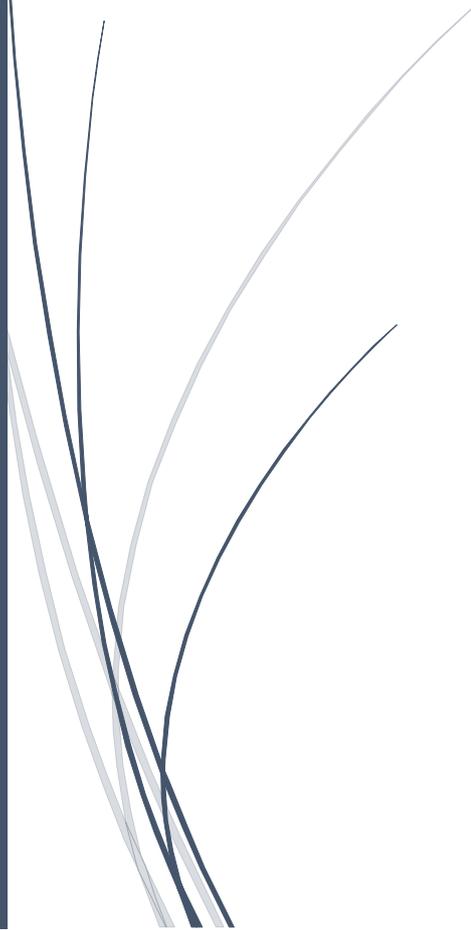


2019

LES ANTITHROMBINE ET LES THROMBOLYTIQUES

Service de cardiologie
CHU de Sétif
Pr Djellaoudji



PLAN DU COURS :

- Les anticoagulants
- Les antiagrégants plaquettaires
- Les thrombolytiques

LES OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Connaître les différents antithrombotique et thrombolytiques
- Connaître leurs mécanismes d'action
- Connaître leurs caractéristiques pharmacologiques, et pharmacocinétiques
- Connaître leurs indications et leurs contre-indications
- Connaître les nouveaux anticoagulants
- Savoir comment surveiller le traitement anticoagulant
- Savoir la conduite à tenir devant un accident hémorragique ou un surdosage en anticoagulant.

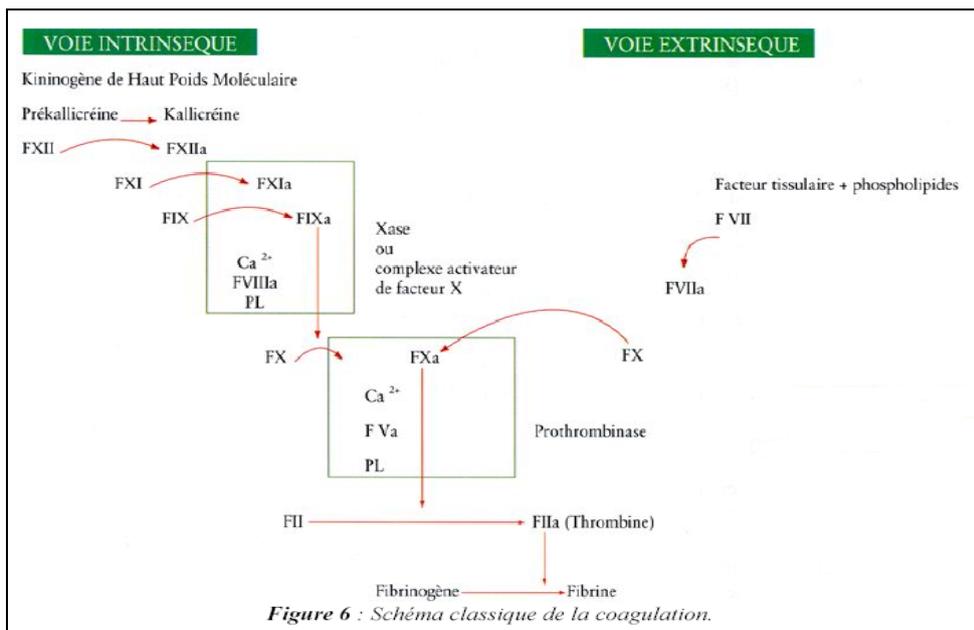


Figure 1 plan de l'hémostase

LES ANTITHROMBINES

I. DEFINITION

Les traitements antithrombotiques sont par définition des médicaments qui ont pour but de prévenir ou de limiter la formation ou l'extension d'un thrombus.

II. PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTICOAGULANTS

a) Les Antivitamine k

1) Mécanisme d'action des AVK

Les AVK inhibent la formation par le foie des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X).

Les AVK agissent per os et leur efficacité maximale n'est observée qu'après 1 à 3 jours en raison de la demi-vie des facteurs de coagulation déjà formés au moment de l'initiation du traitement (qui varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2-3 jours (facteurs X, II)). Plus de 90 % des AVK absorbées per os circulent dans le plasma, liées à l'albumine. Cette forme liée est pharmacologiquement inactive. Lorsque la concentration de la forme libre diminue du fait de son utilisation par le foie, une partie de la forme liée se dissocie de l'albumine et devient pharmacologiquement active. Ceci explique en partie l'effet prolongé des AVK après l'arrêt du traitement.

Un traitement à AVK se surveille avec le temps de Quick exprimé en INR (international normalized ratio) et non pas en taux de prothrombine (TP).

Le Catabolisme des AVK est hépatique et l'élimination est rénale (l'insuffisance rénale et hépatique peuvent donc potentialiser l'effet des AVK).

2) Caractéristiques pharmacologiques des AVK

- Il existe 2 Grandes classes :
 - Coumariniques : APEGMONE*, COUMADINE*, SINTROM*
 - Dérives de l'Indanedione : PREVISCAN*, PINDIONE*
- La $\frac{1}{2}$ vie $\begin{cases} \rightarrow \text{Soit courte : 8 - 9}^h \text{ (SINTROM*)} \\ \rightarrow \text{Soit longue : 24}^h \text{ (PREVISCAN*)} \end{cases}$

3) Indications des AVK :

- TRT curatif : Maladie thromboembolique veineuse.
- TRT préventif des thromboses intracavitaire et sur prothèse valvulaires mécaniques.

4) Surveillance

L'éducation du patient est un point essentiel du traitement par AVK et chaque patient doit recevoir les consignes et un carnet explicatif du traitement.

Points d'éducation :

- prévenir le chirurgien-dentiste ou le pédicure en cas de soins.
- pas d'injection intramusculaire.
- faire attention aux aliments riches en vitamine K (choux, crudités, abats...).
- faire attention à l'alcool.
- pas d'automédication (ibuprofène, AINS, Miconazole, aspirine...).
- prise du traitement le soir.
- nécessité de contraception chez la femme.
- consultation en cas de saignement.

Un dosage de l'INR doit être réalisé au minimum une fois par mois en cas de stabilité.

5) Conduite pratique du traitement par les AVK

- Un traitement par un AVK est souvent prescrit en relais ou au même temps d'une héparinothérapie initiale.
- Dans ce cas, il faut maintenir inchangée la dose d'héparine et administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce qu'à l'obtention d'un INR adapté (souvent entre 2-3) pendant 2 jours consécutifs.
- La dose initiale d'AVK est de 1/2 comprimé par jour, pris le soir de préférence à heure fixe (Cette recommandation est due au fait que le contrôle de l'INR est généralement réalisé le matin, et qu'il est possible d'en avoir le résultat dans l'après-midi et de modifier si nécessaire la dose du soir).
- Le premier contrôle doit se faire 36 à 72 heures après la première prise, l'INR cible est entre 2 et 3 dans la majorité des indications. La dose administrée est ajustée ensuite par 1/4 de comprimé en plus ou en moins selon le résultat de l'INR, et le prochain contrôle doit se faire 48 heures après.

½ Cp (le soir à heure fixe)

(36-72h) $\xrightarrow{1^{\text{er}} \text{ INR}}$ Si INR : 2-3 \longrightarrow arrêt de l'héparine et INR/M
 Si INR : < 2 \longrightarrow \uparrow de ¼ (¼ Cp) et maintien de l'héparine :
 INR > 48^H après.
 Si INR : > 3 \longrightarrow \downarrow de ¼ (¼ Cp) et arrêt de l'héparine :
 INR > 48^H après.

6) Contre-indication aux AVK

- Risque hémorragique important (fibrome utérin, UGD, varice œsophagien)
- Troubles psychiatriques.
- Grossesse (1er trimestre et à partir de la 36^{ème} semaine)
- Allaitement (privilégier l'allaitement artificiel)

7) Les interférences médicamenteuses avec les AVK

Traitement anticoagulant oral : interférences médicamenteuses les plus importantes

	Médicaments cardiovasculaires	Antibiotiques	AINS	Neuroleptiques	Médicaments de l'appareil digestif	Divers
Médicaments Potentialisants	Amiodarone Quinidine Propranolol Propafénone Simvastatine Sulfinpirazone Fibrates	Cotrimoxazole Ciprofloxacine Erythromycine Tétracycline Isoniazide Métronidazole Fluconazole Miconazole	Aspirine Phénylbutazone Piroxicam		Cimétidine Oméprazole	Tamoxifène Danazol
Médicaments Inhibiteurs		Rifampicine Nafcilline		Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	Sucralfate	Vitamine K

8) CAT en cas de surdosage en AVK

INR Mesuré	Mesures correctrices	
	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 - Adaptation de la dose 	
$4 \leq$ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> saut d'une prise pas d'apport de vitamine K - Adaptation de la dose 	<ul style="list-style-type: none"> pas de saut de prise pas d'apport de vitamine K - Adaptation de la dose
$6 \leq$ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 	<ul style="list-style-type: none"> saut d'une prise 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 per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) 	<ul style="list-style-type: none"> un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Dans tous les cas :

- La cause du surdosage doit être recherchée
- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR supratherapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.

9) Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques :

Les hémorragies sont classées en fonction de leur gravité :

- **Une hémorragie grave**, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :
 - Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou tout signe de choc ;
 - Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
 - Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
 - Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (intracrânienne, intraspinale, intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémato et rétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose).
- S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de **non grave**.

a) Hémorragie « non grave » :

- Privilégier la prise en charge ambulatoire
- Chercher et corriger un surdosage (tableau)
- Chercher la cause de l'hémorragie.

L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise, etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité

b) Hémorragie « GRAVE » :

- Une prise en charge hospitalière et pluridisciplinaires.
- A l'admission, mesurer l'INR en urgence
- La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR
- Arrêter l'AVK ;
- Administrer en urgence du CCP (concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB) et de la vitamine K ;
- Assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin, etc.).
- La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire, doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues.

b) Les HEPARINES :

L'héparine est une antithrombine indirecte, elle est présente dans les mastocytes dans l'organisme et extrais industriellement du poumon du bœuf et de l'intestin du porc. Selon Le poids moléculaire (PM) Il existe deux types :

- Héparine non fractionnée (HNF) : de haut poids moléculaire
- Héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

a) HEPARINE NON FRACTIONNEE (HNF) :

1) Le mécanisme d'action des HNF

L'HNF se liee à l'antithrombine et augmente son effet anticoagulant d'environ 1000 fois (effet anti IIa). Son effet sur le facteur Xa est modéré.

2) Caractéristiques pharmacologiques des HNF

- L'HNF est administré par voie parentérale.
- Il existe deux formes :
 - Héparine calcique (Calciparine*) : administrée en S/C.
 - Héparine sodique : administrée en IV (Perfusion continue)
- La demi-vie des HNF dépend de la dose injectée. Après injection intraveineuse, l'HNF est efficace dès l'injection et a une demi-vie de 1 h nécessitant donc une perfusion continue. Après injection sous-cutanée (HNF calcique : Calciparine®), le pic d'activité est atteint en 4 h environ et la demi-vie est de 4 h. Cette voie d'administration nécessite donc deux ou trois injections par jour.
- L'HNF est essentiellement éliminée par un système cellulaire de clairance, endothélium et système réticuloendothélial. Le rein intervient peu dans cette élimination. Par conséquent l'HNF peut donc être utilisée sans précaution particulière chez l'insuffisant rénal.

3) Les indications des HNF

- Prévention et traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique.
- Prévention et traitement des thromboses artérielles et intracardiaques.

4) Les posologies des HNF

- Dose préventive : 5000UI → 2 à 3 fois par jour en S/C.
- Dose curative :
 - Héparine calcique : **0,1cc/10kg/8h en s/c.**
 - Héparine sodique : **400-800 u/kg/j** en perfusion continue après un bolus IV de **50-70 UI/kg**

L'ajustement de la dose, se fait ensuite en fonction de TCA (qui doit être maintenu entre le double et le triple de témoin).

5) Les modalités de surveillance de traitement par les HNF

- TCA qui reflète l'activité anti-IIa de l'HNF mais pas l'activité anti-Xa

- taux de plaquettes (risque de thrombocytopénie immuno-induite entre le 5^{em} et le 20^{em} jour de Traitement)

b) HEPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM) :

1) Le mécanisme d'action des HBPM

Les HBPM inhibent à la fois la thrombine et le facteur X_a, ils ont une activité anti X_a supérieur à l'activité anti thrombine.

2) Les caractéristiques pharmacologiques des HBPM

- Présentation :
 - NADROPARINE CALCIQUE : Fraxiparine*.
 - ENOXAPARINE SODIQUE : Lovenox*.
 - TINZAPARINE SODIQUE : Innohep*.
 - DALTEPARINE SODIQUE : Fragmine*
- La biodisponibilité des HBPM par voie s/c est à peu près 100%
- $\frac{1}{2}$ vie : indépendante de la dose injectée.
- Elimination : rénale.

3) Les indications des HBPM

- prévention et traitement des TVP.
- traitement de l'embolie pulmonaire (TINZAPARINE)
- traitement de Syndrome coronarien aigu (ENOXAPARINE).

4) Les posologies des HBPM

- Dose préventive : **1750-5000U/24h** en une injection s/c
Exp : Fraxiparine et Lovenox : 0.4cc en s/c.
- Dose curative: **100U/k/12h** en s/c (0.1cc/10KG /12H)

Doses recommandées dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses		
	HBPM	Dose (U anti-X _a)
Prévention du risque modéré	Fraxiparine	3 000/24 h
	Lovenox	2 000/24 h
	Fragmine	2 500/24 h
	Innohep	2 500/24 h
Prévention du risque élevé	Fraxiparine	3 000/24 h
	Lovenox	4 000/24 h
	Fragmine	5 000/24 h
	Innohep	4 500/24 h
Traitement curatif	Fraxiparine	90 U/kg/12 h
	Lovenox	100 U/kg/12 h
	Fragmine	100 U/kg/12 h
	Innohep	175 U/kg/24 h

5) Les modalités de surveillance de traitement par : HBPM

Pas de surveillance spécifique en dehors du taux des plaquettes (risque de thrombocytopénie immuno-allergique).

c) Les nouveaux anticoagulants : les anticoagulants oraux directs (AOD)**1) Les antithrombines directes**

- Per os : Dabigatran : Pradaxa®
- Voie intra veineuse : Hirudine (Réfludan®) et Bivalirudine (Angiox ®)

2) Anti Xa

En per os : Apixaban (Eliquis®) et Rivaroxaban (Xarelto ®)

III. PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES**1) ASPIRINE :****- Mécanisme d'action**

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible (donc pour toute la durée de vie de la plaquette, 10 jours) de la cyclo-oxygénase 1 (Cox1) (La Cox1 est responsable de l'activation et de l'agrégation plaquettaire via la formation de thromboxane A2).

- Posologie :

75-500 mg / j → effets antiagrégants

1-3 g / j → effets anti- inflammatoires

- Indication :

- Syndrome coronarien aigu (avec et sans sus décalage du ST) : 75-160 mg/j
- Athérosclérose significative (Angor stable, post infarctus, AVC ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs)
- Fibrillation auriculaire

- Contre-indication :

- Absolues : Allergie à l'aspirine, UGD évolutif, Syndrome Hémorragique.
- Relatives : Asthme et Grossesse (dernier trimestre).

- Durée d'action : 7 j (durée d'élimination des plaquettes)

2) CLOPIDOGREL (PLAVIX) :**- Mécanisme d'action :**

Le Clopidogrel inhibe la fixation de l'ADP sur les récepteurs GP IIb IIIa de la plaquette. Son action est retardée et l'initiation du traitement se fait souvent par une dose de charge de 300 à 600 mg. Après une dose de charge de 600 mg, le traitement est efficace en 2 heures environ.

- Posologie :

Un cp 75 mg après une dose de charge de 4 cp

- Indication :
 - Allergie à l'Aspirine
 - Associé à l'Aspirine en cas dans le syndrome coronarien aigu et après angioplastie coronaire
 - AVC ischémique.
 - Artériopathie oblitérante des membres inferieurs
- Contre-indication :
 - Allergie à la Clopidogrel
 - Allaitement
 - Autres contre-indications : identiques à celles de l'aspirine (y compris
 - Grossesse au 3^e trimestre).
- Durée d'action : 7 j

3) ANTI GP IIb IIIa (ABCIXIMAB: REOPRO *)

- Mécanisme d'action :

L'anti GP IIb IIIa inhibe les récepteurs GP IIb IIIa

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

La posologie de l'Abciximab est un bolus de 0,25 mg/kg, suivi d'une perfusion de 0,125 µg/kg/min pendant 12 à 24 h.

La manipulation de ces médicaments ne se fait qu'en milieu spécialisé (salle de coronarographie,USIC...),

Les indications reconnues sont :

 - L'angioplastie coronaire complexe avec ou sans implantation d'une endoprothèse
 - Les syndromes coronaires aigus.
- Contre-indication :
 - Allergie connue au produit.
 - Autres contre-indications : identiques à celles du Clopidogrel.
- Surveillance

En raison du risque de thrombopénie potentiellement sévère et grave, la prescription d'inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa doit s'accompagner d'une surveillance de la numération plaquettaire 4 à 6 h après l'initiation du traitement, puis de façon quotidienne jusqu'à l'arrêt du traitement.

LES THROMBOLYTIQUES

1) Définition :

C'est une classe de médicaments activant de manière directe ou indirecte le plasminogène en plasmine, ce dernier va transformer la fibrine insoluble en fibrine soluble susceptible à la dégradation, réalisant ainsi la lyse du thrombus fibrino-plaquettaire.

2) Les différents types des thrombolytiques :

	Origine	$\frac{1}{2}$ vie	Antigénicité	Spécificité : fibrine	Élimination
Streptokinase (Streptase*)	- Streptocoque de groupe C	25 mn	+	Non	Rein
Urokinase (Urokinase*)	- Urine - ¢ embryonnaire	15 mn	-	Non	Rein
Alteplase (Actilyse*)	-Recombinaisons Génétiques	5 mn	-	Oui	Foie
Ténectéplase (Metalyse*)	-Recombinaisons Génétiques	24mn	-	Oui	Foie

3) Les contre-indications des thrombolytiques.

- Absolues :

Contre-indications absolues		
Interrogatoire	AVC ischémique	< 6 mois
	AVC d'origine inconnue	
	Ponction non compressible (PBF, ponction lombaire)	< 24h
	Intervention chirurgicale	<21 jours
	Traumatisme sévère ou traumatisme de la tête	
	Hémorragie active (en dehors des menstruations)	
	Hémorragie gastro-intestinale	< 1 mois
	Pathologies de l'hémostase et coagulopathie	
	Cérébrale (hémorragie, malformations Vx, tumeur ou dommage)	
	Varices œsophagiennes	
Examen	Dissection aortique	

- **Relatives:**

Contre-indications relatives		
Interrogatoire	AIT	< 6 mois
	Grossesse et La 1er semaine de Postpartum	
	Massage cardiaque prolongé ou traumatique	
	Ulcère gastroduodéal actif	
	Endocardite infectieuse	
	Insuffisance hépatocellulaire	
Examen	HTA réfractaire (PAS >180 et/ou PAD > 110)	
	Antivitamine K : TP <40%	

4) Les indications des thrombolytiques :

- SCA avec sus décalage persistant de ST avant la 6^e H :
 - Streptokinase : 1.500.000 UI/30-60mn après une injection de 100mg d'hydrocortisone.
 - Actilyse : 15 mg IVD puis 0.75 mg/k/30 min puis 0.5 mg/k/60 min
 - Metalyse : dose en fonction de poids.

Poids corporel du patient en kg (P)	Ténectéplase (U)	Ténectéplase (mg)	Volume de la solution reconstituée (ml)
P < 60	6 000	30	6
60 ≤ P < 70	7 000	35	7
70 ≤ P < 80	8 000	40	8
80 ≤ P < 90	9 000	45	9
P ≥ 90	10 000	50	10

- Embolie pulmonaire avec état de choc.
- Thrombose de prothèse valvulaire intra cardiaque (si chirurgie contre indiquée).

5) Les complications des thrombolytiques :

- ✓ Syndromes hémorragiques pouvant engager le pronostic vital (épistaxis, gingivorragie, purpura, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne...).
- ✓ Réaction allergique (choc anaphylactique) : Streptokinase.