

A microscopic view of numerous red blood cells, which are biconcave discs, scattered across the frame. The cells are rendered in various shades of red, with some appearing more prominent and in focus than others. The background is a dark, blurred red, creating a sense of depth and movement.

# Les anticoagulants

**Dr L DJEBARA**

# Introduction I



- ▶ La thrombose constitue l'une des principales causes de mortalité
- ▶ Le rôle principal de la thrombose a toujours été reconnu dans la pathogénie de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire
- ▶ L'utilisation **d'antithrombotique** est essentielle ,à la fois pour prévenir et pour traiter la thrombose qu'elle soit artérielle, veineuse, ou intracardiaque

# Introduction II



## ▶ La coagulation:

est un phénomène physiologique complexe, en cascade, faisant intervenir un certain nombre de protéines plasmatiques, aboutissant à la formation d'un caillot.

## ▶ Buts:

- Prévention des saignements spontanés
- Arrêt des hémorragies en cas de lésions vasculaires

# Définition



- ▶ Un anticoagulant est une substance ayant la propriété d'inhiber ou de retarder la coagulabilité naturelle du sang afin de prévenir la formation de caillots
- ▶ Quatre catégories des médicaments anticoagulants sont disponibles:
  1. Les héparines
  2. Les anti vitamines K (AVK)
  3. Le Danaparoiide(Organan)
  4. Les hirudines

A detailed illustration of a blood vessel in cross-section, showing numerous red blood cells (erythrocytes) flowing through it. The vessel is depicted with a thick, textured wall, and the interior is filled with the cells. The overall color scheme is a deep, warm red, emphasizing the nature of the blood.

# 1. Héparines

# Histoire des héparines



- ▶ 1916 : Mc Lean, étudiant en 2ème année de Médecine, fait un stage de 1 an chez William Howell,
- ▶ Découverte par hasard d'une molécule à activité anticoagulante : antithrombine
- ▶ Septicémie de Howell
- ▶ Sang de chat + antithrombine = incoagulabilité
- ▶ Howell rebaptise antithrombine : héparine
- ▶ 1925 : définition de la structure de l'héparine
- ▶ 1940 - 1950 : premières utilisations



Il existe deux catégories d'héparines :

1. Héparines standards ou HNF
2. Héparines de bas poids moléculaire ou HBPM

les propriétés pharmacologiques ,le mode d'administration et la surveillance sont différents

# Origine et structure



## Héparines standards (HS ou HNF):

- ▶ Proviennent des muqueuses intestinales de porc ou de poumon de bœuf
- ▶ Appartiennent à la famille de glycosaminoglycanes
- ▶ Poids moléculaire: 4000-30000 daltons

## Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

- ▶ Produites par dépolymérisation chimique ou enzymatique à partir de l'héparine standard
- ▶ Poids moléculaire: 2000-12000 daltons

# Mécanisme d'action



- ▶ Héparine standard potentialise l'action de l'antithrombine III (ATIII) anticoagulant physiologique d'action lente et modérée
- ▶ HBPM action sur le Xa, inactivation de la thrombine (effet antithrombine)

# 1 Carence innée en

Facteur VII

Facteur XII

Facteur IX :  
hémophilie B

Facteur X

Facteur VIII :  
hémophilie A

Facteur V

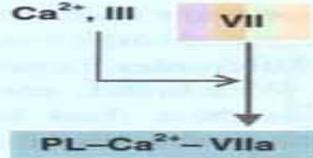
Facteur II :  
hypopro-  
thrombinémie

Facteur XIII

Facteur I :  
afibrinogénémie

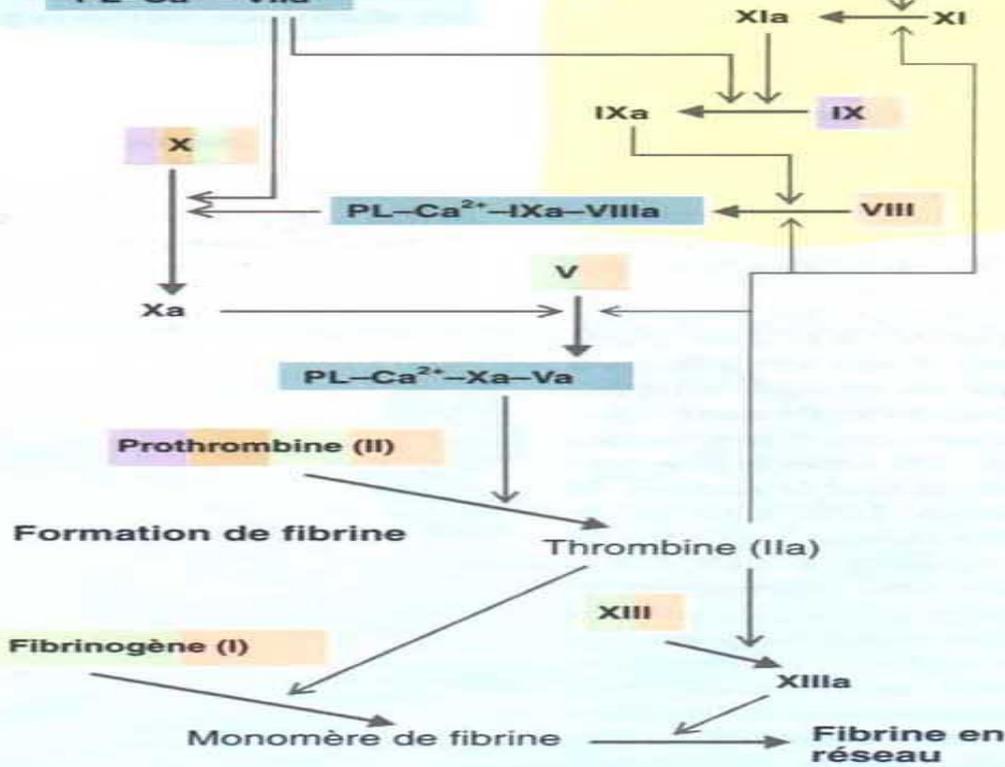
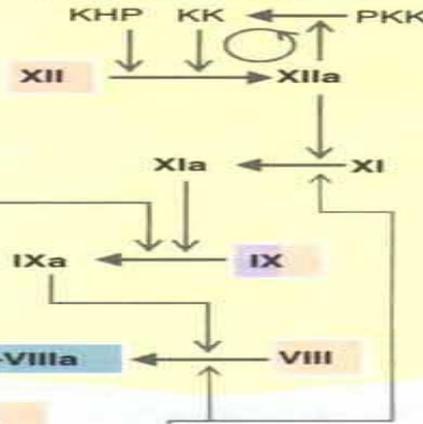
$\alpha_2$ -Antiplasmine

## Activation exogène (blessure)

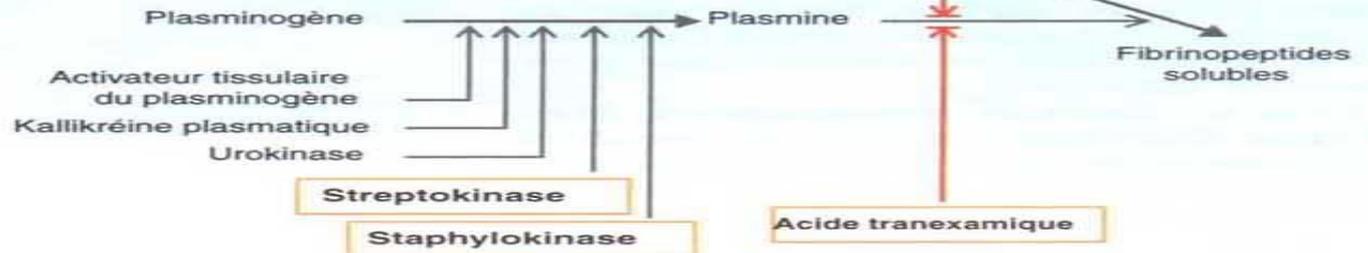


## Activation endogène (contact avec le collagène)

### Phase de contact



## 3 Fibrinolyse



- Complexe
- PL Phospholipide
- agit
- devient
- inhibe
- Médicament

# 2 Carence acquise par

Action de la vitamine K

Coumariniques

Carence en vitamine K

Lésions hépatiques

Coagulopathies d'utilisation

# Pharmacocinétique , pharmacodynamie



## HS:

- ▶ Non absorbée par voie digestive, utilisée par voie parentérale (IV,S/C)
- ▶ Élimination: dégradée par les cellules endothéliales, macrophages, et éliminée par voie rénale
- ▶ Pas de passage trans-placentaire ni dans le lait maternel

## HBPM:

- ▶ Par voie S/C
- ▶ Élimination rénale
- ▶ Pas de passage trans-placentaire ni dans le lait maternel

# Présentation



## 1. HNF:

▶ Voie IV : 5000 UI/ml

1mg=150-200 UI

Solution injectable : 1ml(5000UI), 2ml(10000UI) et 5ml(25000UI)

▶ Voie S/C : 0,1ml = 2500UI

- sous forme calcique :(calciparine), Seringue de 0,2ml;0,3ml et 1ml

- ou magnésienne(cuthéparine)

## 2. HBPM :

- ▶ Fraxiparine (Nadroparine): Amp 0,2 ml;0,3ml(3000UI anti-Xa); 0,4 ml;0,6ml;0,8et 1ml
- ▶ Fragmine(Daltaparine) :0,2ml (2500 UI-antiXa) ;0,4ml
- ▶ Lovenox(Enoxaparine) :0,2ml (2000UI antiXa); 0,4ml; 0,8ml;1ml
- ▶ Innohep(Tinzaparine):0,25ml;0,35ml(3500UI anti –Xa); 0,45ml; 0,7ml;0,9ml

# Posologie :

## 1. Héparine standard:

- ▶ Prophylactique : 5000 UI (0.2ml) en S/C 2-3fois /j
  
- ▶ Curatif:
  - ❖ Bolus de 5000 UI en IV puis 500 UI /Kg /j à adapter aux tests hématologiques (TCA :deux à trois fois le témoin)
  - ❖ Voie s/c 600 UI/Kg/j en 2-3 injections /j



## 2. HBPM :

<b>TRT par HBPM</b>	<b>Curatif</b>	<b>Préventif (risque modéré)</b>	<b>Préventif (risque élevé)</b>
<b>Fraxiparine</b>	<b>100UI/kg/12h</b>	<b>3000UI/j</b>	<b>3000UI/j</b>
<b>Lovenox</b>	<b>100UI/Kg/12h</b>	<b>2000UI/J</b>	<b>4000UI/J</b>
<b>Fragmine</b>	<b>100UI/Kg/12h</b>	<b>2500UI/J</b>	<b>5000UI/J</b>
<b>Innohep</b>	<b>175UI/Kg/24h</b>	<b>3500UI/J</b>	<b>4500UI/j</b>



## 2. HBPM:

### 1. Prophylactique :

#### **Risque modéré:**

- ❖ Intervention de chirurgie générale d'une durée  $>$  à 30mn chez un patient de plus de 40ans
- ❖ Affections médicales majeures: cardiopathie, cancer, affection chronique et/ou maladie inflammatoire chez le sujet alité
- ❖ Immobilisation plâtrée sans facteurs de risque associés



## Risque élevé:

- ❖ Chirurgie générale chez un malade de plus de 40ans ,ayant des ATCD thromboemboliques et/ou insuffisance veineuse variqueuse et ou surcharge pondérale
- ❖ Chirurgie abdominale ou pelvienne étendue chez un malade porteur d'affection maligne
- ❖ Chirurgie orthopédique majeur des memb <
- ❖ Paralysie des memb <



# Bilan minimum avant instauration d'un traitement anticoagulant :

- ▶ Rechercher les contre-indications
- ▶ Réaliser une NFS
- ▶ Réaliser une exploration sommaire de l'hémostase
- ▶ TP (taux de prothrombine) ou TQ (temps de Quick)
- ▶ TCA (temps de céphaline activée)

# Indications



## 1/Prévention de la maladie thromboembolique veineuse

- ▶ en post opératoire :
- ▶ et en médecine : AVC, paraplégie...

## 2/Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

- ▶ HNF en perfusion continue ou par voie SC:EP,TVP
- ▶ HBPM:TVP

**3/Pathologie cardiaque:** thrombus intra cavitaire, avec risque d'embolie systémique (FA, cardiopathie, angor instable, IDM,

**4/Ischémie aiguë des membres**

**5/CIVD**

**6/CEC et hémodialyse**

**7/Grossesse 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre**

# Surveillance



## 1. HNF:

- ▶ TCA (temps de céphaline activé): 2-3 fois le témoin après 6h de début de perfusion et 4-6h après chaque modification posologique
- ▶ Si voie SC mesurer le TCA entre 2 injections

## 2. HBPM: activité anti-Xa

- ▶ En cas de TRT prophylactique : aucune adaptation posologique
- ▶ En curatif adapter les posologies à l'activité anti Xa mesurée au 2<sup>ème</sup> jour 3-4h après l'injection de 0.5-1UI /ml
- ▶ FNS/ surveillance (prophylactique ou curatif) avant le début, puis 2-3 fois /semaine les 3 premières semaines



# Effets indésérables

## ▶ Hémorragie :

- Surdosage thérapeutique
- Terrain prédisposé (chirurgie à risque , I Rénale)
- Lésion hémorragique potentielle (UGD...)

En cas d'hémorragie grave ,si l'arrêt du TRT heparinique n'est pas suffisant ,il est nécessaire d'utiliser le sulfate de protamine :1mg neutralise 100 UI d'HS

- ## ▶ Thrombopénie induite par l'héparine: moins fréquente avec les HBPM qu'avec les HS , par phénomène immuno-allergique survient entre 7-21 éme jours et régresse en une semaine après l'arrêt de TRT

# Autres effets indésirables



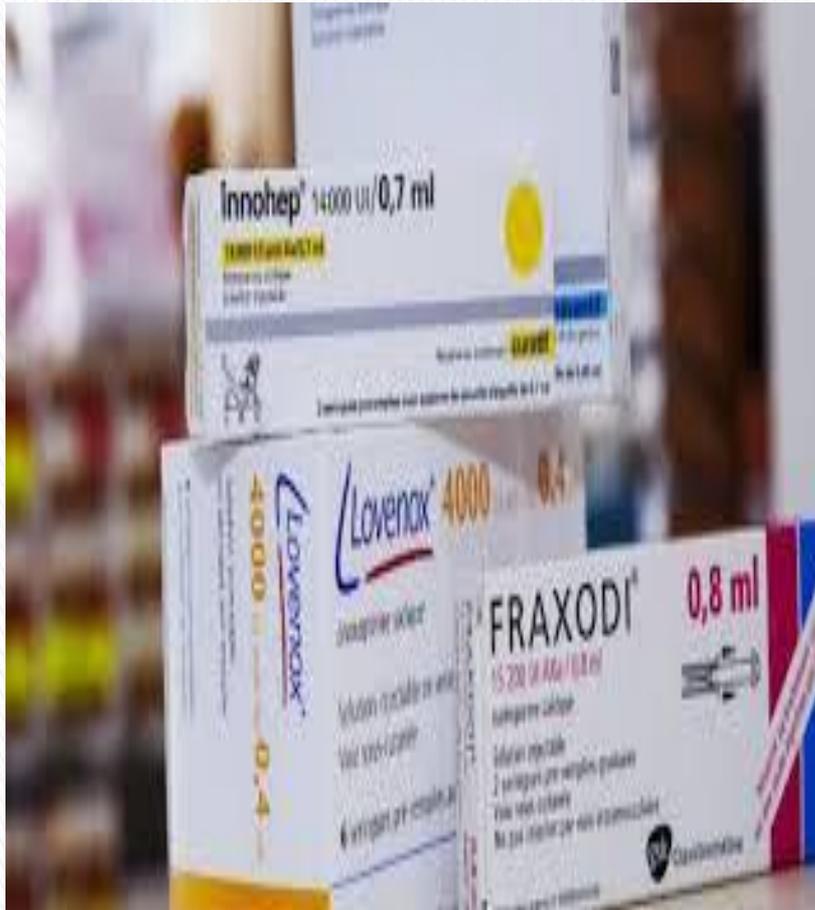
- ▶ Manifestations allergiques
- ▶ Ostéoporose
- ▶ Perturbations biologiques

# Contre - Indications



- ▶ Anomalies de la coagulation à risque hémorragique (hémophilie, etc.)
- ▶ HTA maligne non contrôlée
- ▶ UGD évolutif
- ▶ AVC hémorragique
- ▶ Post chirurgie à risque : neurochirurgie
- ▶ Traumatisme crânien
- ▶ Saignement en cours...
- ▶ Insuffisance hépatique et rénale sévères
- ▶ Endocardite infectieuse aigue

# HBPM



# Héparines: traitement préventif



## HBPM

- 1 injection/jour en SC
  - Lovenox® 2000 UI/j
  - Fragmine ® 2500 UI/j
  - Fraxiparine®3000 UI/j
- doses à adapter au risque
  - risque élevé: doubler la dose quotidienne pour Lovenox et Fragmine
- pas de surveillance du TCA
- surveillance du taux de plaquettes x 2/semaine+++

## Héparine standard

- 5000 UI deux à trois fois par jour en SC
- donc plus lourd et quasiment abandonné en pratique courante
- pas de surveillance du TCA
- surveillance du taux de plaquettes x 2/semaine

# Héparines: traitement curatif



## HPBM

### -2 injection SC/jour

- Lovenox®: 100 UI/kg/12h
- Fraxiparine®: 0,1 ml/kg/12h
- Fragmine®: 100 UI/kg/12h

### - Seules indications validées:

- thrombophlébite MI, angor instable
- et IDM sans onde Q (+aspirine)

### - 1 injection SC/jour

- Innohep®: 175 UI/kg/j
- Fraxodi®: 0,1 ml/10kg

## Héparine standard:

### - IV continue:

\*bolus initial de 50 UI/kg

\*puis 500 à 600 UI/kg/j

### - SC: 3 injections/j

\*bolus initial de 50 UI/kg

\*puis dose totale idem à voie IV, mais répartie en 3 injections /24h



## 2. Anti vitamine K

# Histoire des AVK



- ▶ 1921 : accidents hémorragiques dans le bétail au Canada et région centre/nord des USA d'étiologie ?
- ▶ F. Schofield : seules les bêtes consommant du trèfle moisi sont affectées et ont un allongement du temps de coagulation
- ▶ 1935 : temps de Quick (Armand Quick)
- ▶ 1940 : découverte de la structure du dicoumarol, molécule retrouvée dans le trèfle moisi
- ▶ 1941 : première utilisation chez l'homme à la Mayo Clinique en prévention de la TVP postopératoire



- ▶ Les antagonistes de la vitamine K ou anti vitamine K sont des anticoagulants oraux.
- ▶ Ils constituent le TRT de référence de nombreuses pathologies thromboemboliques, malgré l'index thérapeutique étroit entre risque d'événement thromboembolique et risque hémorragique

# Structure



- ▶ Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K
- ▶ On distingue deux classes:
  - Les 4 Hydroxy-coumariniques
  - Phényl-indanédione

# Mécanisme d'action



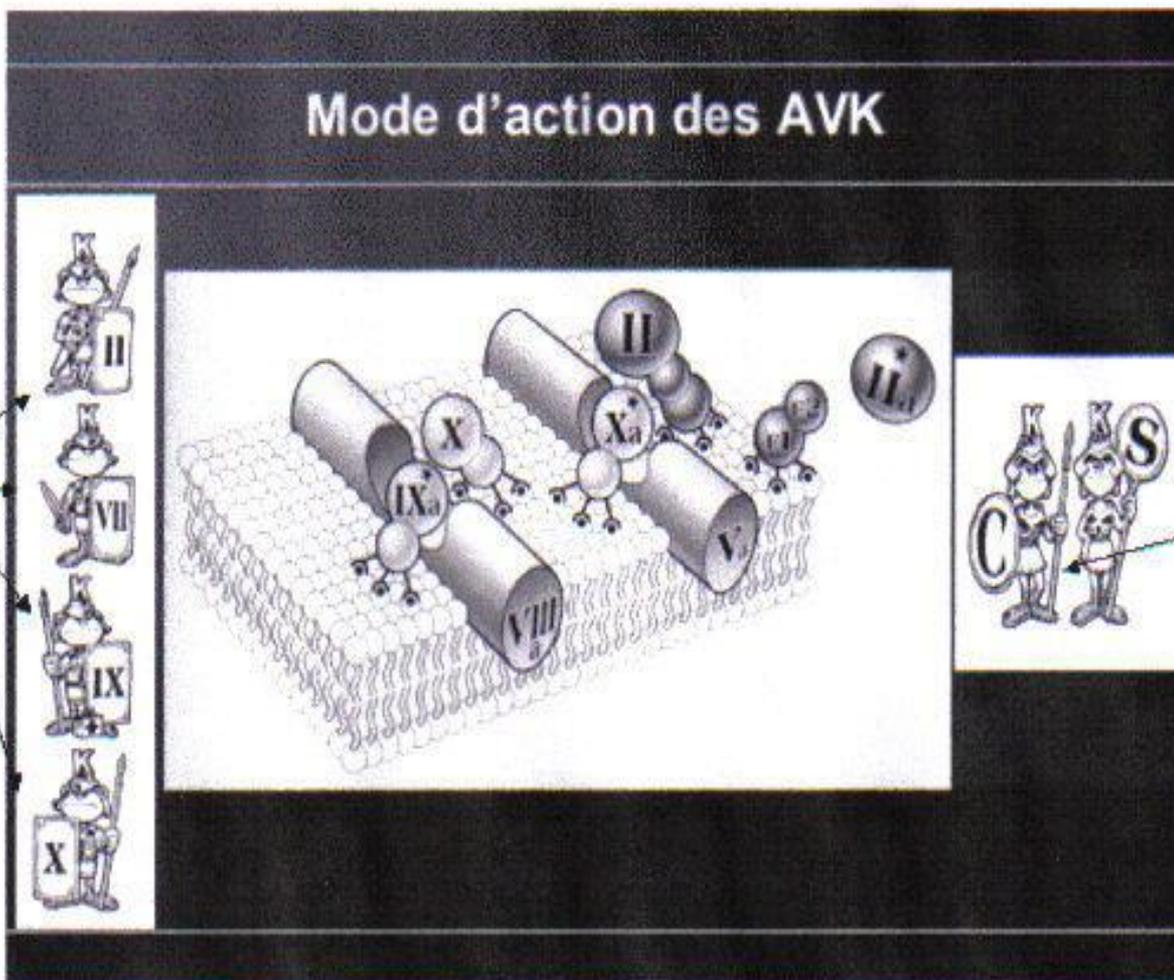
- ▶ La vitamine K intervient à la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants(II, VII, IX et X, protéine C et S de la coagulation)
- ▶ Les AVK agissent en inhibant le cycle de régénération de la vitamine K



# Mode d'action des AVK

Demi-vie  
II env. 96 H

Inhibition



Inhibition

# Pharmacocinétique et présentation



- ▶ Absorption digestive
- ▶ Fixation aux protéines plasmatiques
- ▶ Elimination par biotransformation hépatique puis élimination de métabolites inactifs
- ▶ Passage de la barrière placentaire, passe dans le lait maternel
  
- ▶ Les AVK appartiennent à 2 classes:
  1. Les coumariniques: Apengmone, Coumadine, Sintrom
  2. Les dérivés de l'indanedione: Previscan, Pindione

# Posologie



## ▶ Les dérivés des coumarines:

\* Sintrom cp quadrisécable à 4mg, 1/2 vie de 8-9h, dose 1-8mg/j, durée d'action 24 - 48h

\* Warfarine cp à 2-10mg, 1/2vie 35- 45h, posologie 6mg/j, durée d'action 3-5j

## ▶ Les dérivés de l'indanedione :

\* Préviscon cp 20mg, 1/2vie de 30h, posologie 20mg/j durée d'action 2-3j

# AVK



# Surveillance



- ▶ Le traitement AVK se surveille avec le Temps de Quick exprimé en INR et non pas en taux de prothrombine  
zone thérapeutique : INR 2-3 témoin  
TP 25%-35%

# Surveillance biologique d'un traitement par AVK



- ▶ Prélèvement : tube citraté
- ▶ Tube prélevé en second si prélèvement multiple,
- ▶ Acheminement au laboratoire en moins de 2 heures,
- ▶ Renseigner sur la fiche de demande :
  - le nom de l'AVK, le dosage et la posologie
  - L'indication pour laquelle l'AVK a été prescrit,
  - Les traitements associés en cours et les éventuelles modifications récentes,
  - Les maladies intercurrentes



# Le rythme des contrôles

- ▶ **Bilan d'hémostase pré-thérapeutique : pour dépister un trouble de la coagulation** qui pourrait contre-indiquer le traitement,
- ▶ **Phase d'équilibration : INR mesuré tous les 2-3 jours afin d'adapter la posologie** (durée minimum d'équilibration du traitement par AVK = 1 semaine)
- ▶ **1<sup>er</sup> mois de traitement : INR mesuré toutes les semaines,**
- ▶ **2<sup>ème</sup> mois de traitement : INR mesuré toutes les 2 semaines,**
- ▶ **Traitement équilibré : INR mesuré tous les mois,**
- ▶ **Contrôle de l'INR 3 jours après l'introduction ou la suppression d'un médicament.**

# Conduite pratique du TRT



- ▶ Souvent prescrit en relais d'une héparinothérapie initiale
- ▶ Maintenir inchangée la dose d'héparine
- ▶ Administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce qu'un INR  $\geq$  2 pendant 02 jours consécutifs
- ▶ Dose initiale de 1cp/j pris le soir de préférence à heure fixe
- ▶ Premier contrôle 36 ou 72h après la première prise
- ▶ Dose administrée est ajustée par quart de comprimé en plus ou moins selon les résultats de l'INR mesurés toutes les 48-72h

# Modalités du relais héparine – AVK :



- Introduction des AVK le plus tôt possible (1-3j après le début de l'héparinothérapie)
- Administration simultanée jusqu'à obtention de 2 INR successifs  $> 2$
- Durée totale de l'héparinothérapie jamais  $< 5$  jours.

# Traitement par les AVK



## Suivi du TRT au long cours:

- ▶ Contrôle de l'INR tous les 15-28j dès que la dose de maintien est déterminée

## Cause d'instabilité de l'INR:

- ▶ Modification de thérapeutique associée
- ▶ Pathologie intercurrente (digestive, fièvre, infection)
- ▶ Changement de régime alimentaire
- ▶ Abus d'alcool
- ▶ Manque d'adhésion au TRT

# CAT en cas d'accident aux AVK



Mesure de l'INR+++ en Urgence

1. Hémorragie non grave :

Adapter le TRT AVK au résultat de l'INR

2. Hémorragie grave :

- ▶ Suspension transitoire du TRT
- ▶ Administration de vitamine K 10mg prise orale ou IV
- ▶ PPSB : perfusion d'un concentré de facteurs de vitamine K dépendent 25UI /kg
- ▶ Perfusion de PFC
- ▶ Reprise du TRT ultérieurement

# Interférence médicamenteuse



## 1. Médicaments potentialisant:

- ▶ Amiodarone, propranolol, sinvastatine
- ▶ Cotrimoxazole, erythromycine, métronidazole, fluconazole
- ▶ Aspérine, piroxicam
- ▶ Cémitédine, oméprazole

## 2. médicaments inhibiteurs:

- ▶ Rifampicine, phénobarbital, vitamine K

# Importance de l'alimentation



- ▶ Epinards
- ▶ Laitue
- ▶ Choux (rouge, frisé de Bruxelles), choucroute, brocolis, salade
- ▶ Avocats
- ▶ Tomates
- ▶ Thé vert
- ▶ Persil, soja, lentilles
- ▶ Foie
- ▶ Beurre
- ▶ Huile d'olive

# Anticoagulants Oraux





# 3. Organan



# Propriétés pharmacologiques

Orgaran ou danaparoides sodique

- ▶ Poids moléculaire comparables à celle de des HBPM
- ▶ Demi-vie plus longue que les HBPM +25H
- ▶ N' allonge pas ou très peu le TCA
- ▶ Pas de réactivité croisée entre l'orgaran et les anticorps anti héparines qui provoquent les thrombocytopénies immunoallergiques

# Utilisation pratique



- ▶ Prévention des thromboses veineuses en chirurgie oncologique et orthopédique
- ▶ À la place des héparines chez les malades aux ATCD de thrombopénie induites par les héparines ou qui développe ce type de complication

A 3D illustration of a blood vessel with red blood cells flowing through it, set against a dark red background. The vessel is shown in a cross-section, with red blood cells (RBCs) visible inside and outside. The RBCs are depicted as biconcave discs, and the vessel wall is shown as a thick, textured structure. The overall scene is illuminated with a warm, reddish light, creating a sense of depth and movement.

# 4. Hirudine

# Utilisation pratique



- ▶ Revasc: prévention des TV postopératoire après chirurgie orthopédique de la hanche et du genou
- ▶ Refludan :traitement des thromboses survenant dans un contexte de thrombopénie induite par l'héparine



# Agents antiplaquettaires



- ▶ Les plaquettes sanguines, éléments essentiels de l'hémostase primaire, jouent un rôle central dans les phénomènes hémostatiques, non seulement par leur interaction avec les vaisseaux, mais également par leur rôle dans la réaction des caillots
- ▶ Les agents antiplaquettaires ont donc le pouvoir de réduire les complications thromboemboliques des maladies artérielles

# Agents antiplaquettaires de 1ere génération



- ▶ Acide acétylsalicylique (aspirine)
- ▶ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

# Acide acétylsalicylique (aspirine) = KARDEGIC ou ASPEGIC



## INDICATION:

- Le risque d'IDM ou de récurrence d'IDM et la mortalité dans les cas suivants :
    - Accident neurologique ischémique transitoire ou constitué
    - IDM
    - Angor
  - Le risque d'embolie en cas de fibrillation auriculaire lorsque les AVK ne sont pas indiqués
- POSOLOGIE: 75-325mg/j

# Agents antiplaquettaires de 2eme génération



- ▶ Ticlopidine, clopidogrel
- ▶ Prostaglandine et analogues
- ▶ Inhibiteurs de la phosphodiesterase

# Clopidogrel = PLAVIX



## Indication:

- ▶ Réduction des événements liés à l'athérosclérose (IDM, AVC ischémique, artériopathie)
- ▶ Syndrome coronaire aigu
- ▶ IDM aigu

Posologie: 75mg/j (dose de charge possible dans certains cas)

# Conclusion



Une bonne connaissance des principales propriétés pharmacologiques des agents anticoagulants disponibles doit permettre au prescripteur d'optimiser leurs utilisation

