

LES ANTI THROMBOTIQUES

les objectifs pédagogiques du cours

- 1) Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme.
- 2) Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes des anticoagulants.

Le plan du cours

INTRODUCTION

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

1-l'aspirine.

2- les inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ à

l'ADP. 3-les inhibiteurs des récepteurs GP

IIb/IIIa.

LES HEPARINES

1- Généralités :

2- Les héparines non fractionnées (HNF)

3- Les héparines de bas poids moléculaire
(HBPM). 4- Fondaparinux.

LES ANTIVITAMINE K

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

LES THROMBOLYTIQUES

I/ INTRODUCTION

Les médicaments antithrombotiques rassemblent tous les traitements qui visent à empêcher la formation d'un caillot sanguin (thrombus) qui entraverait la circulation sanguine normale. Plusieurs types de médicaments antithrombotiques sont disponibles, avec des modes d'action et des indications différentes.

II / PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE :

L'hémostase primaire fait intervenir un ensemble de mécanismes qui assure la prévention des saignements spontanés, l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi du vaisseau et la réparation de la brèche vasculaire. Ce processus physiologique comprend :

-**l'hémostase primaire** qui fait intervenir quatre facteurs principaux qui sont la paroi vasculaire, les plaquettes, le facteur de Von Willebrand (FvW) et le fibrinogène et qui comporte : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

-**la coagulation plasmatique** proprement dite.

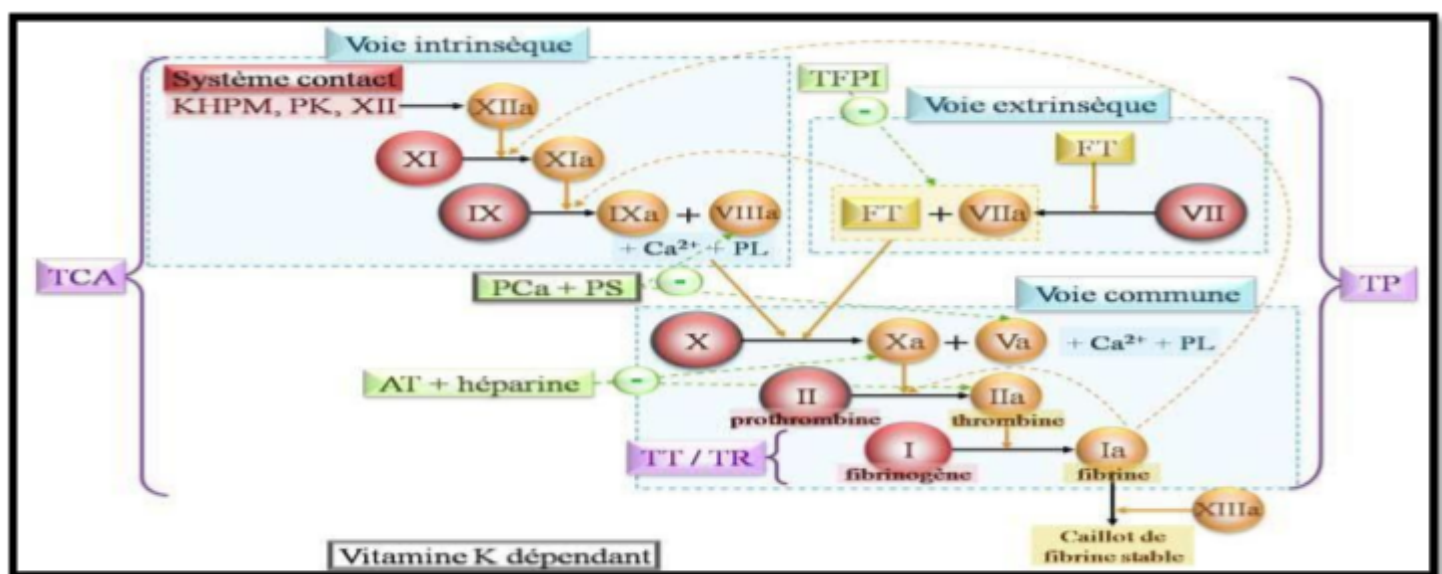


Figure 1 : facteurs de coagulation

B/ LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES :

Les antiagrégants plaquettaires inhibent l'activation et l'agrégation des plaquettes. Ils sont utilisés dans la prévention primaire ou secondaire des complications thromboemboliques artérielles (inutiles dans les thromboses veineuses). Les principales classes sont :

- * **Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase 1 :** (aspirine)
- * **Les inhibiteurs de la voie de l'ADP :** (clopidogrel, ticagrélor, prasugrel)
- * **Les antagonistes des récepteurs GpIIb/IIIa :** (abciximab...)

1-L'ASPIRINE :

- L'aspirine ou acide acétylsalicylique est un inhibiteur irréversible (de la cyclo-oxygénase 1 (Cox1)). La Cox1 est responsable de l'activation et de l'agrégation plaquettaire via la formation de thromboxane A2. Une fois ingérée, l'aspirine est disponible en environ 10 minutes avec un pic de concentration en 30 à 40 minutes.
- l'effet antiagrégant plaquettaire est obtenu à faible dose 75-500 mg.

a-indications et posologies :

- Phase aiguë des Syndromes coronariens : ASPEGIC® 150 à 300 mg per os ou 75-250 mg en IVD (si ingestion orale impossible).
- Post-infarctus, après mise en place d'un stent, angor stable, AIT, AVC, AOMI, pontage coronaire : posologie faible entre 75 et 160 mg/jour.

b-contre-indications :

- Ulcère gastroduodéal en évolution.
- Hypersensibilité aux salicylés.
- Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise
- L'association de l'aspirine aux AINS n'est pas recommandée.

c-précautions d'emploi :

- Asthme (possible broncho-constriction par inhibition des prostaglandines, qui sont bronchodilatatrices).
- Insuffisance rénale (risque d'accumulation et thrombopathie de l'insuffisant rénal pouvant majorer les effets antiagrégants de l'aspirine).

d-effets secondaires :

- Gastro-intestinaux : ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive, anémie ferriprive par saignement occulte. Ces effets sont liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (donc plutôt pour les doses fortes anti-inflammatoires), car les prostaglandines participent à la synthèse du mucus gastrique qui est protecteur contre l'acidité gastrique.
- hémorragie sévère : transfusion plaquettes +++.
- Effets hématologiques : syndrome hémorragique avec épistaxis, gingivorragie ...
- Allergie.

2-LES INHIBITEURS DES RECEPTEURS P2Y12 A L'ADP :

Le Clopidogrel, le Prasugrel et le Ticagrélor sont des antiagrégants plaquettaires qui agissent en inhibant la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y12 (récepteur à ADP) de la plaquette. La ticlopidine (TICLID ®) n'est plus utilisée actuellement.

- On distingue 2 classes :

* **Les thiénopyridines** : clopidogrel (PLAVIX®) et le prasugrel (EFIENT®) : empêchent la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y12 de manière irréversible.

* **Les cyclo-pentyl-triazolopyrimidines CPTP** : Ticagrélor **BRILIQUE®** : n'empêche pas la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y12, mais son interaction avec le récepteur plaquettaire de l'ADP-P2Y 12 empêche la transduction du signal.

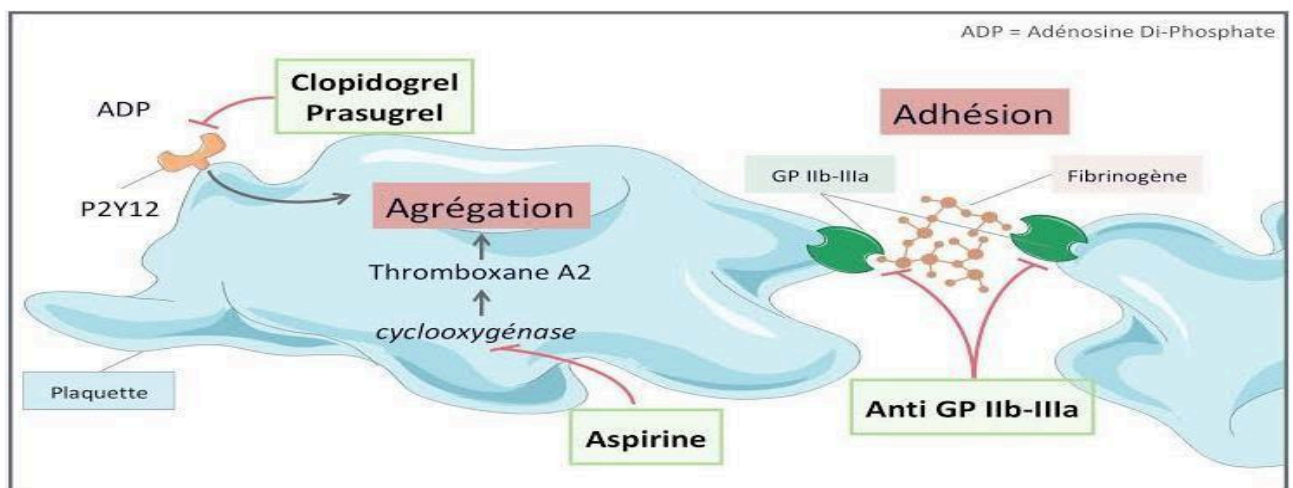


Figure 2 : site d'action des antiagrégants plaquettaires :

a-indications :

Allergie à l'aspirine (Clopidogrel dans les mêmes indications).

Après pose d'un stent dans l'angor stable, nécessité d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire (aspirine + clopidogrel)

SCA ST- ou ST+ : double anti-agrégation plaquettaire 12 mois.

AOMI (Clopidogrel +++).

Post-AVC (Clopidogrel +++).

b-contre-indications :

- Allergie.
 - Syndrome hémorragique évolutif
 - Prasugrel contre-indiqué si : ATCD d'AVC ou d'AIT, cirrhose Child C, poids < 60 kg, âge ≥ 75 ans.
 - Prasugrel et ticagrélor contre-indiqués en association avec un traitement anticoagulant oral (AVK ou AOD).
- N.B : A noter que les inhibiteurs du récepteur P2Y12 ne possèdent pas la gastro-toxicité de l'aspirine.

3. INHIBITEURS DU RECEPTEUR GP IIbIIIa :

De moins en moins utilisés. Bloquent directement le récepteur GP IIb/IIIa des plaquettes au moment de l'agrégation : Abciximab (REOPRO®), tirofiban (AGRASTAT®), eptifibatide (INTEGRILIN®). Les indications de ces produits sont :

-SCA ST- avec risque élevé à la demande du coronarographe en fonction de l'aspect des lésions.

-SCA ST+ : après angioplastie primaire (pour le REOPRO®), à la demande du coronarographe en fonction de l'aspect des lésions.

Les contre-indications de ces traitements sont les mêmes que celles de la thrombolyse.

C/ LES HEPARINES :

1/ Généralités :

- Les héparines sont des glycosaminoglycanes d'origine naturelle, dont l'activité biologique repose sur une séquence commune, mais dont la structure est très variable. Elles sont classées en « héparines non fractionnées (HNF) et « héparines de bas poids moléculaire » (HBPM) en fonction de leur structure. Ces dernières sont d'usage de plus en plus fréquent en raison de leur simplicité d'emploi et de leur grande sécurité.

-Les héparines sont des inhibiteurs indirects de la thrombine, agissant par l'intermédiaire d'un cofacteur plasmatique, l'antithrombine III (ATIII).

-Ce mode d'action explique l'inefficacité de l'héparine chez les patients ayant un déficit congénital ou acquis en AT III.

-Les HNF possèdent une activité à la fois anti-Xa et anti-IIa, tandis que les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante, d'où un faible risque hémorragique.

2/ Les héparines non fractionnées (HNF)

Structure : polysaccharide naturel

Mode d'action :

Héparine + l'antithrombine **AT III** : inactivation de la thrombine IIa et du facteur Xa.

Pharmacocinétique :

- * Détruite dans le tube digestif : voie parentérale
- * Ne traverse pas la barrière placentaire ni les séreuses
- * Elimination : système réticulo- endothélial
- * Insuffisance rénale: Pas de contre-indication

Formes disponibles : les plus utilisées

IV : Héparinate sodique 1ml = 5000UI

SC : Héparinate calcique 1 ml =25000 UI CALCIPARINE®

-Surveillance :

Les HNF allongent le TCA et peuvent induire une thrombopénie immuno-allergique

- *TCA (surveillance de l'efficacité) (cible entre 2 et 3 le plus souvent, 1,5-2,5 dans la MTEV)
+/- Héparinémie.
- * taux de plaquettes (surveillance de la sécurité)

Indications et posologies :

- Embolie artérielle ; Prothèse valvulaire mécanique ; Fibrillation atriale- ; Syndromes coronariens aigus ; embolie pulmonaire ; thrombose veineuse profonde.
- En cas de contre-indication aux HBPM ou au fondaparinux

A- DOSE PREVENTIVE :

- * Indiquée en prévention de la MTEV (risque modéré ou élevé).
- * Calciparine par voie sous-cutanée, 0,2 ml x 2/jour SC.
- * Indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère contre-indiquant les HBPM et/ou le fondaparinux.
- * ne nécessite pas de surveillance

B- DOSE CURATIVE :

- * HNF par voie IV ++++ 500 UI/kg/j, continu (IVSE) +/- dose de charge 40 à 50 UI/kg IV.
- * Calciparine® par voie sous-cutanée
- * Surveillance : TCA/ PLT

3/ Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

-Obtenus par procédés de dépolymérisation des chaînes longues de l'héparine standard .Ils ont surtout une forte activité **anti Xa** et peu d'activité anti IIa il en résulte moins d'hémorragies.

- Elimination rénale : possible surdosage en cas d'insuffisance rénale.

- Voie sous cutanée

- Pas de surveillance biologique de l'efficacité +++, sauf chez les patients susceptible de saigner : sujet âgé, IR modérée, Obèse, cachéxie, hémorragie ou thrombose sous HBPM (activité anti Xa).

- Surveillance de la sécurité par le taux de plaquettes.

Produits disponibles:

- Enoxaparine (**LOVENOX®**) seringues à 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1 ml (1 ml = 10 000 UI anti-Xa).
- Nadroparine (FRAXIPARINE®) Tinzaparine (INNOHEP®)

Indications:

Embolie artérielle – Fibrillation atriale - syndromes coronariens aigus - embolie pulmonaire - thrombose veineuse profonde.

A DOSE PREVENTIVE :

- * Indiquée en prévention de la MTEV (risque modéré ou élevé).
- * Enoxaparine LOVENOX® 0,4 ml, 1 injection/jour, à débiter 12 heures avant la chirurgie.

B DOSE CURATIVE :

- * Enoxaparine LOVENOX® 0,01 ml/kg 2 fois/jour
- * Pas de surveillance de l'anti-Xa (cible 0,5-1 UI/ml), sauf cas particuliers.

HBPM ET insuffisance rénale :

- **insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/minute) :** contre indiqués
- **insuffisance rénale modérée (DFG 30-60 ml/minute) :** Utilisation avec contrôle de l'activité anti-Xa.
- **fonction rénale conservée (DFG > 60 ml/minute) :** pas de surveillance d'efficacité.

Effets secondaires :

HNF	HBPM
- Risque hémorragique. - Thrombopénies (Précoces et modérées, Sévères et tardives). - Eruptions cutanées possibles - Elévation des transaminases - Ostéoporose (traitement prolongé)	- Risque hémorragique - Thrombopénies non exclues - Réactions allergiques locales ou générales

Contre-indications :

- Antécédents d'allergie et/ou de thrombopénie.
- Manifestations ou tendances hémorragiques.
- Période post-op (chirurgie du cerveau ou moelle épinière).
- Endocardite bactérienne (sauf prothèse mécanique) ou épanchement péricardique.
- Ulcère gastroduodénal évolutif.
- AVC hémorragique.

Interactions médicamenteuses :

Association CI : Injection IM, ponction et injection intra articulaires ou intra-artérielles, infiltration sympathique

Association déconseillées : AINS, salicylés, ticlopidine

Association avec prudence : AVK, corticoïdes, thrombolytiques

4/ FONDAPARINUX :

- Penta saccharide de synthèse capable de fixer l'AT III et d'engendrer une activité anti-Xa exclusive.
- S/C, Demi-vie = 17-21 heures.
- pas de surveillance systématique de l'anti-Xa (idem HBPM).
- Contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (CL < 30 ml/minute).
- Pas d'antidote spécifique.
- Indications actuelles : -prévention et traitement des TVP- EP –SCA ST-

	HNF	HBPM	Fondaparinux
Voie d'administration	Sous-cutanée ou intraveineuse	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Biodisponibilité	30 %	90 %	100 %
Élimination	Cellule endothéliale et rénale	Rénale	Rénale
Demi-vie	1,5 h	3-6 h	17-21 h

Tableau 1 : pharmacologie des héparines

D/ LES ANTIVITAMINES K :

Ils assurent une inhibition compétitive de la vitamine K dans les hépatocytes. Leur action anticoagulante est indirecte liée à la baisse de la synthèse hépatique des facteurs vitamines K-dépendants : prothrombine (II), proconvertine (VII), facteurs Stuart (X) et anti hémophilique B (IX), ainsi que sur les protéines C et S.

On distingue 02 familles chimiques :

* **les coumariniques** (warfarine COUMADINE®, acénocoumarol SINTROM®)

* **les dérivés de l'indane-dione** (fluindione

PREVISCAN®). Selon la durée d'action, on distingue 03

Durée d'action	DCI	Nom commercial	Demi-vie (h)	Délai d'action (h)	Dose par comprimé (mg)	Posologie moyenne (mg/j)
Courte	Acénocoumarol	Sintrom®	8	18-24	4	4-8
	Acénocoumarol	Minisintrom®	1			
Moyenne	Fluindione	Prevican®	31	24-48	20	20-40
Longue	Warfarine	Coumadine®	35-45	36	2 ou 5	4-10

groupes :

Tableau 2 : AVK selon la pharmacocinetique

1-Pharmacocinétique des AVK :

- 1- Résorption : digestive presque complète et rapide.
- 2- Diffusion : forte fixation (90 à 99 %) à l'albumine plasmatique, seule la forme libre est active.
- 3- Elimination :
 - métabolisme hépatique avec excrétion urinaire de métabolites inactifs directement ou après un cycle entéro-hépatique ;
 - demi-vie variable selon l'AVK utilisé.

2-Surveillance biologique d'un traitement par les AVK :

Taux de prothrombine (TP), expression du temps de Quick, s'exprime en pourcentage de la capacité de coagulation normale et répond au premier objectif. Le TP explore 3 des facteurs sensibles aux AVK (II, VII, X). Il doit être de 25 et 35 % pour assurer une hypocoagulation efficace, mais il ne doit plus être utilisé aujourd'hui, l'INR devant être la référence.

L'INR est définie comme le rapport du TP du malade sur le TP du témoin, élevé à la puissance ISI (International Standardised Index)

3-Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses, les unes sont potentialisatrices, d'autres sont inhibitrices. Les principales sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Potentialisation	Inhibition
Antifongiques azolés Huile de paraffine (absorption vit K)	Cholestyramine ; anti-acides (absorption digestive)
Amiodarone	Rifampicine
Allopurinol (Zyloric*)	Carbamazépine (Tégrétol)
Phénylbutazone et dérivés, AINS	Griséofulvine
Aspirine	Phénytoïne
Sulfamides hypoglycémiants	Aliments riches en vit K
Sulfamides antibactériens	Contraceptifs oraux, oestrogènes (synthèse hépatique des facteurs de la coagulation)
Fibrates (lipanthyl*...)	Barbituriques (catabolisme d'AVK)
Statines	
Morphine	

Tableau 4 : interaction médicamenteuse avec un traitement AVK

4- Indications des AVK :

Les principales indications sont les suivantes :

- *prévention et traitement de la maladie thromboembolique ;
- *embolies pulmonaires et systémiques ;
- *troubles du rythme auriculaire ;
- *prothèses mécaniques ;
- *un déficit acquis en antithrombine III et en protéine S.

5-Contre-indications :

Tous les troubles de l'hémostase ; toute lésion hémorragique (ulcère GD en poussée, tumeurs digestives ou rénales, anévrisme cérébral) ; l'HTA sévère ; accident cérébral récent hémorragique ; une péricardite aigue : le premier trimestre d'une grossesse et les trois semaines précédant l'accouchement.

-Les autres contre-indications sont relatives : le sujet âgé, antécédent d'ulcère, HTA, cirrhose, troubles psychiatriques, etc...

6-Relais du traitement héparinique par les AVK :

En effet, il est fondamental de maintenir l'hypocoagulabilité pendant le relais héparine-AVK. L'héparine ne peut être arrêtée que lorsque l'INR est dans les zones thérapeutiques.

- Le relais s'effectue entre 3 à 6 jours ou plus, cela dépend du délai d'action de l'AVK utilisé.
- Un carnet de surveillance du traitement aux AVK est remis au patient en insistant particulièrement sur une surveillance régulière de l'INR : toutes les 2 à 4 semaines tout au long du traitement, plus fréquent en cas de surdosage ou d'incident.

7-Accidents des AVK :

1) Complications hémorragiques :

- Accidents mineurs : ils ont une valeur d'alarme, ce sont des gingivorragies, des épistaxis, des ecchymoses spontanées.
- Accidents majeurs : leur gravité dépend de leur siège et de leur abondance, ceux qui sont les plus redoutés sont les hémorragies du système nerveux central, les hémorragies oculaires, digestives, les hématomes, etc...

2) Complications non hémorragiques :

Heureusement peu fréquentes, surtout liées aux dérivés de l'indane-dione (qui n'est pas disponible en Algérie) : rashes cutanés, diarrhées, réactions fébriles, manifestations immuno-allergiques avec insuffisance rénale aigue, insuffisance hépatique et/ou médullaire.

3) En cas de surdosage en AVK :

- On utilise la fraction PPSB à la dose de 10 à 20 UI/kg en injection intraveineuse lente, en cas d'accident majeur.
- On utilise la vitamine K en injection IV (1 à 2 mg), en cas d'accident mineur (cf tableau).

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)

I-INTRODUCTION :

Il s'agit des :

- antithrombine IIa (dabigatran)
- ou anti Xa (rivaroxaban et apixaban en Europe)
- Les anticoagulants oraux directs (AODs), offrent plusieurs avantages théoriques :
 - dose fixe, grâce à une biodisponibilité stable et une très large fenêtre thérapeutique.
 - pas de nécessité d'un monitoring régulier ;
 - pas d'interaction alimentaire ;
 - réduction drastique des interactions médicamenteuses ;
 - profil efficacité-sécurité équivalent ou supérieur aux AVK dans les principales indications.

II-CLASSIFICATION :

Les anticoagulants oraux comprennent deux classes :

- les inhibiteurs de la thrombine (DCI : « gatan ») ;
- les inhibiteurs du facteur Xa (DCI : « xaban »).

1) Inhibiteurs du facteur IIa :

La première molécule commercialisée est le dabigatran (Pradaxa*), il se donne en deux prises quotidiennes, avec des comprimés dosés à 150 et 110 mg.

2) Inhibiteurs du facteur Xa

- le Rivaroxaban : Trois dosages sont disponibles, 10, 15 et 20 mg (donné en une seule prise).

-L'apixaban (Eliquis*), il n'y a qu'un seul dosage à 2,5 mg (en 2 prises).

Vérifier avant toute prescription :

- L'indication respectée : respect AMM
- NFS, plaquettes, ASAT, ALAT, TP, TCA
- Clairance créatinine
- Vérifier les interactions médicamenteuses
- L'absence d'atteinte hépatique connue
- L'absence d'état de grossesse ou d'allaitement
- L'absence de saignement actif (digestif...++)
- L'absence de troubles cognitifs chez le patient

II-INDICATIONS :

-prévenir la survenue d'accidents thromboemboliques, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.

-prévention des événements thromboemboliques veineux

-Traitement curatif des TVP et des embolies pulmonaires.

III-CONTRE-INDICATIONS :

- Hémorragie aiguë ; trouble de l'hémostase ; insuffisance rénale (Cl< 30 mL/minute, < 15 mL/minute pour apixaban)
- Kétoconazole, ciclosporine, tacrolimus

LES THROMBOLYTIQUES

Ce sont des fibrinolytiques. Ils favorisent la formation de plasmine, ce qui accélère la dissolution des caillots intravasculaires. On utilise 3 médicaments :

- **Le t-PA et ses analogues (=activateur tissulaire du plasminogène) :**

r-tPA (Actilyse®) , Le Reteplase (Rapilysin®) et le ténecteplase (Metalyse®) qui sont des dérivés modifiés du t-PA.

-**La streptokinase.** * **L'urokinase.**

I. Mode d'action :

- Les thrombolytiques transforment le plasminogène (inactif) en plasmine (active).
- La plasmine est à l'origine de l'activité de lyse des thrombus dans l'organisme.

II. Les médicaments :

a- La streptokinase :

Enzyme extraite des cultures de streptocoque hémolytique. Elle détermine l'apparition d'anticorps spécifiques.

CI spécifiques : Infection streptococcique récente, injection de streptokinase dans les 6 mois, terrain allergique authentifié (asthme, allergie médicamenteuse).

b - L'urokinase :

Cet enzyme est extrait de l'urine humaine ou des cultures de cellules rénales humaines. Contrairement à la streptokinase, le problème de l'antigénicité ne se pose pas.

c – L'activateur tissulaire du plasminogène - (Actilyse®).

L'activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène (tPA) est produit par des techniques de biologie moléculaire : r-tPA (r pour recombinant). Il n'y a pas de problème d'antigénicité. Le tPA s'administre en perfusion continue.

d – Le Reteplase (Rapilysin®) et le ténecteplase (Metalyse®) :

Sont des dérivés modifiés du t-PA dont l'élimination est plus lente, ce qui permet de les administrer en bolus au lieu d'une perfusion continue. Cela simplifie le traitement en urgence de l'infarctus du myocarde.

III. Indications :

Les thrombolytiques sont toujours prescrits en association d'un traitement héparinique à dose curative. Les indications reconnues des thrombolytiques sont :

- **Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST** pris en charge idéalement dans les 12 premières heures. Le thrombolytique de choix est le ténecteplase.
- **Embolie pulmonaire massive avec choc cardiogénique.** Le thrombolytique de choix est l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA).

IV. Contre-indications :

Absolues
Antécédent d'hémorragie intracrânienne ou AVC dont l'origine est inconnue à n'importe quel moment
AVC ischémique dans les 6 derniers mois
Lésions ou néoplasies ou malformations artério-veineuses du SNC
traumatisme crânien majeur récent /chirurgie / blessure à la tête (au cours du mois précédent)
Hémorragies gastro-intestinales au cours du dernier mois
Trouble de saignement connu (à l'exclusion des règles).
Dissection aortique
ponctions non compressibles au cours des 24 dernières heures (par exemple biopsie du foie, piqûre lombaire).
Relatives
attaque ischémique transitoire au cours des 6 mois précédents
Anticoagulation orale
grossesse ou dans 1 semaine après l'accouchement
Hypertension réfractaire (PAS>180mmhg et/ou PAD >110mmhg)
une maladie hépatique avancée
endocardite infectieuse
ulcère peptique active
réanimation prolongée ou traumatique