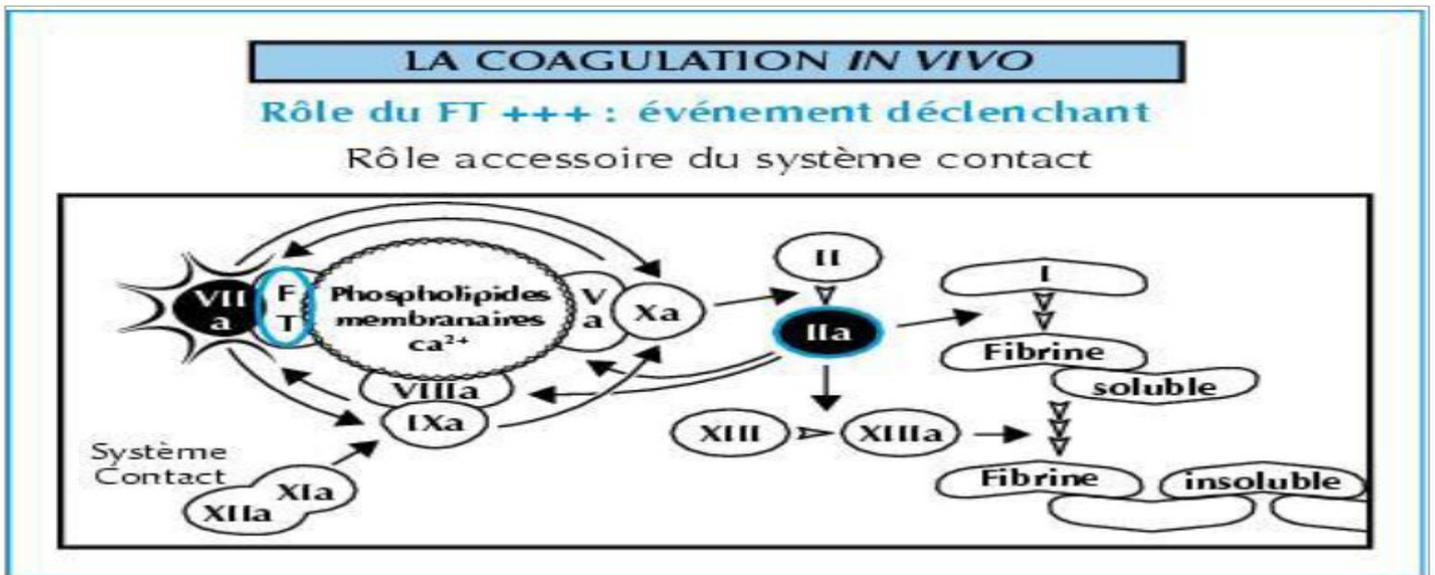


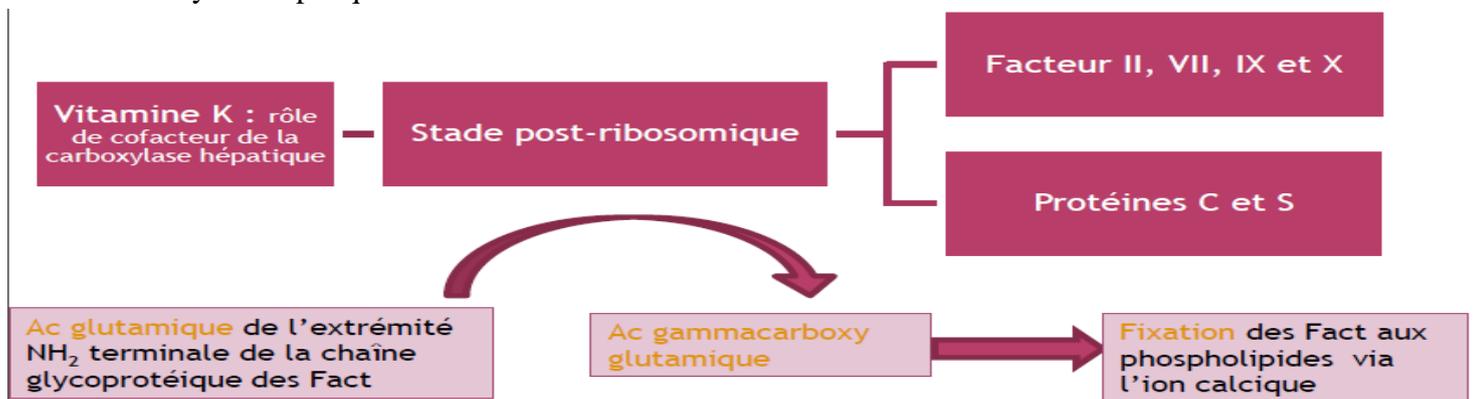
LES MÉDICAMENTS DE LA COAGULATION (SUITE)

RAPPEL DU CYCLE DE COAGULATION



ROLE ET SOURCE DE LA VIT K

- 2 sources de vitamine K
 - Alimentation : choux de Bruxelles et autres légumes V
 - Endogène : synthétisée par les bactéries saprophytes intestinales
- Vitamine liposoluble
- Carence en vit K
 - Défaut d'apport alimentaire
 - Traitements ATB au long cours stérilisant la flore microbienne
 - Défaut d'absorption
- La vitamine K est naturellement oxydée et elle doit être réduite pour jouer le rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique



MODE D'ACTION DES AVK

- Les AVK empêchent le mécanisme de réduction de la vitamine K en inhibant l'activité de 2 enzymes : Vit K époxy-réductase et vit K réductase
- Demi-vie propre à chaque facteur
 - Fact VII et protéine C : 6 H
 - Fact II (Prothrombine) : 72 H

DIFFÉRENTS TYPES D'AVK

- Classe des coumariniques
 - Acénocoumarol (Sintron et minisintron)
 - Warfarine (Coumadine)
- Classe des dérivés de l'indanedione
 - Fluindione (Previscan)

CARACTÉRISTIQUES DES AVK

- Maniement difficile
- Doses variables ajustable en fonction de l'INR (International Normalized Ratio)
- Regain d'intérêt depuis qu'il est possible de mieux les surveiller par l'INR
- IT très faible

PHARMACOCINÉTIQUE DES AVK

- Absorption : 60 à 97% de taux circulant en 2 à 6 heures
- Distribution :
 - fixation à l'albumine avec une forme libre active (attention aux patients âgés et dénutri : albumine↓)
 - libération progressive (effet réservoir expliquant l'effet prolongé des AVK)
 - Passage à travers le placenta et dans le lait maternel
 - Métabolisation : essentiellement hépatique
 - Elimination
 - urinaire (acénocoumarol, warfarine): forme active pure ou métabolite
 - Selles (clopidogrel) : à 46% et l'autre partie sera urinaire

DIFFÉRENTS TYPES D'AVK ET POSO

Médicaments	Demi-vie (H)	Poso moyenne (mg/j)	Durée d'action après arrêt AVK (j)
<u>Demi-vie courte</u>			
Acénocoumarol	8 - 9	2 - 10	2 - 3
<u>Demi-vie longue</u>			
Fluindione	30	5 - 40	3 - 4
Warfarine	35 - 45	2 - 15	4

- Rôle et source de la Vit K
- Pharmacologie des AVK
- Différents types d'AVK et leurs posologies
- Indications des AVK
- Contre-indications des AVK
- Facteurs influençant le traitement des AVK
- Patients sous AVK/CAT

INDICATIONS DES AVK

- Thrombose veineuse profonde
- Complications thromboembolique
- Embolie pulmonaire
- Evénements liés à l'athéromatose
 - Syndrome Coronarien Aiguë ST+ et ST-
 - Infarctus Du Myocarde,
 - Fibrillation Auriculaire.

CONTRE-INDICATIONS DES AVK

- Vis-à-vis d'autres pathologies
 - Troubles acquis ou congénital de la coagulation
 - Insuffisance hépatique
 - Chirurgie récente
 - AVC
 - Ulcère gastroduodénal
 - Hernie hiatale
 - Hypersensibilité aux AVK

- Hypertension artérielle sévère
- Vis-à-vis d'autres médicaments
 - Aspirine : inhibition de l'agrégation plaquettaire
 - Miconazole (voie générale et gel buccal) : augmentation de la Fu

Facteurs influençant le traitement des AVK ALIMENTATION

- Alimentation en quantité raisonnable et constante dans le temps
- Laitue
- Choux de Bruxelles
- Tomates
- Carottes
- Avocats
- Brocolis
- Foie
- Phytothérapie
- Complexe multivitaminés
- Nutrition parentérale

FACTEURS HÉRÉDITAIRES

- Polymorphisme au niveau des CYP450
 - CYP 2C9/warfarine
- Résistance aux AVK par une impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité pour des doses 3 fois supérieures/normale
 - Vérifier l'observance
 - Rechercher un apport important en vit K
 - Interactions médicamenteuses ou autres

AGE

- Sujet de plus de 60 ans
 - Dose d'AVK décroît avec l'âge
 - Probablement dû à la diminution du catabolisme des AVK

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK
- Interactions pharmacocinétiques
 - Les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison des AVK à l'albumine

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

	Potentialisation	Inhibition
	Association déconseillée ou nécessitant des PE	
Médicaments	Aspirine Tétracycline Céphalosporine Pénicillines Sulfamides hypoglycémiants Métronidazole / Kétoconazole AINS Clopidogrel Thyroxine Amiodarone Simvastatine	Barbituriques Antiépileptiques Œstrogènes Vit K Millepertuis

PATIENTS SOUS AVK/CAT

- A chaque fois qu'un autre médicament est débuté, modifié ou supprimé, la mesure de l'INR 3 à 4 j après chaque modif.
 - Cas particuliers : médic à t1/2 longue. Exp amiodarone à suivre sur 2 à 3 semaines
- Le médicament doit être pris chaque jour à la même heure.

- Le médicament AVK est pris en une seule fois, de préférence le soir.
- En cas d'oubli, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle de prise.
 - Passé ce délai, attendre la dose suivante à l'heure habituelle, le lendemain (informer le médecin et laboratoire).
- Toute modification de dose doit être décidée par un médecin, idéalement par le référent.
- En déplacement, lui rappeler d'emporter l'ordonnance et le traitement en quantité suffisante, ainsi qu'un carnet de suivi. (attention au voyage avec décalage horaire)
- Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine et replacer les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe.

HÉPARINES ET DÉRIVÉS

Généralités

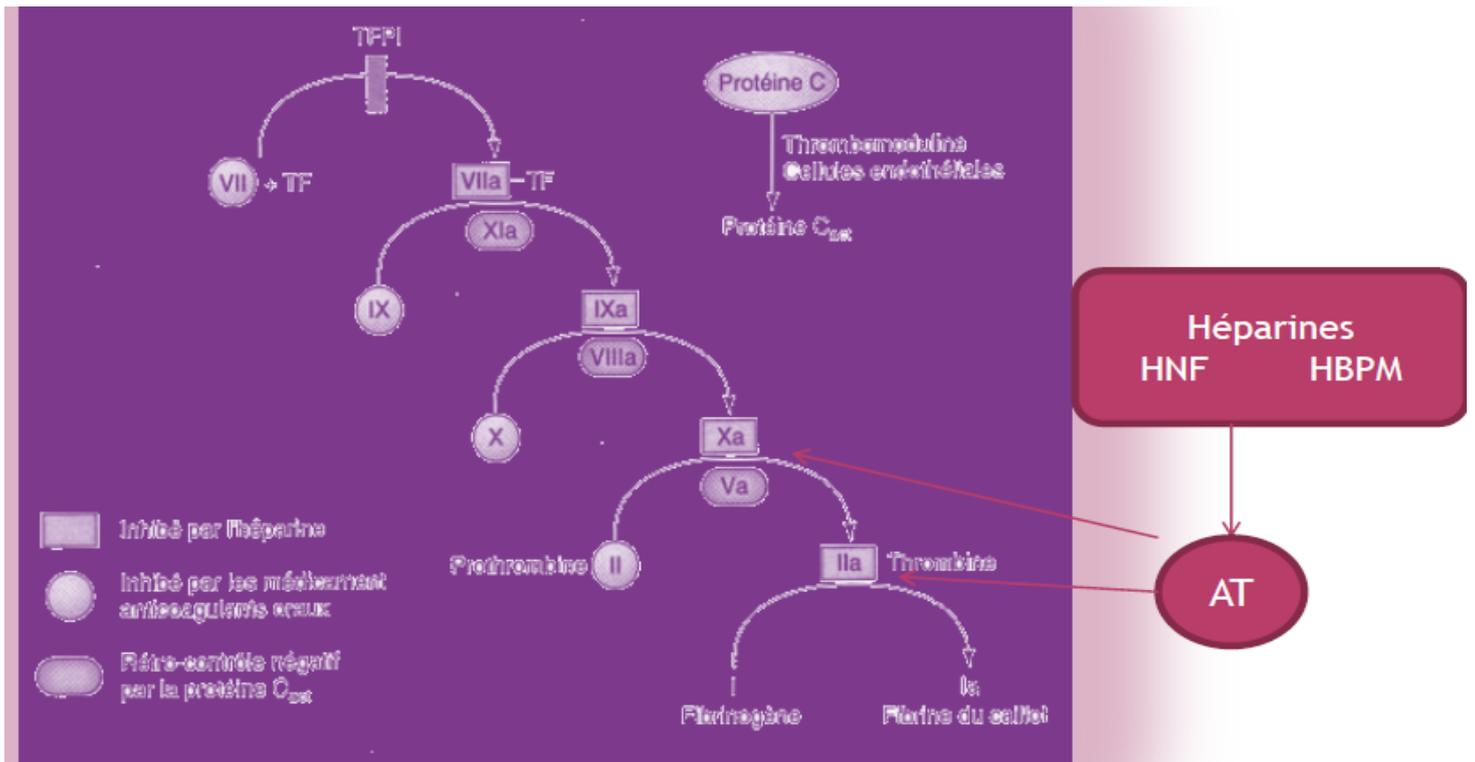
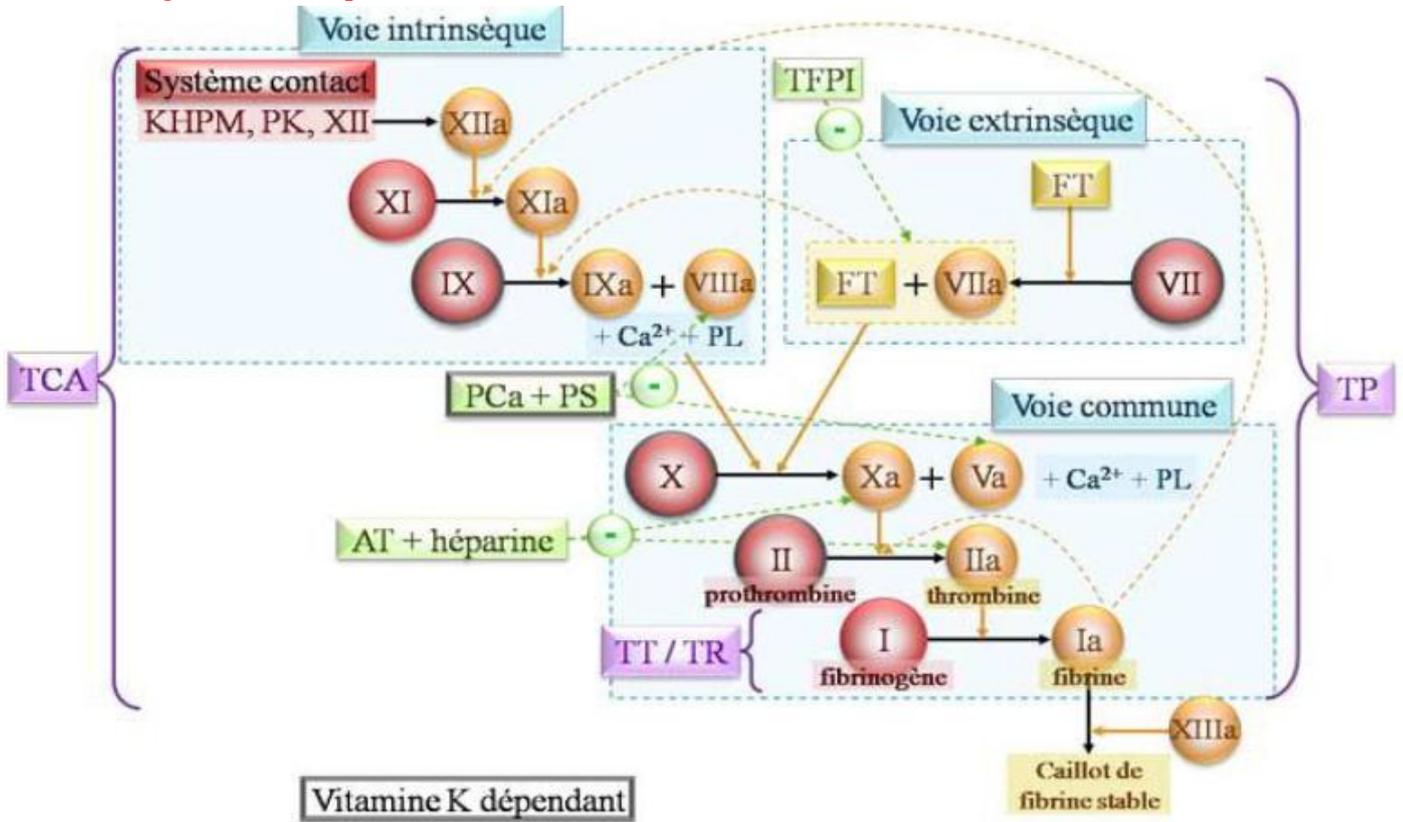
- L'héparine a été découverte par une jeune étudiante (24 ans) en médecine en 1916
- Les héparines constituent un véritable standard et pivot de l'arsenal antithrombotique
 - HNF : héparine standard de moins en moins utilisée
 - HBPM : omniprésent dans les stratégies antithrombotiques
 - Dérivés de l'héparine
- Nécessitent un cofacteur plasmatique, AT, pour agir

Structures et pharmacologie des héparines

- Héparine Non Fractionnée (HNF)
 - Famille des polysaccharides polyanioniques ou glycosaminoglycanes naturels produits par des cellules mastocytaires de la cavité péritonéale et des poumons
 - Mélange hétérogène de polysaccharide sulfatés et de charges négatives composées de résidus d'ac glucuronique et d'ac uronique
- Héparine Non Fractionnée (HNF)
 - Mélange de polysaccharides richement sulfaté pouvant être extrait de muqueuse d'intestin de porc (+) ou de poumon de bœuf (++++)
 - PM = 3 000 à 30 000 Da et en moyenne 15 000 Da
 - La charge négative explique certaines liaisons physiques avec les membranes cellulaires et diverses protéines cationiques (Fact 4 plaquettaire)
- Héparines à Bas Poids Moléculaires (HBPM)
 - Obtenues par dépolymérisation chimique ou digestion enzymatique (héparinase) des chaînes d'HNF
 - PM = 2 000 à 8 000 Da et en moyenne 5 000 Da
 - La diversité de polysaccharides entre les différentes héparines fait qu'elles sont pharmacologiquement différentes
- Héparines : rapport activité anti-Xa/anti-IIa

	PM moyen (Da)	Rapport antiXa/anti IIa
NHF	15 000	1
HBPM		
Tinzaparine (Innohep)	6 800	1.6
Parnaparine (Fluxum)	3 700	2.3
Certoparine (Sandoparine)	3 100	2.4
Daltéparine (Fragmine)	5 600	2.5
Nadroparine (Fraxiparine)	3 600	3.3
Enoxaparine (Lovenox)	3 200	3.9
Réviparine (Clivarine)	3 600	4.2
Bémiparine (Hibor)	2 900	9.6
Fondaparinux (Arixtra)	1 700	Infini

Activité anticoagulante des héparines



- Existence d'effets AT-dépendants et AT-indépendants
- Actions pharmacologiques de l'HNF nombreuses
 - Potentialisation importante de l'activité AT (*1000)
 - AT : inhibiteur physiologique, de la famille des serpinés, de la cascade de la coagulation et de la plupart des sérines protéases
- L'AT se lie à l'héparine par un enchaînement de 5 sucres formant le pentasaccharide naturel
- Le mécanisme d'action anticoagulant des chaînes d'héparines dépend de la MM
 - MM < 5 400 Da : activité essentiellement anti-Xa
 - MM > 5 400 Da : activité anti-IIa et anti-Xa
- HNF : activité anti-IIa = anti-Xa

- HBPM : activité anti-Xa/anti-IIa>1
- Les HBPM n'allongent pas le TCA (temps de céphaline activée)

Pharmacocinétique

HNF

- HNF sous forme
 - Sodique : activité anticoagulante +++
 - Calcique : activité anticoagulante +
- Voie d'administration : IV ou SC (augmenter de 10% la dose/IV)
- F = 50%
- Métabolisation : mécanisme saturable, impliquant des liaisons aux protéines plasmatiques ou aux cellules endothéliales (héparinase hépatique)
- Elimination
 - Système réticuloendothéliale saturable
 - HNF en SC t1/2 = 90 min et 45 à 60 min en IV

HBPM

- Peu ou pas de liaisons
 - protéines plasmatiques
 - Au F4P
 - Cellules endothéliales ou aux macrophages
- F = 100% en SC
- t1/2 = 3 à 6 H
- Elimination rénale (risques lors d'IR)
- Cinétique indépendante de la dose (surveillance biol. simple)
- Injection mono-quotidienne (prophylaxie) et bi-quotidienne (curatif) : facilité/HNF

Contre-indications

HNF

- Tendances hémorragiques
- Endocardites infectieuses
- Postchirurgie du cerveau et de la moelle épinière
- AVC
- Antécédent de thrombopénie à l'héparine

HBPM

- Hypersensibilité à une des molécules
- Antécédents de thrombocytopénie sous héparine quelle qu'elle soit
- Troubles d'hémostases
- Lésions organiques susceptible de saigner
- Endocardites aiguës infectieuses
- AVC hémorragique
- Déconseillées lors du 1er trimestre de grossesse (ne passe pas dans le lait)

Effets indésirables

- Affection des GR (anémie, peu fréquente)
- Troubles plaquettaires, hémorragiques et de la coagulation
 - Fréquente : saignement (gastrique, hématurie, épistaxis, hématome, hémarthrose...)
 - Peu fréquente : thrombocytopénie
- Troubles du SNC et SNP
- Troubles gastro

INHIBITEURS DIRECTS (Désirudine, NACO...)

Différentes molécules et pharmacologie

DIFFÉRENTS MOLÉCULES ET PHARMACOLOGIE

- Hirudine naturelle : Désirudine, , lépirudine, bivalirudine :
 - Peptides isolés de la salive de sangsue
 - Forte affinité à la thrombine et l'inhibe
 - Pas d'antidote et pas d'avantage/HBPM
 - Risque de chocs anaphylactiques
 - Bonne alternative en cas de TIH type II
- Rivaroxaban (Xarelto) et Apixaban (Eliquis) :
Inhibiteurs directs réversibles et compétitifs du facteur Xa
- Dabigatran (Pradaxa) : inhibiteur direct du facteur IIa
- Indications
 - Thromboembolie veineuse en cas de chirurgie orthopédiques (hanche, genou)
 - AVC ischémique
 - Accidents thromboembolique systémique (FA)

Contre-indications

- IR chronique sévère et IR aiguë
- Hypersensibilité
- Syndrome hémorragique et trouble de la coagulation
- Différents types d'hémorragie (gastrique, cérébrales...)
- Allaitement
- Autres médicaments : (Héparines, AVK, Antagoniste GP Iib/IIIa...)
- (30)

Effets indésirables

- Troubles du système immunitaire
- Troubles du système vasculaire et lymphatique
- IDM
- Troubles gastro-entériques
- Troubles hépato-biliaire

MERCI DE VOTRE ATENTION