

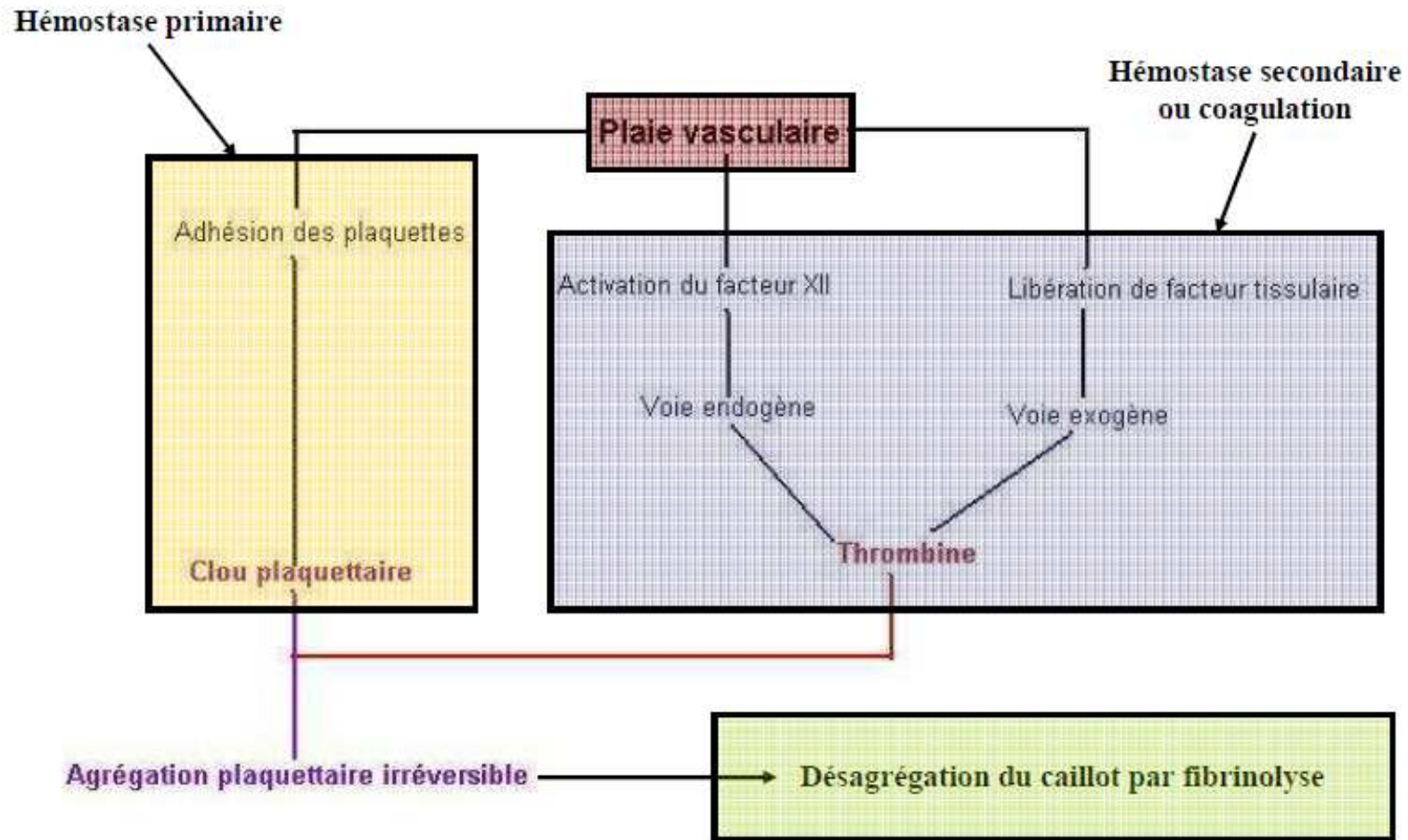
LES ANTICOAGULANTS

Mélissa FUCHS
Interne en pharmacie
melissa.fuchs@ch-selestat.fr

Rappels sur l'hémostase et la coagulation

- Phénomène physiologique complexe, en cascade, faisant intervenir de nombreuses protéines plasmatiques (facteurs de la coagulation) et aboutissant à la formation d'un caillot afin d'arrêter l'hémorragie.
- Intérêts de la coagulation :
 - Prévenir les saignements spontanés,
 - Arrêter les hémorragies en cas de lésions vasculaires.
- Phénomènes intervenant dans l'hémostase et la coagulation :
 - la vasoconstriction va diminuer le calibre du vaisseau lésé,
 - l' hémostase primaire = adhésion des plaquettes au vaisseau lésé et entre elles (agrégation plaquettaire),
 - l' hémostase secondaire = correspond à la **coagulation**,
 - le caillot attire et stimule la croissance de fibroblastes et de cellules de muscle lisse au sein de la paroi vasculaire et entame le processus de réparation qui résultera finalement en la dissolution du caillot (fibrinolyse).

Rappels sur l'hémostase et la coagulation

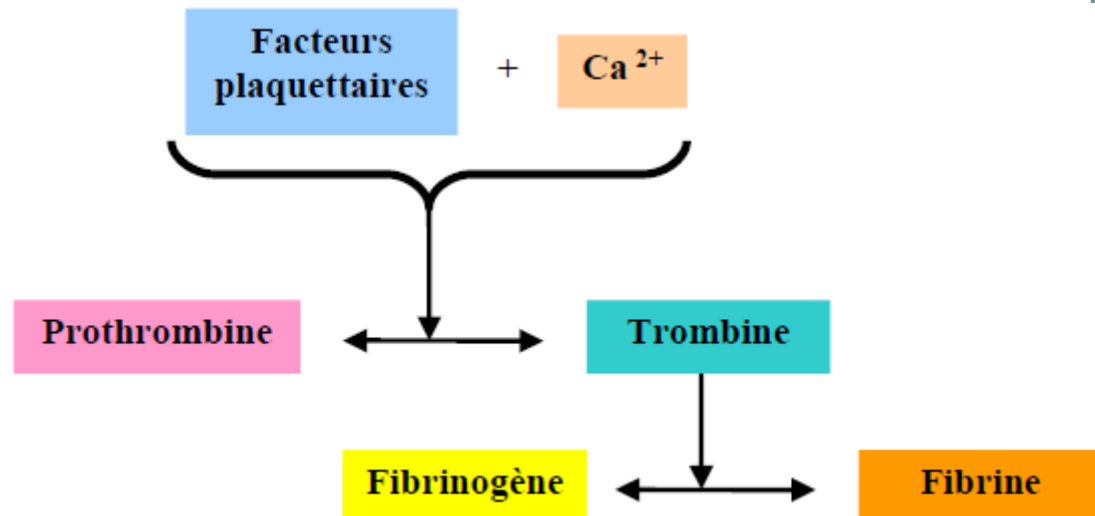


Rappels sur l'hémostase et la coagulation

- **Hémostase secondaire (ou coagulation)** = formation d'un réseau fibrillaire dans lequel sont emprisonnés les plaquettes, globules rouges et blancs. -> Formation d'un **thrombus** (ou caillot sanguin).

L'ensemble est maintenu grâce à des **filaments de fibrine**.

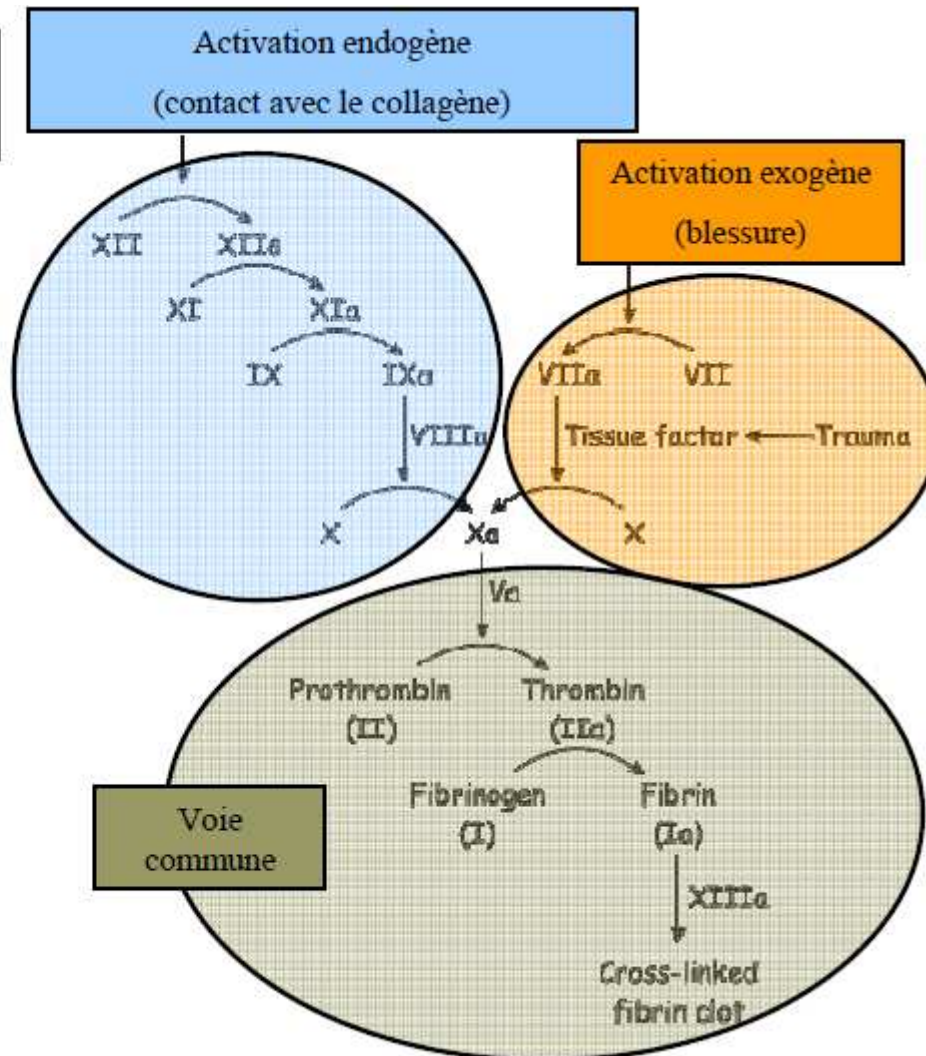
- La formation de la fibrine résulte d'une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir des **facteurs de la coagulation** plasmatiques d'origine hépatique et plaquettaire. L'étape finale est la transformation du **fibrinogène soluble** en **fibrine insoluble**, sous l'action de la **thrombine**.



Rappels sur l'hémostase et la coagulation

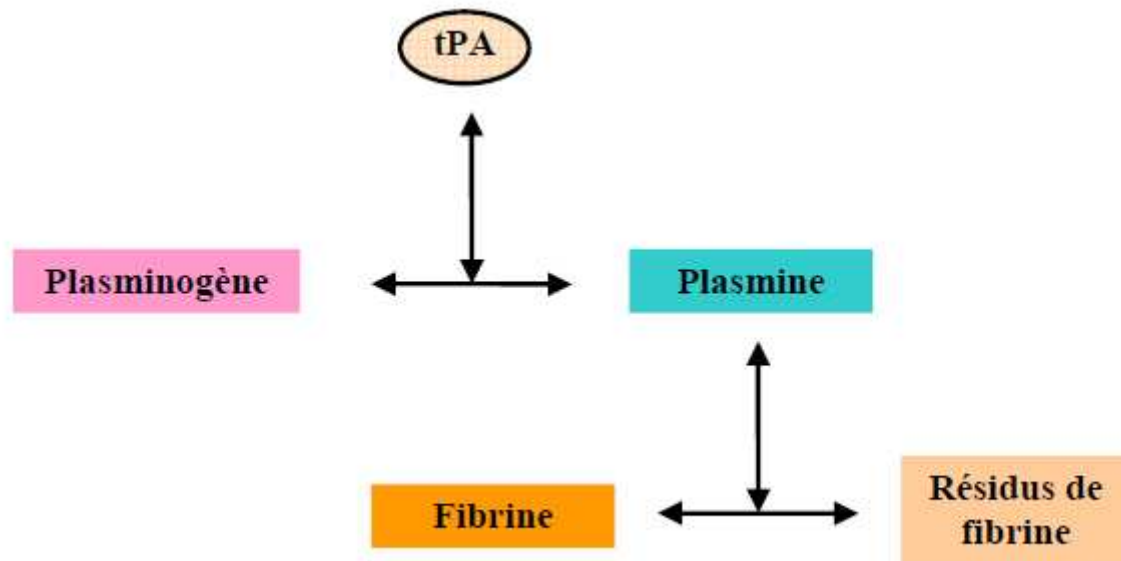
Les différents facteurs de la coagulation :

	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendant
F I (Fibrinogène)	Foie	Non
F II (Prothrombine)	Foie	Oui
F V (Proaccélérine)	Foie	Non
F VII (Proconvertine)	Foie	Oui
F VIII (Fact. antihémophilique A)	Foie	Non
F IX (Fact. antihémophilique B)	Foie	Oui
F X (Fact. Stuart)	Foie	Oui
F XI (Fact. Rosenthal)	Foie	Non
F XII (Fact. Hageman)	Foie	Non
F XIII (stabilisant de la fibrine)	Foie	Non



Rappels sur l'hémostase et la coagulation

- Lorsque la cicatrisation est terminée, le caillot se désagrège par **fibrinolyse** (dégradation de la fibrine). Les cellules endothéliales intactes libèrent le **tPA** (activateur tissulaire du plasminogène) qui va activer la voie de la fibrinolyse.



Rappels sur l'hémostase et la coagulation

- **CONTROLE DE LA COAGULATION par des inhibiteurs physiologiques**
 - - Objectif : protéger l'organisme de l'extension du processus coagulant.
- **Anti-thrombine III (AT III) inhibiteur des sérines- protéases :** considéré comme cofacteur de l'héparine, inhibe toutes les sérines, en particulier IIa (thrombine) et Xa.
- **Le système de la protéine C : inhibiteurs des cofacteurs :**
 - Elle inactive le Va et VIIIa en présence de son cofacteur : la protéine C, par clivage. Les protéines S et C sont vit K dépendantes.
- **L'inhibition de la voie tissulaire : TFPI**
 - Inhibe le complexe FT (facteur tissulaire)-VIIa. Son action est potentialisée par l'héparine.

Tests d'exploration

- TEMPS DE QUICK (TQ) ou TAUX DE PROTHROMBINE
 - Surveillance des traitements par AVK
 - INR (International Normalized Ratio ou Rapport International Normalisé) : $(TQ \text{ malade} / TQ \text{ Témoin})ISI$
 - Plus le malade est anticoagulé plus l'INR est élevé
- TEMPS DE CEPHALINE ACTIVE (TCA)
 - Surveillance des traitements par héparine standard

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

- Formation d'un caillot dans le réseau veineux → **thrombose veineuse profonde (TVP) = phlébite**
- TVP des membres inférieurs = forme la + habituelle
- **Embolie pulmonaire (EP)** = complication grave de la TVP, parfois signe révélateur
- Traitement : limiter l'extension des TVP, prévenir la survenue d'une EP, limiter les séquelles d'insuffisance veineuse post-phlébitique (varice, œdème, ulcère variqueux)

Facteurs de risques de la MTEV

- Propres au patient
 - Cancer et traitement anticancéreux
 - Âge > 40 ans
 - Contraception hormonale et hormonothérapie
 - Insuffisance cardiaque, respiratoire
 - Obésité, tabagisme
 - Immobilité, paralysie des membres (stase veineuse)...
- Génétiques
 - Déficits en inhibiteurs de la coagulation
 - Thrombophilie familiale
- Acquis
 - Chirurgie +++
 - Procédure invasive (cathétérisme veineux)

Prise en charge de la TVP

- Préventif

- HBPM (héparines de bas poids moléculaires) à dose préventive
- Mesures préventives (lever précoce patient)

- Curatif

- HBPM à dose curative
- Relai par antivitamine K (AVK)
- Port de bas de contention

Prise en charge EP

- HNF (héparines non fractionnées)
Ou HBPM (seule Innohep® a l'indication)
- Relai par AVK
- Si grave : thrombolyse ou embolectomie chirurgicale

Indications complémentaires

- Prise en charge curative
 - Infarctus du myocarde
 - Angor instable
- Prise en charge préventive
 - Prophylaxie embolie systémique :
 - Valves cardiaques
 - Infarctus aigüe du myocarde
 - Maladies valvulaires cardiaques

Les différents anticoagulants

- Héparines non fractionnées
- HBPM
- Hirudines recombinantes
- Inhibiteur direct de la thrombine
- Inhibiteurs sélectifs du Xa
- Antivitamines K

Les héparines

- **Les héparines non fractionnées : naturelles extraites de poumon de bœuf ou d'intestin de porc**
 - Héparine sodique -> héparine standard par voie IV
 - Héparine calcique = CALCIPARINE® -> héparine standard par voie SC
- **Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) :** (obtenues par fractionnement des chaînes polysaccharidiques de l'héparine naturelle) **voie SC**
 - Enoxaparine sodique = LOVENOX®
 - Daltéparine sodique = FRAGMINE®
 - Tinzaparine sodique = INNOHEP®
 - Nadroparine calcique = FRAXIPARINE®, FRAXODI®
 - Danaparoïde = ORGARAN®

Les héparines

- Mécanisme d'action :

Fixation de l'héparine sur l'**antithrombine III (= inhibiteur physiologique)** ce qui augmente son action inhibitrice sur la **thrombine** et le **facteur Xa**.

Il en résulte une activité anticoagulante puissante.

Les héparines : effets indésirables

- **Risque hémorragique**
- **Thrombopénies (diminution du nombre de plaquettes = PQ) précoces**
 - Avant le 5ème jour et modérées (PQ > 100 000/μL)
 - Spontanément résolutives et n'imposant pas l'arrêt de l'héparinothérapie
- **TIH = thrombopénies induites à l'héparine (immuno-allergique)**
 - Elle est tardive (entre le 6ème et le 25ème jour)
 - Chute importante des PQ (+ de 40%)
 - Arrêt impératif de l'héparine sans réintroduction ultérieure
 - Mise en route d'un traitement par AVK *per os* si thrombose ou prescription d'héparinoïde de synthèse (ORGARAN®).
 - Réalisation d'un bilan biologique avec test d'agrégation plaquettaire (recherche Ac anti-PQ dépendants de l'héparine)
- **Risque d'hématome local** (lors des inj SC quand PQ < 50 000/μL)
- Nécrose au point d'injection, augmentations des transaminases, hyperkaliémie...

Les héparines : contre-indications

- Antécédents de thrombopénie et/ou allergie
- Manifestations ou tendances hémorragiques
- Endocardite bactérienne, ulcère
- AVC hémorragique
- Injections IM, IA et intra-articulaires

- Post op après chirurgie du cerveau ou moelle spinale (spécifique aux HNF)
- Clairance de la créat < 30mL/min pour le ttt curatif (spécifique aux HBPM)

- **Associations déconseillées** : AINS, aspirine + salicylés, antiagrégants plaquettaires : risque hémorragique +++

Les héparines non fractionnées

	Héparine sodique	Héparine calcique (Calciparine®)
Curatif	- TVP et EP en phase aigüe - IDM et angor instable en phase aigüe	
Préventif	- Circuit circulation extracorporelle et épuration extrarénale	- TVP post chirurgical



Alternative aux HBPM en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créat < 30mL/min)+++

Les héparines non fractionnées : Posologies et surveillances

- **Héparine sodique**

- Délai et durée d'action : délai -> qqes minutes, durée -> 3 heures
- Posologies : **bolus de 50UI/kg en IVD puis perfusion IV en seringue électrique de 20UI/kg/h** en fonction des indications en **curatif**. Peu utilisée en préventif.

- **CALCIPARINE®**

- Délai et durée d'action : délai -> 1 à 2 heures, durée -> 8 à 12 heures
- En curatif -> 2 à 3 inj **SC/j, 500UI/kg/j** (3 inj si vol>1,2mL)
- En préventif -> 2 à 3 inj **SC/j, 150UI/kg/j (5000 UI toutes les 12h++)**
- **Alternative aux HBPM en cas d'IR**

Surveillance : 1er prélèvement 6h après l'instauration du traitement puis toutes les 4-6h après chaque modification de posologie



- **TCA** entre 1,5 à 3 fois le témoin et **mesure de l'héparinémie**
- **Surveillance plaquettaire**

Les HBPM

- Fractionnement des chaînes polysaccharidiques de l'héparine naturelle
 - Activité anti-Xa élevée et anti-IIa faible
 - Pas d'allongement du TCA
- **Avantages par rapport à l'héparine standard**
- Moindre risque hémorragique
 - Moindre fréquence des thrombopénies
 - Demi-vie environ 2 fois plus longue
 - Surveillance biologique limitée

Les HBPM : indications

- Prévention coagulation circulation extracorporelle hémodialyse
- Prophylaxie TVP
- Traitement curatif TVP
- Traitement angor instable
- Indications spécifiques
 - Innohep[®] : ttt curatif EP
 - Lovenox[®] : ttt infarctus du myocarde

Les HBPM : posologies et surveillances

- Préventif
 - 1 injection SC/j
 - Pas de surveillance du TCA et de l'activité anti-Xa
 - Surveillance des plaquettes 2 fois/semaine
 - Durée du traitement selon le risque
- Curatif
 - 1 (Innohep® et Fraxodi®) ou 2 (Lovenox®, Fraxiparine®, Fraxmine®) injections SC/j
 - Mesure de l'activité anti-Xa ou héparinémie 3-4h après la 3ème injection (objectif : 0,5-1UI/mL) si risque hémorragique +++
 - Surveillance plaquettaire
 - Durée du traitement : 10 jours maximum puis si possible, relais par les AVK

HBPM et grossesse

- Pas de passage de la barrière placentaire
- Traitement anticoagulant des thromboses veineuses au cours de la grossesse
- Arrêt du traitement 12 à 24h avant l'accouchement et le réintroduire 12h après

Surdosage des héparines (HNF + HBPM)

- **Antidote : la protamine**
- Action pratiquement immédiate voie IV lente (si rapide risque hypotension, bradycardie, dyspnée):
 - Libération des complexes héparine-antithrombine III et formation de complexes héparine-protamine
- 100 UAH (Unité antihéparine) de protamine neutralisent 100 UI d'héparine standard ou 50 à 60% d'HBPM, posologie adaptée en fct de l'héparinémie
- La protamine possède un effet anticoagulant propre (persistance de l'hémorragie si surdosage en protamine)

Spécificité Orgaran® (danaparoïde)

- HBPM particulier ou héparinoïde
- **indiqué pour ttt prophylactique ou curatif de la MTEV en cas de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) ou en cas d'antécédents documentés de TIH**
- Traitement **préventif** des manifestations thromboemboliques : en SC
 - < 90kg : 750UI 2 ou 3 fois/j (3 fois si TIH sans thrombose)
 - > 90kg : 1250UI 2 ou 3 fois/j (3 fois si TIH sans thrombose)
- Traitement **curatif** des manifestations thromboemboliques :
 - 2500UI en bolus IV puis 2000UI 2 fois/j en SC
 - Adapter la posologie en fonction du dosage de l'activité anti-Xa (objectif : 0,4 à 0,8 UI anti- Xa/mL)
- Contre-indiqué en cas d'IR sévère comme les autres HBPM : si aucune alternative thérapeutique, utilisation possible

Les hirudines

- Hirudine recombinante proche de celle produite par la sangsue *Hirudo medicinalis*
- Agit comme un inhibiteur spécifique de la thrombine en masquant l'accès à son site actif
- Pas d'antidote
- Surveillance par le TCA
- traitement antérieur par hirudines -> patient à risque +++ de choc anaphylactique (formation Ac anti hirudine)

Les hirudines

- **La désirudine = REVASC®**
 - prévention des TVP après chirurgie orthopédique
 - **voie SC abdominale, 15mg 2 fois/j pendant 9-12 jours**
- **La bivalirudine = ANGIOX®**
 - patients subissant 1 intervention coronaire percutanée
 - **Bolus IV puis perfusion IV, débit fct de la créat**
- **La lépirudine = REFLUDAN®**
 - inhibition de la coagulation chez les patients adultes atteints d'une TIH et d'une maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale (le diagnostic de TIH doit être confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine)
 - **Bolus IV puis perfusion IV, débit fct de la créat**

Les hirudines

- Contre-indications

- Hypersensibilité connue
- Grossesse et allaitement,
- HTA sévère, endocardite bactérienne, hémorragie
 - Insuffisance hépatique (Revasc[®])
 - Intervention chirurgicale récente (Refludan[®])
 - Insuffisance rénale sévère (Revasc[®] et Angiox[®])

- Effets indésirables :

- Saignements
- Réactions allergiques
- anémie (pour Refludan[®])

Place des hirudines parmi les traitements anticoagulants

- Concernant la **désirudine = REVASC®** :
 - coût important de ce nouveau médicament (environ six fois le coût journalier d'un traitement par HBPM),
 - absence d'une supériorité démontrée sur des critères cliniques.
- > A réserver pour les malades à haut risque thromboembolique et/ou avec des **antécédents de TIH**.

- Concernant la **lépirudine = REFLUDAN®** :
 - risque d'hémorragie grave beaucoup plus important qu'avec l'Orgaran®,
 - difficulté du suivi biologique avec le TCA.
- > Utilisation en « **2ème intention** », uniquement en cas de réactivité croisée Orgaran®/héparines.

Inhibiteur direct de la thrombine

- Le **dabigatran = PRADAXA®** = anticoagulant **oral**
- Indications :
 - Prévention de **l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES)** chez des patients adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque (**gélule à 75 et 110 mg**)
 - Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes ayant bénéficié d'une **chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou** (**gélule à 110 et 150 mg**)
- **!!** Pas d'antidote, pas de surveillance des paramètres de la coagulation **!!**

Inhibiteur direct de la thrombine : PRADAXA

- Effets indésirables : risque hémorragique+++
- Contre-indications : saignements, troubles de l'hémostase, IR sévère (Cl créat < 30 mL/min), atteinte hépatique grave, autres ttt anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires
- Interactions médicamenteuses : amiodarone, quinine...

PRADAXA et actes chirurgicaux

- Les patients sous dabigatran etexilate qui subissent un acte chirurgical ou des interventions invasives présentent un risque hémorragique accru. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter provisoirement le traitement par dabigatran etexilate dans le cas d'interventions chirurgicales.
- Si une intervention urgente est nécessaire, le traitement par dabigatran etexilate doit être provisoirement arrêté. Il convient de retarder si possible un acte chirurgical/une intervention au minimum 12 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut pas être retardée, le risque hémorragique peut être augmenté. Ce risque d'hémorragie doit être mesuré par rapport à l'urgence de l'intervention.

Relai PRADAXA / autres anticoagulants

- Passage du dabigatran à un anticoagulant par voie parentérale
 - Il est recommandé d'attendre 24 heures après la dernière dose de dabigatran avant le passage à un anticoagulant par voie parentérale
- Passage d'un anticoagulant par voie parentérale au dabigatran
 - Le dabigatran etexilate doit être administré 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement, ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse)

Inhibiteurs sélectifs du Xa

- Voie SC : fondaparinux ARIXTRA®
- Voie orale : rivaroxaban XARELTO®

Fondaparinux ARIXTRA®

- Molécule de synthèse représentant la plus petite séquence polysaccharidique de l'héparine capable d'inhiber sélectivement le facteur Xa en se liant uniquement à l'antithrombine n'inhibant pas la thrombine, contrairement à l'héparine
- Possède un rapport bénéfice/risque comme HBPM avec délai d'action plus rapide et durée d'action plus longue
- Molécule pouvant être indiquée en cas d'ATCD de TIH

Fondaparinux ARIXTRA®

- Traitement **préventif** :
 - Événements thromboemboliques veineux : en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, en chirurgie abdominale chez des patients à haut risque (cancers),
 - Chez les patients alités pour une affection médicale aiguë et jugés à haut risque
 - 2,5 mg / jour en SC
- Traitement **curatif** des TVP aiguës et des EP aiguës
 - < 50 kg : 5 mg/j SC
 - > 50 kg : 7,5 mg/j SC
 - > 100 kg : 10 mg/j SC
- Syndrome coronarien aigu non ST sus à risque intermédiaire ou faible (2,5 mg/jour SC)

Fondaparinux ARIXTRA®

- Effets indésirables : saignements, hématomes +++
- Contre-indications : hypersensibilité, saignement évolutif, endocardite bactérienne, IR sévère (Cl créat < 30mL/min), injection IM, IA, autres anticoagulants
- Aucun contrôle particulier des paramètres de la coagulation
- Pas d'antidote connu

Rivaroxaban XARELTO®

- Anticoagulant **oral**
- Inhibiteur direct, compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa sans effet inhibiteur direct sur la thrombine. Il provoque un allongement du TQ et du TCA (non utile de contrôler)
- Indications :
 - **Prévention** primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour **PTH ou PTG (comprimé à 10mg)**.
 - **Prévention des AVC et des embolies systémiques** chez les patients adultes atteints de **fibrillation atriale** non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (**comprimés à 15 et 20mg**).
 - **Traitement des TVP et prévention** des récurrences sous formes de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë chez l'adulte (**comprimés à 15 et 20mg**).

Rivaroxaban XARELTO®

- **!!** Pas d'antidote, pas de surveillance des paramètres de la coagulation **!!**
- Effets indésirables : nausées + risque hémorragique
- Contre-indications : hypersensibilité, saignement, atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement, grossesse et allaitement

XARELTO et chirurgie

- Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est nécessaire, l'administration du rivaroxaban doit être interrompue au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin.
- Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention.
- Le traitement par rivaroxaban doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase ait pu être obtenue

Relai XARELTO / anticoagulants

- Relais des anticoagulants parentéraux par du rivaroxaban
 - Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par rivaroxaban doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée en intraveineuse, par ex.)
- Relais du rivaroxaban par les anticoagulants parentéraux
 - La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de rivaroxaban aurait dû être prise.

Les antivitamines K (AVK)

Dérivés coumariniques :

- Warfarine = COUMADINE® 2 ou 5mg
 - Délai d'action 36 à 72h
 - Durée d'action 3 à 5 jours
- Acénocoumarol = MINISINTROM® 1mg et SINTROM® 4mg
 - Délai d'action 24 à 48h
 - Durée d'action 2 à 3 jours

Dérivés de l'indane-dione :

- Fluindione = PREVISCAN® 20mg
 - Délai d'action 36 à 72h
 - Durée d'action 3 à 4 jours
- Traitement à prendre de préférence le soir pour que la dose puisse être modifiée sans délai dans la journée, si nécessaire.

AVK : conduite de traitement

CHOIX de l'AVK

- AVK $\frac{1}{2}$ vie courte : traitement plus difficile à équilibrer, fractionner la dose en 2 prises par 24 heures. Prescription de doses différentes 1j/2
- AVK $\frac{1}{2}$ vie longue : 1 seule prise quotidienne de préférence le soir (pour pouvoir corriger les doses le jour même du contrôle)

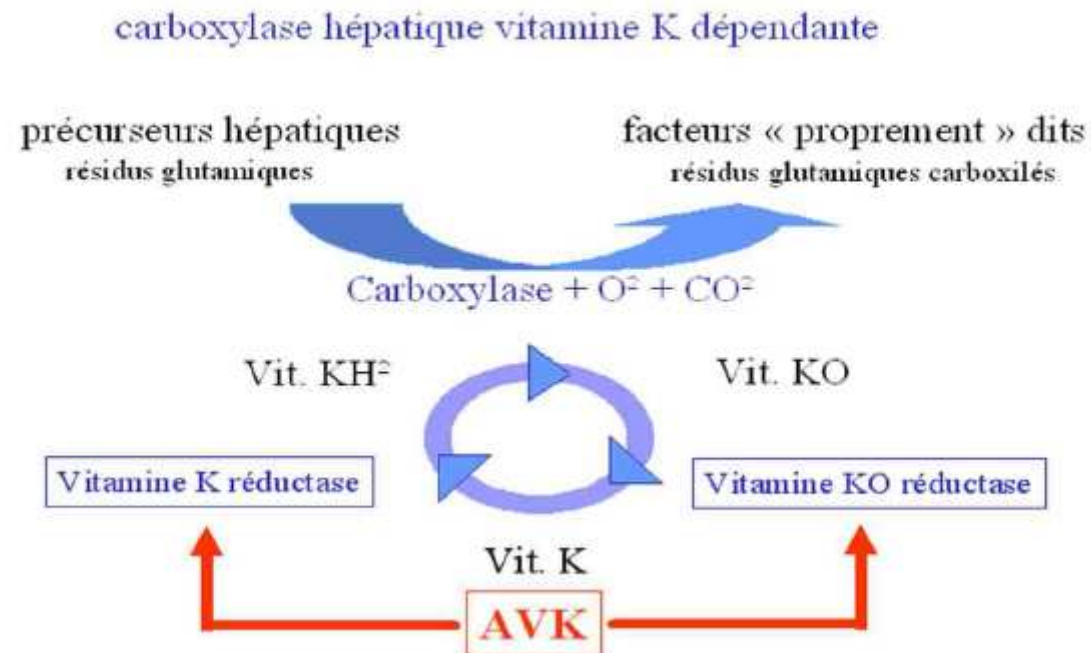
POSOLOGIE

- Dose nécessaire à l'équilibre varie d'un sujet à l'autre
- Pas de dose de charge
- Adaptation de doses par $\frac{1}{2}$ ou $\frac{1}{4}$ de cp
- Réduction de dose de $\frac{1}{2}$ chez le sujet âgé.

Les antivitamines K (AVK)

- Anticoagulants d'action différée (non adaptés à une situation d'urgence)
- Inhibition de la gammacarboxylation hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteur II, VII, IX et X) et des inhibiteurs de la coagulation (protéine C et S)

Mécanisme d'action des AVK



Les antivitamines K (AVK)

- **Indications et cible thérapeutique de l'INR**

l'INR mesure le temps de coagulation d'un patient et le compare à un sujet qui ne reçoit pas d'AVK. Chez un sujet non traité, l'INR = 1. Chez un patient traité par un AVK, plus le temps de coagulation s'allonge, plus l'INR augmente. La « cible » de l'INR dépend de la pathologie nécessitant l'INR

Indications	INR cible	durée de traitement
Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes (FA, valvulopathies mitrales, prothèses valvulaires)	3 à 4.5 (3.7)	à vie
Infarctus du myocarde	2 à 3 (2.5)	1-3 mois
Traitement des TVP et de l'EP et prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	2 à 3 (2.5)	3-6 mois
Prévention des TV et de l'EP en chirurgie de hanche	2 à 3 (2.5)	en fonction du risque
Prévention des thromboses sur cathéter	INR non modifié	

INR : le prélèvement

Comme tout prélèvement, le prélèvement pour l'INR doit être de qualité, en particulier

- vous devez identifier le nom du patient, celui de la personne qui prélève, la date et l'heure du prélèvement ;
 - le délai de transmission au laboratoire doit être inférieur à deux heures ;
- Il faut de plus s'assurer que les renseignements nécessaires au suivi du traitement sont bien notés sur l'ordonnance ou la fiche de transmission :
- le nom de l'AVK, le dosage et la posologie exacte
 - l'indication pour laquelle l'AVK a été prescrit
 - le traitement associé en cours ainsi que les éventuelles modifications récentes
 - les maladies intercurrentes

Les antivitamines K (AVK)

Le rythme des contrôles biologiques

- **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)
- **1er mois de traitement** : INR mesuré toutes les semaines,
- **2ème 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.

Interactions médicamenteuses et alimentaires des AVK

- **Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK (fort métabolisme hépatique) et donc de modifier l'INR sont très nombreux.**
-> toujours contrôler l'INR 3-4 jours après l'ajout ou la suppression d'un médicament.
- **L'automédication est dangereuse** (ex : aspirine, AINS = précautions d'emploi car risque hémorragique) : toujours demander un avis médical avant de prendre un médicament même dans des situations très banales (rhume, douleur, rhumatisme, infections : fièvre, grippe, angine).
- Il faut être attentif à l'apparition de **signes évocateurs d'un surdosage** :
 - signe banal : gingivorragie, épistaxis, hémorragie conjonctivale, hématome, règles inhabituellement abondantes,
 - signe plus inquiétant : hématurie, rectorragie ou méléna, hématémèse, hémoptysie, saignement persistant,
 - signe trompeur : fatigue, dyspnée, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel, malaise inexpliqué.
- **Alimentation :**
aucun aliment n'est interdit. L'apport du régime alimentaire en vitamine K doit être régulier et sans excès. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les brocolis, le chou, le chou-fleur, les épinards, la laitue.

AVK : effets indésirables

Accidents hémorragiques des AVK

- **Epidémiologie :**
 - Environ 900 000 personnes traitées par AVK (donnée AFSSAPS 2009),
 - accidents hémorragiques mortels -> 0,25 à 0,8% par an,
 - hémorragies graves -> 1,1 à 4,9% par an.

- **Survenue des accidents hémorragiques**
 - Traumatisme
 - Saignement d'une lésion méconnue (ulcère, fibrome, anévrisme)
 - Surdosage (risque hémorragique +++ quand INR > 5)

AVK : contre-indications

- Grossesse (tératogène) et allaitement
- Syndromes hémorragiques et lésions susceptibles de saigner (ulcère, HTA, intervention oculaire ou neurochir récente, AVC récent)
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Injection IM, IA, intra articulaire
- Aspirine, miconazole, millepertuis

Surdosage aux AVK

- Surdosage asymptomatique

INR mesuré	INR cible 2,5	INR cible ≥ 3
INR < 4	Aucune action	-
$4 \leq \text{INR} \leq 6$	Saut d'une prise	Aucune action
$6 \leq \text{INR} \leq 10$	Arrêt du ttt et 1-2mg vit K po	Saut d'une prise et avis spécialisé
INR ≥ 10	Arrêt du ttt et 5mg vit K po	Avis spécialisé sans délai et hospitalisation recommandée

- Manifestations hémorragiques + graves (hématurie, rectorragies) :
 - IV lente de Vitamine K1 (5 à 10 mg), correction dans les 6 à 8 h
=> risque d'induction de résistance, délai d'action long
 - IV de PPSB : apport de F déficitaires (II, VII, IX et X)=> délai d'action immédiat
 - Recontrôle régulier de l'INR

AVK : conduite de traitement

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Urgence chirurgicale : Vit K1 ou PPSB => INR < 2
- Chirurgie programmée : arrêt de l'AVK 3 à 5 jours avant, relais par héparinothérapie, puis reprise de l'AVK en postop.

AVK et GROSSESSE

- risques tératogène et hémorragique pour le fœtus=> CI
- Contraception chez femmes en âge de procréer
- Pas d'allaitement

RESISTANCE AUX AVK

- S'assurer que le malade prend bien son médicament
- Vérifier absence d'IM
- Éliminer une erreur de labo
- Régime alimentaire du patient

Relai /AVK

- **Relai de l'héparinothérapie :**
 - Prescription d'AVK précocement : 2 jours après le début du traitement par héparine.
 - Maintien de l'héparine en même temps que les AVK pendant au moins 5 jours et arrêt de l'héparine après obtention de **2 INR consécutifs** équivalents à l'INR cible.
- **Oubli de dose :**
 - **Délai de 8h** pour prendre le cp oublié. Au-delà, prendre la prise suivante aux heures habituelles et signalement dans le carnet de suivi et lors du dosage de l'INR

AVK : conseils au patient

- Le bon usage des AVK dépend également du patient qui doit connaître :
 - La raison pour laquelle ce médicament lui a été prescrit,
 - Son INR cible,
 - Les principes d'équilibre du traitement,
 - Les risques hémorragiques (surdosage) et thrombotiques (sous-dosage) liés au traitement,
 - Les signes annonciateurs d'un surdosage.

AVK : conseils au patient

□ Intérêt +++ du carnet de suivi :

[illegible]

7 règles d'or

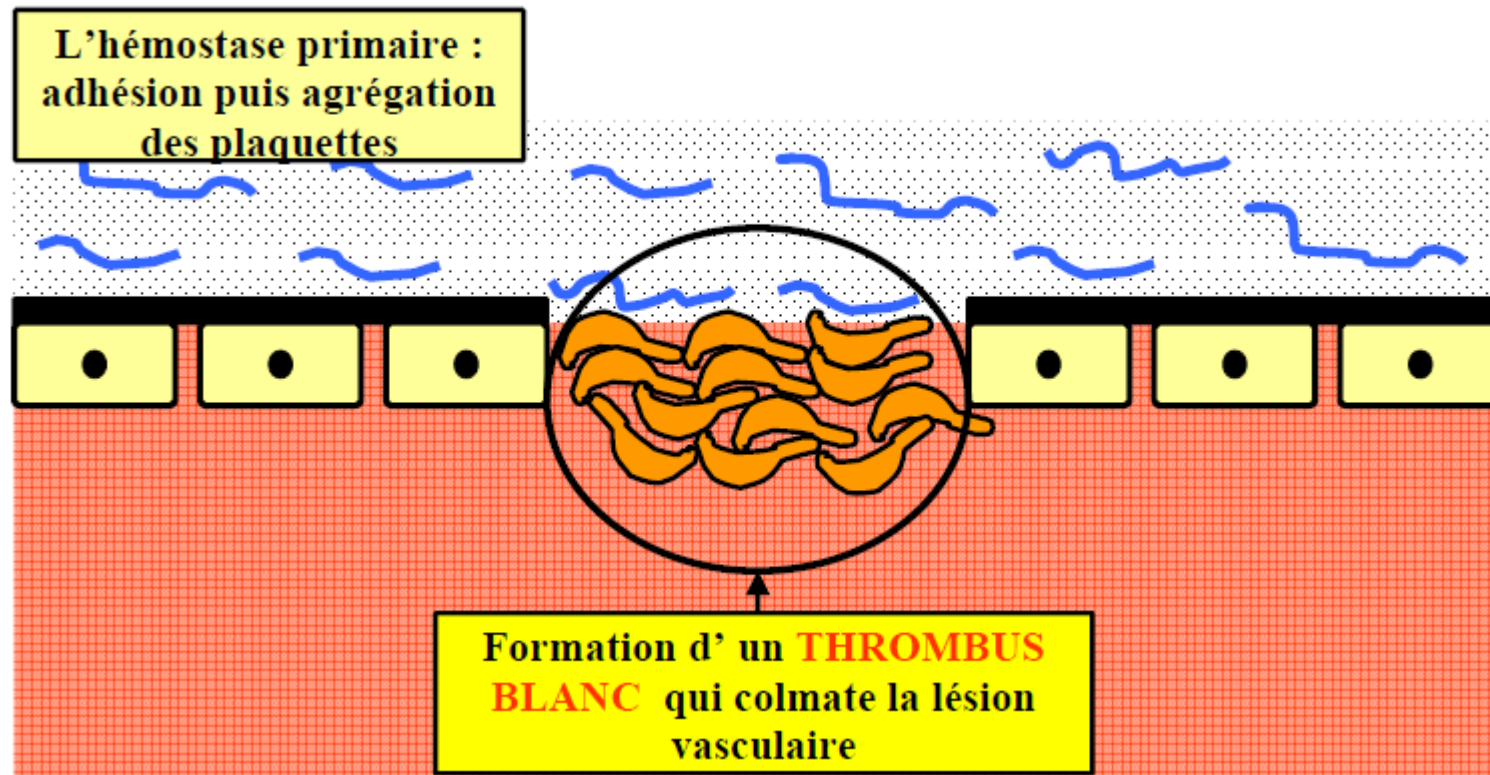
1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR,** qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**

Anticoagulants et surveillance du risque

Produits	Surveillance biologique	Antidote
AVK	INR	Vitamine K
Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	Pas de suivi en routine Mais évaluation de l'anticoagulation si nécessaire : - dabigatran : Temps de thrombine dilué, temps d'écarine et TCA - rivaroxaban : tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés - apixaban : tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés	Pas d'antidote spécifique Cependant avec : - dabigatran : dialyse envisageable - rivaroxaban : utilisation de charbon actif - apixaban : utilisation de charbon actif
HBPM	Utilité de la surveillance biologique non établie Mais en cas de risque hémorragique : Contrôle de l'activité anti-Xa	Sulfate de protamine
Héparines standards	TCA Contrôle de l'activité anti-Xa	Sulfate de protamine
Fondaparinux	Aucun contrôle particulier	Pas d'antidote connu

Les antiagrégants plaquettaires

- Les antiagrégants plaquettaires entraînent une inhibition de l'agrégation plaquettaire responsable de la formation du clou plaquettaire.

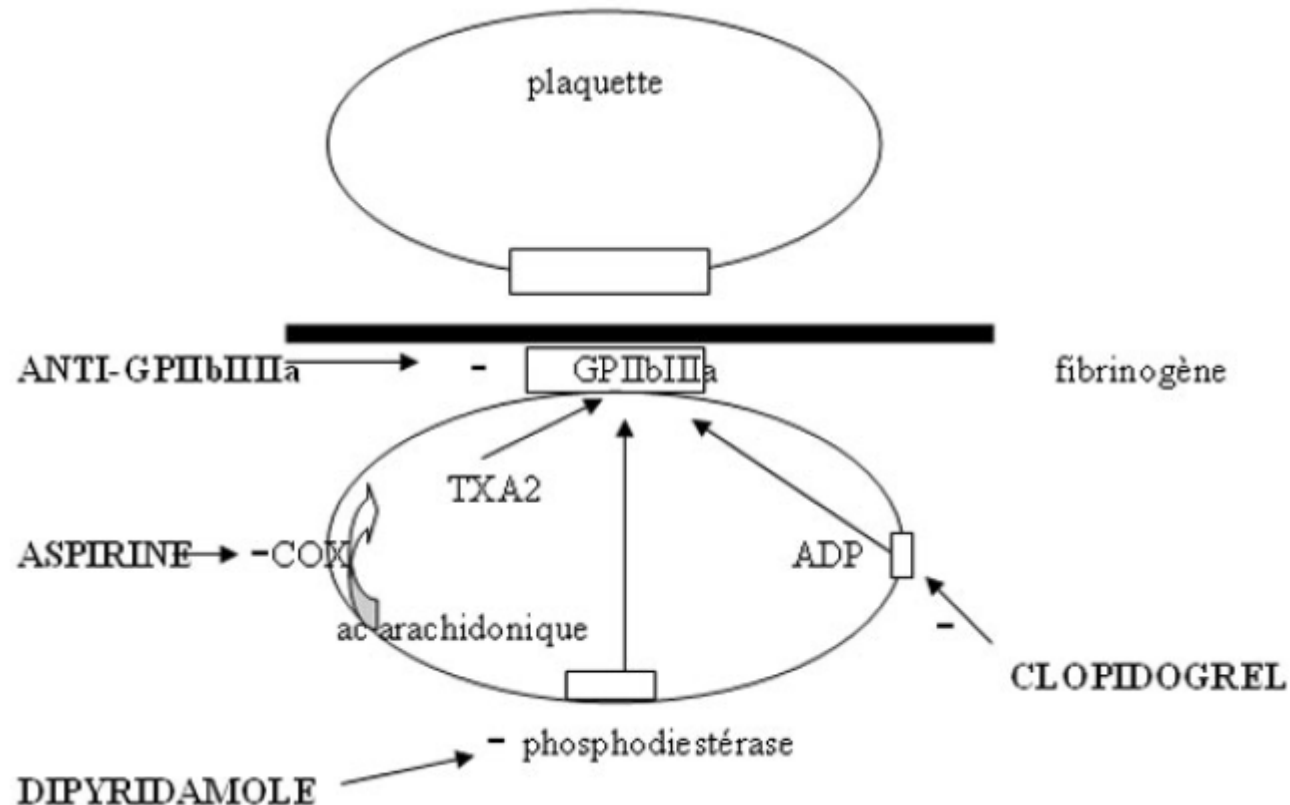


Les antiagrégants plaquettaires

- **Acide acétylsalicylique (aspirine) = KARDEGIC® ou ASPEGIC®**
- **Clopidogrel = PLAVIX®**
- **Dipyridamole = CLERIDIUM®, PERSANTINE®**
- **Ticlopidine = TICLID®**
- **Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa**
 - Abciximab = REOPRO®
 - Eptifibatide = INTEGRILIN®
 - Tirofiban = AGRASTAT®

Les antiagrégants plaquettaires

- Les antiagrégants plaquettaires entraînent une inhibition de l'agrégation plaquettaire responsable de la formation du clou plaquettaire.



Acide acétylsalicylique (aspirine) = KARDEGIC® ou ASPEGIC®

- Antiagrégant plaquettaire de 1ère intention réduisant :
 - le risque d'IDM ou de récurrence d'IDM et la mortalité dans les cas suivants :
 - Angor
 - IDM
 - Accident neurologique ischémique transitoire ou constitué
 - Le risque d'embolie en cas de fibrillation auriculaire lorsque les AVK ne sont pas indiqués
- Posologies : de 75 à 325mg/j
- Effets indésirables : réactions allergiques (2/1000), troubles digestifs (gastralgies, ulcérations gastriques, hémorragies digestives occultes patentes)

Clopidogrel = PLAVIX®

● INDICATIONS

- Réduction des événements liés à l'athérosclérose (IDM, AVC, décès d'origine vasculaire) chez les patients ayant des manifestations cliniques d'athérosclérose (artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs, AVC ischémique datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois).
- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable, IDM sans onde Q), en association à l'aspirine.
- IDM aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec l'aspirine.

- Posologie : 75mg/j en 1 prise (dose de charge possible dans certaines indications)

- Effets indésirables fréquents : hémorragies, troubles digestifs (douleur abdominale, dyspepsie, diarrhées, nausées), troubles neurologiques (céphalées, vertiges, paresthésies)

- Précautions d'emploi :

- Ne pas utiliser dans les 7 premiers jours suivant un AVC ischémique
- Utiliser avec prudence en cas de risque hémorragique (traumatisme, intervention chirurgicale, lésion susceptible de saigner) et en cas d'IHC modérée ou d'IR
- Arrêter le traitement 1 semaine avant les interventions chirurgicales les ponctions ou les biopsies

Dipyridamole = CLERIDIUM[®], PERSANTINE[®]

- Indications :
 - Prévention des accidents thromboemboliques systémiques en association aux anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires.
 - Prévention de l'AVC après un AVC ischémique transitoire ou constitué lié à l'athérosclérose, datant de moins de 3 mois, association avec l'aspirine.
- Posologie : instauration progressive du traitement, 300mg/j en 2-3 prises
- Effets indésirables : nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, vertiges
- Précautions d'emploi : l'instauration progressive du traitement et le fractionnement des prises permettent de diminuer les effets indésirables (surtout les céphalées)

Ticlopidine = TICLID®

● INDICATIONS

- Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs au stade de claudication.
- Prévention des complications thrombotiques artérielles (AVC, IDM, mort de cause vasculaire) après un 1er AVC lié à l'athérosclérose.
- Prévention de la thrombose subaiguë sur stent (endoprothèse coronaire), prévention et correction des troubles plaquettaires induits par l'hémodialyse.

● Posologie : 250mg 2 fois/j au cours des repas

● Effets indésirables : toxicité hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie, aplasie médullaire) -> arrêt immédiat du traitement, troubles digestifs (diarrhées, vomissement), hémorragie

● Précautions d'emploi :

- Surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois
- Si survenue d'une hémorragie -> arrêter le traitement et rechercher une agranulocytose
- Intervention chirurgicale -> arrêter le traitement 10 jours avant
- Administration au cours du repas pour diminuer les troubles digestifs

Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa

- Indications : angioplastie, coronarographie
- Modalités d'administration :
 - Utilisation en bolus et en perfusion IV.
 - Temps de retour à une coagulation normale après arrêt de ces produits : 6-8h
- Précautions d'emploi :
 - traitement nécessitant une surveillance médicale spécialisée et un environnement diagnostique et thérapeutique approprié en raison du risque hémorragique
 - prévention des hémorragies gastro-intestinales par administration préalable d'antiacides ou d'antihistaminiques H2 et d'antiémétisants pour éviter tout vomissement
 - réaliser un bilan préalable : NFS, temps de coagulation activé, TP, TCA, ECG
 - surveillance : TCA, surveillance clinique, NFS, ECG, numération plaquettaire