

UE13 Cours n°18 - Médicaments antithrombotiques : Anti coagulants, anti agrégants plaquettaires et Statines

3 catégories de médicaments antithrombotiques : anticoagulants, anti-plaquettaires et thrombolytiques

I - Les médicaments anti-coagulants

- inhibent la coagulation => **traitement des thromboses** (veineuses ou artérielles)
 - 2 catégories : → **par voie parentérale** (intraveineuse et sous-cutanée) : situations aiguës (phlébite, EP...) => Héparine, HBPM, fondaparinux ; Anti thrombine : Bivalirudine
 - **par voie orale** : traitements chroniques (prévention des récurrences de thromboses)
- => AVK ; Inhibiteurs directs des facteurs II et X par voie orale (« NACO »)

A) Voie parentérale

Les héparines et héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

- héparines : renforcent l'action de l'antithrombine III au niveau des facteurs II (thrombine) et X.
- HBPM : agissent préférentiellement sur le facteur X.

→ L'héparine

- médicament d'origine biologique (muqueuse intestinale de porc)
- administration par voie intraveineuse (chaînes plus courtes : possibilité par voie sous cutanée).
- activité anti II et anti X est immédiate => action anticoagulante immédiate après injection
- **demi vie courte** et cinétique non linéaire (augmente avec la dose).

→ L'héparine sodique

- administration 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/.
- médicament à marge thérapeutique étroite : le risque hémorragique augmente avec la dose.
- variabilité interindividuelle => adaptation de la dose à l'effet anticoagulant in vivo. Pour cela on va utiliser des tests de coagulation in vitro : → **Temps de céphaline activé (TCA)**
 - éventuellement **Test d'activité anti Xa**

→ L'héparine calcique (Calciparine)

- administration par voie sous cutanée (nécessite 2 à 3 injections/j) : 500 UI/Kg/24h
- n'est pas contre indiquée chez l'insuffisant rénal
- indications : traitement curatif des thromboses veineuses et artérielles.
- surveillance biologique : mêmes tests de coagulation que pour l'héparine

→ Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

- activité anti X > activité anti II => activité anticoagulante plus prédictive et mieux corrélée au poids du patient.
- demi vie est plus longue et élimination rénale prédominante : contre-indication chez l'insuffisant rénal sévère notamment lorsque la clairance de la créatine < 30 ml/min.
- HBPM disponibles 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
- **en principe on peut se passer de surveillance biologique** (≠ héparines sodiques et calciques)
- => dose moyenne pour tout le monde et on n'a pas besoin de surveiller (sauf quelques exceptions)

→ Héparine et HBPM : Complications

- **Risques hémorragiques** : prise en charge en fonction de la gravité et de la localisation.
- => **arrêt du traitement** (si hémorragie grave mais risque de thrombose)
- => **neutralisation de l'héparine par le sulfate de protamine**
- => si le pronostic vital est mis en jeu : **transfusion**
 - **Thrombopénies immuno-allergiques (TIH)** : chute de plaquette due à un conflit immunologique.

→ Héparine et HBPM : contre indication de ces produits

- En règle générale, 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, péridurale ou rachis-anesthésie (arrêter l'héparine avant).

- Usage déconseillé si : AVC, HTA non contrôlée, endocardite infectieuse

→ **Association médicamenteuse et interaction**

- risque hémorragique augmenté si association aux anti-plaquettaires (Aspirine) et aux AINS (altération muqueuse gastro intestinale + hémorragies digestives)
- anticoagulants oraux (AC oraux) déconseillés mais parfois relai entre l'héparine et les AC oraux.
- risque d'hyperkaliémie en association avec les médicaments hyperkaliémisants

→ **Héparine et HBPM : Situations particulières**

- **Oncologie** : certains cancers sont à risque de complication thrombotique
 - **Grossesse** : héparine (très grosse molécule) ne passe pas la barrière placentaire => seul anticoagulant utilisable chez la femme enceinte sans problème.
- HBPM (PM = 4500) ne passe pas la barrière placentaire « en principe » => il faut être prudent.
(+gestion péri procédurales et insuffisance rénale sévère / Sujets âgés)

B) Anti-coagulants oraux : AVK et NACO (antagonistes directs des facteurs Xa ou IIa)

1-Anticoagulants : AVK

- analogues structuraux de la vitamine K (nécessaire à la synthèse des facteurs II, VII, IX et X).
- 2 classes : → les **Coumariniques** :
Acenocoumarol (Sintron)

Warfarine +++ (coumadine) comprimés dosés à 5mg ou 2mg bisécables : durée d'action longue et 1/2 vie plasmatique longue => pas de fluctuation pharmacocinétique

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

- grande variabilité intra individuelle => catégorie pharmacologique à risque.

→ **AVK : mécanisme d'action**

- inhibition du cycle d'oxydoréduction de la vitamine K par inhibition des vitamines K réductases, indispensables à l'activation des **facteurs de coagulation II, VII, IX et X** et des **protéines C et S**.
- **l'action n'est pas immédiate, délai d'action** (de 36 à 72h le temps de la dégradation des autres facteurs)
- **persistance de l'effet à l'arrêt du traitement anticoagulant** (4 jours environ)
- **risque de thrombose en début de traitement.**

→ **AVK : pharmacocinétique**

- bonne résorption digestive : administration par voie orale / métabolisme hépatique (cytochrome P450 2C9)
 - nombreuses **interactions médicamenteuses par inhibition ou induction enzymatique +++**
 - **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**

- grande variabilité d'effet d'origine pharmacodynamiques et pharmacocinétique (métabolisme)
- grandes variabilités **inter-individuelles +++** et **intra-individuelle** en fonction du temps +++

→ **AVK : Pharmacodynamie évaluation de l'efficacité de l'anti-coagulation**

- surveillance : → 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** +++ = normalisation du temps de Quick en fonction de la sensibilité des thromboplastines utilisées lors du test in vitro :

INR = 1 = Pas d'anti-coagulation

INR < 2 = pas d'anti coagulation efficace

INR entre 2 et 3 = anti coagulation moyenne

INR entre 3 et 5 = anti-coagulation forte

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

→ **AVK : indications thérapeutiques**

- prévention des thromboses veineuses et artérielles
- => **cardiopathies emboligènes** : prévention des complications thrombo-emboliques de la **fibrillation auriculaire**
- => prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués en relai de l'héparine

=> traitement des thromboses veineuses profondes et de l'EP + prévention récidives en relai de l'héparine.

→ **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))

→ **Rythme des contrôles biologiques**

→ **Démarrage du traitement** : classiquement sous héparinothérapie

Devenu non recommandé dans le cadre de la fibrillation auriculaire car à risque de complications hémorragiques lors de la transition. Maintenant, on commence par un traitement AVK en y allant progressivement.

→ **Mise en garde et précautions d'emploi**

- AVK très iatrogène (variations inter et intra individuelles)
- traitement déconseillé si : risque hémorragique, insuffisance rénale sévère, associations médicamenteuses contre-indiquées (+nombreuses interactions à prendre en compte).
- chez le sujet âgé : risque hémorragique plus important

→ **AVK : Complications**

=> **complication hémorragique** : risque augmente avec l'intensité de l'anti-coagulation

=> **complications non hémorragiques** : risque de réactions immuno-allergiques avec les dérivés de l'indane-dione

→ **AVK : contre indications** : Impossibilité de surveillance du traitement ; Risque hémorragique ;Grossesse (1er et 3e trimestre) car tératogène

2- Nouveaux anti-coagulants oraux (NACO)

- antagonistes directs des facteurs Xa ou IIa. Ils ont une AMM centralisée européenne.

- il en existe 4 (dont 3 sur le marché) : Ximégatran (AMM refusée pour toxicité hépatique) ; **Dabigatran** (Pradaxa*) Anti IIa ; **Rivaroxaban** (Xarelto*) Anti Xa ;**Apixaban** (Eliquis*) Anti X

- pas de surveillance biologique nécessaire

- utilisation non recommandée au cours de la grossesse.

→ **NACO indications thérapeutiques communes**

=> prévention des complications thrombotiques veineuses post chirurgie orthopédique (genou, hanche).

=> prévention et traitement des thromboses veineuses périphériques et des EP

=> prévention des complications thrombotiques de la fibrillation auriculaire non valvulaire

→ **Nouveaux anti-coagulants 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 l'insuffisant rénal sévère (si clairance de la créatinine < 30 ml/min).

→ **NACO antidote et surveillance**

- antidote disponible uniquement pour le Dabigatran : Idarucimumab (Praxbind)

- tests de surveillance biologique disponibles actuellement uniquement dans les centres spécialisés

III - Thrombolytiques (partie évoquée très rapidement en cours donc pas détaillée dans la fiche)

IV- Anti-agrégants plaquettaires

- inhibition de l'activation des plaquettes

A) Anti-agrégants plaquettaires inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire

- aspirine et AINS : bloquent la cyclo-oxygénase plaquettaire qui est à l'origine de la synthèse de thromboxane A2 => inhibition de l'amplification/du recrutement des plaquettes.

=> AINS (Flurbiprofène (Cebutid)) : Inhibition réversible

→ **Aspirine (acide acétyl-salicylique)**

- anti agrégation plaquettaire irréversible par acétylation de la cyclo-oxygénase plaquettaire (de type COX1)

- faible passage systémique de l'aspirine (métabolisme hépatique +++)

- inhibition de la coagulation plaquettaire pendant 7j (durée de vie des plaquettes)

- blocage incomplet des voies de l'agrégation plaquettaire
- **Inhibition complète de la synthèse de TX₂ en traitement chronique par 30 mg/J**

→ **Aspirine : Indications thérapeutiques anti-agrégantes plaquettaires**

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

→ **Aspirine : Effets indésirables aux doses anti-agrégantes**

- principalement intolérance gastrique (suppression de l'action cytoprotectrice des prostaglandines)
- Irritation directe du comprimé d'aspirine au contact de la muqueuse (aspirine en comprimé impérativement dissoute dans un verre d'eau) → gastralgies et surtout gastrite érosive → saignement gastrique (hématomes, 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
- inhibition des effets bénéfiques des IEC (=inhibiteur de l'enzyme de conversion)
- avec les autres AINS = contre-indiquée (Pour des raisons gastriques)
- peut augmenter les effets de certain médicament (tolbutamide, AINS, chlorpropamide, le methotrexate...)

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

D) Inhibiteur des récepteur à l'ADP :

- Ticlopidine (Ticlid), Clopidogrel (Plavix), Prasugrel (Efien), Ticagrelor (Brilique) Cangrelor (Kangrexal) +++
- => inhibiteurs de la voie de l'ADP (blocage des récepteurs P₂Y₁₂) +++
- effets indésirables des anti-agrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs P₂Y₁₂ : risque hémorragique, rares neutropénies ou thrombocytopenies, troubles digestifs, élévation des transaminases.
- Ticlopidine : Toxicité hématologique => risque d'agranulocytose +++

- Anti agrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs P₂Y₁₂ : Indications thérapeutiques

- => Prévention des thromboses de circuits extra-corporels de dialyse pour la Ticlopidine.
- => Syndromes coronaires aigus : prévention des phénomènes thrombotiques lors des manœuvres d'angioplastie coronaire et mise en place de stents => situations extrêmement thrombogènes.
- => Prévention secondaire post complication de l'athérosclérose
- => Infarctus du myocarde et syndromes coronaires aigus
- => AVC
- => Artériopathie des membres inférieurs

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

- Anti-agrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa
- Abciximab (Reopro), Tirofiban (Agrastat), Eptifibatid (Integrelin)
- Indications dans le traitement de la phase aigue d'un infarctus du myocarde ou d'un syndrome coronaire aigu
- effets indésirables : risque hémorragique et risque de complications thrombotiques si dose insuffisante (abciximab)

V- Statines (partie non traitée en cours, je ne mets que les infos en gras dans la ronéo, tout le reste est dans la ronéo)

- Inhibiteurs de l'HMG-Co A reductase.
- **Traitement majeur de l'hyperlipidémie.**

→ **Effets indésirables des statines**

- 2 types (+++)
- => **Toxicité hépatique : augmentation des transaminases**
- => **Toxicité musculaire : myalgies avec augmentation des CPK sériques**
(+ survenue de très rares cas de rhabdomyolyse)