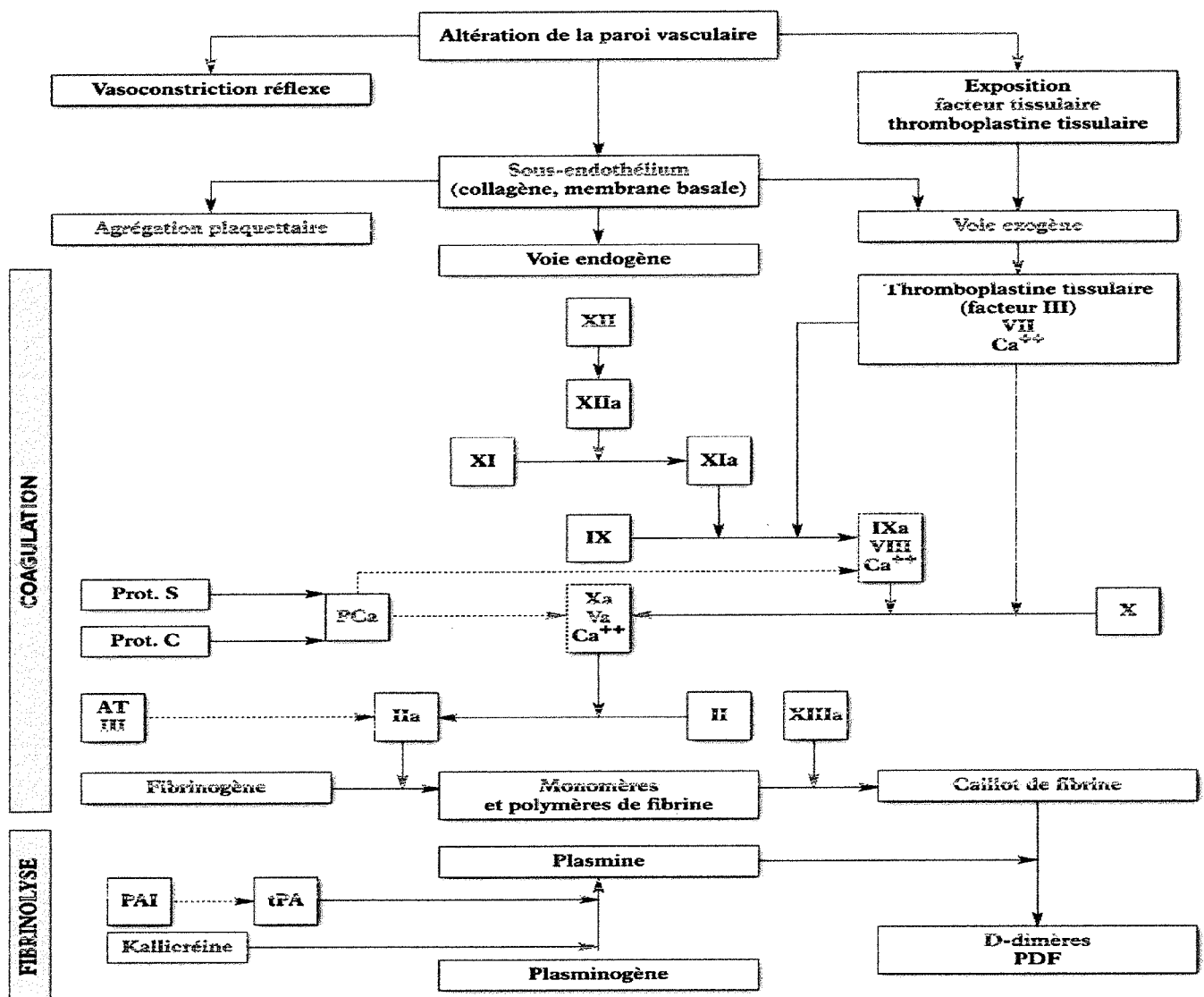


LES ANTICOAGULANTS

INTRODUCTION :

Les médicaments anticoagulants sont d'un usage extrêmement fréquent dans un nombre sans cesse croissant de disciplines médicales et chirurgicales.

Les modes d'action de ces différents anticoagulants doivent être connus pour comprendre les modalités de leur surveillance, le dépistage et le traitement de leurs complications (hémorragiques, en particulier).



LÉGENDES

XII : facteur XII.
XIIa : facteur XII activé.
Ca⁺⁺ : calcium.
Prot. C : protéine C.
Prot. S : protéine S.
PCa : protéine C activée.

AT III : antithrombine III.
PDF : produits de dégradation de la fibrine.

PAI : inhibiteur de l'activateur tissulaire de plasminogène.
tPA : activateur tissulaire de plasminogène.
→ activation. ----> inhibition.

I- LES HÉPARINES

Généralités

- Les héparines sont des inhibiteurs indirects de la thrombine, en agissant par l'intermédiaire d'un cofacteur plasmatique, l'antithrombine III (AT III).
- L'AT III est un inhibiteur physiologique de la coagulation qui provoque l'inactivation progressive de certains facteurs activés de la coagulation. En présence d'héparine, l'AT III acquiert une activité inhibitrice immédiate
- L'action du complexe AT III-héparine est dirigée contre la thrombine et contre le facteur Xa (facteur Stuart activé).

A- Les héparines non fractionnées

1. Pharmacocinétique de l'héparine

- a) **Résorption:** n'est pas résorbée après administration digestive, ne peut être administrée que par voie sous-cutanée ou intraveineuse.
- b) **Diffusion:** L'héparine ne franchit ni le péritoine, ni la plèvre, ni les méninges, ni le placenta.
- c) **Élimination:** est dégradée par le foie et éliminée par le rein sous forme inactive. Sa demi-vie est de 60 à 90 minutes.

2. Formes pharmaceutiques, présentation

a) Sels de sodium : héparine sodique

- Réservés à la voie intraveineuse.
- Titrés à 5 000 UI/ml.

b) Sels de calcium : héparine calcique, Calciparine

- Réservés à la voie sous-cutanée.
- Titrés à 25 000 UI/ml.

3. Modes d'administration, posologies

a) Traitement curatif

– Perfusion intraveineuse continue (héparine sodique) :

*elle assure une héparinémie constante et représente la meilleure méthode;

*la dose de charge initiale est de **50UI/kg**, suivie d'une perfusion de 15 à 25UI/kg/h, adaptée en fonction des résultats biologiques, soit environ **500 UI/kg/24 h** ;

*le premier contrôle est fait 4 à 6 heures après le début de la perfusion, puis à n'importe quel moment.

– Injections sous-cutanées (héparine calcique) :

*elles sont faites toutes les huit heures ou toutes les 12heures, soit **0,4ml trois fois par jour pour un adulte de 70 kg**, équilibrées selon les examens.

b) Traitement préventif

– L'héparine calcique est administrée par voie sous-cutanée toutes les huit heures ou douze heures à raison de 5 000 UI par injection, soit **0,2 ml trois fois par jour**.

4. Surveillance biologique

- Pour les doses curatives

a) Temps de céphaline + activateur (TCA)

- Doit être 2 à 3 fois le temps du témoin.
- Si l'activateur est le kaolin, on parle de TCK.

b) Héparinémie

- Reflète la sensibilité in vivo d'un individu à l'héparine.
- Doit se situer entre 0,3 et 0,6 UI/ml de plasma.

c) **Numération plaquettaire** : que l'utilisation soit en préventif ou curatif, le contrôle des plaquettes 2 fois par semaines est nécessaire (risque de thrombopénie induite à l'héparine)

5. Indications

- Thromboses veineuses et embolies pulmonaires :
 - traitement préventif : administration de 5 000 UI par voie sous-cutanée toutes les huit heures (actuellement, les héparines de bas poids moléculaire sont préférées dans cette indication) ;
 - traitement curatif : héparinothérapie intraveineuse initialement, puis sous-cutanée avec relais par les antivitamines K (les HBPM sont préférées pour le traitement curatif des thromboses veineuses).
 - Infarctus du myocarde à la phase aiguë.
 - Oblitération artérielle aiguë des membres.
 - Accident vasculaire cérébral d'origine embolique.
 - Substitution aux AVK lors de la grossesse.
 - Fibrillation auriculaire : début du traitement avec relais AVK.
 - Anticoagulation des prothèses valvaires mécaniques en attendant l'efficacité des AVK.

6. Contre-indications

a) Contre-indications absolues

- Péricardite, dissection aortique.
- Endocardite.
- AVC hémorragique.
- Ulcère gastro-duodéal récent.
- Rétinopathie diabétique.
- Syndrome hémorragique majeur.
- Antécédents de thrombopénie à l'héparine.

b) Contre-indications relatives (imposant une adaptation des doses)

- Insuffisance hépatique sévère.
- Grand âge.
- HTA sévère.

B- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

1. Caractéristiques biologiques

- Les héparines de bas poids moléculaire (PM) se caractérisent par :
 - une forte activité antifacteur Xa ;
 - une faible activité antifacteur IIa.
- Elles ont également une activité antithrombotique indirecte.
- Ces héparines **ne modifient pas les tests de coagulation globaux**. Leur activité biologique est mesurée par l'activité anti-Xa circulante :
 - 0,2 à 0,3 UI anti-Xa/ml en cas de traitement prophylactique ;
 - 0,5 à 1 UI anti-Xa/ml en cas de traitement curatif.
- La mesure de l'activité anti-Xa n'est en fait réalisée que dans certains cas particuliers :
 - insuffisance rénale modérée ;

- obésité ;
- patient à risque hémorragique ou utilisation de doses très élevées d'HBPM.
- Leur administration est **sous-cutanée**.

2. Caractéristiques – présentation

Énoxaparine : Lovenox

- Traitement préventif : 2 000 à 4 000 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 100 UI/kg x2 par jour.

Tinzaparine = Innohep

- Traitement préventif : 2 500 à 4 500 UI/j en une injection.
- Traitement curatif : 175 UI/kg/24 h en une injection.

Nadroparine = Fraxiparine

- * 2 850 UI/jour en traitement préventif.
- * 85 UI/kg x2 par jour en traitement curatif.

3. Indications

- Prophylaxie de la maladie thromboembolique.
- Traitement curatif des thromboses veineuses.
- Embolies pulmonaires de faible ou moyenne gravité.
- Angor instable et infarctus sans ondes Q.
- Prévention de la coagulation du circuit d'hémodialyse.

4. Contre-indications

- Idem héparines non fractionnées, plus clairance de la créatinine < 30 ml/minute.

C- Accidents des traitements par héparine

1. Thrombopénie à l'héparine de type 2

- Mécanisme immunoallergique
- Plus rare avec les HBPM.
- Thrombopénie parfois profonde, très grave par la menace thrombotique (par formation d'agrégats plaquettaires) plus qu'hémorragique. Les thromboses artérielles proximales sont particulièrement fréquentes et engagent le pronostic vital.
- Survient classiquement au cours de la deuxième semaine de traitement.
- À différencier de la thrombopénie bénigne (et plus fréquente) survenant plus précocement (avant le cinquième jour). (TIH de type I)

a) Conduite à tenir en cas de thrombopénie induite par l'héparine de type 2

- Arrêter immédiatement l'héparine ; le relais par les HBPM est contre-indiqué.
- Prélèvement pour la mise en évidence dans le sérum du malade d'un facteur agrégeant les plaquettes en présence de l'héparine utilisée et pour le dosage par ELISA des anticorps anti-PF4.
- L'introduction (ou la poursuite) d'un traitement par AVK est formellement contre-indiquée, car peut-être responsable d'aggravation des phénomènes thrombotiques avec en particulier des nécroses cutanées extensives. Il faut attendre que le taux de plaquettes dépasse 150 000 pour introduire les AVK.
- Si le patient doit être anticoagulé, il faut introduire soit un héparinoïde (Danaparinoïde : ORGARAN) ou un antithrombine direct (hirudine).
- La prévention de cet accident est la surveillance bi- ou trihebdomadaire du taux de plaquettes, avec arrêt immédiat de l'héparine en cas de thrombopénie et le relais héparine-AVK très précoce (introduction des AVK en même temps que l'héparine).

b) La survenue d'une thrombose sous héparine peut être due à :

- une thrombopénie à l'héparine ;

- un sous-dosage héparinique ;
- un déficit congénital en antithrombine III.

2. Accidents hémorragiques

- Généralement liés à un surdosage (mais une cause locale de saignement est à rechercher).
- Si l'accident est mineur : contrôle biologique immédiat et réajustement de la dose d'héparine.
- Si l'accident est majeur (hémorragie cérébro-méningée, digestive, syndrome hémorragique diffus)
 - arrêt de l'héparine ;
 - contrôle biologique immédiat (hémostase + NFS-plaquettes) ;
 - parfois nécessité de transfuser des concentrés globulaires.
- On peut aussi utiliser un antidote : le sulfate de protamine (1 mg neutralise 100 unités d'héparine) en injection intraveineuse lente.
- À utiliser dose pour dose, en tenant compte de l'heure et de la dernière injection d'héparine ;
- en cas d'héparinothérapie sous-cutanée, on peut être amené à répéter les injections.

3. Autres complications (surtout avec les héparines non fractionnées)

- Allergie : éruption prurigineuse, hyperéosinophilie.
- Ostéoporose avec un traitement héparinique de plusieurs mois.
- Alopécie si traitement prolongé.
- Cytolyse hépatique (rare).
- Hypoaldostéronisme avec hyperkaliémie (très rare).

II- ANTIVITAMINES K

DEFINITION : Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants « indirects » parce qu'ils interviennent dans la synthèse hépatique de plusieurs protéines plasmatiques responsables de la coagulation.

A/ Modes d'action

- Les antivitamines K agissent par inhibition compétitive de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation vitamine K- dépendants :
 - la prothrombine (II) ;
 - la proconvertine (VII) ;
 - le facteur antihémophilique B (IX) ;
 - le facteur Stuart (X).
- Ce mode d'action explique :
 - le temps de latence entre la première administration et l'apparition de l'effet thérapeutique ;
 - le temps de latence entre l'arrêt du traitement et la disparition de l'effet anticoagulant.
- La protéine C et la protéine S, qui sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, sont également vitamine-K-dépendantes.

B/ Formes pharmaceutiques : Deux familles d'antivitamines K sont commercialisées :

- *Les dérivés de l'indanédione*
 - fluindione (Préviscan).
- *Les coumariniques*
 - acénocoumarol (Sintrom) ;
 - warfarine (Coumadine) ;

C/ Pharmacocinétique des antivitamines K

1. **Résorption :** Résorption digestive presque complète et rapide.
2. **Diffusion**

Forte fixation (90 à 99 %) à l'albumine plasmatique ; seule la forme libre est active.

3. Élimination

Métabolisme hépatique avec excrétion urinaire de métabolites inactifs directement ou après un cycle entéro-hépatique.

Demi-vie variable selon l'antivitamine K utilisée.

D/ Surveillance biologique d'un traitement par les AVK

1. Temps de Quick (TP)

- Explore les facteurs II, VII, X mais aussi le facteur V, non sensible aux antivitamines K ;
- n'explore pas le facteur IX (antihémophilique B).
- Exprimé en pourcentage du temps normal de coagulation (11 à 13 s).
- Doit être compris entre 25 et 35 % pour assurer une hypocoagulation efficace.

2. INR (International Normalized Ratio)

- Les thromboplastines utilisées comme réactifs pour déterminer le TP sont différentes d'un laboratoire à l'autre, ce qui conduit parfois à des résultats très différents pour un même sérum entre deux laboratoires.
- $INR = \text{Temps de Quick du malade} / \text{Temps de Quick du témoin} * ISI$

ISI : International Standardized Index

L'INR permet donc de standardiser les résultats du TP et de supprimer les variations dues aux différents réactifs.

L'INR, permettant un contrôle plus rigoureux du traitement hypocoagulant, doit être utilisé de préférence au TP.

Tableau : INR cible selon le guide de bon usage des AVK

	INR cible
FA avec facteurs de risque thrombo-emboliques	2 à 3
Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire	2 à 3
Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène	2 à 3
Vaivulopathie mitrale (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur favorisant (dilatation oreillette gauche, contraste ou thrombus à l'échographie)	3 à 4,5
Prothèses mécaniques en position mitrale	3 à 4,5
Prothèses mécaniques aortiques : <ul style="list-style-type: none"> • avec facteurs de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thrombo-embolique, fibrillation atriale) • ou de première génération 	3 à 4,5
Prothèses mécaniques aortiques : <ul style="list-style-type: none"> * sans facteurs de risque emboliques et de 2^e génération 	2 à 3

- Thrombogénicité de la prothèse :
 - faible (carbomedics aortique, medtronic hall, St Jude)
 - élevé : Starr, Omniscience
- Facteurs de risque liés au patient :
 - remplace valvulaire mitrale ou pulmonaire,
 - antécédent thrombo-embolique
 - fibrillation auriculaire
 - fraction d'éjection < 35 %
diamètre oreillette gauche > 50 mm
 - contraste spontané oreillette gauche
 - état d'hypercoagulabilité

E/ Interactions médicamenteuses

1. Potentialisateurs des antivitamines K : Ils peuvent agir :

- en diminuant la synthèse de la vitamine K par la flore intestinale (antibiotique) ou en diminuant sa résorption intestinale (huile de paraffine) ;
- en déplaçant l'antivitamine K liée à sa protéine vectrice (albumine), donc en augmentant la fraction libre active (clofibrate-sulfamide-AINS) ;
- en inhibant le métabolisme hépatique des antivitamines K (azolés) ;
- en agissant à un autre niveau de la coagulation, par exemple en inhibant l'agrégation plaquettaire, induisant un trouble de l'hémostase primaire qui s'ajoute à celui de la coagulation (aspirine).

2. Inhibiteurs des antivitamines K : Ils peuvent agir :

- en diminuant leur résorption intestinale (antiacides, laxatifs, Questran) ;
- en augmentant leur métabolisme hépatique, par induction enzymatique (barbituriques, Tégretol, carbamates, griséofulvine, rifampicine) ;
- une alimentation riche en vitamine K (foie, choux, épinards...) diminue l'efficacité des AVK.

Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamines K (liste non exhaustive)	
Potentialisation	Inhibition
Antifongiques azolés (Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole, Voriconazole...)	Colestyramine (Questran) Sucralfate
Amiodarone (Cordarone)	Barbituriques
Allopurinol (Zyloric)	Rifampicine
Fluoroquinolones	Carbamazépine (Tégretol)
Phénylbutazone et dérivés, AINS	Griséofulvine
Aspirine	Phénytoïne
Sulfamides hypoglycémiantes	Aliments riches en vitamine K
Sulfamides antibactériens	
Fibrate (Lipanthyl...)	
Statines	

3. En cas de surdosage aux antivitamine K :

Les surdosages sont fréquents. Ils peuvent être asymptomatiques.

En cas de surdosage asymptomatique, les mesures suivantes sont recommandées

**Mesures correctrices recommandées
en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible**

INR mesuré	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 	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Saut d'une prise ▶ Pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de saut de prise ▶ Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1:2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Saut d'une prise ▶ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1:2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1:2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée

F/ Indications

1. Principale indication

C'est la prévention de la maladie thromboembolique ; thromboses veineuses et embolies pulmonaires.

2. Autres indications

- Cardiopathies valvulaires (rétrécissement mitral).
- Troubles du rythme auriculaire.
- Certaines prothèses valvulaires.
- Déficit acquis en antithrombine III, en protéine C.

Contre-indications

- Tous les troubles de l'hémostase.
- Toute lésion hémorragique : ulcère évolutif, tumeurs digestives ou rénales, angiomes, anévrisme intracérébral.
- Accident vasculaire cérébral récent hémorragique.
- Péricardite liquidienne.
- Femme enceinte ou allaitante (effet tératogène).
- Les autres contre-indications sont relatives (sujet âgé, antécédent d'ulcère, HTA, cirrhose, etc.) et doivent être discutées en fonction du rapport risque/bénéfice potentiel.

H/ Accidents des AVK

Les accidents hémorragiques sont les plus fréquents (5 à 10 % des sujets traités).

1. Complications hémorragiques

Elles peuvent être dues à une hypocoagulabilité excessive, mais aussi à une lésion locale qu'il faut chercher en dehors de toute hypocoagulabilité excessive.

a) Accidents mineurs

– Ils ont une valeur d'alarme :

- *gingivorragies;
- *épistaxis;
- *ecchymoses spontanées.

b) Accidents majeurs

- Leur gravité dépend de leur siège et de leur abondance.
- Hémorragies du système nerveux central :

*ce sont essentiellement les hémorragies sous-arachnoïdiennes, les hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées, les hématomes intracérébraux ou sous-duraux. Ce sont les localisations les plus graves.

– Hémorragies oculaires :

*elles sont graves également, car elles compromettent le pronostic fonctionnel.

– Hémorragies digestives :

*elles sont surtout gastro-duodénales; elles doivent faire rechercher une cause locale et la prise de médicaments associés (aspirine et corticoïdes).

– Hématomes :

*ils peuvent être de siège varié: gaine du psoas ou des droits, périorbitaires, sous-cutanés.

– Autres accidents majeurs :

*hémorragies surrenaliennes gravissimes, hémarthrose, hémorragies du plancher de la bouche ou pharyngo-laryngées, rétro-péritonéales, hémopéricarde, épistaxis grave.

2. En cas de surdosage en antivitamines K : On utilise la fraction PPSB (Kaskadil) à la dose de 10 à 20 UI/kg en injection intraveineuse lente. Elle est utilisée en cas d'accident majeur. On utilise la vitamine K en injection intraveineuse (1 à 2 mg IV), en cas d'accidents mineurs et parfois en cas de surdosage asymptomatique.

III/ Relais du traitement héparinique par les AVK

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.

Exemple :

J1 : *mise en route Sintrom 1/2 cp/j; *héparine pleine dose.

– J2 ou J3 : INR

INR trop bas (< 2) :

– poursuivre héparine même dose ;

– Sintrom, 3/4 cp ;

– nouveau test à J4 J5.

INR trop haut (> 4 ou 5) :

– arrêt héparine ;

– arrêt de Sintrom 24 h, puis reprise à 1/4;

– Nouveau test à J4 J5.

INR dans la zone voulue :

– arrêt de l'héparine ;

– continuer Sintrom, 1/2 cp/j ; contrôle INR après 24 heures

– contrôle régulier de l'INR.

Un carnet de surveillance du traitement par AVK est remis au malade ; on insiste particulièrement sur la surveillance régulière de l'INR (toutes les deux à quatre semaines tout au long du traitement).

IV- ANTICOAGULANTS NON HÉPARINIQUES

A/ Hirudine

1. Mécanisme d'action – pharmacologie

Anticoagulant inhibiteur direct et spécifique de la thrombine.

Demi-vie courte, administration IV uniquement.

Métabolisme rénal.

2. Indications

Anticoagulation des malades avec thrombopénie de type II à l'héparine.

3. Surveillance du traitement

Par le TCA : cible 1,5 à 3 fois le temps du témoin.

4. Contre-indications

Situations à risque hémorragique majeur.
Endocardite, péricardite.
Insuffisance rénale sévère.

B/ Danaparoïde (Orgaran)

1. Mécanisme d'action

C'est un héparinoïde de faible poids moléculaire à forte activité anti-Xa.

2. Indications

Traitement préventif et curatif des patients ayant des antécédents ou atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II.

3. Surveillance du traitement

Activité anti-Xa (entre 0,5 et 1 unité anti-Xa/ml en traitement curatif).

4. Contre-indications

Situations à haut risque hémorragique.
Péricardite, endocardite.
Insuffisance hépatique ou rénale sévère (sauf si pas d'alternative thérapeutique).
Test d'agrégation plaquettaire positif en présence de danaparoïde (5 à 10 % des cas de TIH de type II).

C/ Pentasaccharide Fondaparinux : ARIXTRA®

Analogue structural du site actif de l'héparine sur la thrombine. C'est un inhibiteur sélectif du facteur Xa.
Administration sous cutanée.

Indications :

- traitement préventif des événements thrombo-emboliques en chirurgie orthopédique.
- traitement curatif dans les syndromes coronaires aigus.

V- LES NOUVEAUX ANTICOAGULANT OROUX : ANTICOAGULANTS PAR VOIE ORALE AOD : dont le mode d'action diffère de celui des antivitamines K (AVK)

Contrairement aux AVK, ces nouveaux anticoagulants ne nécessitent pas de surveillance biologique de routine. Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques .

Inhibiteurs du facteur Xa Rivaroxaban : Xarelto*

Inhibiteurs de la thrombine Dabigatran : Pradaxa*

Indiqués dans le traitement des thromboses veineuses profondes, l'embolie pulmonaire et la fibrillation auriculaire AC/FA

Les anticoagulants oraux directs ne pouvant être donné en cas d'insuffisance rénale ou de valve cardiaque mécanique, contrairement aux antivitamines K.