

UNITE D'ENSEIGNEMENT: « PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUES »

IFSI Roubaix - Octobre 2011

Antoine LEFEBVRE

Interne CHRU Lille

PLAN

Thème 1:

LES ANTIBIOTIQUES

Thème 2:

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

Thème 3:

LES ANTALGIQUES

Thème 4:

LES ANTICOAGULANTS

Thème 5:

LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

Thème 6:

LES ANESTHESIQUES

Thème 7:

LES PSYCHOTROPES

Thème 4:

LES ANTICOAGULANTS

PLAN

I. DÉFINITIONS

1. L'hémostase
2. La coagulation

II. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

1. Héparines
2. Inhibiteurs sélectifs du facteur Xa
3. Inhibiteur direct de la thrombine
4. Antivitamines K
5. Hirudines

I. DÉFINITIONS

1. L'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes permettant d'interrompre un saignement en cas de blessure de la paroi vasculaire, pour éviter l'hémorragie.

Il s'agit d'une réaction localisée faisant intervenir la paroi vasculaire, les plaquettes et des protéines circulantes ou facteurs de coagulation.

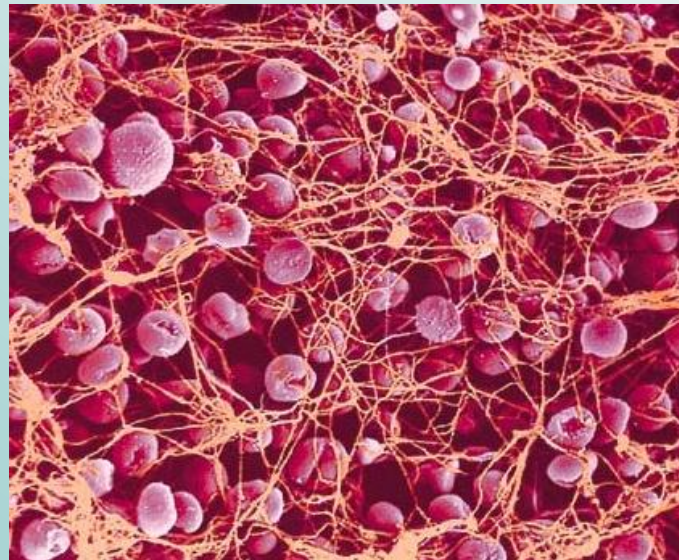
- *Hémostase primaire*: adhésion des plaquettes au vaisseau lésé et entre elles (agrégation plaquettaire)
- *Hémostase secondaire* = coagulation

2. La coagulation

La coagulation est un processus complexe aboutissant à la formation d'un **caillot sanguin**.

Elle correspond à la transformation du **fibrinogène soluble** contenu dans le plasma en **fibrine insoluble**, emprisonnant dans ses filaments les cellules circulantes, sous l'action de la **thrombine**.

La paroi du vaisseau sanguin est alors couverte d'un **caillot de fibrine** pour arrêter l'hémorragie.



2. La coagulation

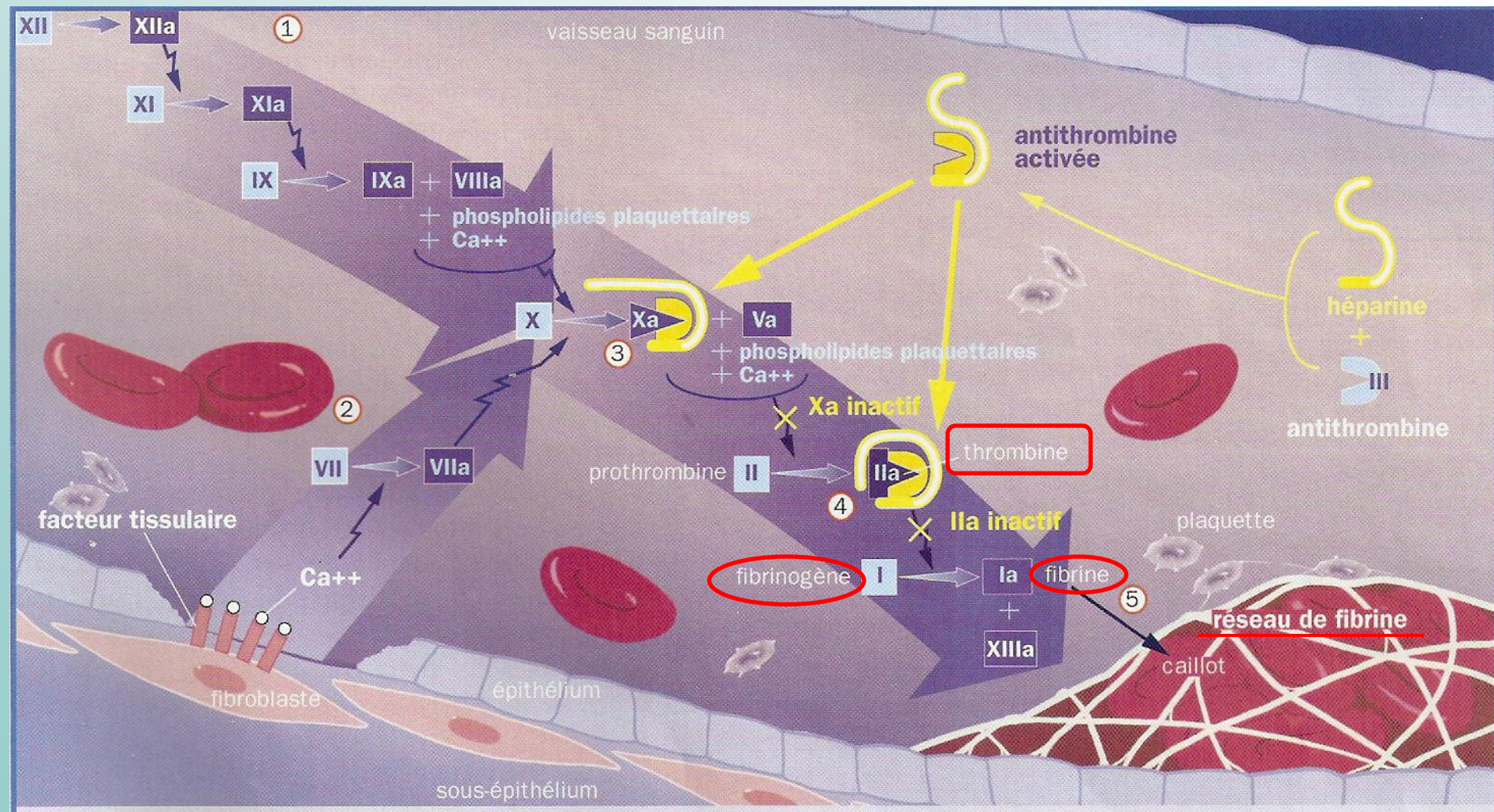
La transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble résulte d'une cascade de **réactions enzymatiques**.

Chacune nécessite la présence d'un « **facteur de coagulation** », numéroté de I à XIII.

Ces facteurs de coagulation peuvent être sous forme de **précurseur inactif** ou sous **forme activée**, indiquée par la lettre **a**.

L'activation d'un facteur catalyse la réaction d'activation du facteur suivant.

2. La coagulation



2. La coagulation

Un système de **régulation** de la coagulation permet de **limiter l'hémostase** afin d'**éviter la formation de thromboses vasculaires**.

L'extension du caillot dans la lumière vasculaire est limitée grâce à l'action d'**inhibiteurs de la coagulation** et par l'**activation du système fibrinolytique**:

→ Les inhibiteurs de la coagulation sont de véritables **anticoagulants naturels**

Exemple: antithrombine III

→ La fibrinolyse est la **dissolution du caillot**

II. TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

1. Héparines

➤ Indications:

- TRAITEMENT PRÉVENTIF de la maladie thromboembolique veineuse lors de chirurgie ou d'immobilisation prolongée
- TRAITEMENT CURATIF des thromboses veineuses profondes ou « phlébites »

Une thrombose veineuse profonde correspond à la présence d'un caillot dans une veine collectrice profonde d'un membre, pouvant migrer au niveau de l'artère pulmonaire et provoquer une **embolie pulmonaire**.

Un traitement curatif par héparine doit être **relayé rapidement** par un **anticoagulant oral** (AVK) et ne doit en principe excéder 10 jours.

Les héparines utilisées en traitement préventif sont utilisées à des posologies moindres, qui varient selon le risque thrombogène.

1. Héparines

➤ Mécanisme d'action:

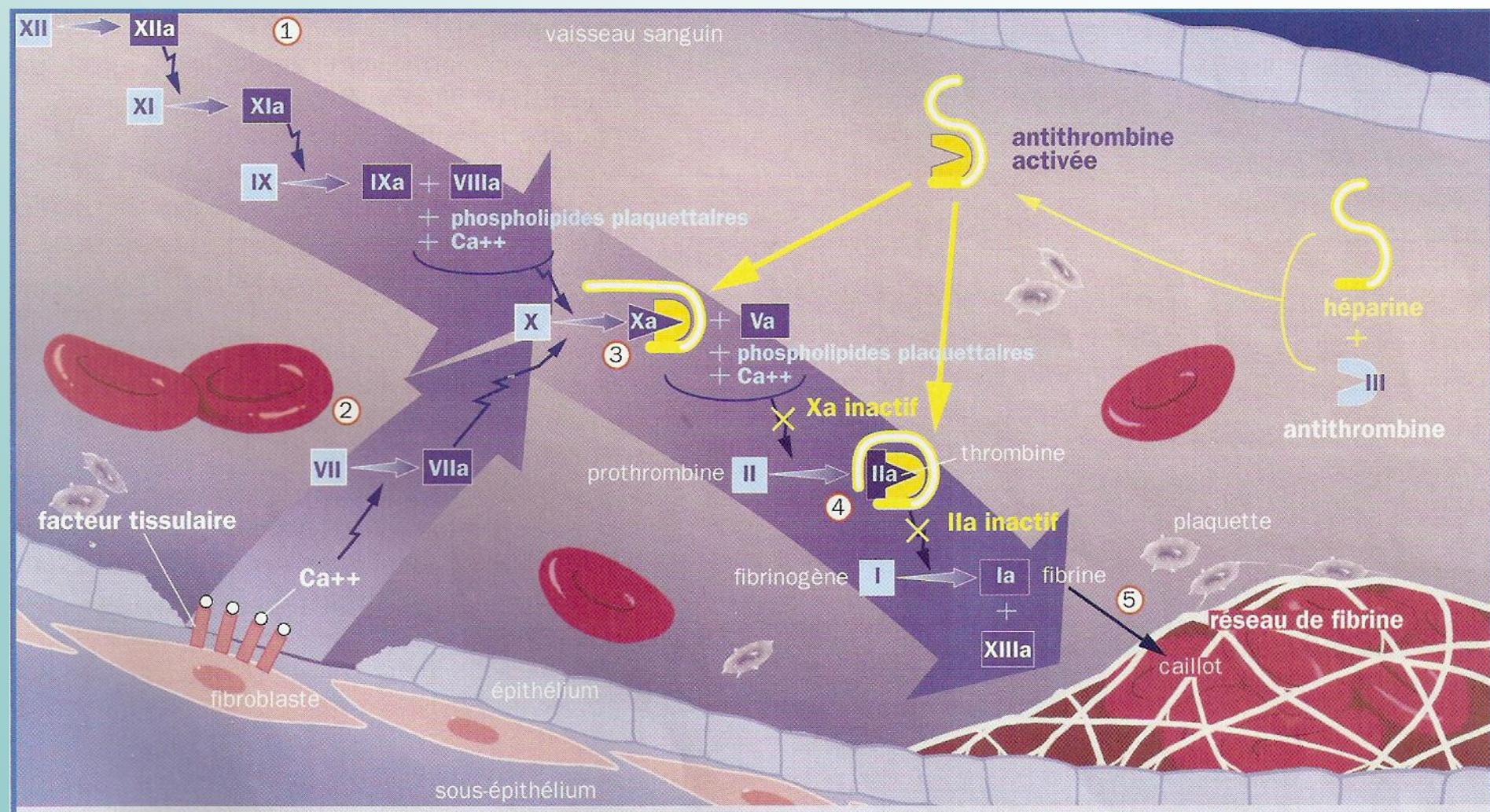
L'héparine **inhibe le facteur Xa et le facteur IIa** (=thrombine).

Injectée dans la circulation sanguine, **elle se lie à l'antithrombine III**, protéine naturellement présente dans le plasma, et intervenant dans l'inhibition physiologique de la coagulation sanguine.

L'activité de l'AT III est **augmentée** en présence d'héparine, qui potentialise sa capacité à **neutraliser les facteurs IIa et Xa**.

Ce complexe AT III - héparine se fixe sur les facteurs IIa et Xa et les **inactivent** (activité anti-IIa et anti-Xa) → **allongement du temps de coagulation**.

2. La coagulation



1. Héparines

➤ Structure chimique:

- Héparine non fractionnée

L'héparine non fractionnée est un polysaccharide sulfaté naturel extrait industriellement de l'intestin de porc.

Liaison à l'AT III et inactivation facteurs IIa et Xa

Activité anti-IIa = activité anti-Xa

- Héparines fractionnées = HBPM

Les chaînes polysaccharidiques de l'héparine naturelle ont été **fractionnées**.

Chaînes courtes majoritaires douées principalement d'1 activité anti-Xa.

Activité anti-Xa > activité anti-IIa

1. Héparines

HBPM:

Demi-vie plus longue: action prolongée
Effet anticoagulant plus faible: risque moindre d'hémorragie
Meilleure tolérance: risque moindre de thrombopénie
Surveillance biologique limitée

1. Héparines

➤ Spécialités (Unités Internationales):

- Héparine non fractionnée

Héparine standard par voie IV: HEPARINE SODIQUE®

Héparine standard par voie SC: CALCIPARINE®

- Héparines fractionnées = HBPM (DCI: suffixe -PARINE)

Daltéparine FRAGMINE®

Enoxaparine LOVENOX®

Tinzaparine INNOHEP®

Nadroparine FRAXIPARINE®

1. Héparines

➤ Pharmacocinétique:

Inactivation dans le TD imposant la **voie parentérale exclusive** (IV ou SC)

Pas de passage de la barrière placentaire (utilisation possible pendant la grossesse) ni dans le lait maternel

1. Héparines

Héparine standard

Demi-vie: **COURTE** (environ 1H)

Voie IV (bolus puis perfusion continue), voie SC (2 à 3 injections/jour)

Métabolisme: le rein n'intervient pas dans son élimination, ce qui explique l'**utilisation possible de l'héparine standard chez les IR**

HBPM

Demi-vie: 5 à 6 H, permettant d'espacer les injections (1 à 2 SC/jour)

Métabolisme: **élimination RÉNALE**



IR: risque d'hémorragie

1. Héparines

➤ Effets indésirables:

- Hémorragie

Risque plus élevé avec l'HS



Épistaxis, gingivorragies,... = signes cliniques d'un surdosage

Intoxication HS, HBPM: antidote = sulfate de protamine

- Thrombopénie Induite Par L'héparine TIH

Rare mais gravissime, pouvant survenir avec HS ou HBPM



Protocole de surveillance biologique commun à toutes les héparines = SUIVI PLAQUETTAIRE

1. Héparines

➤ Interactions médicamenteuses:

- *Associations contre-indiquées:*
Injections IM, IA
- *Associations déconseillées:*
AINS, aspirine et salicylés → Attention à l'automédication !!

➤ Contre-indications:

- Antécédent de TIH
- HBPM: IR sévère (Cl créat < 30ml/min), pour le traitement curatif à doses élevées

1. Héparines

➤ Surveillance biologique:

* Héparines non fractionnées en traitement CURATIF

- Bilan préalable:

TCA (Temps de Céphaline Activé) = test global de l'hémostase (évaluation de la coagulation sanguine)

Allongement du TCA: risque hémorragique

NFS: Plaquettes

- Surveillance biologique pendant le traitement

Mesure de l'activité anticoagulante par le TCA, ou l'activité anti-Xa (héparinémie) qui reflète plus spécifiquement l'activation de l'AT par l'héparine → **Adaptation des posologies**

Numération des plaquettes: 2 fois par semaine

1. Héparines

* Héparines non fractionnées en traitement PRÉVENTIF

Pas de surveillance biologique sauf numération plaquettaire si traitement > 6 jours

1. Héparines

* HBPM

- BILAN PRÉALABLE (traitement curatif ou préventif):

Évaluation de la **fonction rénale**

NFS: Plaquettes

- Traitement CURATIF:

Numération des plaquettes: 2 fois par semaine

Surveillance activité anti-Xa dans les **situations à risques**: IR modérée, hémorragie inexpliquée, poids extrêmes

- Traitement PRÉVENTIF:

Numération des plaquettes: 2 fois par semaine

Pas de surveillance de la coagulation

1. Héparines

TRAITEMENT CURATIF DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

Poids (Kg)	INNOHEP 175 UI/kg (1 SC/j)	FRAGMINE 100 UI/kg (2 SC/j)	LOVENOX 100 UI/kg (2 SC/j)	FRAXIPARINE 85 UI/kg (2 SC/j)	FRAXODI 170 UI/kg (1 SC/j)
100	0,90 ml/18 000 UI	10 000 UI	1,00 ml/10 000 UI	0,90 ml/8 550 UI	0,90 ml/17 100 UI
95	0,85 ml/17 000 UI	9 500 UI	0,95 ml/9 500 UI	0,85 ml/8 075 UI	0,85 ml/16 150 UI
90	0,80 ml/16 000 UI	9 000 UI	0,90 ml/9 000 UI	0,80 ml/7 600 UI	0,80 ml/15 200 UI
85	0,75 ml/15 000 UI	8 500 UI	0,85 ml/8 500 UI	0,75 ml/7 125 UI	0,75 ml/14 250 UI
80	0,70 ml/14 000 UI	8 000 UI	0,80 ml/8 000 UI	0,70 ml/6 650 UI	0,70 ml/13 300 UI
75	0,65 ml/13 000 UI	7 500 UI	0,75 ml/7 500 UI	0,65 ml/6 175 UI	0,65 ml/12 350 UI
70	0,60 ml/12 000 UI	7 000 UI	0,70 ml/7 000 UI	0,60 ml/5 700 UI	0,60 ml/11 400 UI
65	0,55 ml/11 000 UI	6 500 UI	0,65 ml/6 500 UI	0,60 ml/5 700 UI	0,60 ml/11 400 UI
60	0,50 ml/10 000 UI	6 000 UI	0,60 ml/6 000 UI	0,55 ml/5 225 UI	0,55 ml/10 450 UI
55	0,50 ml/10 000 UI	5 500 UI	0,55 ml/5 500 UI	0,50 ml/4 750 UI	0,50 ml/9 500 UI
50	0,45 ml/9 000 UI	5 000 UI	0,50 ml/5 000 UI	0,45 ml/4 275 UI	0,45 ml/8 550 UI
45	0,40 ml/8 000 UI	4 500 UI	0,45 ml/4 500 UI	0,40 ml/3 800 UI	0,40 ml/7 600 UI

TRAITEMENT PRÉVENTIF (TOUS RISQUES CONFONDUS)

FRAXIPARINE	
Poids (kg)	Dose
< 51	0,2 à 0,3 ml/j
51-70	0,3 à 0,4 ml/j
> 70	0,3 à 0,6 ml/j

LOVENOX	
de 2 000 UI/0,2 ml à 4 000 UI/0,4 ml	
1 SC/j	

FRAGMINE	
de 2 500 UI/0,2 ml à 5 000 UI/0,2 ml	
1 SC/j	

INNOHEP	
de 2 500 UI/0,25 ml à 4 500 UI/0,45 ml	
1 SC/j	

ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE PAR LA FORMULE DE COCKCROFT

$$\text{Clairance (ml/min)} = \frac{\text{Poids (en kg)} \times (140 - \text{âge en années}) \times 1,04 \text{ (♀)} \text{ ou } 1,25 \text{ (♂)}}{\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}} = \dots \times \dots = \dots$$

1. Héparines

HBPM indiquée chez les patients ayant des ATCD ou atteints de TIH: danaparoïde ORGARAN®

- Traitement préventif des maladies thrombo-emboliques en SC
- Traitement curatif des maladies thrombo-emboliques en bolus IV puis SC

2. Inhibiteurs sélectifs du facteur Xa

➤ Spécialités:

- Fondaparinux ARIXTRA® SC
- ✓ Inhibition sélective du facteur Xa en se liant à l'AT III .
- ✓ Pas d'inhibition de la thrombine (facteur IIa) contrairement à l'héparine.
- ✓ Risques de thrombopénies réduits.
- ✓ Traitement préventif des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du MI (fracture de hanche, prothèse de hanche, ou chirurgie majeure du genou)
- ✓ Traitement curatif des TVP, embolie pulmonaire (avec traitement anticoagulant oral institué en relais)

2. Inhibiteurs sélectifs du facteur Xa

- Rivaroxaban XARELTO® VO
- ✓ Inhibiteur **direct** et spécifique du facteur Xa
- ✓ Pas d'inhibition de la thrombine
- ✓ Traitement **préventif** des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de la hanche ou du genou.
- ✓ Pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement

3. Inhibiteur direct de la thrombine

- Dabigatran PRADAXA® VO
- ✓ Traitement **préventif** des évènements thrombo-emboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de la hanche ou du genou.
- ✓ Pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Mécanisme d'action:

La vitamine K est un facteur **indispensable** à la synthèse hépatique de 4 facteurs de la coagulation: II, VII, IX, X (=facteurs vit K-dépendants).

L'action des antivitamines K est donc d'**inhiber la synthèse** de ces facteurs de la coagulation → action anticoagulante **indirecte**.

Conséquences: Anticoagulants d'**action différée** → l'anticoagulation débute 2 à 4 jours après la première administration et l'équilibre est atteint en 8 jours environ.

Les AVK ne sont donc pas des anticoagulants d'urgence (AVK prescrits **en relais** des héparines ou Fondaparinux).

L'effet anticoagulant persiste **plusieurs jours** après l'arrêt du traitement.

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Spécialités:

- Dérivés coumariniques:

Warfarine COUMADINE®

Acénocoumarol SINTROM®, MINISINTROM®

- Dérivés de l'indane-dione

Fluindione PREVISCAN®

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Pharmacocinétique:

- Administration par VO
- Fixation importante aux protéines plasmatiques (90 à 99%).

RAPPEL: l'activité dépend de la fraction libre → toute « défixation » entraîne surdosage et risque d'hémorragie.

- Métabolisme hépatique: IM très nombreuses
- Les AVK traversent la barrière placentaire et diffusent dans le lait maternel.
- Élimination rénale (60%) et fécale (40%)

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Indications:

Les AVK sont utilisés pour leurs propriétés anticoagulantes prolongées.

- Prévention de la maladie thrombo-embolique **en relais de l'héparinothérapie:**

- pendant 3 mois si thrombose veineuse
- pendant 6 mois si embolie pulmonaire
- pendant 1 an après une récurrence de thrombose veineuse
- possible à vie si plusieurs récurrences

Rappel: lors d'un traitement curatif par héparine, le relais par les AVK doit être **précoce** (entre 2 et 5 jours) afin d'**éviter les TIH**

- Prothèses valvulaires, cardiopathies (valvulopathies, IDM compliqué d'insuffisance cardiaque,...)

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Contre-indications:

- Grossesse (AVK **tératogènes**) et allaitement → recours aux héparines
- Allergie aux produits
- Syndrome hémorragique et lésions susceptibles de saigner (ulcère gastro-duodéal récent)
- IR et IH sévères

➤ Effets indésirables:

Risque hémorragique si surdosage

→ Les premiers signes peuvent être des ecchymoses, gingivorragies, épistaxis, hématuries et ménorragies

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Interactions médicamenteuses:

- *Associations contre-indiquées*

- Toutes les injections et ponctions par voie IM, intra-artérielle ou intra-articulaire → risque d'hématome local important ou d'hémarthrose
- Aspirine et salicylés à **forte dose** ($\geq 500\text{mg/prise}$ et/ou 3 g/jour), miconazole DAKTARIN®, phénylbutazone BUTAZOLIDINE® → risque d'hémorragies sévères et imprévisibles
- Millepertuis (induction enzymatique)

- *Associations déconseillées*

AINS, aspirine et salicylés à faible dose → risque hémorragique accru

ATTENTION A L'AUTOMÉDICATION

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Interactions alimentaires:

- Aliments riches en vitamine K: tomates, brocolis, laitue, épinards, choux,... → diminution de l'effet des AVK
- Alcool: potentialisation des AVK en cas d'intoxication aiguë, ou antagonisme en cas d'éthylisme chronique.

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Surveillance:

- Bilan préalable: **NFS, créatininémie, bilan hépatique**
- Surveillance biologique par l'**INR**

L'INR est l'outil de surveillance des traitements par AVK

Le test biologique adapté est la mesure du temps de Quick (TQ) exprimé en INR.

× Pourquoi une surveillance biologique?

La surveillance biologique du traitement par AVK est **INDISPENSABLE** en raison de grandes variations pharmacocinétiques interindividuelles.

Cette surveillance permet de déterminer la dose optimale pour chaque patient afin d'obtenir **l'efficacité maximale**, avec un **risque minimum**.

4. Antivitamines K ou AVK

- × Quand contrôler l'INR?

INR à effectuer après 24 à 48 heures selon l'AVK, puis tous les 2 jours jusqu'à sa stabilisation à 2 contrôles successifs dans la zone thérapeutique choisie, puis 1 fois/semaine pendant 15 jours, puis 1 fois/mois.

- × Quelles sont les valeurs cibles?

Valeur de l'INR:

- entre 2 et 3 dans la plupart des indications
- entre 3 et 4,5 plus rarement: prothèses valvulaires par exemple

4. Antivitamines K ou AVK

× INR hors de la zone cible?

INR trop élevé = surdosage = risque hémorragique

INR trop bas = traitement sous-dosé = risque de thrombose

➤ Surdosage:

- Vitamine K (VO ou injectable) permettant de relancer la synthèse des facteurs de la coagulation

- PPSB humain KANOKAD® (injection IV lente en 1 fois)

Fraction plasmatique humaine comportant les 4 facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X)

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Mise en place du relais de l'Héparine par AVK:

RAPPEL: les AVK n'agissent qu'après un **temps de latence**; donc pour obtenir un effet anticoagulant **immédiat**, il est prescrit une **HBPM** ou **HS** en cas de CI ou **inhibiteur sélectif du facteur Xa** (Fondaparinux).

Lorsqu'un traitement anticoagulant au **long cours** est nécessaire, un **relais de l'héparinothérapie par AVK** est mis en place.

Le traitement par AVK est instauré **dès le premier** ou au plus tard le **deuxième jour** du traitement par héparine.

L'héparine n'est arrêtée que lorsque **2 INR consécutifs à 24 H d'intervalle** sont dans la **zone thérapeutique**.

4. Antivitamines K ou AVK

- Mise en place du relais de l'AVK par Héparine → Chirurgie programmée sous AVK

En cas d'intervention chirurgicale programmée, interrompre l'AVK 3 à 4 jours avant l'intervention, qui sera réalisée quand l'INR sera inférieur à 1,5.

Dans les situations à risque thrombotique élevé, une héparinothérapie doit être introduite quand l'INR est inférieur à 2.

Héparine suspendue qq heures pendant l'opération → L'intervention pourra être réalisée après une interruption de 4H pour l'héparine non fractionnée et de 12H pour les HBPM.

L'héparine sera reprise après le geste chirurgical jusqu'à l'obtention d'un INR supérieur à 2 sous AVK.

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Arrêt des AVK:

Progressif sur une période de 2 à 4 semaines

4. Antivitamines K ou AVK

➤ Conseils:

- Ne jamais administrer de dose de charge
- Ne jamais prendre 1 prise double si une prise a été oubliée; en cas d'oubli de **plus de 8 heures**, sauter la prise. Avertir le médecin.
- **Prise le soir avec INR le matin** → possibilité de modification immédiate de la posologie après avoir reçu les valeurs de l'INR
- Eviter sports ou loisirs à risque traumatique
- Prévenir dentiste (extraction dentaire à l'hôpital)
- Contrôle de l'INR à chaque introduction d'un nouveau médicament puis dans les 2 à 3 jours

4. Antivitamines K ou AVK

- **Carnet d'information et de suivi des AVK:**

Rappel des règles de bon usage des AVK.

Le patient doit remplir à chaque contrôle la date de l'INR, sa valeur, la date du prochain INR, la posologie de l'AVK, les éventuels oublis de prise, saignements, changement de traitement.

5. Hirudines

➤ Mécanisme d'action:

Inhibiteurs spécifiques de la thrombine

➤ Spécialités:

- Désirudine REVASC® SC

Traitement **préventif**: prévention des TVP après chirurgie orthopédique (prothèse de hanche, de genou)

- Lépirudine REFLUDAN® Bolus IV lent puis perfusion IV continue

Traitement **curatif**: maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale chez les patients AD atteints d'1 TIH.

5. Hirudines

- Bivalirudine ANGIOX® Bolus IV puis perfusion IV pendant la durée de l'intervention

Anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée

➤ Surveillance:

Adaptation posologique en fonction du TCA