



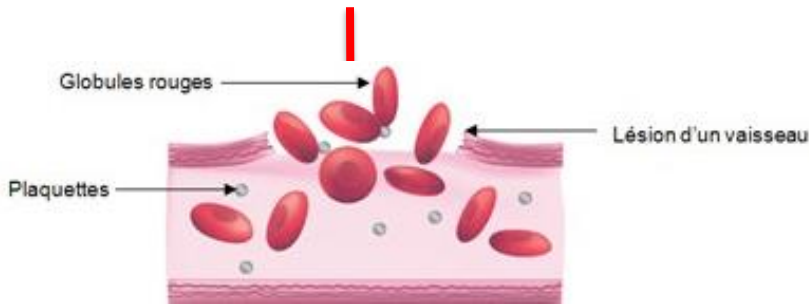
Les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

U.E 2.11
Pharmacologie et
Thérapeutique

Pascale PALASSIN
Pharmacien Praticien Hospitalier Contractuel
Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV)
CHU Montpellier

Hémostase = arrêt de l'hémorragie

Lésion vasculaire



Anticoagulants



Hémostase primaire

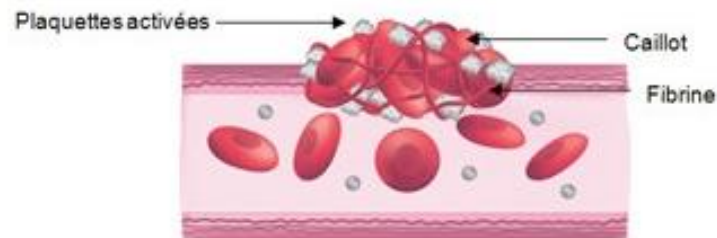
- Vasoconstriction *immédiate*
- Adhésion plaquettaire *secondes*
- Agrégation plaquettaire *minutes*

Coagulation

- Activation des facteurs de la coagulation
- Formation de **fibrine** *minutes*

Fibrinolyse

- Activation *minutes*
- Lyse du caillot *heures*



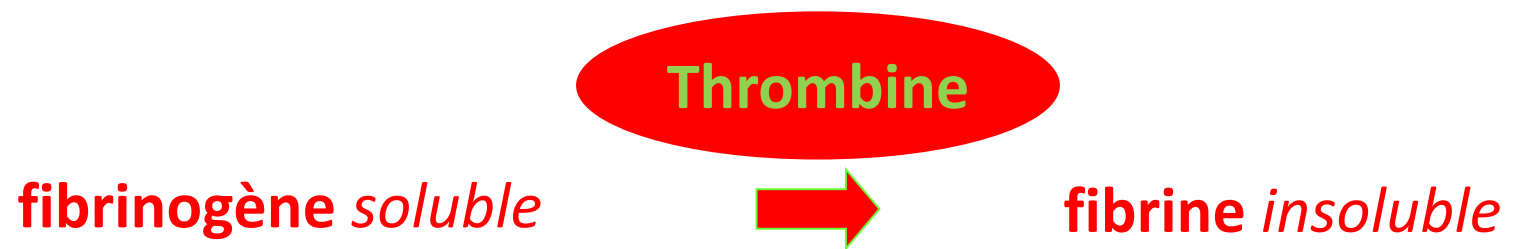
Antiagrégants



Coagulation

Phénomène complexe, “gélification” du plasma

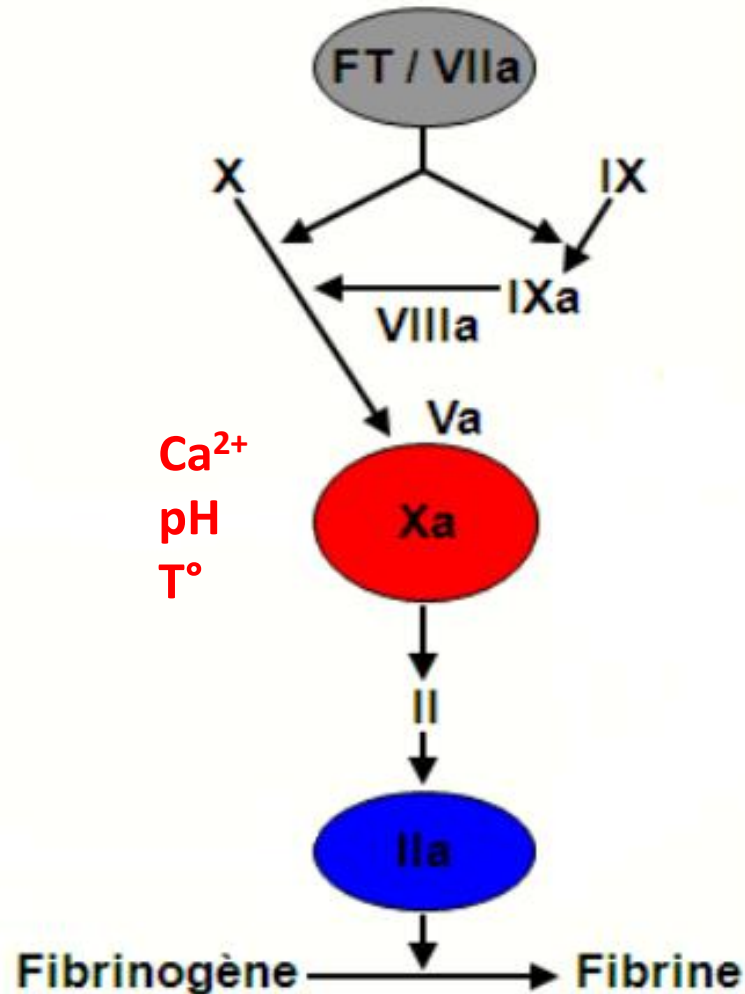
- Cascade de réactions enzymatiques
- Facteurs de la coagulation = pro-enzymes inactifs (sauf facteurs V et VIII)



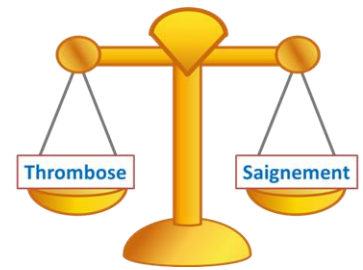
Facteurs de la coagulation

Symbole	Facteurs de coagulation
I	Fibrinogène
II	Prothrombine (vitamine K dépendant)
III	Thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire
IV	Calcium
V	Proaccélélerine
VII	Proconvertine (vitamine K dépendant)
VIII	Facteur anti-hémophilique A
IX	Facteur anti-hémophilique B (vitamine K dépendant)
X	Facteur Stuart (vitamine K dépendant)
XI	PTA = Plasma Thromboplastin Antecedent
XII	Facteur Hagemann
XIII	Facteur de Stabilisation de la Fibrine
FT	Facteur tissulaire
PK	Prékallicréine
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire Facteur von Willebrand

Cascade de la coagulation *in vivo*

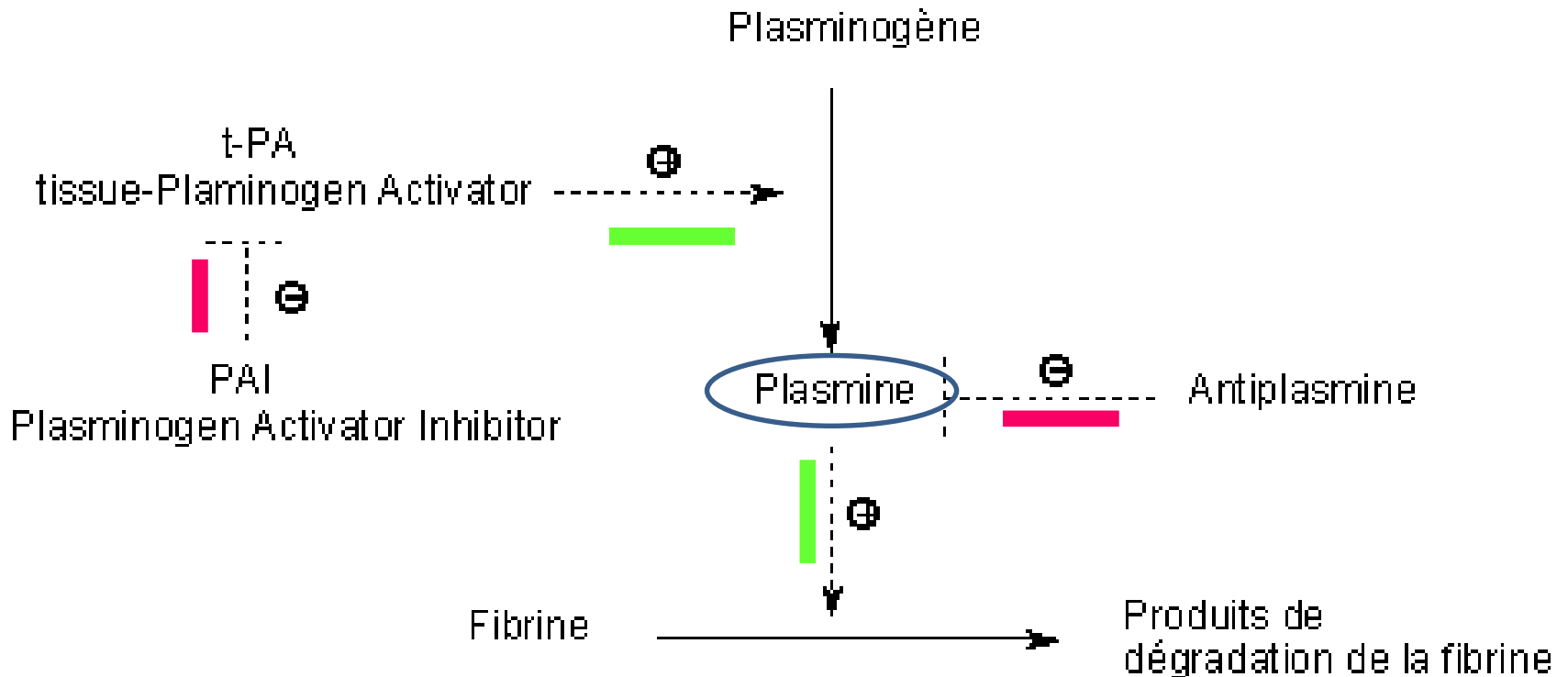


Fibrinolyse

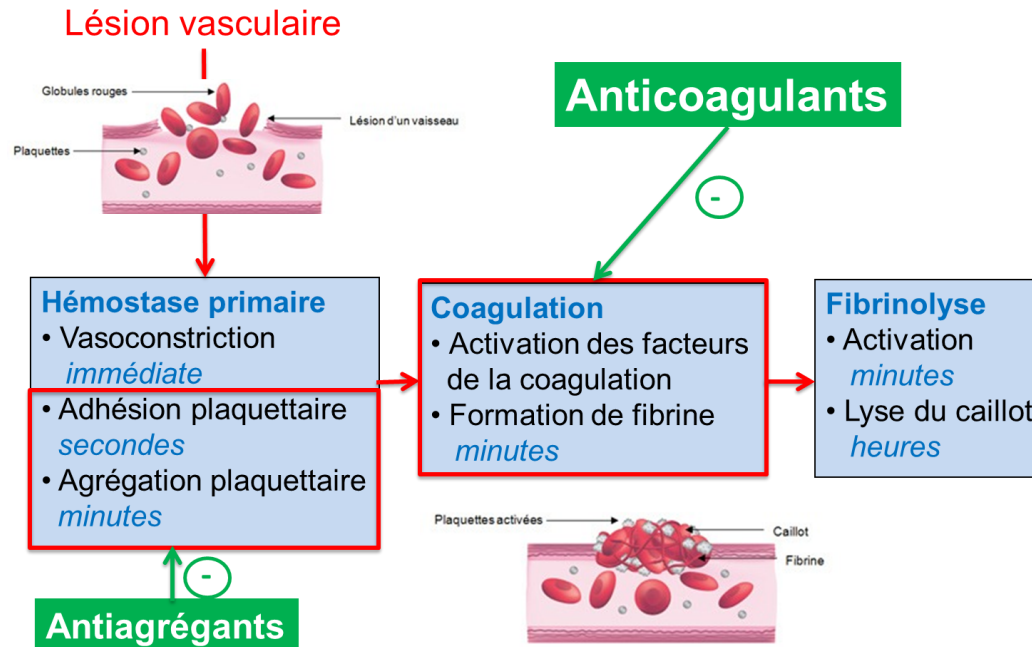


Objectif inverse de celui de l'hémostase primaire et de la coagulation

→ Destruction du caillot (évite les thromboses)



Tests d'exploration de l'hémostase



- **Hémostase primaire**
 - Temps de saignement = **TS**
 - Numération plaquettaire (NFS)
 - Dosage du facteur von Willebrand

Tests d'exploration de l'hémostase

- **Coagulation**

- Temps de céphaline activé = **TCA** (voie intrinsèque)

Rapport : Patient/Témoin (entre 1 à 1,2)

- Temps de Quick = **TQ** (en secondes), (voie extrinsèque)

- Taux de prothrombine = **TP**

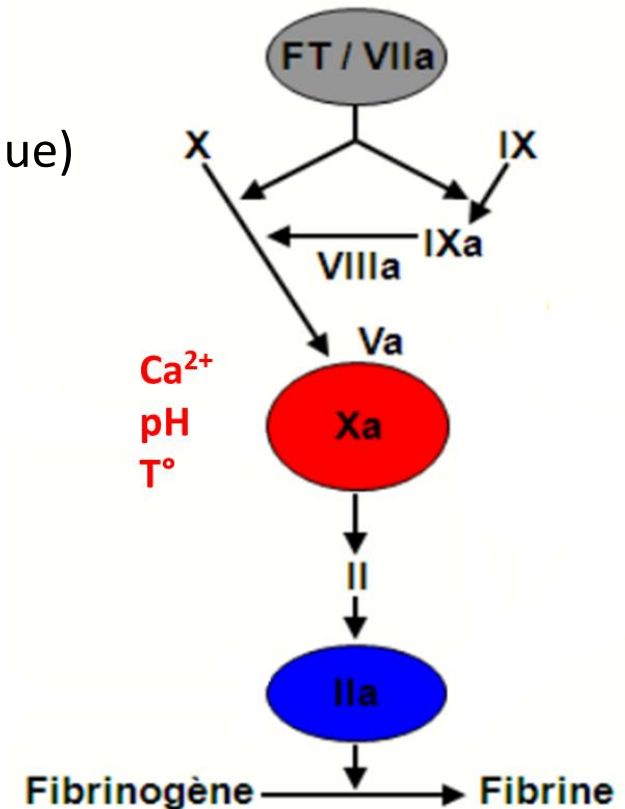
Pourcentage du temps de Quick patient
par rapport à la normale (entre 70 à 100%)

- International Normalized Ratio = **INR**

$(TQ_{\text{patient}} / TQ_{\text{témoin}})^{ISI}$ (norme aux alentours de 1)

- Dosage **fibrinogène**

- Activité spécifique des facteurs **Ila** et **Xa**



Fibrinolytiques ou thrombolytiques

- Utilisés **uniquement** en cas de pathologies athéro-thrombotiques ou thromboemboliques **engageant le pronostic vital** à savoir :
 - syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation du segment ST à la phase aigue,
 - accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à la phase aigue,
 - embolies pulmonaires avec instabilité hémodynamique,
 - restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé
- Efficacité dépend du délai d'administration par rapport au début des symptômes
- Agissent en **transformant le plasminogène en plasmine**, enzyme responsable de la **dégradation de la fibrine** et provoque ainsi la **lyse du thrombus**
- **Streptokinase** : origine naturelle extraite à partir des culture de streptocoques hémolytiques
- **Urokinase** : origine naturelle, qui agit directement sur le plasminogène
- Dérivés de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : **altéplase, reteplase, tenecteplase** obtenus par recombinaison génétique à partir du gène codant le t-PA, vont **transformer directement le plasminogène en plasmine en mimant l'action du t-PA**

Antithrombotiques

=

Antiagrégants ET anticoagulants

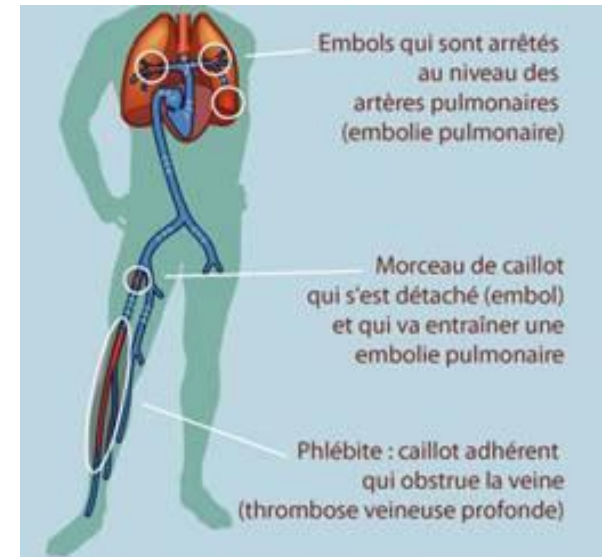
- **Objectif**

Traiter ou prévenir les phénomènes de thrombose

- Veineuse : thrombose veineuse
- Artérielle : coronaire, embolie pulmonaire, athérome
- Sur matériel : cathéter, valve prothétique, stent, ...
- Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire (ACFA)

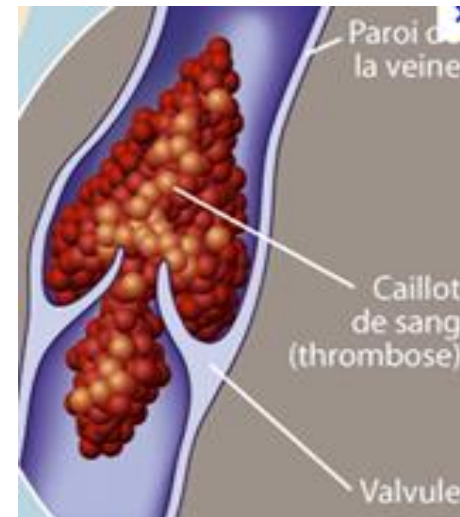
- **Classes thérapeutiques**

- **Antiagrégants plaquettaires** : action sur l'hémostase primaire
(En prévention / traitement généralement des **thromboses artérielles**)
- **Anticoagulants** : action sur la coagulation
(En prévention / traitement généralement des **thromboses veineuses**)



Indications

- **Curatives** lors d'une **thrombose veineuse ou artérielle pathologique**
 - phlébite, embolie pulmonaire
 - embolie artérielle (fibrillation auriculaire)
 - thrombophlébite cérébrale
- **Préventives**
 - péri-opératoire de chirurgie orthopédique
 - alitement prolongé avec antécédents thromboemboliques
 - valve cardiaque mécanique
 - Anomalies constitutionnelles de la coagulation
 - Autres (circulation extracorporelle, dialyse)



Contre-indications



- **Saignement** en cours ou situation à **risque important d'hémorragie** :
 - Ulcère gastroduodéal non cicatrisé
 - Anomalies de la coagulation à risque hémorragique (hémophilie, etc.)
 - Post-chirurgie à risque (ex: neurochirurgie)
 - Insuffisance hépatique sévère
- Patient incapable de gérer correctement le traitement (démence, troubles psychiatriques)
- Risque de chute (personnes âgées +++)
- Interactions médicamenteuses (AVK +++)

Cibles des anticoagulants

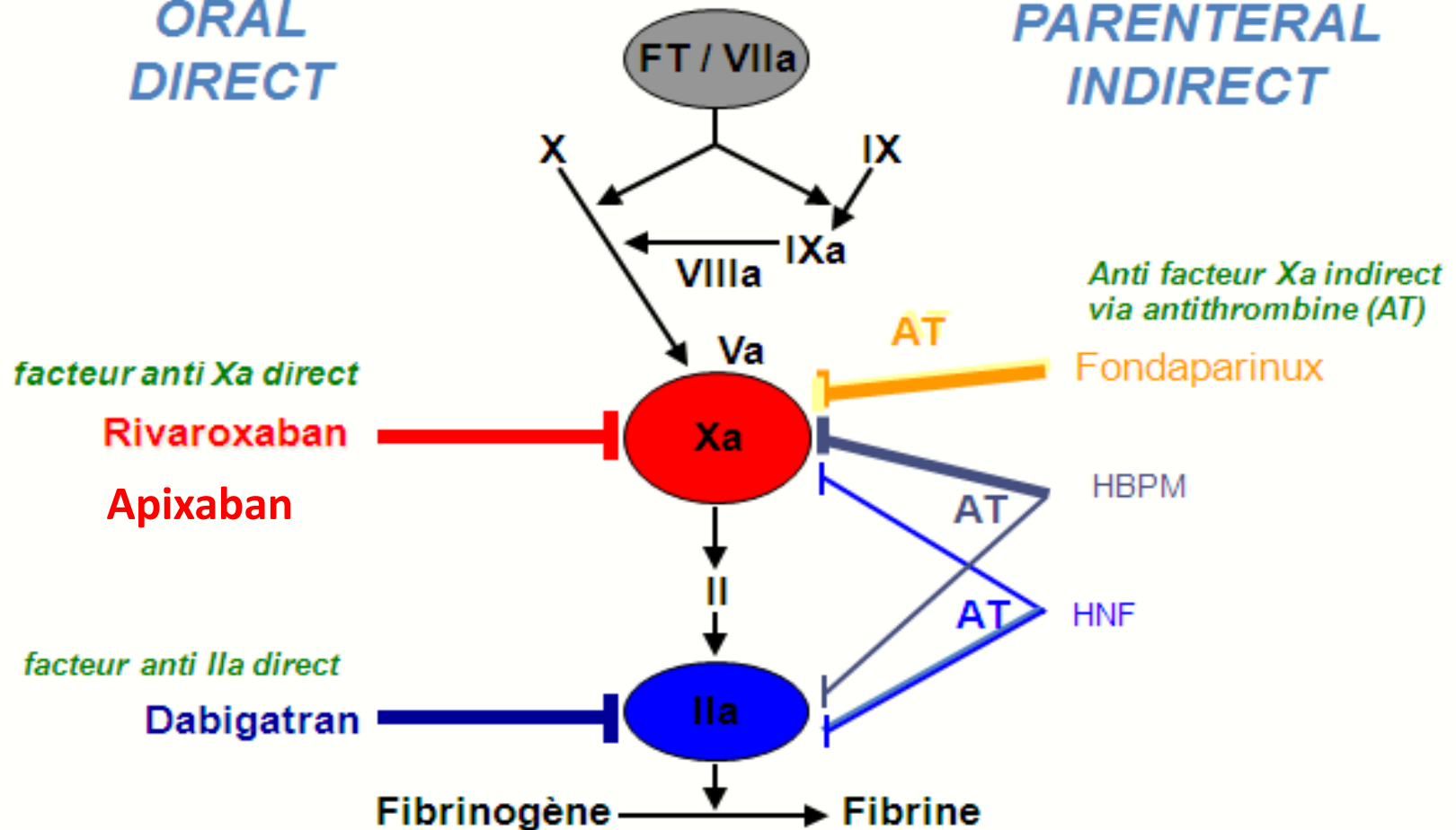
ORAL INDIRECT

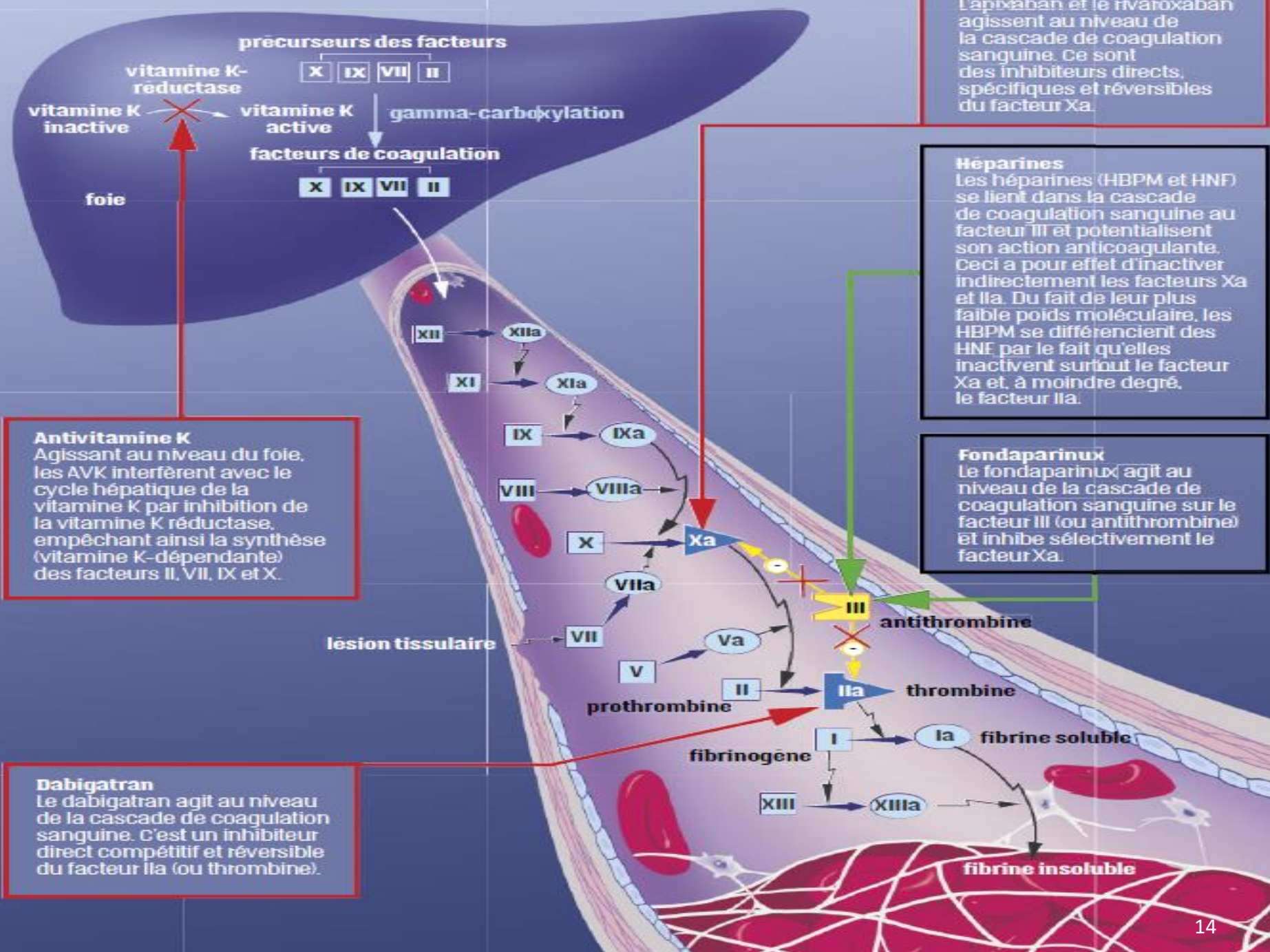
Anti-Vitamine K

Anti-facteurs II, VII, IX et X

ORAL DIRECT

PARENTERAL INDIRECT





Apixaban et rivaroxaban
 L'apixaban et le rivaroxaban agissent au niveau de la cascade de coagulation sanguine. Ce sont des inhibiteurs directs, spécifiques et réversibles du facteur Xa.

Héparines
 Les héparines (HBPM et HNF) se lient dans la cascade de coagulation sanguine au facteur III et potentialisent son action anticoagulante. Ceci a pour effet d'inactiver indirectement les facteurs Xa et IIa. Du fait de leur plus faible poids moléculaire, les HBPM se différencient des HNF par le fait qu'elles inactivent surtout le facteur Xa et, à moindre degré, le facteur IIa.

Fondaparinux
 Le fondaparinux agit au niveau de la cascade de coagulation sanguine sur le facteur III (ou antithrombine) et inhibe sélectivement le facteur Xa.

Antivitamine K
 Agissant au niveau du foie, les AVK interfèrent avec le cycle hépatique de la vitamine K par inhibition de la vitamine K réductase, empêchant ainsi la synthèse (vitamine K-dépendante) des facteurs II, VII, IX et X.

Dabigatran
 Le dabigatran agit au niveau de la cascade de coagulation sanguine. C'est un inhibiteur direct compétitif et réversible du facteur IIa (ou thrombine).

Anticoagulants par voie parentérale

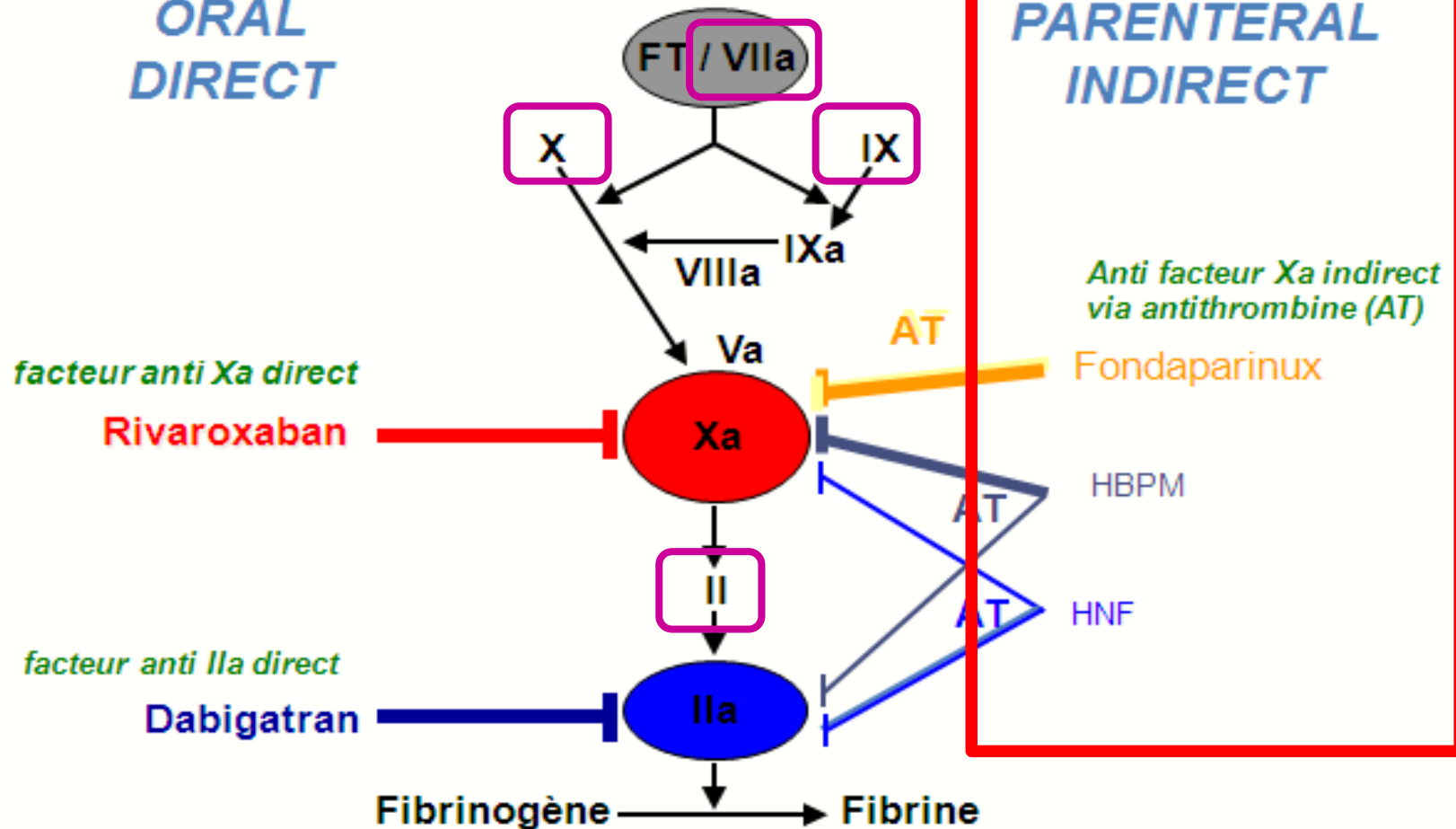
ORAL INDIRECT

Anti-Vitamine K

Anti-facteurs II, VII, IX et X

ORAL DIRECT

PARENTERAL INDIRECT



Les Héparines

- Mucopolysaccharides d'origine naturelle, glycosaminoglycanes
- Activité anticoagulante par liaison et activation de l'antithrombine
- Dépend de la longueur des chaînes des héparines (poids moléculaire : PM)

HNF	HBPM
<ul style="list-style-type: none">- Héparines Non Fractionnées- Mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques de PM variables, longues chaînes- Activité anti-IIa prédominante par activation de l'antithrombine (x 1000)- Allongement du temps de coagulation du plasma, exploré par le TCA- héparine sodique (IV), héparine calcique Calciparine® (SC)	<ul style="list-style-type: none">- Héparines de Bas Poids Moléculaire, obtention par dépolymérisation HNF (1/3 du PM des HNF)- Chaînes plus courtes, moins de liaison à l'antithrombine et à la thrombine → activité anti-Xa > anti-IIa- Action faible sur la thrombine, pas de surveillance du TCA- Ex : enoxaparine Lovenox®, Innohep®, tinzaparine

Indications et schémas d'administration

HNF

- Thromboses artérielles ou veineuses constituées
- Embolie pulmonaire
- IDM et angor instable en phase aiguë / SCA ST+ ou ST-
- **Prévention** des accidents thromboemboliques veineux

HBPM

- Traitement **préventif** thromboses veineuses
- Traitement **curatif** des thromboses veineuses
- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q en phase aiguë (Vidal) / SCA ST+ ou ST-

Calciparine® (héparine calcique) (SC et IV) :

- Préventif : 5000 UI/12h
- Curatif : 500 UI/kg/24h

Héparine Choay® (héparine sodique) (IV) :

- bolus de 50 UI/kg, suivi par 20 UI/kg/h

- HBPM en 1 injection par jour (curatif) : Innohep® (tinzaparine) : 175 UI/kg/ 24h

- HBPM en 2 injections par jour (curatif) : Lovenox® (enoxaparine) : 100 UI (1 mg)/kg/12h

Pharmacocinétique

- Héparines seulement administrables par voie injectable (SC ou IV)

HNF

- $T_{1/2}$ plus courte (1 à 4 heures)
- Héparine sodique (voie IV) : injection toutes les 2 heures ou perfusion continue
- Héparine calcique (voie SC) : injection toutes les 8 à 12 heures
- Élimination par captation cellulaire
- **Héparines recommandées en cas d'IR**

HBPM

- $T_{1/2}$ plus longue (5 à 7 heures)
- **Meilleure tolérance locale, facilité d'administration** (SC)
- 1 à 2 injections par jour suivant indication
- Élimination rénale +++
- **Non recommandées si $ClCr < 15$ mL/min**
- Ajustement posologie si $15 > ClCr > 30$ mL/min

Surveillances

HNF	HBPM
<ul style="list-style-type: none">- TCA entre 2 et 3 fois le témoin- Ou, héparinémie = activité anti-Xa- Surveillance des plaquettes 2x/semaine	<ul style="list-style-type: none">- Mesure de l'activité anti-Xa<ul style="list-style-type: none">- entre 0,2 et 0,6 U/mL en préventif- entre 0,6 et 0,8 UI/mL en curatif- Indiquée surtout si sujet âgé, IRC, obésité- Surveillance des plaquettes 2x/semaine

- Surveiller les signes d'hémorragie (surdosage)
 - Saignements de nez (épistaxis), gingivorragies , ecchymoses, hématomes, etc.
- Surveiller les signes d'inefficacité (sous-dosage)
- Attention aux erreurs médicamenteuses, risque de confusion :
 - Voie d'administration
 - Posologie
 - Débit pour la perfusion

Quand prélever un TCA ?

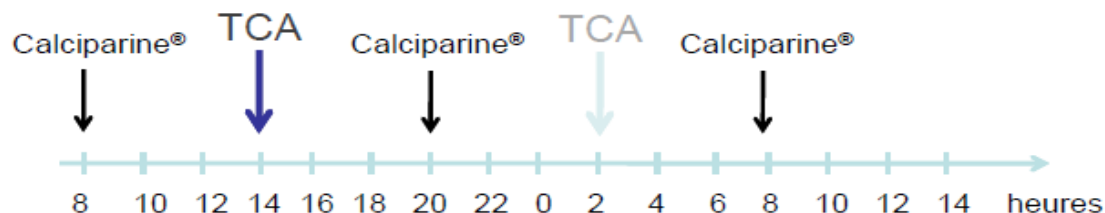
Au moins une fois par jour → adaptation posologie

➤ Héparine sodique :

- Perfusion IV continue
- **1^{er} prélèvement : 6h après le début**
- **4 à 6h après chaque modification de dose**
- Cible à atteindre définie par le médecin selon l'indication et le risque de saignement / thrombose

➤ Héparine calcique : CALCIPARINE®

- Injection SC
- **1^{er} prélèvement : entre 2 premières injections SC**
- **Après chaque modification de dose**
- 6h après injection si 2 injections par jour
- 4h après injection si 3 injections par jour



Effets indésirables

- **Risque hémorragique** (↑ avec la dose administrée ou association)
 - **Antidote : sulfate de protamine** (partiel pour HPBM)
Se combine avec héparine → formation d'un complexe SANS activité anticoagulante
Neutralisation instantanée
- **Thrombopénies induite par l'héparine (TIH), (HNF>HBPM)**, 2 formes :
 - **type I** (précoce < J5, d'intensité modérée (100 à 150 G/L) mais fréquente 10-20%)
 - **type II** (tardive > J5, rare (1 à 5%) mais grave, phénomène immunoallergique, thromboses)
 - **Suivi hématologique (plaquettes) 2x/semaine**
 - Moins fréquentes avec les HBPM
- Allergies, réactions au point d'injection, nécrose cutanée, ostéoporose, hyperaldostéronisme avec hyperkaliémie, embolies de cholestérol

Interactions et contre-indications

➤ Interactions :

- Pas d'interactions contre-indiquées
- Majoration du risque hémorragique avec autres médicaments jouant sur l'hémostase
- Hyperkaliémies (K⁺, diurétiques « épargneurs potassiques », IEC, sartans, ...)

➤ Contre-indications :

- Générales

- Antécédent de thrombopénie sous héparine
- Lésions organiques susceptibles de saigner
- Maladie de l'hémostase
- Après chirurgie du cerveau ou de l'œil
- Accident vasculaire cérébral en cours (relatif pour HBPM)

- CI relatives pour HBPM

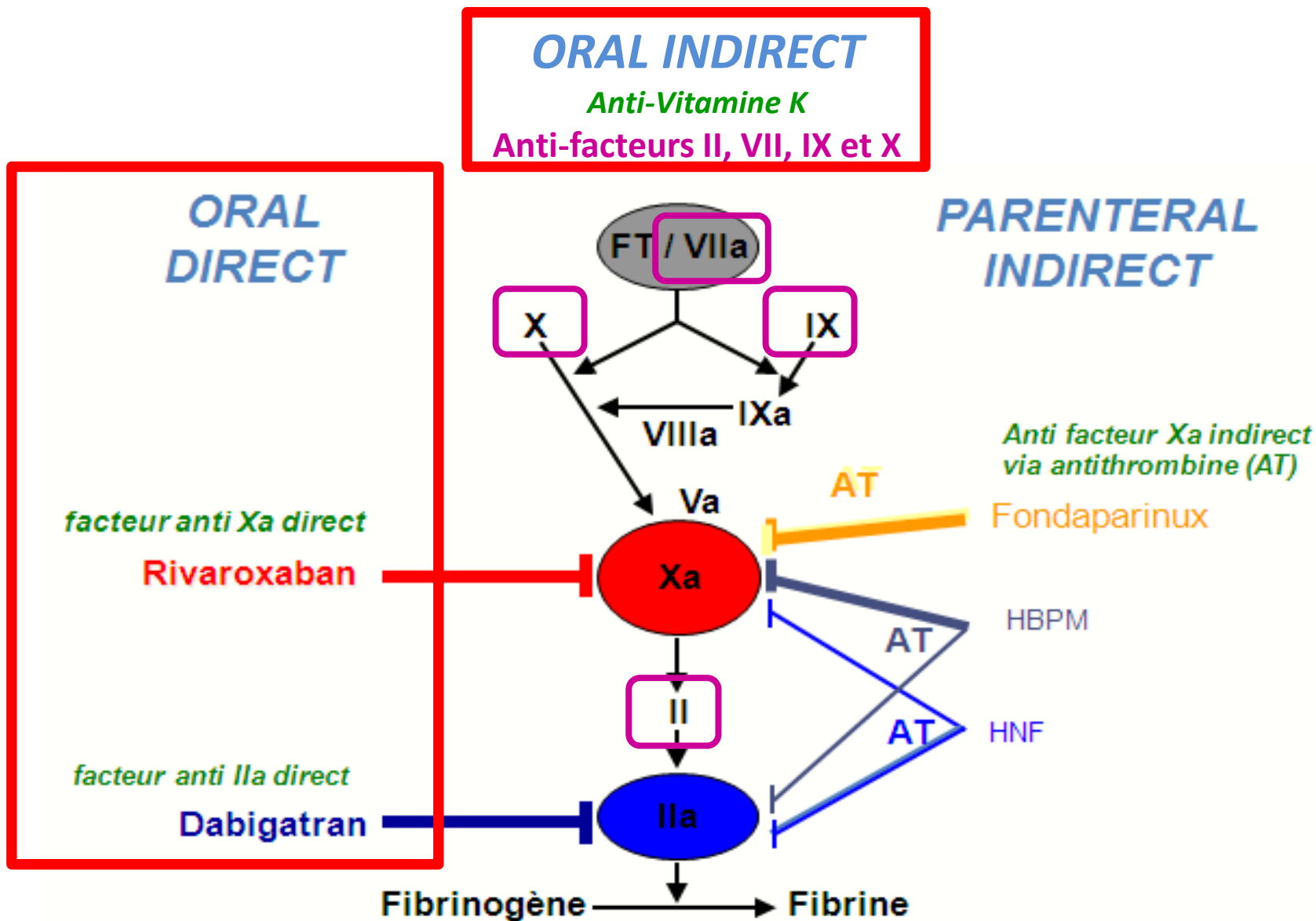
- Insuffisance rénale
- Hypertension artérielle non contrôlée

Autres antithrombotiques

	ARIXTRA®	ORGARAN®	ARGANOVA®
DCI	Fondaparinux	Danaparoïde	Argatroban
Indication	Mêmes indication que HBPM exceptée hémodialyse Quand ATCD de TIH > 100 j	Ttt curatif et préventif de la MTE en cas de TIH ou ATCD de TIH	Anticoagulation quand ATCD de TIH type II
Cible	Inhibiteur synthétique du facteur Xa	Activité anti-Xa/Activité anti-IIa > 20	Inhibiteur direct de la thrombine
Voie	SC	SC ou IV	IV
Surveillance	Activité anti-Xa	Activité anti-Xa	TCA
Contre- indications	Idem HBPM	Hypersensibilité au danaparoïde et aux sulfites Idem héparines	Hypersensibilité argatroban ou excipients Idem héparines

*Ttt = traitement, MTE = maladie thromboembolique, TIH = thrombopénie induite par l'héparine, ATCD = antécédent

Anticoagulants oraux

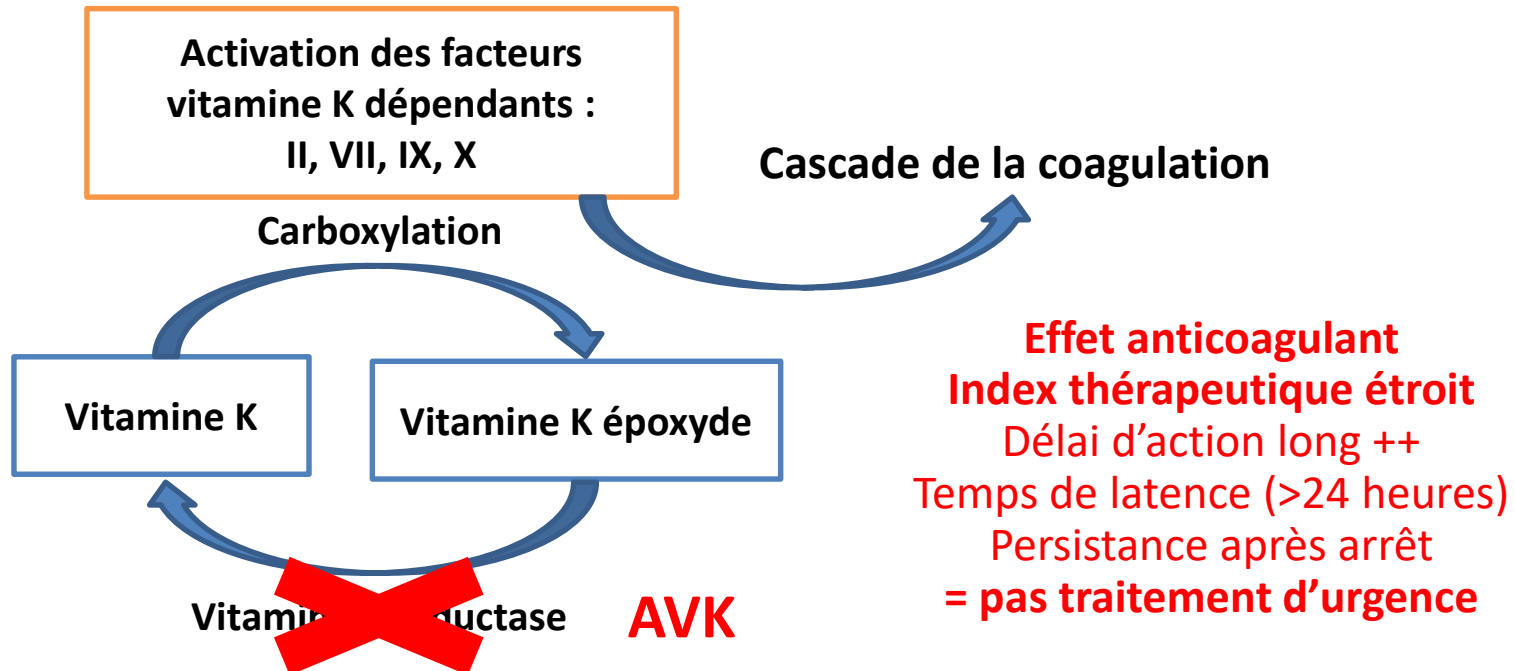


Antivitamine K (AVK)

➤ Vitamine K

- Origine endogène et exogène
- Cofacteur nécessaire à la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation : **facteurs vitamine K dépendants, notamment :**
 - procoagulants : **II - VII - IX - X**

➤ Mécanisme d'action des AVK



AVK utilisés en thérapeutique

➤ Histoire : du poison au médicament...

- 1920 : maladie hémorragique affectant les troupeaux de bétails de l'Ouest canadien et américain
- Consommation d'ensilage contenant du mélilot moisi : découverte de la **coumarine**
- Synthèse de la **warfarine** en 1945 comme raticide
- 1936 : isolement de la vitamine K (koagulation) après régime sans graisses chez poules meurent de maladie hémorragique
 - **coumadine** bloque l'activité de la vitamine K

	COUMADINE®	PREVISCAN®	SINTROM®
DCI	Warfarine	Fluindione	Acénocoumarol
Famille	Coumariniques	Indanediones	Indanediones
T _{1/2}	40 heures (longue)	30 heures (longue)	8 heures (courte)
Durée d'action	4 jours	3 – 4 jours	2 – 3 jours

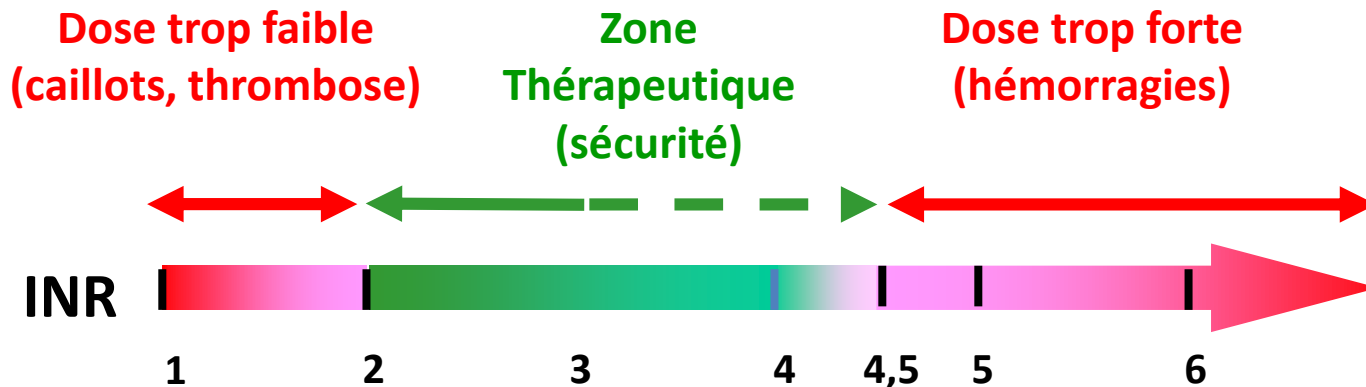
Surveillance biologique = INR

AVK = Médicaments à **MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE**

➤ INR = *International Normalized Ratio* sur prise de sang

- Calculé à partir d'un temps de coagulation (temps de Quick)
- Détermine le degré d'anticoagulation
- Proche de 1 chez le sujet sain, non traité

$$INR = \left(\frac{\text{temps de Quick du patient}}{\text{temps de Quick du témoin}} \right)^{ISI}$$



- INR généralement entre **2 et 3** pour la plupart des indications
- Entre **3 et 4** pour prothèse valvulaires mécaniques mitrales
- Mesuré **48 +/- 12 heures** après la première prise, puis **tous les 2 à 4 jours** jusqu'à stabilisation, puis espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de **1x/mois**

Indications et Pharmacocinétique

Contre indication aux injections intra musculaires

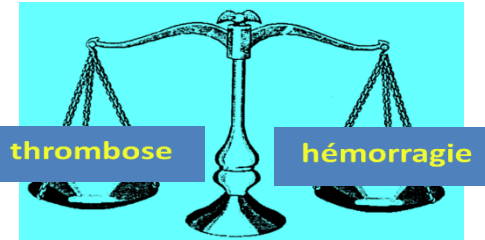
➤ Indications :

- Traitement **curatif** des Thromboses Veineuses Profondes (TVP) : 3 mois
- Traitement **curatif** des Embolies Pulmonaires (EP) : 6 mois
- **Prévention** des récurrences de TVP et EP
- **Prévention** des complications thromboemboliques de :
 - Troubles du rythme cardiaque (FA = fibrillation auriculaire)
 - Prothèses valvulaires cardiaques

➤ Pharmacocinétique :

- Voie orale uniquement, 1 prise / jour (le soir, car **dosage INR le matin et, si besoin, réajustement le soir même**)
- Métabolisme hépatique (CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4)
 - **Attention aux interactions +++**
- Traversée barrière placentaire → **CI au 1er trimestre de grossesse**

Effets indésirables



➤ Accidents hémorragiques +++

- Traumatisme, surdosage, interactions ou spontané
 - Facteur de risque : TP < 25%
 - Accidents graves
 - **Antidotes en fonction de l'INR :**
 - vitamine K
 - concentrés de complexe prothrombinique (CCP) (appelé aussi PPSB = Prothrombine (II), Proconvertine (VII), Stuart (X), facteur antihémophilique B (IX)) = contient les 4 facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X)
-
- Complications non hémorragiques : rares
 - Allergie, diarrhée, arthralgies, hépatite...
 - Nécroses cutanées : rare, à l'induction, surtout en cas de déficit en protéine C ou S

Signes cliniques évocateurs d'un surdosage

Surdosage
Gingivorragie
Epistaxis
Hématomes
Hématurie
Hémoptysie
Rectorragie
Fatigue inhabituelle
Pâleur
Céphalées
Malaise inexpliqué

Recommandations HAS

Utilisation de la vitamine K si surdosage

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none">▸ Pas de saut de prise▸ Pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none">▸ Saut d'une prise▸ Pas d'apport de vitamine K	<ul style="list-style-type: none">▸ Pas de saut de prise▸ Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none">▸ Arrêt du traitement▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	<ul style="list-style-type: none">▸ Saut d'une prise▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none">▸ Arrêt du traitement▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	<ul style="list-style-type: none">▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

- Antidote non spécifique
- 6 à 12 heures pour être efficace
- Effet prolongé
- $T_{1/2}$ des différents facteurs différentes

Concentrés de facteurs de coagulation

➤ PPSB ou CCP

- **PPSB pour Prothrombine (facteur II), proconvertine (facteur VII), facteur Stuart (facteur X) et facteur anti hémophilique B (facteur IX)**
- **= CCP = Concentré de Complexe prothrombinique**
- Corrige immédiatement le déficit de coagulation (pour saignement du aux AVK), durée action 6 heures
- Proposé également dans hémorragies sous AOD (hors AMM)

➤ FEIBA®

- Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII
- Facteurs IX, X et VII activés se lient aux plaquettes pour former « une prothrombinase »

Contre-Indications

- Insuffisance Hépatocellulaire sévère
- Allergie
- Aspirine forte dose, miconazole (inhibition enzymatique),
- Grossesse et allaitement
- Syndromes hémorragiques
- Impossibilité de surveillance du traitement
- Insuffisance Rénale sévère
- Certaines associations médicamenteuses

Interactions

Risque hémorragique

- Addition des risques :
AINS, HBPM, antiagrégants plaquettaires, ISRS, tamoxifene...
- Inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 :
millepertuis, métronidazole, miconazole,...
- Diminution de synthèse de vitamines K par les micro-organismes intestinaux :
Antibiotiques
- Interférences fixation à l'albumine :
AINS, diurétiques
- Autres :
amiodarone, paracétamol...

Risque de thrombose

- Diminution de résorption :
Topiques digestifs
- Inducteurs enzymatiques :
phénobarbital, méprobamate, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine,...
- **Aliments contenant de la vitamine K** :
épinards, tomates, avocats, carottes, fenouil, brocolis, laitue, et toutes les variétés de choux

= Précautions d'emploi +++

= Education thérapeutique du patient

Profil de tolérance

Accidents hémorragiques

Facteurs de risques :

- Age > 75 ans, HTA, lésion préexistante : ulcère gastro-duodéal, tumeur, insuffisance hépatique sévère
- Anticoagulation prolongée, > zone thérapeutique
- Interactions médicamenteuses

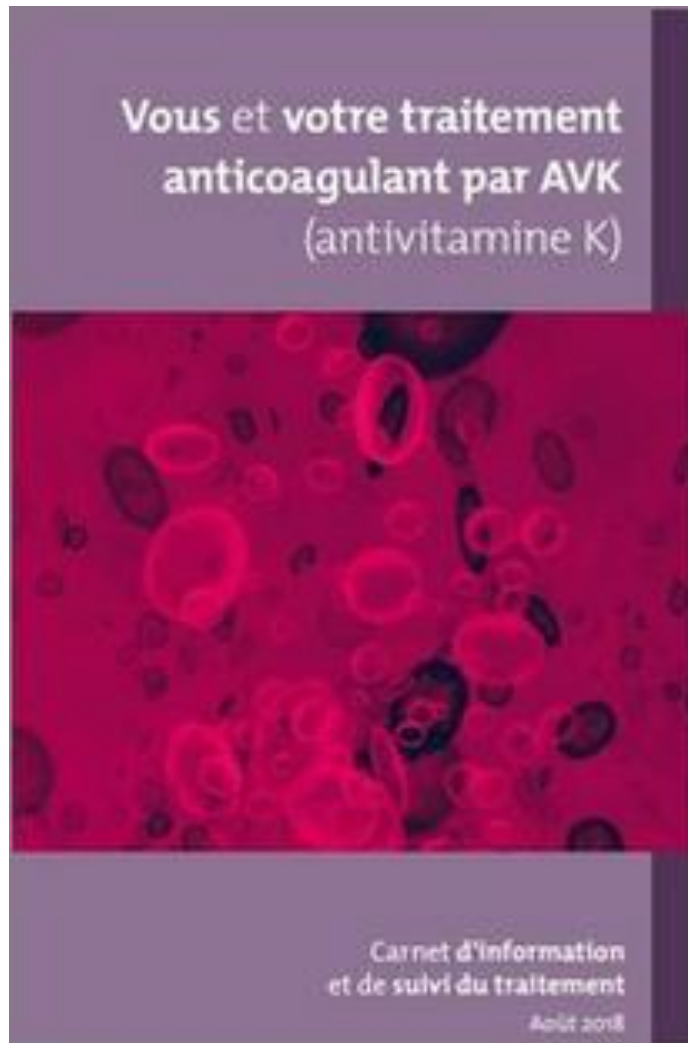
Fréquence des hémorragies

- Données Nationales : Etude EMIR en 2007
- EIM = 3,6% des hospitalisations
- Toujours vainqueurs avec 12,3% ... les AVK (hémorragies) !!

Méconnaissance / non observance

- Etude (2000) sur 750 ordonnances d'AVK (questionnaire en officine)
 - Patients âgés, traitement prolongé, méconnaissance des risques
- Autre étude (2000) : sur 2900 INR analysés en laboratoire , seuls 45% seulement en zone cible

Conseils aux patients



Les « 7 règles d'or »

Respecter la dose et les horaires

Dosage régulier de l'INR

Alimentation variée et équilibrée

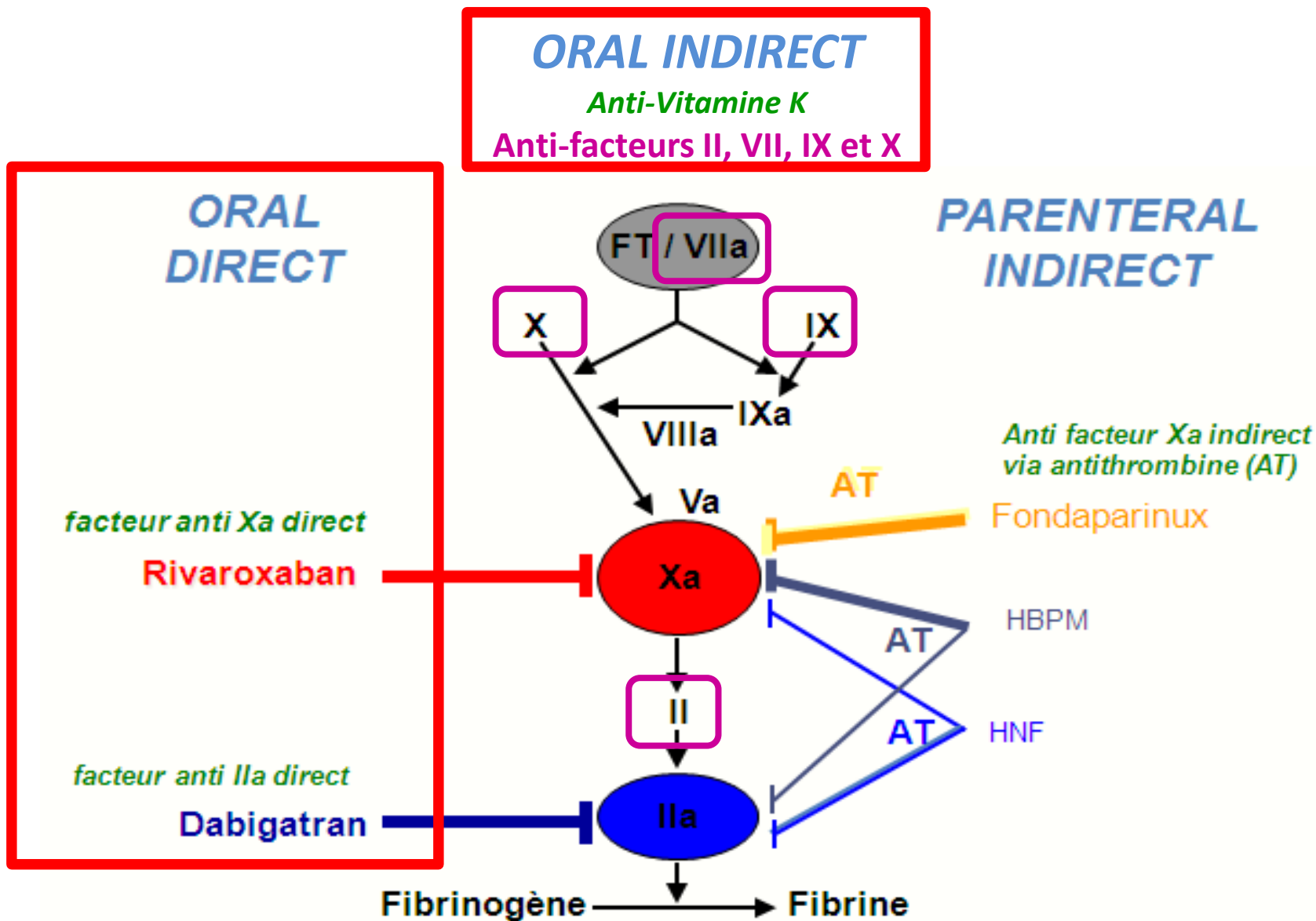
Tenue régulière du carnet de suivi

Avertir les professionnels de santé

Avis médical pour tout événement

Alerte si saignements

Anticoagulants oraux



Anticoagulants oraux directs (AOD)

➤ Anti-thrombine (IIa) directs : -gatran

- dabigatran étexilate (Pradaxa[®])

➤ Anti-Xa directs : -xaban

- rivaroxaban (Xarelto[®])
- apixaban (Eliquis[®])

AVANTAGES :

- Voie orale, dose fixe, biodisponibilité stable et fenêtre thérapeutique
- Pas de nécessité d'un monitoring régulier
- Pas d'interaction alimentaire (?)
- Réduction des interactions médicamenteuses
- Profil efficacité-sécurité équivalent ou supérieur aux AVK dans les principales indications

INCONVENIANTS :

- Élimination rénale pouvant limiter leur utilisation
- « Absence » d'antidote en cas de surdosage
- Grande sensibilité à l'observance (demi-vie courte)
- Risque d'erreurs compte tenu des différents dosages et posologies selon l'indication
- Absence de suivi biologique de l'anticoagulation

Indications, utilisation

- Traitement de **1ère intention** au même titre que les AVK (**HAS, 2018**)
Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte notamment :
 - du risque hémorragique
 - de l'âge et du poids
 - de la fonction rénale
 - de la qualité prévisible de l'observance
 - de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK
 - de la préférence du patient après une information adaptée
- Prévention Maladie ThromboEmbolique Veineuse en chirurgie PTG, PTH
- Traitement curatif de la MTEV
- Traitement de la fibrillation atriale (FA) non valvulaire
- 1 à 2 prises par jour en général selon les médicaments

Interactions

- Augmentation du risque de saignement (inhibiteurs enzymatiques) :
 - Anticoagulants
 - Médicaments diminuant l'élimination rénale (AINS, diurétiques, IEC sartans, aminosides, MTX, platines...)
 - Antifongiques azolés (voriconazole, posaconazole...)
 - Erythromycine
 - Certains inhibiteurs de protéase du VIH (ritonavir)
 - AINS, antiagrégants, certains antidépresseurs (ISRS et IRSN)

- Diminution efficacité (inducteurs enzymatiques ou de la glycoprotéine P) :
 - Rifampicine
 - Phénytoïne, millepertuis

Signes cliniques évocateurs d'un surdosage

Surdosage
Gingivorragie
Epistaxis
Hématomes
Hématurie
Hémoptysie
Rectorragie
Fatigue inhabituelle
Pâleur
Céphalées
Malaise inexplicé

Les antidotes spécifiques

Anti-anti-IIa

Anti-anti-Xa

	Idarucizumab : PraxBind®	Andexanet alpha
Structure	Humanized Fab fragment	Human rXa
Target	Dabigatran	FXa inhibitors
Binding	Non competitive High affinity (350 times greater affinity than thrombin)	Competitive



- Antidote des **-gatrans** : **idarucizumab**
- Anticorps spécifique
 - Similarité structurelle avec la thrombine
 - Forte affinité pour le dabigatran +++,
 - Demi-vie courte
 - Pas d'activité pro-coagulante

- Antidote des **-xabans** : **andexanet alpha**
- Protéine recombinante du facteur Xa
 - Se lie de manière spécifique et avec une forte affinité aux anti-Xa et les séquestre
 - Effet pro-coagulant

Relais Héparine → AVK

- AVK : délai action long
- Nécessite potentiellement un chevauchement de prescription selon balance bénéfiques/risques
- Modalités : dans le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP)
- Quand arrêt AVK pour hémorragie grave, si reprise nécessaire, un ttt par HNF ou HBPM à doses curatives est recommandé en parallèle de la reprise des AVK
En milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique
- Temps de latence de l'action anticoagulante des AVK → héparine doit être maintenue à doses inchangées toute la durée nécessaire (au moins 5 jours jusqu'à l'obtention de l'INR cible)
- En cas de TIH type II, recommandation d'introduction précoce des AVK dès arrêt héparine ($Pq \geq 100$ G/L)

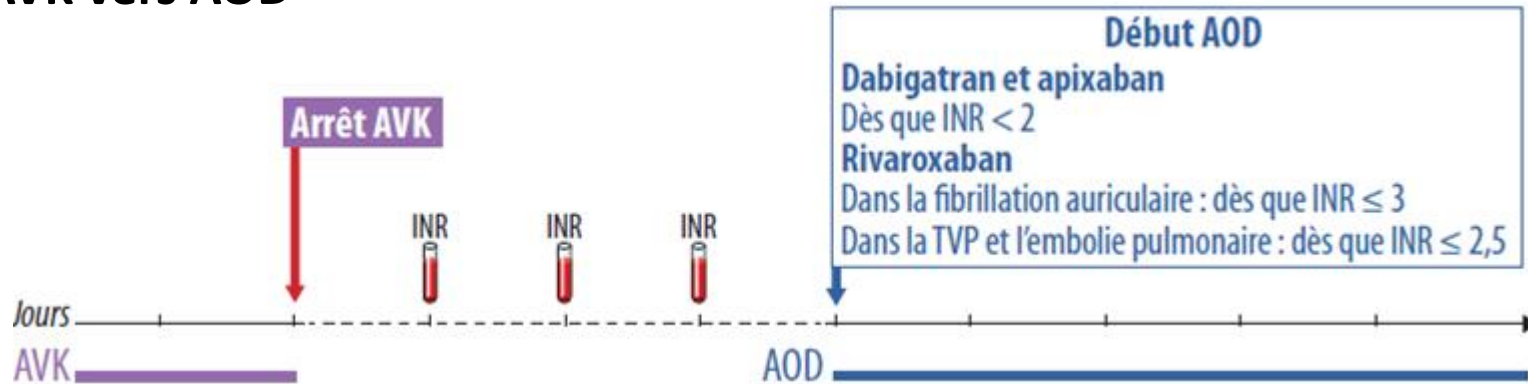
Relais Héparine → AOD

JAMAIS EN MÊME TEMPS !!

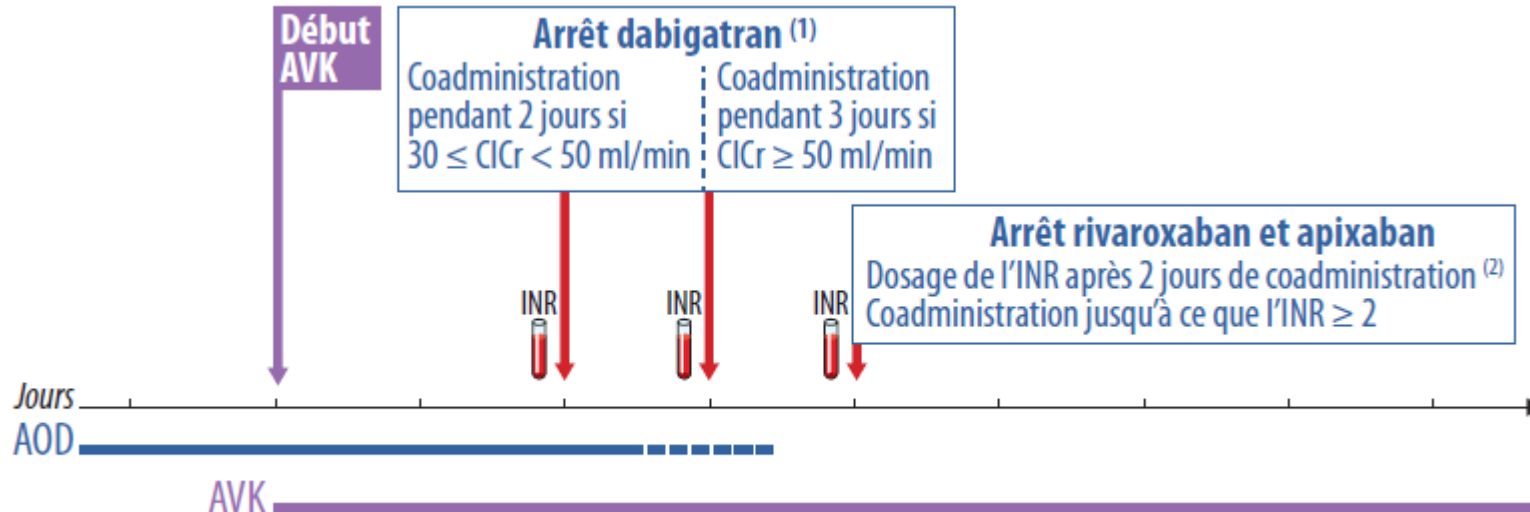
- Arrêter l'anticoagulant parentéral (HBPM, par ex) et initier le ttt par AOD 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament, si administration continue
- 1^{ère} dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivant d'AOD aurait dû être prise

Relais entre anticoagulants oraux

➤ AVK vers AOD



➤ AOD vers AVK



(1) Un délai d'au moins 2 jours doit être respecté après la dernière prise de l'AOD avant de mesurer l'INR.

(2) L'INR doit être mesuré à distance maximale de la dernière dose d'AOD.

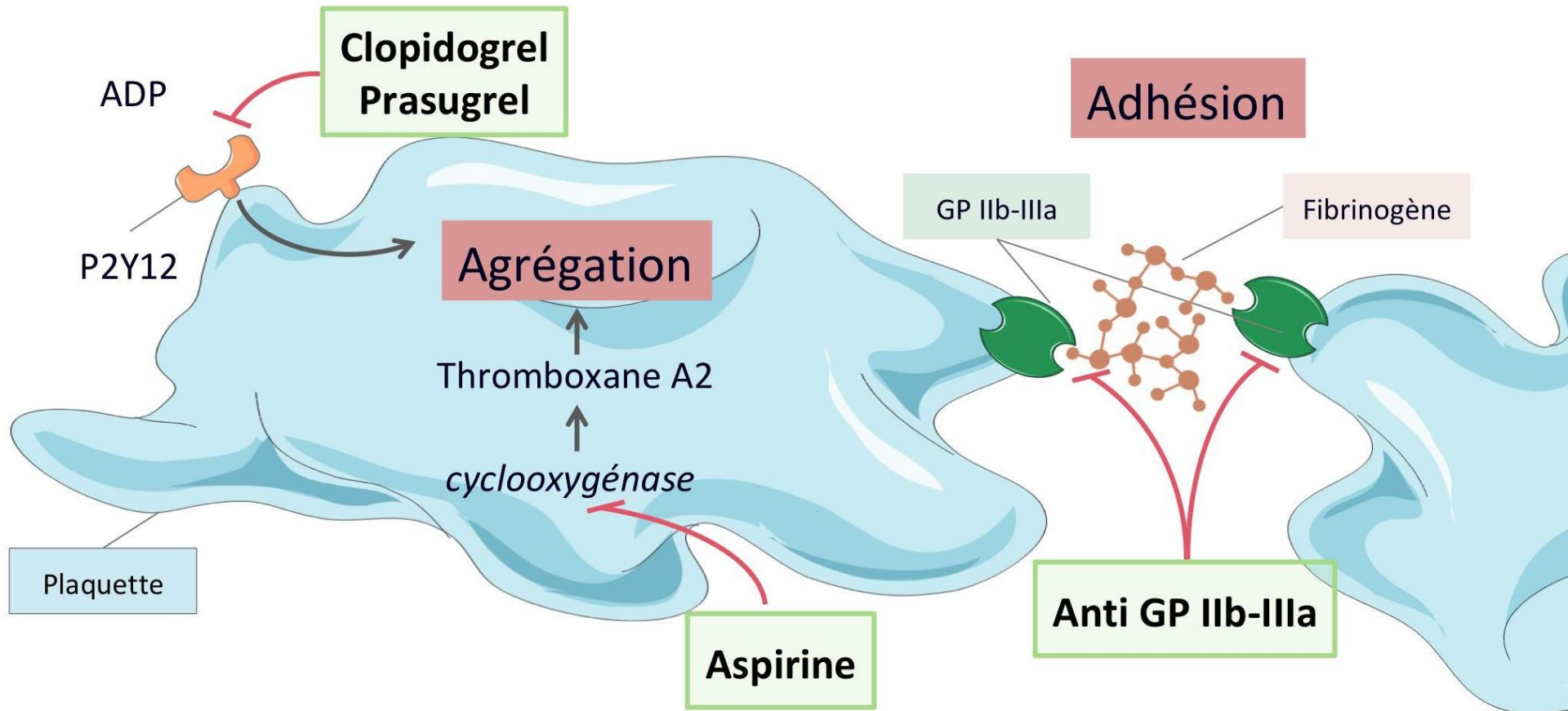
CICr : clairance à la créatinine

Anticoagulants

- Bilan pré-thérapeutique
 - Vérifier fonction rénale et hépatique, absence thrombopénie
 - NFP, créatininémie, bilan hépatique, bilan coagulation
- HNF ≠ traitement de 1^{ère} intention
 - À réserver aux situations instables et insuffisance rénale
- Attention aux complications hémorragiques
 - Même en l'absence de surdosage
 - Surveillance +++
- Thrombopénie induite par l'héparine
 - Dosage plaquettes systématique devant thrombose veineuse ou artérielle sous HNF ou HBPM

Antiagrégants plaquettaires

ADP = Adénosine Di-Phosphate



Les formes pharmaceutiques

Classe	DCI	Nom commercial	Mécanisme d'action
Inhibiteurs de la cyclooxygénase plaquettaire			
Aspirine	Acide acétylsalicylique	Kardegic® (PO)	Inhibition irréversible de la Cox-1 et de la synthèse de TxA2
AINS	Flurbiprofène	Cebutid® (PO)	Inhibition réversible de la Cox1 et de la synthèse de TxA2
Inhibiteurs de la voie ADP			
Thiénopyridines	Ticlopidine Clopidogrel Prasugrel	Ticlid® (PO) Plavix® (PO) Efient® (PO)	Antagonistes des récepteurs plaquettaires à l'ADP Inhibition de l'activation du complexe GPIIb/IIIa
Inhibiteurs de la synthèse de l'ADP	Dipiridamole + Aspirine	Persantine® (PO) Asasantine® (PO)	Inhibition de la recapture de l'ADP par les plaquettes
Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa au fibrinogène	Abciximab Tirofiban Eptifibatide	Réopro® (IV) Agrastat® (IV) Integrilin® (IV)	Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa plaquettaires, empêchent la liaison au fibrinogène

Aspirine



Salix alba

Migraines, Névralgies, Rhumatismes

Demandez à
votre Pharmacien



l'Aspirine
"USINES du RHÔNE"

En TUBES de 20 COMPRIMÉS

LABORATOIRE des PRODUITS USINES du RHÔNE
21, Rue Jean Goujon, PARIS

Effets pharmacologiques

- Inhibition de l'agrégation plaquettaire
 - Inhibition irréversible COX-1 plaquettaire
 - Inhibition thromboxane A2

À partir de 50 mg
Effet max. à 325 mg

- Antalgique
- Antipyrétique

À partir 500 mg/prise

- Anti-inflammatoire

À partir 1000 mg/prise

Aspirine

➤ Indications actuelles

Prévention secondaire après un 1^{er} accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :

1- Réduction de la mortalité et morbidité de cause cardiovasculaire :

- Après IDM
- Dans le cadre de l'angor stable et instable
- Lors d'une angioplastie coronaire transluminale
- Après AI transitoire ou constitué

2- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronarien

➤ Profil de tolérance

- Troubles gastro-intestinaux
- Gastralgies

Au long cours :

- Saignements occultes ou patents
- AVC
- Hémorragies digestives

Réactions allergiques (Eruptions diverses)

Syndrome de Fernand Widal = Triade (polypose nasale, asthme, intolérance à l'aspirine)

Fréquence : 10 – 20 % des asthmes de l'adulte

Par inhibition des PG bronchodilatatrices

Réactions croisées avec les autres AINS =

Contre-indication

Inhibiteurs du récepteur de l'ADP

- Thiénopyridines (ticlodipine TICLID[®], clopidogrel PLAVIX[®], prasugrel EFIENT[®]) et ticagrélol BRILIQUE[®]
- **Inhibition de la fonction plaquettaire par blocage du récepteur plaquettaire P2Y12 de l'ADP (adénosine diphosphate)**
 - Irréversible (clopidogrel, prasugrel, ticlodipine)
 - Réversible (ticagrélol) → durée d'action plus courte
- **Indications supplémentaires :**
 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
 - Prévention des thromboses sur stent
 - prasugrel ticagrélol : syndrome coronarien aigu en association avec l'aspirine

Inhibiteurs du récepteur de l'ADP

- **Clopidogrel et prasugrel = prodrogues**
 - Métabolite actif produit par cytochromes P450 hépatiques
 - Contre-indication en cas d'insuffisance hépatique
 - IAM avec inhibiteurs du CYP2C9 : IPP (oméprazole), cimétidine, fluoxétine
- **Effets indésirables**
 - Risque hémorragique
 - Hypersensibilité : urticaire, prurit
 - Céphalées, vertiges, douleurs abdo, dyspepsie
 - Ticlodipine : neutropénie, agranulocytose parfois grave

Inhibiteurs du récepteur GP IIb/IIIa

- **Molécules :**
 - Abciximab (Reopro[®]) : anticorps monoclonal chimérique
 - Eptifibatide (Integrilin[®]) : polypeptide
 - Tirofiban (Agrastat[®]) : molécule synthétique
- **Bloque les récepteurs glycoprotéiques IIb/IIIa**
- Indications :
 - Ttt médical invasif (angioplastie) des SCA, IDM, angor instable
Ttt court : 12 à 24h (72h max)
- **Effets indésirables**
 - Fort risque hémorragique

Antiagrégants plaquettaires & chirurgie

- Arrêt avant chirurgie
 - en l'absence de stent actif récent

- 3 jours : aspirine
- 5 jours : clopidogrel et ticagrélol
- 7 jours : prasugrel

Règle des « 3-5-7 »

Conclusion

- Tous les patients présentant une **cardiopathie coronarienne**, des **antécédents d'AIT ou AVC** doivent être traités **avec de l'aspirine de préférence** en l'absence de contre-indication
- Le traitement doit être débuté tôt et poursuivi la vie durant (OMS)
- En prévention primaire : seulement aux patients à très haut risque CV
- Bon rapport bénéfices / risques
 - Surveillance EI et interactions médicamenteuses néanmoins