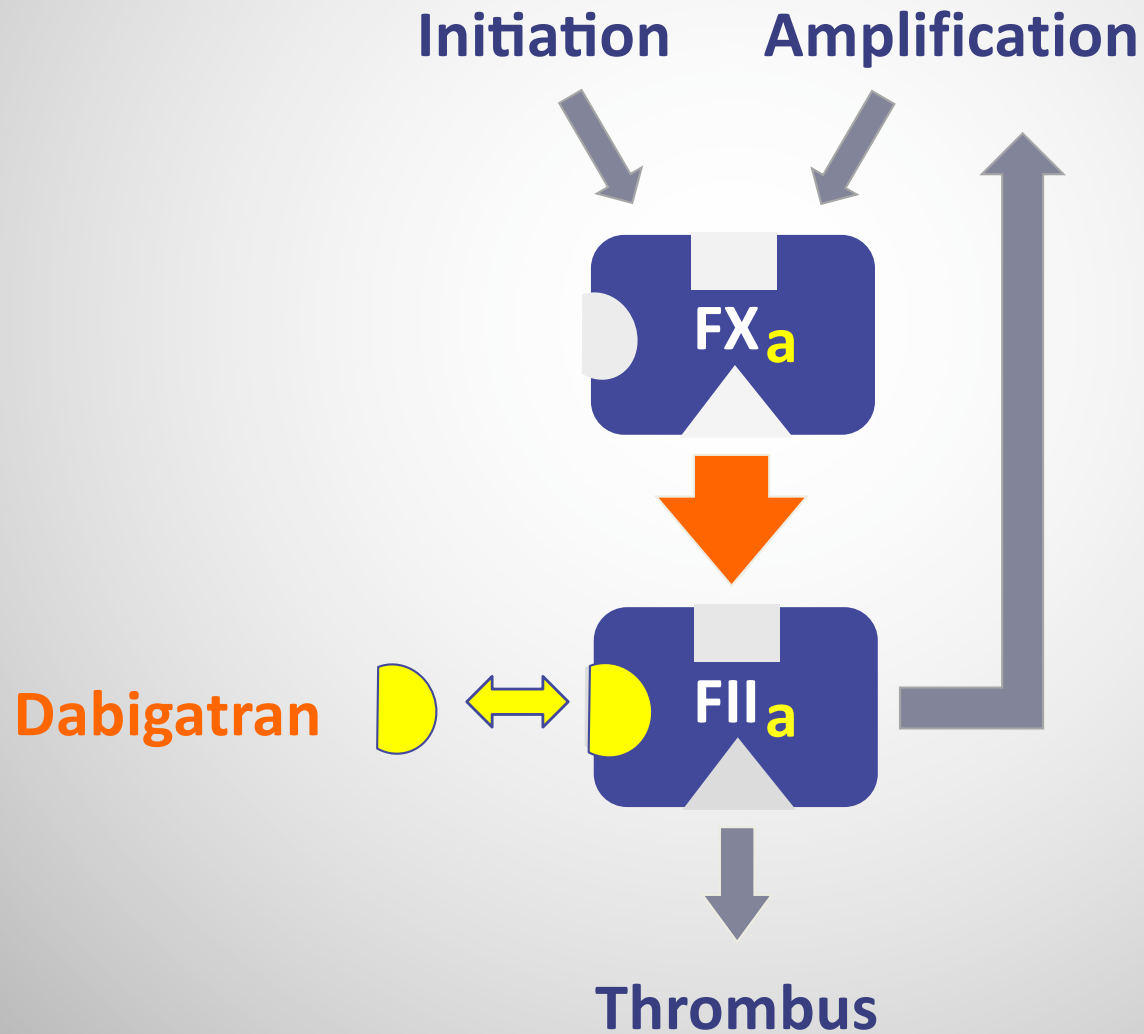


Thrombus

Les inhibiteurs du FXa



L'inhibiteur de la thrombine (FIIa)



Cas d'Anaïs M.

Anaïs M., 15 ans, 1m71, 63 kg, sans antécédents médicaux notables, à la jambe gauche plâtrée suite à une double fracture tibia péroné sans déplacement osseux.

Elle n'a pas le droit de prendre appuie sur sa jambe.

Huit jours après son accident elle ressent une douleur thoracique, côté droit, persistante et croissante. Une embolie pulmonaire (EP) est diagnostiquée.

Quelle famille d'anticoagulant peut-être prescrite pour traiter cette EP?

AOD

Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) avec relais AVK

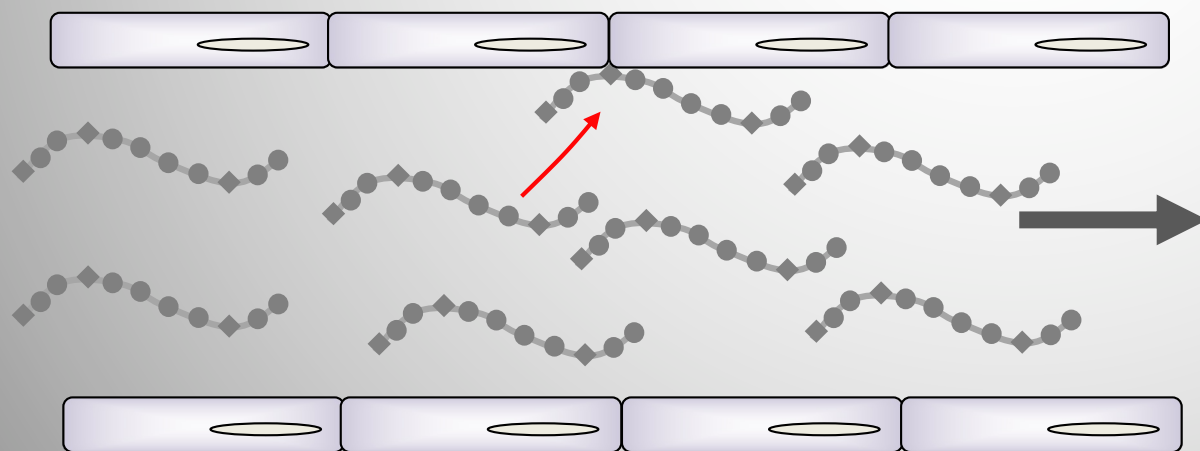
Doit-on faire une surveillance de l'activité HBPM?

Non

Sauf situations particulières

- **IR** modérée ou sévère
- **poids** extrêmes
- Manifestations **hémorragiques**

Cl Cr (Cockcroft) doit être mesurée avant toute prescription d'anticoagulant chez le sujet âgés



Elimination
90% rénale
(100% Fondaparinux)

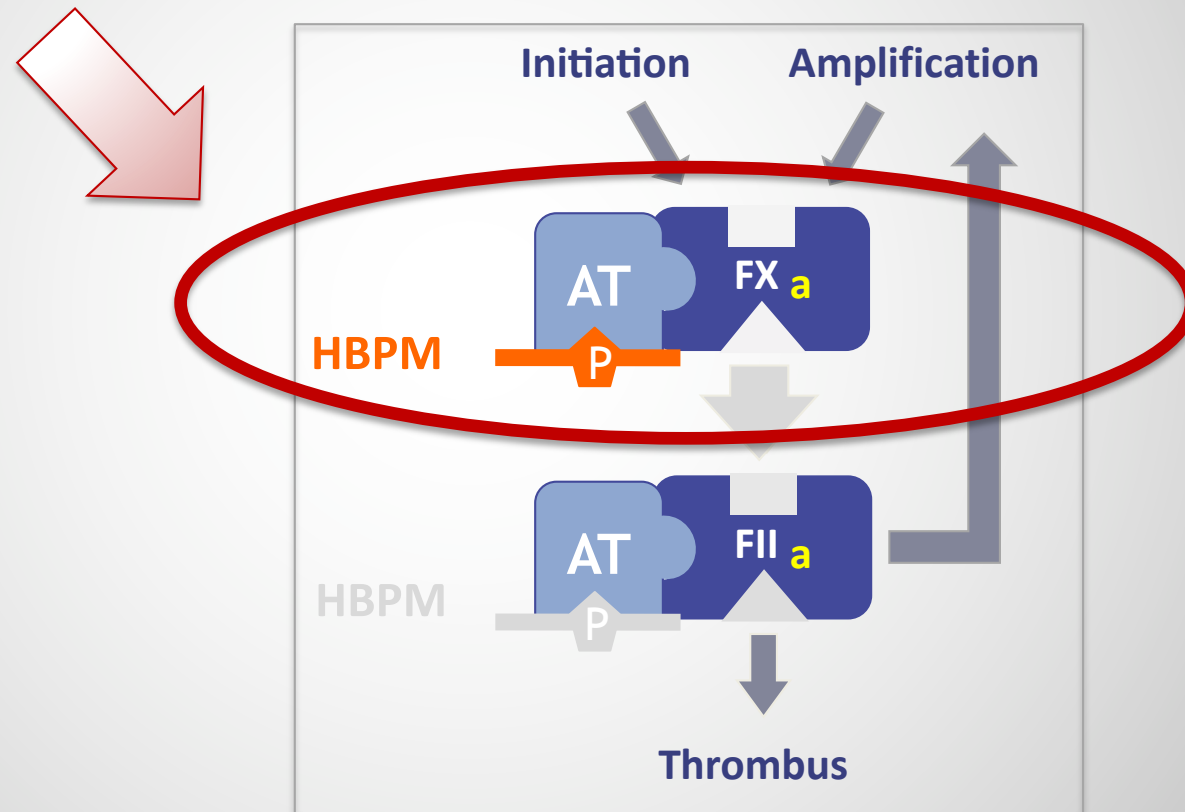
½ vie: 4h
(15h Fondaparinux)

Biodisponibilité
>90% (100% Fonda)

Comment surveiller l'activité d'une HBPM?

Mesure de l'activité anti-Xa

Pour HBPM et Fondaparinux



Mais pas n'importe quand....

Mesurée 4h après l'injection, à partir du 2^e jour de traitement

Doit-on surveiller les plaquettes sous HBPM?

Thrombopénie Induite à l'Héparine (TIH)

Diminution brutale des plaquettes
Risque thrombotique+++ (artériel et veineux)

Mécanisme Immuno-Allergique (5-21 jours)

Ac dirigés contre le complexe PF4-Héparine

Activation des plaquettes

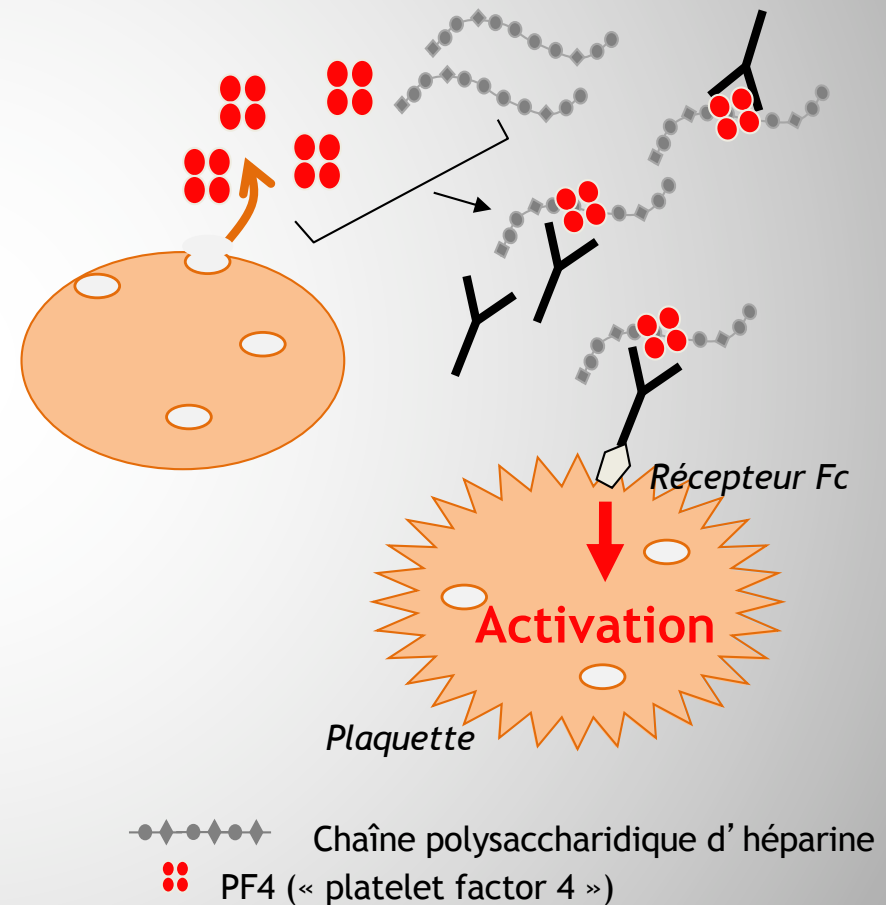
HNF 2%; **HBPM 0,2%; fondaparinux pas de TIH**

Pour HBPM

Surveillance dans les contextes cliniques
associés à une activation des plaquettes
chirurgie, traumatisme ou comorbidités++

Pour Fondaparinux

Pas de surveillance des plaquettes



Indications, administration et posologie des HBPM

Prévention de la MTEV
Traitement de TVP, EP, SCA

voie sous-cutanée

HBPM

1 fois par jour (**préventif**)

Dose **fixe** variable en fonction de l'HBPM

1 ou 2 fois par jour (**curatif**)

Dose **ajustée au poids**

DCI - Spécialité :
enoxaparine (Lovenox®)
nadroparine (Fraxiparine®, Fraxodi®)
dalteparine (Fragmine®)
tinzaparine (Innohep®)
Reviparine (Clivarine®)

Fondaparinux

1 fois par jour quelque soit l'indication. ***Pas d'ajustement au poids...mais***

Préventif 2,5 mg/j

Curatif 7,5 mg/j

(5mg/j si <50kg et 10 mg/j si >100kg)

DCI - Spécialité : fondaparinux sodique (Arixtra®)

Contre-indications, interactions médicamenteuses

Contre-Indications

- ATCD récent de TIH
- Risque hémorragique *Maladie hémorragique*
Lésion organique susceptible de saigner
AVC récent, chirurgie intra-crânienne....
- Insuffisance rénale sévère (Cl créat < 30 ml/min)
 - HBPM CI en **curatif**
 - fondaparinux CI en **préventif et curatif**

Interactions médicamenteuses

Pharmacodynamiques (↗ risque hémorragique)

- Antiplaquettaires
- Thrombolytiques...

Cas d'Anaïs M.

Anaïs M., 15 ans, sans antécédents médicaux notables, à la jambe gauche plâtrée suite à une double fracture tibia péroné sans déplacement osseux. Elle n'a pas le droit de prendre appuie sur sa jambe.

Huit jours après son accident elle ressent une douleur thoracique, côté droit, persistante et croissante. Une embolie pulmonaire (EP) est diagnostiquée.

Lovenox 100 UI/kg administré en 2 fois /j

Suite de l'anticoagulation pour Anaïs??



Anti-Vitamine K

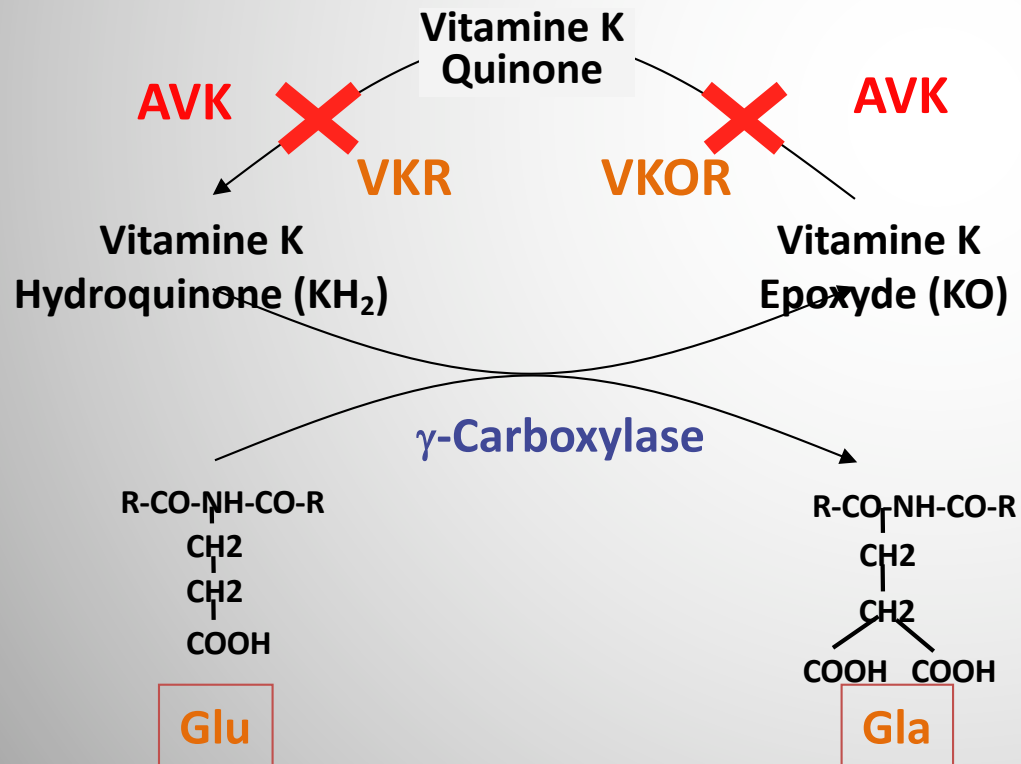
Rappel sur les AVK

Jamais donné en curatif en urgence

Délai d'action lié au mécanisme d'action

Inhibiteurs compétitifs

Actifs in vivo uniquement



Facteurs

Vitamine K-dépendants

FII

FVII

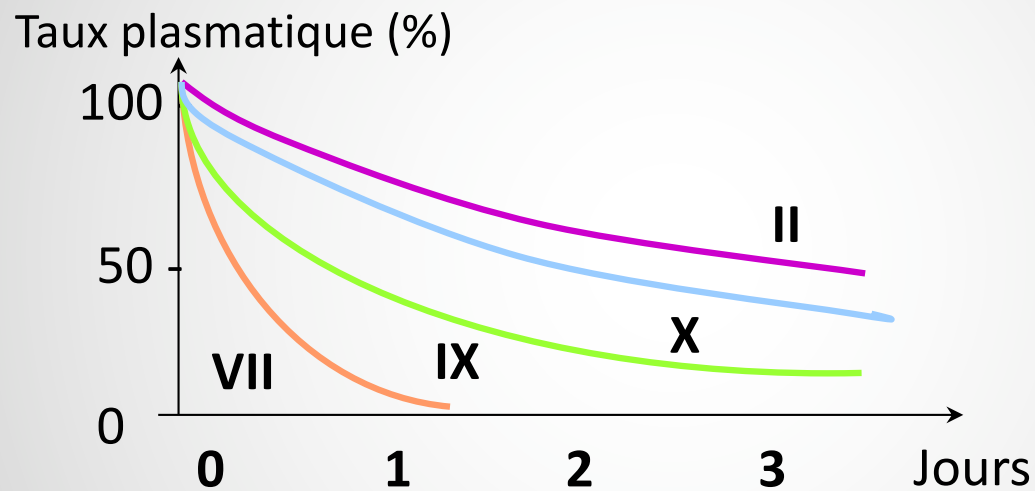
FIX

FX

Protéine C

Protéine S

Rappel sur les AVK



FVII	: 6 h
FX	: 36 h
FIX	: 36 h
FII	: 48 h

Délai d'action, mais également **persistance** de l'effet à l'arrêt du traitement



Relais Héparine

Pourquoi surveiller l'activité des AVK?

Nombreuses sources de variations inter et intra individuelles

Variations Inter-Individuelles

Polymorphisme/mutations du **gène de la VKOR**

- sensibilité accrue
- résistance

Polymorphisme du **gène du Cyt P450 3C4** (dérivés coumariniques)

Variations Intra-Individuelles

- Inhibiteur compétitif...tout ce qui va modifier les **apports en Vit-K**
- Métabolisation par les **Cyt P450** (interactions médicamenteuses+++)
- Liaison à l'albumine (97%)

Rq: Pas de pb lié à l'IR car éliminé sous forme inactive par voie rénale et biliaire

Interactions médicamenteuses des AVK

Très très nombreuses...

Associations Contre-indiquées

Acide acétylsalicylique (forte dose)

AINS pyrazolés

Miconazole (voie générale ou gel buccal)

Millepertuis

Comment surveiller l'activité des AVK?

Temps de Quick exprimé en INR

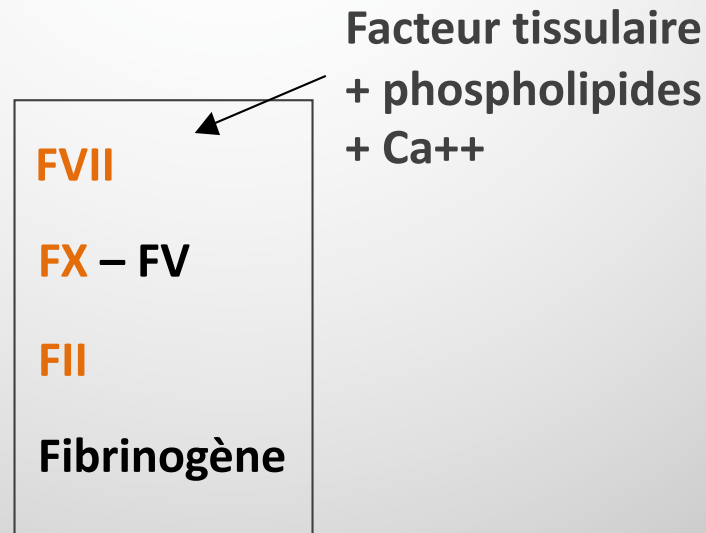
Expression en « ratio » $R = \frac{\text{TQ du malade}}{\text{TQ du témoin}}$

Expression en « ratio normalisé »

(INR = « international normalized ratio »)

$$\text{INR} = R^{\text{ISI}}$$

ISI = index de sensibilité du réactif utilisé par rapport à un standard international



Indications et cible des AVK?

Indications	INR	Durée
<ul style="list-style-type: none">- Maladies thromboemboliques veineuses<ul style="list-style-type: none">-Prévention-Traitement- Cardiopathies emboligènes<ul style="list-style-type: none">- prothèse valvulaire biologiques- fibrillation auriculaire- valvulopathies- <i>infarctus du myocarde compliqué</i>	2,0-3,0	3-6 mois Voir 1 an Long cours
<ul style="list-style-type: none">- Prothèse valvulaire mécanique- Embolies systémiques récidivantes	3,0-4,0	Long cours

Ré-évaluation du bénéfice risque régulièrement

Indication et cible des AVK?

Initiation = période à risque

Saignements +++

- fatals, majeurs, mineurs
- 3% d' accidents majeurs par année de traitement
- risque lié à l'intensité du traitement
 - âge patient (>75 ans)
 - interférence médicamenteuses

Antidote : vitamine K1

Recommandations HAS

4<INR<6	Arrêt 24h
INR>6	Arrêt 24h à 48h + Vit K

Si Hémorragie grave quelque soit INR

- concentré Facteurs Vit K dépendants + Vit K

Précautions d'emploi et contre-indications des AVK

Précaution d'utilisation

Modification du traitement associé

Pathologies intercurrentes (troubles du transit, fièvre...)

➡ **surveillance rapprochée des INR**

Contre-Indications

Insuffisance hépatique sévère

Risque hémorragique

Grossesse (3 premier mois), Allaitement

Malade non coopérant...

Pas d'injection Intra musculaire sous AVK

Pas de ponction lombaire

Pas de ponction articulaire

Informations au patients sous AVK

Expliquer clairement :

- les **risques**, mais **aussi les bénéfices**!
- prises régulières
- **Contrôles** réguliers++
- Prise **d'autres médicaments**
- **Alimentation**
- Eviter **sports violents**...

MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE
Éducation du patient +++

