

UE13 Cardiologie
Pr. Philippe LECHAT
Le 16/03/2017 de 13h30 à 15h30
Ronéotypeur : Lorène CARROT
Ronéoficheur : Chloé Kedziora

COURS N°18 - UE13

Médicaments antithrombotiques : Anti coagulants, anti agrégants plaquettaires et Statines

Le professeur n'a pas traité à l'oral la partie sur les statines, mais il peut quand même faire tomber des questions dessus aux partiels. D'après le prof ce qui est important : les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les complications, les mécanismes d'action et la surveillance biologique des anticoagulants. Le professeur a accepté de relire la ronéo.

I - Les médicaments anti-coagulants

A) Voie parentérale

- 1) L'héparine et les héparines de bas poids moléculaire
- 2) Bivalirudine
- 3) Pentasaccharide
- 4) Danaparoïde

B) Voie Orale

- 1) Les AVK
- 2) Les nouveaux anti-coagulants oraux

II - Les thrombolytiques

III - Les anti-agrégants plaquettaires

- A) Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire
- B) Dipyridamole
- C) Inhibiteurs du thromboxane A2 et de la synthèse de thromboxane
- D) Inhibiteurs des récepteurs à l'ADP
- E) Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa

IV - Les statines

Les médicaments anti-thrombotiques qu'on va voir sont très utilisés dans des pathologies assez graves. Pour les prescripteurs il importe de bien connaître la pharmacologie, les indications, les précautions d'emploi. Il existe 3 catégories de médicament anti-thrombotiques (les 2 premières sont les plus importantes) :

- **Les anticoagulants** : Ils inhibent la coagulation induite par les facteurs de coagulation. Ils sont utilisés pour le traitement des thromboses qu'elles soient veineuses ou artérielles. (**Héparine, HBPM, fondaparinux** / Antithrombine direct (Bilavirudine) / **Antivitamine K (AVK)** / Inhibiteurs directs des facteurs II et X par voie orale)
- **Les anti-plaquettaires** : Ils inhibent la fonction plaquettaire qui a un rôle majeur dans l'initiation des phénomènes de thrombose. (**Aspirine/ Ticlopidine, Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor** /Persantine /Anti GPIIbIIIa /Inhibiteurs de l'adhésion plaquettaire /Anti-thromboxane A2 (antagonistes et inhibiteurs de synthèse))
- Les thrombolytiques (Streptokinase, Urokinase, Activateur du plasminogène (rtPa))

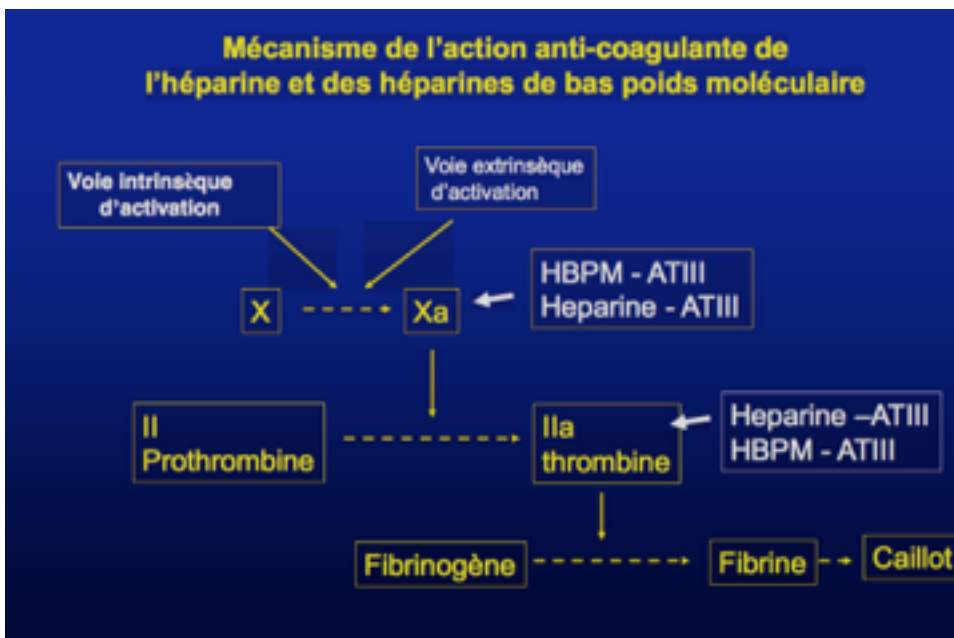
I - Les médicaments anti-coagulants

Il existe deux grandes famille d'anti coagulants :

- Ceux que l'on donne par **voie parentérale** (Soit intraveineuse, soit sous cutanée): ils sont réservés aux **situations aiguës** (phlébite des membres inférieurs, embolie pulmonaire,..)
 - Héparine, HBPM, fondaparinux
 - Anti thrombine : Bivalirudine
- Ceux que l'on donne par **voie orale** : ils sont réservés aux **traitements chroniques**, prévention des récurrences de thrombose
 - AVK
 - Inhibiteurs directs des facteurs II et X par voie orale (nouveaux anticoagulants oraux, les « NACO »)

A) Voie parentérale

1) L'héparine et les héparines de bas poids moléculaire (=HBPM)



Les héparines vont agir pour renforcer l'action de l'antithrombine III au niveau de deux facteurs de coagulation qui sont le II (la thrombine) et le X. Les HBPM vont agir préférentiellement sur le facteur X.

● L'héparine

L'héparine est un médicament d'origine biologique, qui est extraite de la muqueuse intestinale de porc (Il faut 1 milliard de porc/an pour la production d'héparine). Elle n'est pas absorbée par voie digestive car elle est faite de chaînes polysaccharidiques c'est pourquoi l'administration d'héparine se fait par voie intraveineuse (Les chaînes plus courtes peuvent être administrées par voie sous cutanée).

C'est un médicament dont l'activité anti II et anti X est immédiate, cela présente un intérêt car son action anticoagulante sera immédiate après l'injection.

Sa **demi vie est courte** (quelques heures) car elle est dégradée à la fois au niveau du plasma et au niveau des tissus par des estérases (dégradation enzymatique) qui vont couper la chaîne polysaccharidique. Sa demi vie a une cinétique non linéaire parce qu'elle va augmenter avec la dose.

Il existe deux types d'héparines :

- L'héparine **sodique** : on peut l'administrer par voie intraveineuse (perfusion continue ou bolus/2h), avec un débit initial de 20 UI/Kg/h après une dose de charge de 50 UI/Kg/.
- L'héparine **calcique** : peut s'administrer par voie sous cutanée (nécessite 2 à 3 injections/j) et elle n'est pas contre indiquée chez les insuffisants rénal (Important car les HBPM sont contre indiquées chez l'insuffisant rénal sévère)

Indications de ces héparines pour le traitement curatif des thromboses veineuses et artérielles.

● Héparine sodique : adaptation posologique

De manière général avec ces médicaments on va se balancer entre l'efficacité anti thrombotique et le risque hémorragique. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite. Le risque hémorragique augmente avec la dose.

Compte tenu de la variabilité interindividuelle de l'efficacité de ces médicaments on va adapter les doses à l'effet anticoagulant in vivo. Pour cela on va utiliser des tests de coagulation in vitro :

- **Temps de céphaline activé (TCA)** : Il doit être prolongé de 1,5 à 3 fois par rapport au témoin selon le RCP.
- **Eventuellement le test d'activité anti Xa** : l'héparine renforce l'action de l'antithrombine III au niveau du facteur II et du facteur X. On peut utiliser le test d'activité anti Xa qui doit être entre 0,2 et 0,6 UI/ml. Il est utilisé en cas d'anomalie préexistante du TCA notamment chez les patients en réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.

Il faut faire un contrôle de coagulation quotidien, le premier test devant être effectué 6h avant le début du traitement.

● Héparine calcique (Calciparine) : posologie et modalités d'administration

500 UI/Kg/24h à répartir en 2 ou 3 administrations/j par voie sous cutanée.

Pour la Calciparine la surveillance biologique est faite par les mêmes tests de coagulation qu'avec l'héparine : le premier prélèvement doit être effectué entre deux administrations soit 4 à 6 h après injection selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée.

● Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Ce sont des héparines qu'on a coupé par dépolymérisation. On aboutit à des héparines qui ont 1/3 de la taille des héparines initiales.

Ceci a beaucoup de conséquence :

- L'activité anticoagulante va s'exercer plus sur l'activité anti X que sur l'activité anti II (Activité anti X > activité anti II) -> ce qui fait qu'on va avoir une activité anticoagulante plus prédictive et mieux corrélée au poids du patient.
- La demi vie est plus longue et l'élimination rénale est prédominante ce qui nous explique la contre-indication chez l'insuffisant rénal sévère notamment lorsque la clairance de la créatine < 30 ml/min. Chez l'insuffisant rénal on a toujours la possibilité d'utiliser la Calciparine.

Les HBPM sont disponible sous 4 formes : Enoxaparine (lovenox), Tinzaparine (innohep), Nadroparine (fraxiparine, fraxodi), Daltéparine (fragmine)

Administration par voie sous cutanée (1 à 2 administrations/j)

Indications : Traitements curatifs et préventifs des thromboses veineuses et artérielles

● Comment s'effectue la surveillance biologique des HBPM ?

La grande différence par rapport à l'Héparine sodique ou calcique c'est qu'**en principe on peut se passer de surveillance biologique**. Ce qui fait que ces médicaments-là sont extrêmement utilisés. Notamment pour la prévention des complications de la thrombose veineuse post opératoire en chirurgie orthopédique (remplacement de prothèse de genou ou de hanche => extrêmement thrombogène). En effet il n'y a pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante systématique avec les HBPM.

L'intérêt est que l'on donne une dose moyenne pour tout le monde et on n'a pas besoin de surveiller.

Sauf parfois on va s'aider de la mesure de l'activité anti Xa 4h après l'administration, avec une valeur attendue moyenne de 1,2 +/- 0,17 UI/ml, dans quelques situations particulières :

- Pour les situations de traitement curatifs :
 - Insuffisance rénale légère à modérée (CL Créatinine < 60 ml/min)
 - Poids extrêmes (maigre ou obésité)
 - Complication hémorragique inexplicée

● Héparine et HBPM : Complications

- **Risques hémorragiques** : prise en charge en fonction de la gravité et de la localisation. (Une épistaxis et une hémorragie méningée c'est différent). La prise en charge de ces complications va être affaire de cas particuliers, elle va être adaptée. On peut **arrêter le traitement**, on peut **neutraliser l'héparine par le sulfate de protamine** (=Antidote de l'héparine pas efficace pour l'HBPM), si le pronostic vital est mis en jeu au cours de l'hémorragie on peut **transfuser**.

Si l'hémorragie est grave il faut arrêter le traitement mais le sujet est à risque de thrombose et il risque de faire son embolie pulmonaire. Ce n'est pas une situation évidente. D'où le fait que ces traitements anticoagulants sont associés à une forte morbidité et c'est aussi parce que les personnes traitées sont des malades graves.

- **Les thrombopénies immuno-allergiques (TIH)** : chute de plaquette due à un conflit immunologique. Réaction de fixation de l'héparine sur les plaquettes avec des anticorps anti héparine ce qui va entraîner une agrégation plaquettaire et donc une thrombopénie avec des thromboses.

À suspecter si :

- Taux de plaquette < 15000/mm³
- Chute des plaquettes de plus de 30% par rapport au niveau avant traitement
- Apparition le plus souvent entre le 5eme et le 21eme jour de traitement, mais plus tôt si antécédents de TIH, rarement plus tard

C'est un accident rare qu'il faut dépister le plus tôt possible, pour cela il faut une surveillance systématique du taux des plaquettes au cours des traitements par héparine (toutes les 48h).

Conduite à tenir (Urgence thérapeutique):

- Prélèvement sanguin pour faire des tests d'activité plaquettaire in vitro et tests immunologiques
- Arrêt immédiat de l'héparine (si on n'arrête pas le traitement à l'héparine le patient meurt de thrombose)
- Remplacement par le danaparoiide (Orgaran)
- Relai par AVK ou NACO dès que possible en fonction du tableau clinique

● Autres effets indésirables (plus rares) de l'héparine et des HBPM :

Les deux en gras sont à retenir :

- Nécroses cutanées aux points de ponction
- Ostéoporose lors des traitements au long cours
- **Élévation transitoire des transaminases** (si un patient qui a eu une intervention chirurgicale a une augmentation des transaminases d'origine inconnue, il faut savoir que l'héparine peut induire une élévation relativement modeste et transitoire des transaminases)
- **Rares cas d'hyperkaliémie** (important car d'autre médicament sont susceptible de faire monter le taux de potassium dans le sang, il faut surveiller pour faire en sorte d'éviter une hyperkaliémie trop importante), hyper éosinophilies, alopecie, priapisme

● Héparine et HBPM : contre-indication de ces produits

En règle si risque hémorragique il faut faire attention.

- Hypersensibilité à l'héparine
- Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) immuno-allergique
- Maladies hémorragiques constitutionnelles
- Lésion organique susceptibles de saigner
- Troubles de l'hémostase
- Antécédents d'hémorragie intracérébrale
- Anesthésie péridurale (accouchement) ou rachianesthésie il faut arrêter l'héparine avant
- Usage déconseillé si : Accident vasculaire cérébral, HTA non contrôlée (risque d'hémorragie intracérébral), endocardite infectieuse (en dehors de celles sur prothèses valvulaires mécaniques)

● Association médicamenteuse et interaction

Risque hémorragique augmenté avec association aux médicaments antiplaquettaires notamment avec l'Aspirine (acide acétylsalicylique) et les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui en plus altèrent la muqueuse gastro intestinale (peuvent donner des hémorragies digestives).

Les anticoagulants oraux (AC oraux) ne sont pas conseillés non plus mais parfois on est obligé d'associer les deux en faisant un relai entre l'héparine et les AC oraux.

Risque d'hyperkaliémie en association avec les médicaments hyperkaliémies

● Héparine et HBPM : Situations particulières

- Gestion péri procédurales (chirurgicales, obstétricales) : administrer une HBPM 2h avant l'intervention en préventif en chirurgie orthopédique (*le prof n'insiste pas là-dessus*)

- Arrêt du traitement par héparine ou HBPM au moins 12h avant anesthésie péridurale ou rachianesthésie

- **Oncologie** : certains cancers sont à risque de complication thrombotique

- Insuffisance rénale sévère / Sujets âgés

- **Grossesse** : L'héparine est une très grosse molécule qui ne passe pas la barrière placentaire.

C'est le seul anticoagulant que l'on peut utiliser chez la femme enceinte sans problème (seulement un risque d'hémorragique à la délivrance mais on est capable de le gérer). Mais si une femme enceinte a vraiment besoin d'anticoagulant on sait que le fœtus ne craint rien. Les HBPM (PM = 4500) ne passe pas en principe la barrière placentaire, « en principe » car on a peu de données humaines disponibles, il faut être prudent. L'HBPM ne présente pas d'effet tératogène expérimental mais il n'y a pas assez de données pour permettre l'utilisation des HBPM au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation est possible en préventif au cours des 2èmes et 3èmes trimestres, mais on ne sait pas si c'est vraiment efficace. Deux cas de thrombose valvulaire ont été rapportés en cas de traitement par Enoxaparine chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques. Il n'y a pas de schéma posologique établi en curatif.

2) Bivalirudine (ANGIOX) (d'après le prof on peut l'oublier)

- Anti thrombine (anti IIa direct)

- Administration par voie intra veineuse.

- Indication chez les patients devant bénéficier d'une angioplastie au cours des syndromes coronaires aigus ou infarctus du myocarde (avec ou sans sus décalage de ST).

- Utilisable chez les patients avec antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.

3) Pentasacharide (Arixtra) (N'insiste pas non plus dessus)

La plus petite HBPM et la seule fabriquée de manière synthétique (5 sucres). Elle a des **indications similaires aux HBPM** (indication pour la prévention des thromboses en post opératoire).

Inhibiteur sélectif du facteur X inactivé par l'anti thrombine III.

Le fondaparinux potentialise l'action de l'anti thrombine III (environ 300 fois).

Résultat = inhibition de la formation de Thrombine.

Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

Propriétés Pharmacocinétiques : Demi vie d'élimination longue = 17h chez les sujets sains jeunes, 21h chez les sujets âgés.

Élimination par voie rénale prédominante : 64 à 77% du produit éliminé par le rein sous forme inchangée.

4) Danaparoïde (Orgaran)

C'est un glycosaminoglycane sulfaté de bas poids moléculaire présentant une activité anticoagulante plus faible que l'héparine, mais utilisable chez les patients ayant présenté une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine (TIH). Elle est utilisée uniquement pour remplacer l'héparine chez ces patients.

Elle est administrée par voie sous cutanée, son élimination est principalement rénale.

B) Anti-coagulants oraux : AVK et Nouveaux anticoagulants oraux

(antagonistes directs des facteurs Xa ou IIa)

1) Anticoagulants : AVK

Ce sont des analogues structuraux de la vitamine K (nécessaire à la synthèse de certains facteurs de coagulation : II, VII, IX et X).

Il en existe 2 classes :

+ Les **Coumariniques** :

- Acénocoumarol (Sintron) comprimés dosés à 4mg quadri-sécables ou comprimés à 1mg (minisintrom).
- **Warfarine +++ (coumadine) comprimés dosés à 5mg ou 2mg bisécables** (ce qui permet un bon ajustement des doses). C'est l'anticoagulant le plus utilisé au monde.

+ **Indane-dione** : fluindione (Préviscan) comprimés dosés à 20 mg quadri-sécables.

Les AVK sont des vieux anticoagulants utilisés partout dans le monde depuis très longtemps. Ce sont des médicaments soumis à une grande variabilité intra individuelle et fait donc partie d'une catégorie pharmacologique à risque. Ils sont à l'origine de plusieurs milliers d'hospitalisations.

La Warfarine a une durée d'action longue et une 1/2 vie plasmatique longue ce qui permet de ne pas avoir trop de fluctuation pharmacocinétique mais n'empêche pas d'avoir cette variabilité d'effet intra individuel. Il vaut mieux utiliser en traitement chronique des médicaments à demi vie longue comme ça on a moins de fluctuation cinétique d'un jour à l'autre. Ce n'est pas le cas avec le Sintron qui a une demi vie courte.

● AVK : mécanisme d'action

Les AVK inhibent le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K par inhibition des vitamines K réductases. Les vitamines K réductases réduisent la vitamine K après son oxydation lors de la carboxylation des résidus glutaminiques des précurseurs des **facteurs de coagulation II, VII, IX et X** (indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs de coagulation) ainsi que des précurseurs de deux inhibiteurs de la coagulation, **les protéines C et S**. La vitamine K réduite est indispensable à la carboxylation d'un certain nombre de facteur de coagulation (II, VII, IX, X + protéine C et S). Si bien que quand vous bloquez le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K vous bloquez la formation de facteur actif de coagulation qui sont restés à des stades de précurseurs inactifs.

Le principe est donc d'inhiber la formation de facteur actif de coagulation.

L'action n'est pas immédiate, il y a un délai d'action (de 36 à 72h) car les autres facteurs de coagulation déjà actifs vont continuer à être actif jusqu'à ce qu'ils soient dégradés.

La demi vie est variable d'un facteur de coagulation à un autre, il est nécessaire d'attendre plusieurs jours pour que les médicaments soient efficaces. (Demi vie des facteur VII et de la protéine C = 6h / Demi vie des facteurs X et II = 2 à 3 jours)

A l'inverse, quand on va arrêter le traitement il faut un certain temps de synthèse des nouveaux facteurs de coagulation pour avoir un effet. Il y a donc **persistance de l'effet à l'arrêt du traitement anticoagulant** pendant 4 jours environ, la vitesse de correction étant fonction de la capacité hépatique de synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (durées augmentées chez le sujet âgé).

Cette complexité du mécanisme d'action nous explique une partie de la variabilité : nous avons des réductases, la vitamine K, plusieurs facteurs de coagulation avec des demi vie différentes et pour compliquer le tout on a deux inhibiteurs de la coagulation les protéine C et S, qui sont vitamine K dépendant. On va inhiber la synthèse de ces protéines, on a donc un **risque de thrombose en début de traitement**.

● AVK : pharmacocinétique

Ces médicaments ont une bonne résorption digestive : administration par voie orale.

Les AVK se fixent de manière importante aux protéines plasmatiques (>95%) ce qui peut donner des fluctuations d'effet immédiate.

Le métabolisme est hépatique et fait intervenir le cytochrome P 450 2C9.

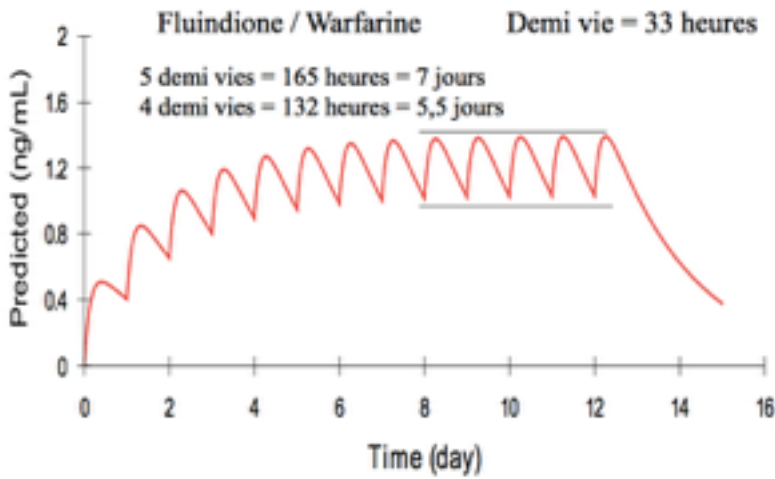
Il y a de nombreuses **interactions médicamenteuses par inhibition ou induction enzymatique** +++

Demi vie d'élimination :

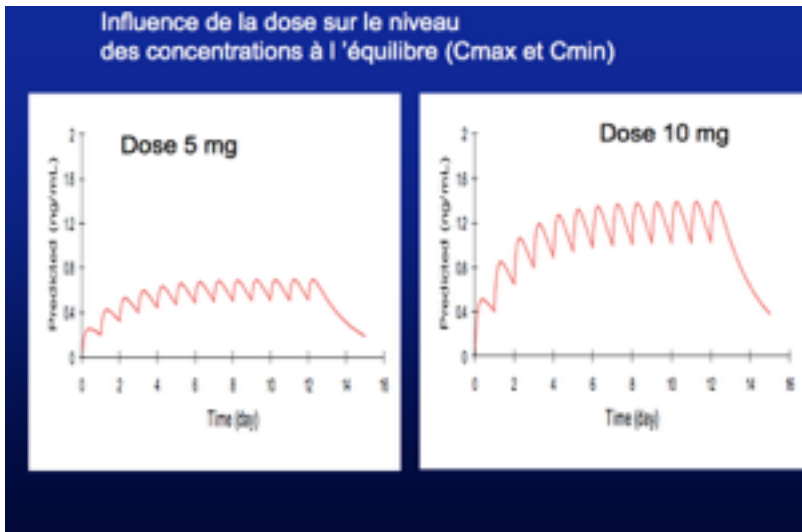
+ Courte : acénocoumarol (Sintron) = 8-10h

+ Longue : fluindione (Préviscan) = 30 h

Warfarine (coumadine) = 35-45h



Le produit qui a une demi vie longue s'accumule et on a un plateau au niveau de 5 à 6 demi vie.



Quand on change de dose, qu'on passe de 5 à 10 mg par exemple, la durée d'action pour obtenir le plateau est la même. **La durée d'obtention du plateau est indépendante de la dose.** (+ ++)

En revanche la hauteur du plateau est influencée par la dose : si la dose augmente le plateau augmente.

● AVK : impact de la pharmacocinétique sur la pharmacodynamie

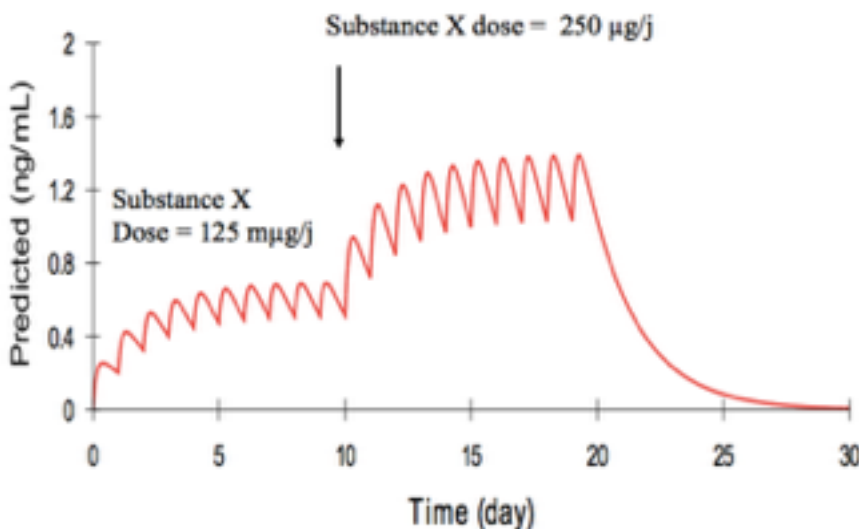
Le délai d'obtention du plateau d'équilibre après modification de posologie = 4 à 5 fois la 1/2 vie

=> Il y a une moindres fluctuations d'effet si la 1/2 vie est longue

Grande variabilité d'effet d'origine pharmacodynamiques (interaction avec l'apport de Vitamine K par l'alimentation, sensibilité individuelle à l'action anti-coagulante) et pharmacocinétique (métabolisme)

+ grande variabilité **inter-individuelles** +++

+ grande variabilité **intra-individuelle** en fonction du temps +++



Quand on change de dose on a besoin de 5 demi-vies pour atteindre le nouveau plateau (qui augmente si la dose augmente)

● AVK : Pharmacodynamie évaluation de l'efficacité de l'anti-coagulation

Comment surveille-t-on ces médicaments ?

- Test d'anti-coagulation in vitro : mesure du temps de Quick

Exprimé en taux de prothrombine (% par rapport au témoin)

Témoin = 100%

anti-coagulation : taux entre 25 et 35%

- Remplacé par l'**INR = international normalised ratio** (+++ « ça tombe à tous les coups » dixit le prof)
= normalisation du temps de Quick en fonction de la sensibilité des thromboplastines utilisées lors du test in vitro :

INR = 1 = Pas d'anticoagulation

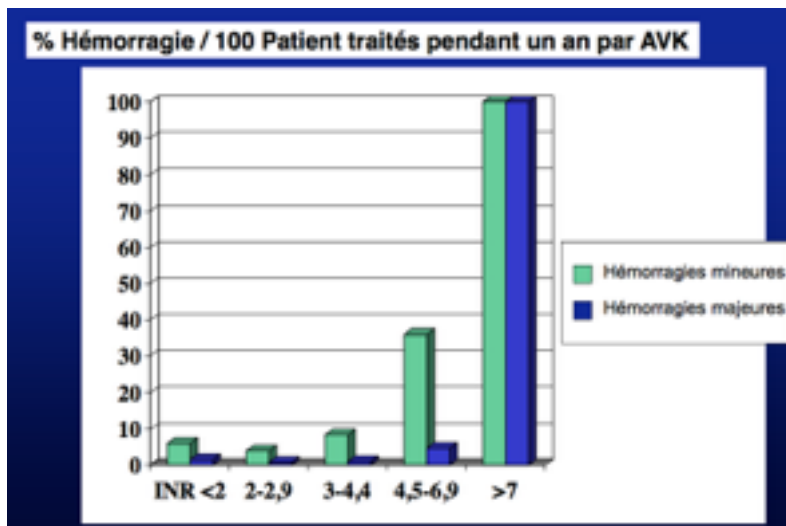
=> Chez vous et moi

INR < 2 = pas d'anticoagulation efficace

INR entre 2 et 3 = anticoagulation moyenne => s'applique à la plupart des indications

INR entre 3 et 5 = anticoagulation forte => risque d'hémorragie va augmenter de manière exponentielle

● AVK catégorie de médicaments se classant en tête de la iatrogénie par les complications hémorragiques



D'où l'intérêt du développement de nouveaux anticoagulants plus fiables

Le taux d'hémorragie mineur ou majeur pour 100 patients traités pendant un an, quand on a une INR >7 est de 100%. Mais on a toujours un peu d'hémorragie grave quel que soit la dose, ça nous montre que ce sont des médicaments à risque. De toute façon même sans anti coagulant il y a des patients qui font des hémorragies. On peut difficilement sous AVK même avec un ajustement tomber en dessous de 1%/an d'hémorragie. En règle 1 patient sur 100 fait une hémorragie grave sous AVK, très difficile de tomber en dessous.

● AVK : indications thérapeutiques

Indication en préventif des thromboses soit veineuses soit artérielle

- **Cardiopathies emboligènes** : prévention des complications thrombo-emboliques de la **fibrillation auriculaire** (Les oreillettes et les ventricules se contractent régulièrement, normalement les oreillettes se contractent pour remplir le ventricule. Quand elles ne se contractent plus à un moment donné elles fibrillent ça peut être dû au vieillissement ou à la fibrose. Quand l'oreillette fibrille on a une stase sanguine et donc formation d'un caillot, qui passe dans le ventricule puis dans les artères => AVC ou embolie pulmonaire), du flutter auriculaire, des tachycardies atriales, valvulopathies mitrilles et prothèses valvulaires
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqué : thrombus mural, dysfonction VG, dyskinésie emboligène,... En relai de l'héparine
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences en relai de l'héparine. (On a vu tout à l'heure que l'héparine traitait l'embolie pulmonaire et les thromboses veineuses parce qu'on avait besoin d'un effet immédiat et on relai l'héparine par un traitement AVK le plus rapidement possible pour la prévention de récurrence des thromboses veineuses)

La fibrillation auriculaire est l'indication majeur d'un traitement anti coagulant à vie quand la fibrillation auriculaire persiste et la plupart du temps la fibrillation auriculaire est un problème chronique.

● Posologie et mode d'administration : ((rubrique 4.2 du RCP) préférer l'utilisation de la warfarine avec ses deux dosages (5 et 2 mg en comprimés sécables en deux))

- Administration en une prise par jour plutôt le soir pour pouvoir adapter plus vite les doses aux vues des résultats de l'INR du matin
- Choix de la dose = strictement individuelle compte tenu de la variabilité inter et intra individuelle. Il faut prendre le temps d'adapter les doses.
- Ne pas utiliser de dose de charge (contrairement à l'héparine)
- Dose initiale de 5 mg pour la coumadine, de 20 mg avec la fluindione, de 5 mg avec le cintrent (doses proches des doses moyennes d'entretien chez les sujets non à risque)
- Démarrer avec une dose faible (divisée par deux) chez les sujets à risques hémorragique, les sujets âgés, insuffisants hépatiques, les patients pesant moins de 50 kg
- La dose d'entretien est basée sur les valeurs d'INR obtenue et sur la cible d'INR (entre 2 et 3 sauf avec les valves mécaniques à haut risque thrombogène : cible d'INR entre 3,5 et 4)
- La dose moyenne d'entretien de la coumadine chez le sujet âgé est de 3mg/j
- Prudence chez l'enfant (calcul de la dose initiale en fonction du poids), il faut y aller progressivement, éviter chez les nourrissons de moins de 1 mois (cf. RCP)

● Rythme des contrôles biologiques

INR de contrôle avant le début du traitement, il faut vérifier qu'on a bien un niveau d'INR normal.

Premier INR après la 3eme prise (le matin du 4eme jour de traitement) pour détecter une hypersensibilité (notamment les rares mutations du CYP2C9) : Un INR > 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Deuxième contrôle en fonction des résultats du premier entre 3 et 6 jours après le premier contrôle.

Les contrôles ultérieurs doivent être effectués 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement maximal d'un mois.

Après chaque changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 3 à 5 jours après une modification de dose.

● Démarrage du traitement : classiquement sous héparinothérapie Devenue non recommandée dans le cadre de la fibrillation auriculaire car à risque de complications hémorragiques lors de la transition

Classiquement on ne démarre un traitement par AVK que sous héparinothérapie pour une raison simple : dans les situations aiguës il faut de toute façon démarrer à l'héparine pour avoir un traitement efficace immédiat et ensuite relai par AVK. De plus il y a un risque d'hypercoagulabilité en début de traitement par un AVK par la baisse précoce des protéines C et S. Donc on maintient l'héparinothérapie jusqu'à l'obtention d'un INR dans la zone thérapeutique (c'est à dire pendant au moins 5 jours).

Quand il y a eu arrêt des AVK suite à une hémorragie grave, si l'indication des AVK est maintenue, un traitement par HBPM à doses curatives est classiquement recommandé en parallèle de la reprise de l'AVK.

En cas de thrombopénie induite par l'héparine, il est déconseillé d'introduire précocement un traitement par AVK dès l'arrêt de l'héparine en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine C et S (anticoagulantes) : Utiliser dans ces cas le danaparoiide avant le relai par les AVK et en attendant la remontée des plaquettes.

Il y a un cas particulier : la fibrillation auriculaire qui est une situation chronique non urgente

On disait qu'il fallait les mettre sous héparine parce que le traitement AVK allait baisser les protéines C et S qui sont-elles même anti coagulantes : risque théorique de thrombose en début de traitement par AVK alors qu'on veut être anti thrombotique donc on disait qu'il fallait commencer par héparine et ensuite AVK pour éviter le risque d'hypercoagulabilité.

On s'est aperçu qu'en fait ces situations de relai héparine/ AVK étaient si compliquées à gérer qu'il y avait plus d'accident hémorragique à cause de ces relais et qu'il s'avère plus prudent de ne pas initier le traitement héparine chez ces patients là et de commencer par un traitement AVK en y allant progressivement.

● Mise en garde et précautions d'emploi

Les AVK sont l'un des médicaments les plus iatrogène qui existe à cause des variations inter et intra individuelles. Il faut penser, quand on prescrit un tel traitement, à expliquer au patient qu'il faut bien surveiller son traitement, qu'il ne faut pas changer son alimentation n'importe comment à cause de la

modification des apports de la vitamine K, qu'il faut que faire attention à l'auto médication (ibuprofène, aspirine, AINS => fait saigner tube digestive)

Il faut s'assurer que le niveau de compréhension de la part du patient est suffisant et évaluer l'environnement socio-économique (prise du traitement tous les jours à la même heure et contrôles de l'INR).

Le traitement est déconseillé si :

- Risque hémorragique :
 - Lésions organique susceptible de saigner
 - Intervention chirurgicale récente avec risque de ré intervention
 - Ulcère gastro intestinal en évolution
 - Varices oesophagiennes
 - HTA non contrôlée
 - Antécédents d'AVC hémorragique (sauf sur AVC embolique)
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatine < 30 / ml)
- Associations médicamenteuses contre-indiquées et nombreuses interactions à prendre en compte imposant une adaptation posologique de l'AVK.

Chez le sujet âgé : Le risque hémorragique est plus important (intracérébral notamment) => être prudent

Plus grande fréquence des comorbidités => risque plus élevé d'interactions médicamenteuses.

Gravité des accidents hémorragiques liés en particulier au risque de chutes.

Risque d'aggravation des fonctions cognitives aboutissant à des erreurs de prises (ex : Alzheimer)

Malheureusement la fibrillation auriculaire survient le plus souvent chez le sujet âgé et donc on est dans une situation assez délicate où il faut traiter ces malades.

Précautions d'emploi lors des actes médicaux ou chirurgicaux (il n'insiste pas trop dessus)

- Attitude variable en fonction du risque thrombotique propre du patient et du type d'acte ou de chirurgie
- Interruption ou non des AVK
- Si maintien des AVK, des gestes d'hémostase locale peuvent s'avérer nécessaires
- Si interruption : arrêt plusieurs jours avant et relai par une héparinothérapie

● AVK : Complications

a) Complication hémorragique :

Risque hémorragique : augmente avec l'intensité de l'anti-coagulation

= favorisé par des lésions sous-jacentes

=> Prévention par la surveillance de l'INR -> **éviter les interactions médicamenteuses**

=> Traitement = interruption temporaire de l'AVK

- Administration de vitamine K (10 à 20 mg en i.v. lente)
- Administration de facteurs de coagulation (facteur II, VI, IX, X) en perfusion intra veineuse
- Transfusions

Si on interrompt le traitement par AVK l'effet va persister donc ça ne va pas traiter l'hémorragie. On peut administrer de la vitamine K (10 a 20mg en iv lente) et là encore le temps de la mise en circulation de facteur de coagulation efficace ne va pas être immédiat (plusieurs heures), on peut donner des facteurs de coagulation (en IV), ou transfuser.

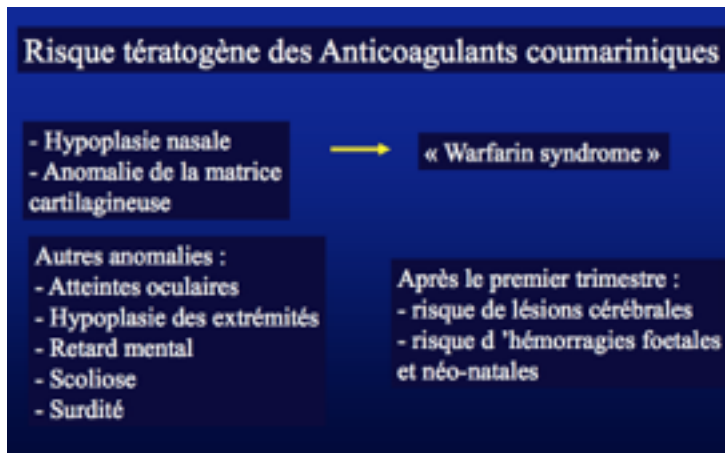
b) Complications non hémorragiques

Risque de réaction immuno-allergiques avec les dérivés de l'indane-dione

- Surtout avec la phénindione (retirée du marché)
- Plus rares avec la fluindione

● AVK : contre-indications :

- Impossibilité de surveillance du traitement
- Risque hémorragique
- Grossesse (1er et 3e trimestre) car tératogène



Anticoagulants coumariniques et grossesse (*n'insiste pas*) :

-Risque tératogène majeur : 30% d'enfants malformés si prise de coumariniques au cours du premier trimestre de la grossesse (risque maximal entre la 6eme et la 9eme semaine)

-Foetotoxicit  :

- Lésions du SNC : retard mental
- Avortements
- Retard de croissance
- Hémorragies in utero

-Toxicité et tératogénicité établie avec les coumariniques.

-Effets tératogène établis des dérivés de l'indane - dione chez la femme

La fluindione (Préviscan) doit être considérée comme tératogène malgré l'absence de données

Interactions cliniquement pertinentes concernant la sécurité d'emploi du médicament

Quatre niveaux de contrainte (rubrique 4,5 du RCP) :

- **Contre-indication** : Ne doit pas être transgressée
- **Association déconseillée** : le plus souvent à éviter, sauf après examen du rapport bénéfice/risque et impose une surveillance étroite du patient
- **Précautions d'emploi** : Nécessite des mesures pour prévenir l'interaction (adaptation posologique) et un renforcement de la surveillance
- **  prendre en compte** : ne nécessite généralement pas d'ajustement posologique mais concerne surtout l'addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. C' st au médecin de juger de l'opportunité de l'association.

● AVK : Interactions (*n'insiste pas*)

Interactions médicamenteuses **nombreuses** :

Pharmacocinétiques (inhibition ou induction enzymatique) : potentialisation ou inhibition de l'effet anticoagulant.

Pharmacodynamiques : associations avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostasie ou induisant un risque de saignement (ex : AINS et hémorragies digestives)

Interactions formellement contre-indiquées :

- **Aspirine** aux doses anti inflammatoires (>1g/prise ou 3g/j)
- **Asprine** aux doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg/prise et/ou >3g/l) si antécédents d'ulcère GI
- **Miconazole** (Daktarin, même par voie locale transcutanée la seule forme autorisée)
- Phénylbutazone (Butazolidine)
- **Millepertuit** (antidépresseur) (inducteur enzymatique)

Association avec l'aspirine à faibles doses et les AINS = déconseillée

Très nombreuses interactions à prendre en compte (cf RCP) imposant un monitoring étroit de l'INR et des adaptations de posologie de l'anticoagulant : risque de complications hémorragiques ou d'inefficacité thérapeutique.

Les AVK étaient les seuls anti-coagulants utilisables en traitement chronique. On a désormais d'autres médicaments : les NACO. Ceux-ci présentent un grand intérêt car les AVK sont difficiles à manier, iatrogènes, présentent de nombreuses complications et ont une grande variabilité inter/intra-individuelles.

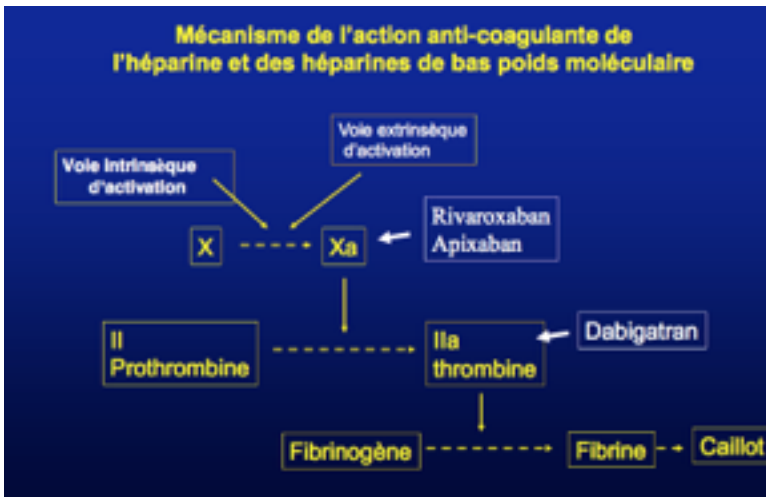
2) Nouveau anti coagulants oraux (NACO)

Ce sont des antagonistes directs des facteurs Xa ou IIa. Ils ont une AMM centralisées européennes.

Il en existe 4 dont 3 qui sont sur le marché à l'heure actuelle :

- Xim galatran : AMM refusée pour toxicité hépatique
- **Dabigatran** (Pradaxa*) Anti IIa

- **Rivaroxaban** (Xarelto*) ANti Xa
- **Apixaban** (Eliquis*) AntiX



Pas de surveillance biologique nécessaire, c'est un avantage considérable, il y a beaucoup moins de fluctuation d'effet. Efficacité égale ou supérieure à l'héparinothérapie dans la prévention des complications thrombotiques veineuses. Efficacité égale ou supérieure à la warfarine dans la prévention des complications thrombotiques de la FA. Utilisation non recommandée au cours de la grossesse.

● NACO indications thérapeutiques communes (doses adaptées à chaque type d'indication)

- Prévention des complications thrombotiques veineuses post chirurgie orthopédique (genou, hanche).
 - Prévention et traitement des thromboses veineuses périphériques et des embolies pulmonaires
 - Prévention des complications thrombotiques de la fibrillation auriculaire non valvulaire
- Ils ont pratiquement la même cinétique et les mêmes indications que les AVK. Là on est en situation plutôt chronique de prévention de récurrence (encore une fois les situations aiguës thrombotiques c'est l'héparine).

● Rivaroxaban (Xarelto*) : Indications thérapeutiques

Les doses ne sont pas les mêmes pour chaque indication :

- 2,5 mg : Prévention secondaire post épisode de syndrome coronaire aigu (En association avec aspirine et clopidogrel = antiagrégant)
- 10mg : prévention des événements thromboemboliques veineuse en chirurgie orthopédique (genou, hanche)
- 15 mg :
 - Prévention des complications thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire
 - Traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires et prévention des récurrences

● Nouveaux anticoagulants oraux : Pharmacocinétique

Intérêt : voie orale

Élimination par voie rénale majoritaire pour le Dabigatran.

Élimination mixte métabolique et rénale pour le Rivaroxaban et l'Apixaban.

Contre indication du Dabigatran chez les insuffisant rénal sévère si clairance de la créatinine < 30 ml/min.

On peut utiliser les autres chez l'insuffisant rénal en adaptant les doses.

Comparaisons entre NACO (1)									
* ROCKET AF moy CHADS2 = 3,48, ARISTOTLE et Re-LY moy CHADS2=2									
	n	%/an	n	%/an	p	n	%/an	p	
Re-Ly (n= 18 113)	Warfarine (n=6022)		Dabigatran 110 mg (n=6015)			Dabigatran 150 mg (n=6076)			
AVC ischémique = indétectable	142 (2,35%)	1,20	139 (2,31%)	1,34	0,35	111 (1,8%)	0,92	0,03	
AVC hémorragique	45 (0,79%)	0,38	14 (0,23%)	0,12	<0,001	12 (0,2%)	0,10	<0,001	
ROCKET AF (n=14 364)	Warfarine (n=7131)		Rivaroxaban (n=7133)						
AVC ischémique	161 (2,27%)	1,42	149 (2,11%)	1,34	0,581				
AVC hémorragique	50 (0,71)	0,44	29 (0,41%)	0,26	0,034				
AVC indétectable	11 (0,16%)	0,10	7 (0,10%)	0,06	0,366				
ARISTOTLE (n=18 201)	Warfarine (n= 9881)		Apixaban (n=9120)						
AVC ischémique	175 (1,89%)	1,05	162 (1,78%)	0,97	0,422				
AVC hémorragique	78 (0,86%)	0,47	40 (0,44%)	0,24	0,0006				

Débat par rapport à l'intérêt de ces NACO par rapport aux Warfarines. Peut-on se payer ces NACO ? On va comparer le nombre de complication d'une part ischémique et d'autre part hémorragique. On remarque que le taux d'AVC ischémique est identique chez ces patients avec les différents médicaments. Par contre les AVC hémorragiques ont été divisé par 2 avec les NACO. Les NACO sont aussi efficace que la Warfarine sur la prévention de thrombose et sont plus sûrs pour l'incidence des complications hémorragiques cérébrale (qui sont la principale complication de ces traitements anticoagulants).

Comparaisons entre NACO (2)

• ROCKET AF moy CHADS2 = 3,48, ARISTOTLE et Re-LY moy CHADS2=2

Re-Ly (n=18 113)	Warfarine (n=6022)		Dabigatran 110 mg (n=6015)			Dabigatran 150 mg (n=6076)		
Hémorragie gastro-intestinale	120 (2%)	1,02	133 (2,2%)	1,12	0,43	182 (3%)	1,51	0,007
Hémorragie intracranienne	87 (1,4%)	0,74	27 (0,45%)	0,23	<0,001	36 (0,6%)	0,30	<0,001
ROCKET AF (n=14 264)	Warfarine (n=7131)		Rivaroxaban (n=7133)					
Hémorragie gastro-intestinale	154 (2,16%)	/	224 (3,15%)	/	<0,001			
Hémorragie intracranienne	84 (1,18)	/	55 (0,77%)	/	<0,05			
ARISTOTLE (n=18 201)	Warfarine (n=9081)		Apixaban (n=9120)					
Hémorragie gastro-intestinale	119 (1,3%)	0,86	105 (1,15%)	0,76	0,37			
Hémorragie intracranienne	122 (1,34%)	0,80	52 (0,57%)	0,33	<0,001			

Le problème c'est qu'on a pas forcément le même résultat avec les hémorragies intestinales.

Ces nouveaux médicaments là font moins saigner dans le cerveau mais font plus saigner dans le tube digestif. Alors on a le choix entre une hémorragie cérébrale ou digestive.

En plus ils sont plus cher (entre 5 et 10 fois plus, la Warfarine n'est vraiment pas cher à tel point qu'elle n'est même pas générique).

Le professeur est convaincu que dans 10 ans, lorsque les NACO seront « génériques » et qu'ils seront beaucoup moins chers, on prescrira surtout ces NACO et beaucoup moins la Warfarine.

● NACO antidote et surveillance

Antidote disponible uniquement pour le Dabigatran : Idarucimumab (Praxbind) et en cours de développement pour les autres.

Des tests de surveillance biologique ne sont disponibles actuellement que dans les centres spécialisés. Il n'y a pas de surveillance biologique pour ces médicaments, et quand ça saigne on a du mal à contrôler. Même si on transfuse le facteur de coagulation, comme on a une inhibition directe des facteurs de coagulation, le malade continue à saigner, donc il faut attendre que le médicament s'élimine.

Problème chez les traumatisés ?

Réversion par CPP et CPP activé non documentée, utilisation du FVIIa controversée

● Interaction médicamenteuse (n'insiste pas)

- Dabigatran : Substrat Pgp : interactions avec inhibiteurs Pgp (amiodarone, dronedarone) = potentialisation d'effet
- Rivaroxaban et Apixaban : Métabolisme CYP3A4 et Pgp (donc contre indication avec les inhibiteurs CYP3A4 et inhibiteurs Pgp) : antifongique azotés, inhibiteurs protéases du VIH
- Risque hémorragique augmenté avec aspirine, AINS, autres anti-coagulants

III - Thrombolytiques (on le passe très très vite car question de spécialiste, retenir ce qu'il y a en gras)

Les thrombolytiques sont utilisés pour lyser un caillot, ces médicaments stimulent la **formation de plasmine à partir de plasminogène**. Et donc détruit la fibrine.

La streptokinase (n'est plus commercialisée) est une protéine qui se combine avec le pro activateur du plasminogène. L'urokinase est une enzyme humaine synthétisée par le rein qui transforme directement le plasminogène en plasmine active.

Le plasminogène peut également être activé de façon endogène par les activateurs du plasminogène (t-PA). Ces activateurs activent de façon préférentielle le plasminogène lié à la fibrine, ce qui (en théorie) confine la fibrinolyse au thrombus et évite une activation généralisée. Le t-PA humain est fabriqué par génie génétique (altéplase, tenecteplase et reteplase).

● Thrombolytique : Pharmacocinétique

Administration par **voie intra veineuse ou intra artérielle** par bolus suivi d'une perfusion continue de 24 à 72h (selon l'indication)

● Thrombolytiques : Indications thérapeutiques

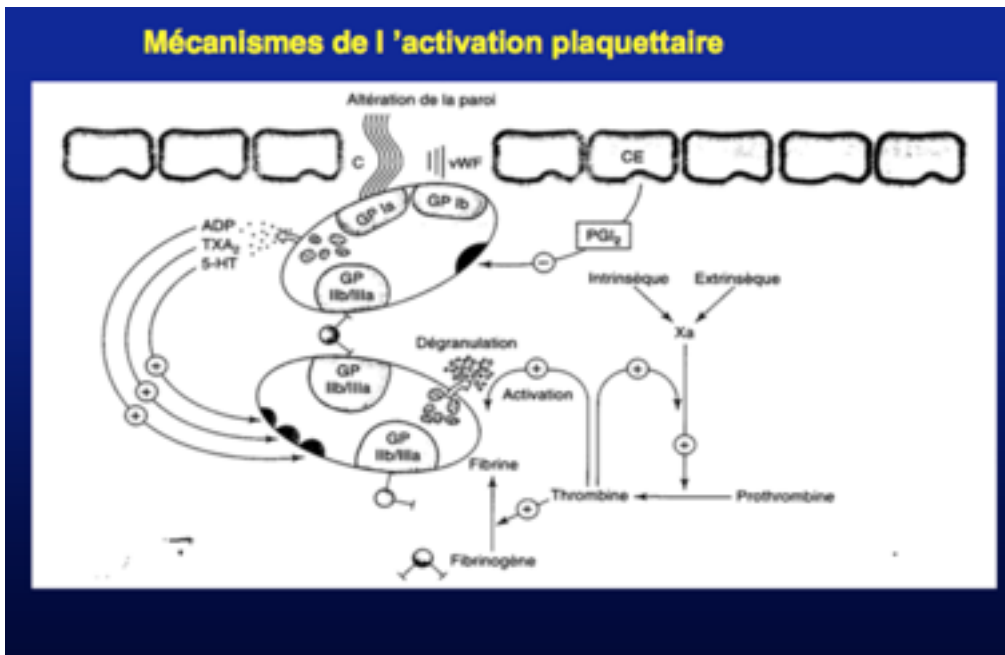
- **Embolies pulmonaires graves**, thromboses veineuses centrales profondes (veine cave supérieure, veine ilio-fémorale)

- **Occlusions coronaires aiguës** (repermeabilisation coronaire dans les 12 premières heures d'un infarctus du myocarde).
- **Occlusions aiguës d'artère cérébrale** (administration très précoce, dans les toutes premières heures d'un accident vasculaire cérébral ischémique, si on lyse le caillot dans les 2 à 3h le patient n'aura pas trop de séquelle, au-delà ça ne vaut plus le coup)

● Thrombolytiques : Effets indésirables et contre indications

- Le risque hémorragique est le principal risque de leur utilisation, avec tout particulièrement un risque d'hémorragie intra cérébrale, doit être prescrit pour un temps très court (le temps de lyser le caillot)
- Contre-indications : Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de lésion sévère du SNC. Hémorragie en cours ou risque hémorragique, HTA sévère, traumatisme ou intervention chirurgicale récente etc.

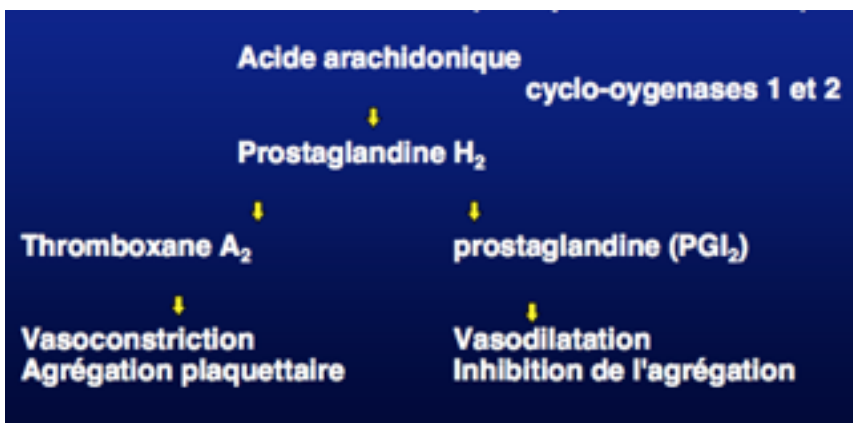
IV - Anti agrégants plaquettaires



Ces médicaments-là vont inhiber l'activation des plaquettes qui est à l'origine de la formation des caillots. Le processus commence par une altération de l'endothélium. Les plaquettes se collent à l'endothélium pour boucher la brèche vasculaire avec les facteurs d'adhésion plaquettaire (glycoprotéine Ia). Elles s'activent en libérant des substances qui vont, elles même, aller recruter d'autres plaquettes. Elles vont ensuite se lier avec le fibrinogène et former in fine un caillot de plaquette lié les unes avec les autres par le fibrinogène. Les plaquettes jouent un rôle majeur dans les thromboses et

le récent développement de la pharmacologie dans les 10 dernières années a permis d'identifier plusieurs cibles de traitement pour bloquer l'activation des plaquettes. On va pouvoir bloquer le processus à plusieurs niveaux de l'activation plaquettaire. (Inhiber l'adhésion, inhiber la formation de thromboxane 2, inhiber les récepteurs de l'ADP...).

A) Antiagrégants plaquettaires inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire



L'aspirine et les AINS vont bloquer la cyclo-oxygénase plaquettaire qui est à l'origine de la synthèse de thromboxane A2. Si on inhibe la synthèse de thromboxane A2 avec l'aspirine, il n'y a plus de thromboxane A2 et il n'y a plus d'amplification/de recrutement des plaquettes. Ce sont des grands médicaments antiagrégants.

- => Aspirine : Inhibition irréversible
- => AINS (Flurbiprofène (Cebutid)) : Inhibition réversible

● Aspirine (acide acétylsalicylique)

- + Anti agrégation plaquettaire irréversible par acétylation de la cyclo-oxygénase plaquettaire (de type cox 1)
- + Impossibilité par les plaquettes de resynthétiser la cyclo-oxygénase et donc de produire de thromboxane A2 (TAX2)

+ Faible passage systémique de l'aspirine (métabolisme hépatique +++)

Il faut attendre que la plaquette meurt (durée de vie 7j) puis qu'elle se reforme pour ne plus avoir l'effet de l'aspirine. Donc quand on donne de l'aspirine, on a inhibition de la coagulation plaquettaire qui va durer 7j mais comme tous les jours on synthétise d'autre plaquette on a un effet qui en permanence s'équilibre.

- Blocage incomplet des voies de l'agrégation plaquettaire, l'aspirine ne bloque qu'une des voies de l'agrégation plaquettaire, donc on n'a pas 100% d'effet antiagrégant.
- Possibilité d'effets anti-thrombotiques non liés à l'inhibition de synthèse de TAX2
- Fibrinolyse (acétylation du fibrinogène)
- Effet AVK (effets observés aux fortes doses > 500 mg)

- **Inhibition complète de la synthèse de Tax2 en traitement chronique par 30 mg/J**

- Relation entre dose et effets indésirables, plus on augmente nos doses plus on va inhiber la COX gastrique.

Inhibition COX1 gastrique => altération du mucus par inhibition de synthèse des prostaglandines

=> Risque hémorragique dose - dépendant (faible mais présent si dose <325 mg)

- Efficacité anti-thrombotique évaluée et démontrée entre 75 mg/j et 1200 mg/j (pas d'effet dose antiagrégant dans cet intervalle)

Aspirine : Indications thérapeutiques antiagrégantes plaquettaires

- Prévention **secondaire** des **complications coronaires après infarctus du myocarde**
- Prévention **primaire** : **Efficacité probable mais non démontrée**
- Prévention **secondaire** des **accidents ischémiques cérébraux**

On va utiliser l'aspirine en faible dose en prévention secondaire des complications d'athérosclérose coronaire qui donne des infarctus du myocarde et en prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux qui là sont des complication d'athérosclérose au niveau de la carotide. Ce n'est plus un thrombus due à la fibrillation auriculaire, là on est dans la pathologie artérielle chronique. C'est différent !

Il y a des études en prévention primaire aussi : Pour les personnes qui n'ont jamais fait d'infarctus ou d'AVC, y a-t-il un intérêt de prendre toujours de l'aspirine 75 mg pour prévenir ces accidents ? Les études ne montrent pas grand-chose mais il y a la problématique du rapport bénéfice/risque : si on donne un traitement à long terme à un patient à très faible risque de faire un accident (car jeune) ça ne va pas servir à grand-chose, mais par contre il peut avoir des complications hémorragiques gastriques (il y a des morts avec l'aspirine par hémorragie digestive). Ça ne vaut pas le risque de prendre de l'aspirine de façon chronique en prévention primaire.

Aspirine : Effets indésirables aux doses antiagrégantes

- Principalement intolérance gastrique secondaire à la suppression de l'action cytoprotectrice des prostaglandines : altération de la qualité du mucus gastrique qui rend la muqueuse gastrique plus sensible aux agressions de tous types.
- Irritation directe du comprimé d'aspirine au contact de la muqueuse. La prise d'aspirine sous forme de comprimé doit ainsi se faire impérativement après désintégration du comprimé dans un verre d'eau. (Si on le prend directement sans l'avoir mis dans un verre d'eau ça peut faire un trou dans l'estomac).
- Cette toxicité gastrique est responsable de gastralgies et surtout d'une gastrite érosive exposant au saignement gastrique pouvant se manifester sous forme d'hématomes ou méléna.

Aspirine : contre-indications

- Allergie à l'aspirine
- Asthme induit par l'aspirine
- Grossesse : Contre-indication au cours du troisième trimestre car risque de fermeture précoce du canal artériel par défaut de synthèse de prostaglandines vasodilatatrices PGE2 et PGI2

Aspirine : interactions médicamenteuses

- Augmentation du risque hémorragique en association avec les Héparines et les AVK
- Une inhibition des effets bénéfiques des IEC (=inhibiteur de l'enzyme de conversion) (notamment dans l'insuffisance cardiaque) a été discutée, mais aux faibles doses d'aspirine, l'importance de cette interaction reste controversée et très probablement mineure.
- Associations avec les autres AINS = contre-indiquée (Pour des raisons gastriques)
- Déplacement de leur site de fixation sur les protéines plasmatiques de nombreux médicaments ce qui peut augmenter les effets de certain médicament : tolbutamide, les AINS, chlorpropramide, le methotrexate (=médicament hypoglycémiant) etc...

B) Dipyridamole (Persantine) (*pas de question là-dessus, à priori on peut l'oublier*)

=> Inhibiteur de la voie de l'ADP (inhibiteur de l'adénosine monophosphate phosphodiesterase)

Augmentation AMP cyclique intra placentaire

=> Inhibition de l'agrégation plaquettaire par séquestration cytosolique du calcium nécessaire à l'action de l'ADP (Ca-Calmoduline-réticulum sarcoplasmique)

- Peu d'efficacité anti thrombotique in vivo prise isolément
- Intérêt potentiel en association avec les anticoagulants AVK chez les patients porteurs de prothèses valvulaires

C) Inhibiteurs du thromboxane A2 et de la synthèse de thromboxane (Thromboxane synthase)

Pas de produits commercialisés

D) Inhibiteur des récepteurs à l'ADP :

Ticlopidine (Ticlid), Clopidogrel (Plavix), Prasugrel (Efien), Ticagrelor (Brilique) Cangrelor (Kangrexal) ++

+

Ils vont inhiber le récepteur P2Y12 qui sont les récepteurs de l'ADP. Ils vont bloquer l'amplification de la réponse plaquettaire au moment du recrutement plaquettaire. Médicament particulièrement efficace.

=> inhibiteurs de la voie de l'ADP (blocage des récepteurs P2Y12) +++

Inhibition de l'extériorisation des récepteurs fonctionnels aux fibrinogènes (GPIIb/IIIa)

+ Ticlopidine, clopidogrel : Inhibition irréversible des récepteurs P2Y12

Bonne biodisponibilité par voie orale

Nécessité d'une transformation en métabolite actif

(Voie des CYP2C19)

Demi-vie d'élimination longue

+ Prasugrel (Efient), ticagrelor (Brilique)

Directement actifs pas besoin de les métaboliser

Inhibition réversible des récepteurs P2Y12 avec le ticagrelor

+ Cangrelor : Administration intraveineuse pour effet immédiat chez les patients n'ayant pas reçu de traitement inhibiteur P2Y12

Effets indésirables des anti-agrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs P2Y12 :

- Risque hémorragique
 - Rare neutropénie ou thrombocytopenie
 - Troubles digestifs
 - élévation des transaminases (contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère)
- En règle général ce sont des médicaments qui sont bien tolérés (les problèmes de ces médicaments c'est leur efficacité)

Ticlopidine : Toxicité hématologique : risque d'agranulocytose +++

On ne l'utilise plus qu'exceptionnellement car il a donné des accidents d'agranulocytose mortel, de thrombopénie et neutropénie. On l'utilise quand on ne peut pas faire autrement on peut éventuellement l'oublier, et il a été remplacé par le clopidogrel qui ne donne plus ces accidents gravissimes.

Anti agrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs P2Y12 : Indications thérapeutiques

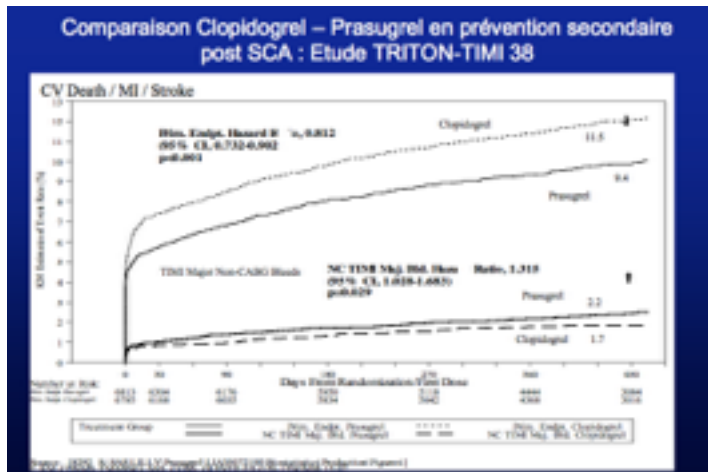
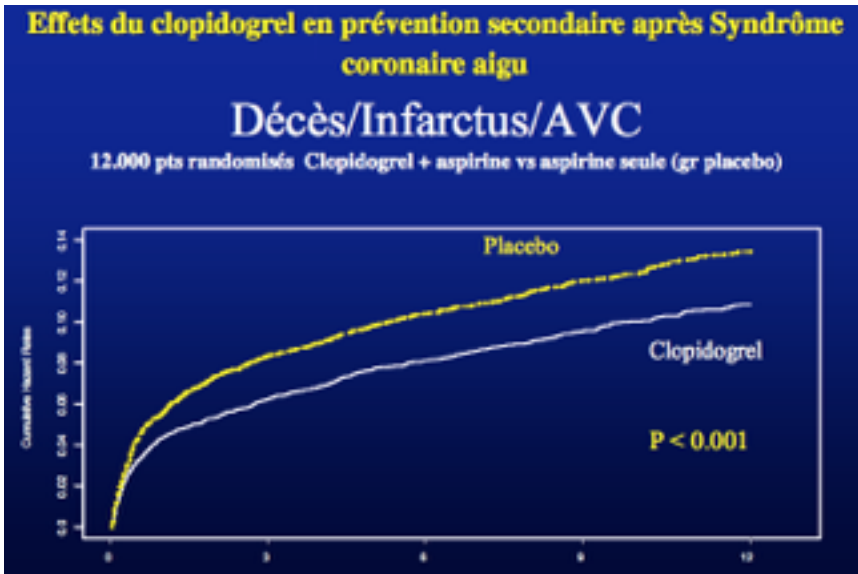
- Prévention des thromboses de circuit extra-corporels de dialyse pour la Ticlopidine.
- Syndromes coronaires aigus (juste avant l'infarctus ou l'infarctus) : Prévention des phénomènes thrombotiques lors des manoeuvres d'angioplastie coronaire et mise en place de stents => situation extrêmement thrombogène.

- Prévention secondaire post complication de l'athérosclérose
 - Infarctus du myocarde et syndromes coronaires aigus
 - AVC
 - Artériopathie des membres inférieurs

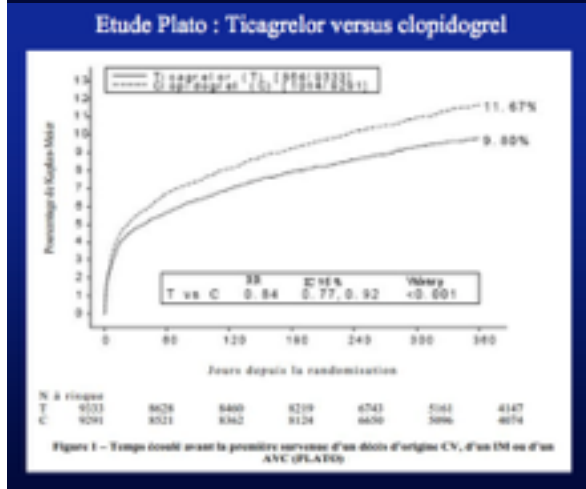
Il y a eu beaucoup d'étude pour comparer ces différents médicaments notamment en prévention secondaire après syndrome coronaire aigu.

Quand un patient fait un syndrome coronaire aigu, on lui donne de l'aspirine, et puis on ajoute ce type d'antiagrégant pour avoir une action complémentaire à l'aspirine pour bloquer une 2ème voie d'adhésion plaquettaire. L'aspirine bloque la COX et l'antiagrégant bloque une deuxième voie.

On fait une étude de ce type-là : 12 000 patients suivis pendant plusieurs années. On compare placebo versus Clopidogrel. On regarde la mortalité cardiovasculaire après l'infarctus. On voit que par rapport à l'aspirine seul on a moins de récurrence thrombo-embolique.



Il y a eu aussi Clopidogrel versus prasugrel : on voit que pour des patients qu'on traite en prévention secondaire post syndrome coronaire aigu : on a moins de récurrence avec le prasugrel. Exactement l'inverse avec les complications hémorragiques qui est la caractéristique de ces médicaments : plus vous êtes anti-thrombotique plus vous êtes hémorragiques.



Ticagrelor aussi comparé au Clopidogrel : le ticagrelor fait mieux que le clopidogrel.

Globalement entre le Clopidogrel, le Prasugrel et le Ticagrelor : **le clopidogrel est moins efficace que les 2 autres dans la prévention secondaire d'un infarctus.**

Ces médicaments extrêmement utilisés font l'objet de nombreuses recherches sur l'adaptation des doses en fonction des interactions avec les cytochromes. Beaucoup de débat sur la durée du traitement.

Aujourd'hui c'est un an de traitement après un infarctus combiné à de l'aspirine et entre les 3 on préfère le prasugrel et ticagrelor au clopidogrel (ce qui n'empêche pas qu'il soit toujours utilisé).

E) **Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa : abciximab (Reopro)**

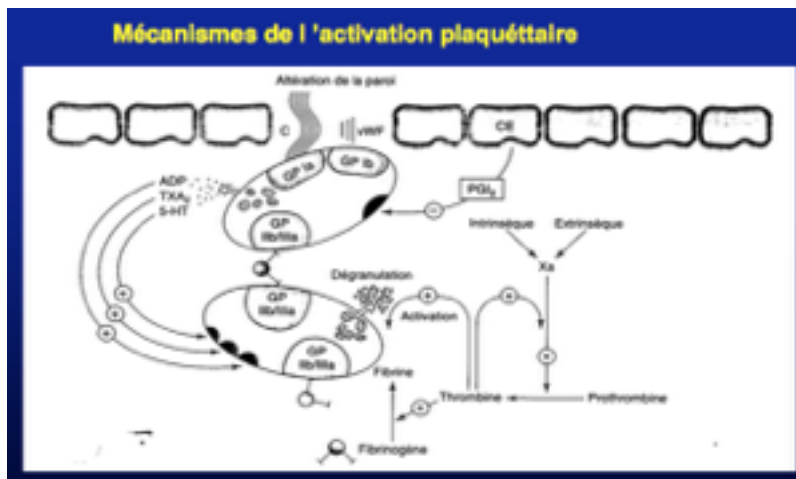
Efficacité ++ risque hémorragique

Antiagrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa
 Abciximab (Reopro), Tirofiban (Agrastat), Eptifibatid (Integrelin)

Indications dans le traitement de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde ou d'un syndrome coronaire aigu

Effets indésirables :

- Risque hémorragique : car employé en association avec Héparine, HBPM, aspirine et inhibiteurs P2Y12 .
 Risque d'hémorragie intra-cérébrale
- Risque de complications thrombotiques si dose insuffisante (abciximab)



Dernière étape de l'agrégation plaquettaire qui sont les récepteurs GPIIb/IIIa. Ils sont responsables de la fixation du fibrinogène sur ces plaquettes qui vont avec la transformation du fibrinogène en fibrine comprimer la formation du caillot fibrino-plaquettaire. Donc ce fibrinogène va permettre fixation entre elles des plaquettes, c'est la consolidation des caillots. Si on bloque la fixation du fibrinogène sur les plaquettes on va bloquer l'étape finale de la coagulation.

V - Statines

(il n'a pas fait cette partie à l'oral mais elle peut quand même tomber aux partiels)

Inhibiteurs de l'HMG-Co A reductase.

Traitement majeur de l'hyperlipidémie.

Médicaments les plus utilisés pour faire baisser le cholestérol qui est un facteur de risque de l'athérosclérose
 Plusieurs ont un mécanisme d'action d'inhibition de l'HMGCoA hépatique.

Utilisés au long cours.

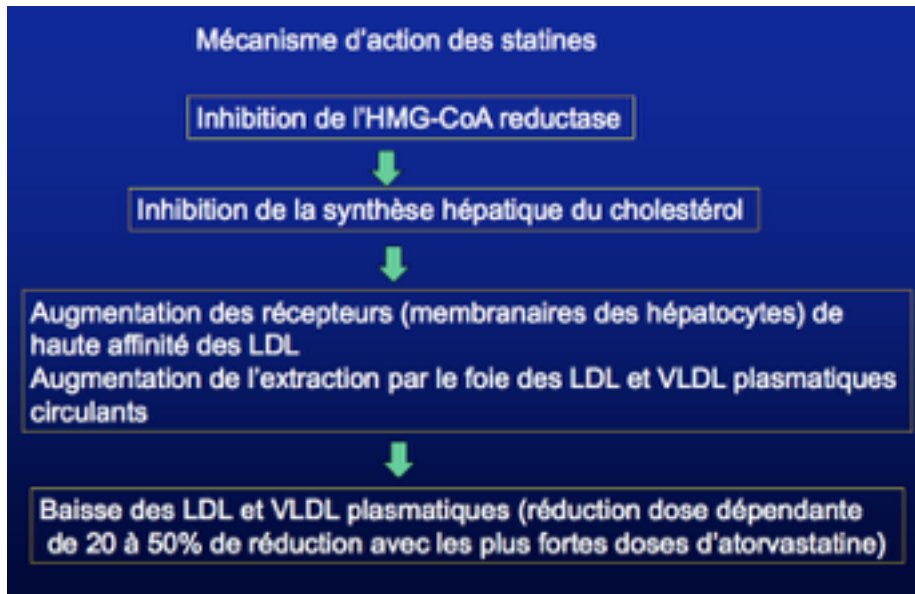
En fonction du risque cardio-vasculaire du patient les indications sont un peu différentes.

Ces médicaments ont permis de réduire les complications cardiovasculaires.

● Classes pharmacologiques des hypolipémiants

- Statines : inhibiteurs de l'HMGCoA reductase réduit le LDL Cs principalement
- Ezetimibe : Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (à prescrire en association avec une statine : Inegy = Simvastatine + ezetimibe)
- Acide nicotinique (retiré du marché)
- Acide nicotinique + laropiprant (retrait d'AMM) (trédaptive)
- Chélateurs des acides biliaires : chelestyramine (Questran)
- Inhibiteurs CETP (en développement, retrait AMM de torcetrapid) : Augmentant le HDL cholestérol
- Fibrates : agonistes PPARs alpha (réduisant surtout le niveau des TG plasmatiques)
- Pravafénix : pravastatine + Fenofibrate
- Nouveaux inhibiteurs de PCSK9 non encore commercialisés en France (ASMR 5)

● Statines



-Pravastatine (Elisor),
Atorvastatine (Tahor),
rosuvastatine (Crestor),
simvastatine (Zocor),
Fluvastatine (lescol) + génériques
-Même mécanisme d'action, effet dose dépendant de réduction des LDL plasmatiques
-Métabolisme par le CYP3A4 pour Atorvastatine et simvastatine
-Toxicité commune hépatique et musculaire
•Surveillance sur ALAT et CPK (dosage avant et pendant traitement)
•Myalgies, rhabdomyolyse (très rare)
•Potentialisation de la toxicité musculaire si association à des médicaments inhibant le métabolisme des statines

● Effets indésirables des statines

2 types (+++)

- Toxicité hépatique :

- **Augmentation des transaminases (jusqu'à 3 fois la normale habituellement)** sans autre manifestation de toxicité hépatique
- Dans environ 2% des cas, des élévations plus importantes de transaminases peuvent être observées, imposant l'arrêt du traitement

- Toxicité musculaire

- **Myalgies avec augmentation des CPK sériques (observée chez environ 10% des patients traités par statines)**
- Survenue de très **rare cas de rhabdomyolyse** avec insuffisance rénale aiguë favorisée par les associations médicamenteuses inhibant le catabolisme des statines : Itraconazole, macrolides, ciclosporine, fibrates

● Effet des statines sur le risque CV

- La réduction du risque CV par les statines est dosée dépendante et parallèle à la baisse du cholestérol
- Une réduction 1,0 mmol/L du LDL cholestérol est associée à une réduction de 20-25% de la mortalité CV et des infarctus myocardiques non fatals
- Les études les plus récentes ont montré que l'abaissement en dessous de 1,8 mmol/L (70 mg/dL) des LDL est associé au plus faible risque de récurrence d'évènement cardiovasculaire en prévention secondaire d'un évènement CV
- En conséquence, pour les sujets à très haut risque CV, la cible du niveau de LDL plasmatique devrait se situer à 1,8 mmol/L (70 mg/dL) ou à une réduction d'au moins 50 % du taux de LDL plasmatique avant traitement

● Recommandations concernant les hyperlipidémies

- Les cibles à atteindre sont un taux < 5 mmol/L (moins que 190 mg/dL) pour le cholestérol total et un taux <3 mmol/L (moins de 115 mg/dL) pour le LDL - cholestérol pour les sujets à faible risque ou risque modéré (SCORE entre 1 et 5%)
- Chez les patients à haut risque CV (SCORE entre 5 et 10%) la cible à atteindre est un cholestérol total <4,5 mmol/L et un taux de LDL cholestérol < 2,5 mmol/L (moins de 100 mg/dL)
- Chez les patients à très haut risque, la cible à atteindre est un LDL cholestérol < 1,8 mmol/L (moins de 70 mg/dL) ou une réduction d'au moins 50% des LDL quand la cible ne peut pas être atteinte