

# Médicaments Antithrombotiques

Pr Philippe Lechat  
Pharmacologie, Hôpital St Louis  
Université Paris-Diderot

[Philippe.lechat@aphp.fr](mailto:Philippe.lechat@aphp.fr)

# Médicaments anti-thrombotiques

- Anti- coagulants :
  - Héparine, HBPM, fondaparinux
  - Anti-thrombine direct (Bilavirudine)
  - Anti-vitamines K
  - Inhibiteurs directs des facteurs II et X par voie orale
- Anti- plaquettaires :-
  - Aspirine
  - Ticlopidine, Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor,
  - Persantine
  - Anti GPIIb/IIIa
  - Inhibiteurs de l'adhésion plaquettaire
  - Anti-thromboxane A<sub>2</sub> (antagonistes et inhibiteurs de synthèse)
- Thrombolytiques :
  - Streptokinase
  - Urokinase
  - Activateur du plasminogène (rtPa)

# Anti-coagulants

- Voie parentérale :
  - Héparine, HBPM, fondaparinux
  - Anti-thrombine : Bivalirudine
- Voie Orale :
  - Anti-vitamines K
  - Inhibiteurs directs des facteurs II et X par voie orale (nouveaux anticoagulants oraux, les « NACO »)



# Héparine

- Chaines poly-sacharridiques, non absorbées par voie digestive
- Activité anti II et anti X immédiate
- Demi-vie courte (quelques heures), cinétique non linéaire
- Elimination par dégradation enzymatique plasmatique et tissulaire
- Héparine sodique : Administration intraveineuse (perfusion continue ou bolus / 2 heures), Débit initial de 20 UI/Kg/h après dose de charge de 50UI/Kg/
- Héparine calcique : Administration sous-cutanée (2 à 3 administrations / j), non contre indiquée chez l'insuffisant rénal
- Indications : Traitement curatif des thromboses veineuses et artérielles

## Héparine sodique : Adaptation posologique

### - Test de coagulation in vitro

➔ temps de céphaline-activé

prolongation 1,5 à 3 fois par rapport au témoin selon le RCP

➔ Test d'activité anti Xa : 0,2 à 0,6 UI /ml

Contrôle de coagulation quotidien, le premier test devant être effectué 6 heures après le début du traitement

Le test d'activité anti Xa sera préféré en cas d'anomalies pre-existantes du TCA, chez les patients en réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué

# Héparine calcique (Calciparine)

## Posologie et modalités d'administration

- Administration par voie sous-cutanée
- 500 UI/kg/24h à répartir en deux ou trois administrations par jour
- Surveillance biologique par les mêmes test de coagulation qu'avec l'héparine : Le premier prélèvement doit être effectué entre deux administrations soit 4 ou 6 heures après injections selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée)

# Héparines de bas poids moléculaire

- 1/3 de la taille de l'héparine (dépolymérisation)
- Activité anti X > activité anti II
- Efficacité anti-coagulante plus prédictible et mieux corrélée au poids du patient
- ½ vie plus longue, élimination rénale prédominante (contre-indication chez l'insuffisant rénal sévère : Cl Créatinine < 30ml/min)
- Administration par voie sous-cutanée (1 à 2 administrations / j)
  
- Indications : Traitements curatifs et préventifs des thromboses veineuses et artérielles
- HBPM disponibles : Enoxaparine (lovenox), tinzaparine (Innohep), Nadroparine (Fraxiparine, Fraxodi), daltéparine (Fragmine)



## HBPM : Surveillance biologique (RCP rubrique 4.4)

- Pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante systématique avec les HBPM
- Utilité de la mesure de l'activité antiXa dans les situations suivantes
  - Pour les indications de traitement curatif :
    - Insuffisance rénale légère à modérée (CL Créatinine < 60 ml/min)
    - Poids extrêmes (maigre ou obésité)
    - Complication hémorragique inexplicée
- Mesure de l'activité antiXa 4 heures après administration si 2 injections /j  
Valeur moyenne attendue =  $1.20 \pm 0.17$  UI/ml

# Héparine et HBPM : Complications

- Hémorragiques : Prise en charge en fonction de la gravité et de la localisation : arrêt de l'héparine ou HBPM, neutralisation par le sulfate de protamine pour l'héparine, transfusions
- Trombopénie immuno-allergique (TIH) : A suspecter si :
  - Taux de plaquettes  $< 15000 / \text{mm}^3$
  - Chute des plaquettes de plus de 30% par rapport au niveau avant traitement
  - Apparition le plus souvent entre le 5<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour de traitement, mais plus tôt si antécédents de TIH, rarement plus tard

*Surveillance systématique du taux des plaquettes au cours des traitements par héparine (toutes les 48h)*
- Conduite à tenir :
  - Prélèvement sanguin pour tests d'activité plaquettaire in vitro et tests immunologiques
  - Arrêt immédiat de l'héparine
  - Remplacement par le danaparoïde (Orgaran)
  - Relai par anti vitamine K ou NACO dès que possible

## Autres effets indésirables avec l'héparine et les HBPM (plus rares)

- Nécroses cutanées aux points de ponction
- Ostéoporose lors des traitements au long cours
- élévation transitoire des transaminases
- Rares cas d'hyperkaliémie, hyperéosinophilie, alopécie, priapisme

# Héparines et HBPM : Contre-indications

- 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
- Hémorragie intracérébrale
- Anesthésie peridurale ou rachi-anesthésie
  
- Usage déconseillé si : Accident vasculaire cérébral, HTA non contrôlée, endocardite infectieuse (en dehors de celles sur prothèses valvulaires mécaniques)

# Héparines et HBPM : Associations médicamenteuses et interactions

- Risque hémorragique augmenté avec association aux médicaments anti-plaquettaires notamment avec l'Aspirine (acide acetyl salicylique) et les Anti-inflammatoires non-stéroïdiens qui en plus altèrent la muqueuse gastro-intestinale
- Potentialisation de l'effet des anti-coagulants oraux lors du relai de l'héparine/HBPM par les AC oraux
- Risque d'hyperkaliémie en association avec les médicaments hyperkaliémifiants

## Héparines et HBPM : situations particulières

- Gestions peri-procédurales (chirurgicales, obstétricales) : HBPM en préventif en chirurgie orthopédique : administration 2 h avant l'intervention
- Arrêt du traitement par héparine ou HBPM au moins 12h avant anesthésie péridurale ou rachianesthésie
- Grossesse
- Oncologie
- Insuffisance rénale sévère / Sujets âgés

# Héparine, HBPM et Grossesse

- Héparine : Ne passe pas la barrière placentaire (grosse molécule)

- HBPM : PM = 4500

ne passent pas non plus la barrière placentaire.... en principe

Peu de données humaines disponibles

- Risque hémorragique de la délivrance

# HBPM et grossesse

- Pas d'effet tératogène expérimental
- Absence de données suffisantes pour permettre l'utilisation des HBPM au cours du premier trimestre de la grossesse
- Utilisation possible en préventif au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, mais efficacité ?  
Deux cas de thrombose valvulaire rapportés en cas de traitement par enoxaparine chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques
- Pas de schéma posologique établi en curatif



# Bivalirudine (ANGIOX)

- Anti thrombine (anti IIa) direct
- Administration par voie intra-veineuse
- Indication chez les patients devant bénéficier d'une angioplastie au cours des syndrômes coronaires aigus ou infarctus du myocarde (avec ou sans sus-décalage de ST)
- Utilisable chez les patients avec antécédants de thrombopénie induite par l'héparine

# Pentasacharide (Arixtra\*)

- 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 = 17h sujets sains jeunes, 21h chez les sujets âgés
- Elimination par voie rénale prédominante : 64 à 77% du produit éliminé par le rein sous forme inchangée

# Danaparoiide (Orgaran)

- Glycoaminoglycane sulfaté de bas poids moléculaire présentant une activité anti-coagulante plus faible qu l'héparine, mais utilisable chez les patients ayant présenté une Thrombopénie Immuno-Allergique à l'Héparine (TIH)
- Elle est administrée par voie sous-cutanée
- Son élimination est principalement rénale

# **Anti-coagulants oraux**

**Anti-vitamines K**

**Nouveaux anticoagulants oraux  
(antagonistes directs des facteurs Xa ou IIa)**

# Anticoagulants: Anti-vitamines K

= Analogues structuraux de la vitamine K (nécessaire à la synthèse de certains facteurs de coagulation : II, VII, IX et X)

2 classes :

+ coumariniques :

Acenocoumarol (Sintron)

*comprimés dosés à 4 mg quadri-sécables*

*comprimés à 1 mg (minisintrom)*

warfarine (Coumadine)

*comprimés dosés à 5 mg ou 2 mg bi-sécables*

+ indane - dione : Fluindione (Préviscan)

*comprimés dosés à 20 mg quadri-sécables*

# Anti-vitamines K : Mécanisme d'action

- Inhibition des vitamines K reductases qui réduisent la vitamine K après son oxydation lors de la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des **facteurs de coagulation II VII IX et X** (carboxylation indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs de coagulation) ainsi que des précurseurs de deux inhibiteurs de la coagulation, **les protéines C et S**
- => synthèse de précurseurs inactifs
- => délai d'action de 36 à 72 heures des anti-vitamine K en relation avec le temps de disparition des facteurs de coagulation
- 6h = demi-vie des facteur VII et de la protéine C  
2 à 3 jours = demi-vie des facteurs X et II
- 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 agé)

# Anti-vitamines K : Pharmacocinétique

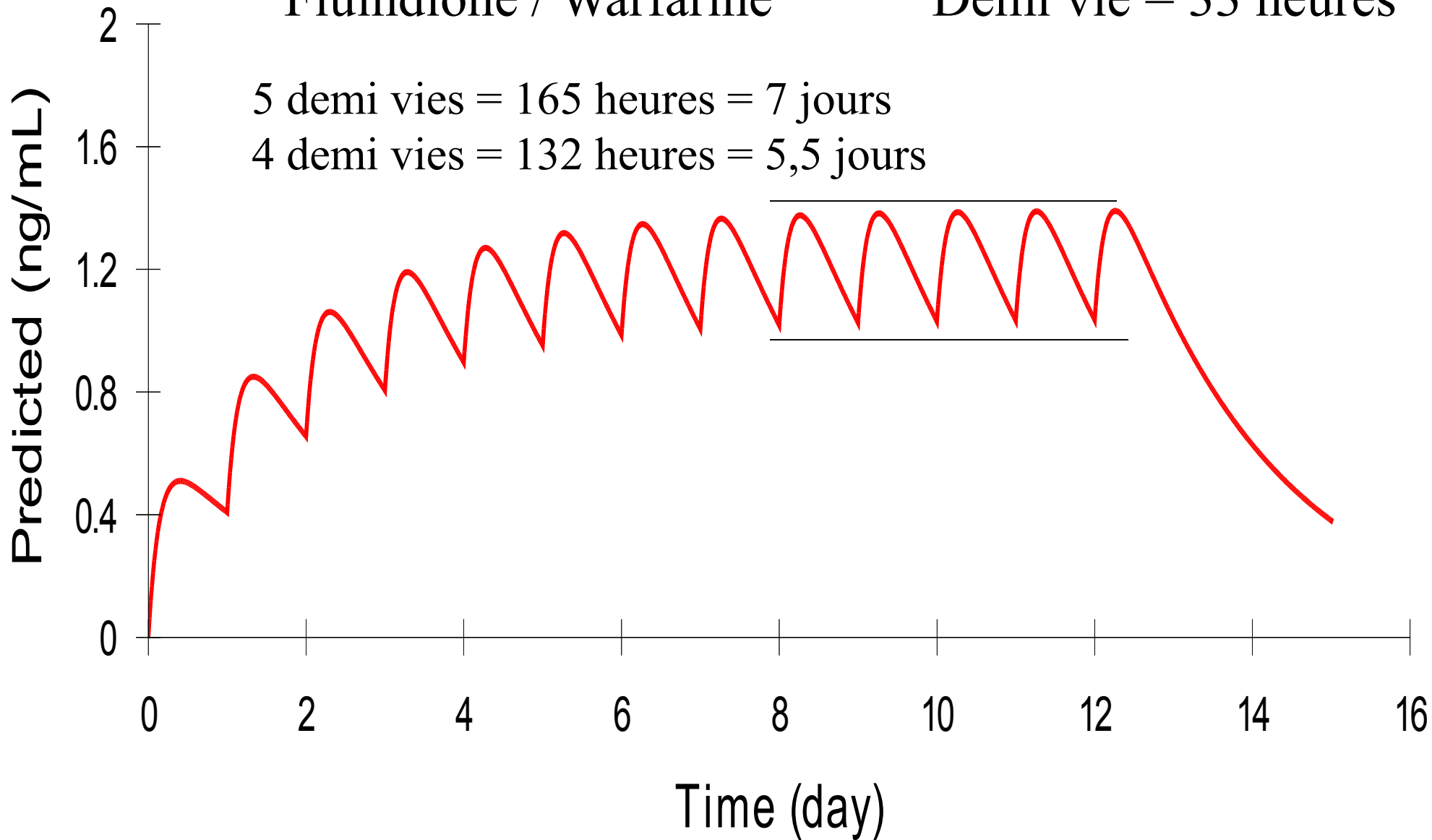
- **Bonne résorption digestive : Administration par voie orale**
- **Fixation importante aux protéines plasmatiques (> 95 %)**
- **Métabolisme hépatique (dont cyt P 450 2C9)**
- **Interactions médicamenteuses par inhibition ou induction enzymatique+++**
- **Demi - vie d'élimination :**
  - + courte : acénocoumarol (Sintrom) = 8 -10 h
  - + longue : fluindione (Préviscan) = 30 h
  - warfarine (Coumadine) = 35 - 45 h

# Fluindione / Warfarine

Demi vie = 33 heures

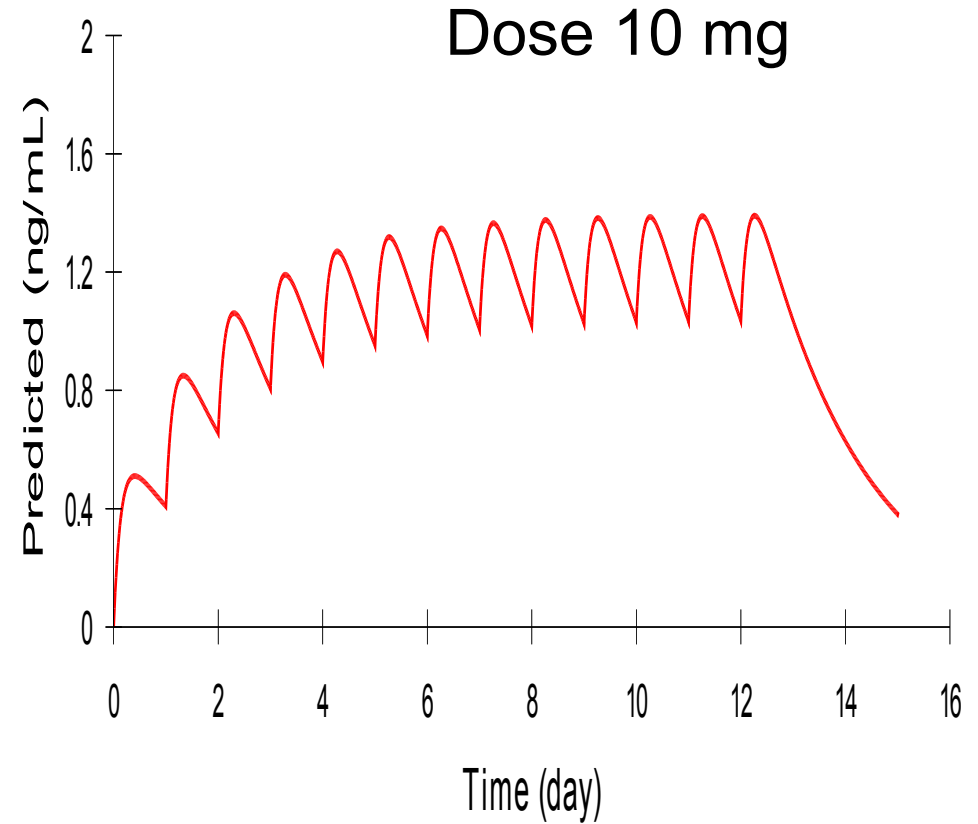
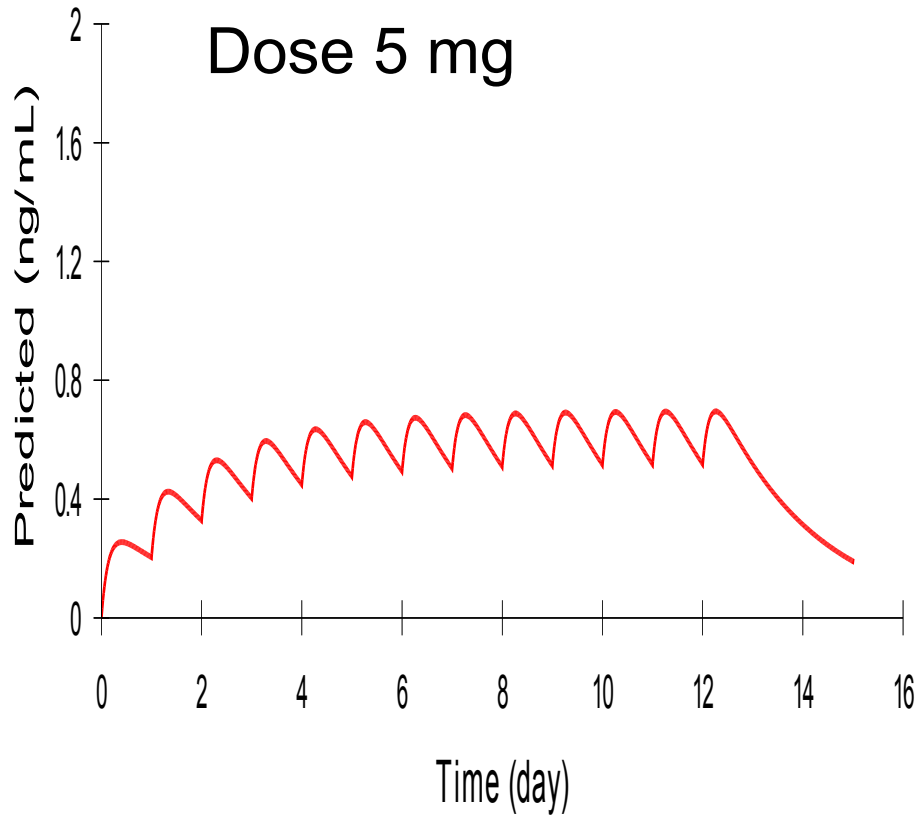
5 demi vies = 165 heures = 7 jours

4 demi vies = 132 heures = 5,5 jours





# Influence de la dose sur le niveau des concentrations à l'équilibre (Cmax et Cmin)



## Anti-vitamines K : Impact de la Pharmacocinétique sur la pharmacodynamie

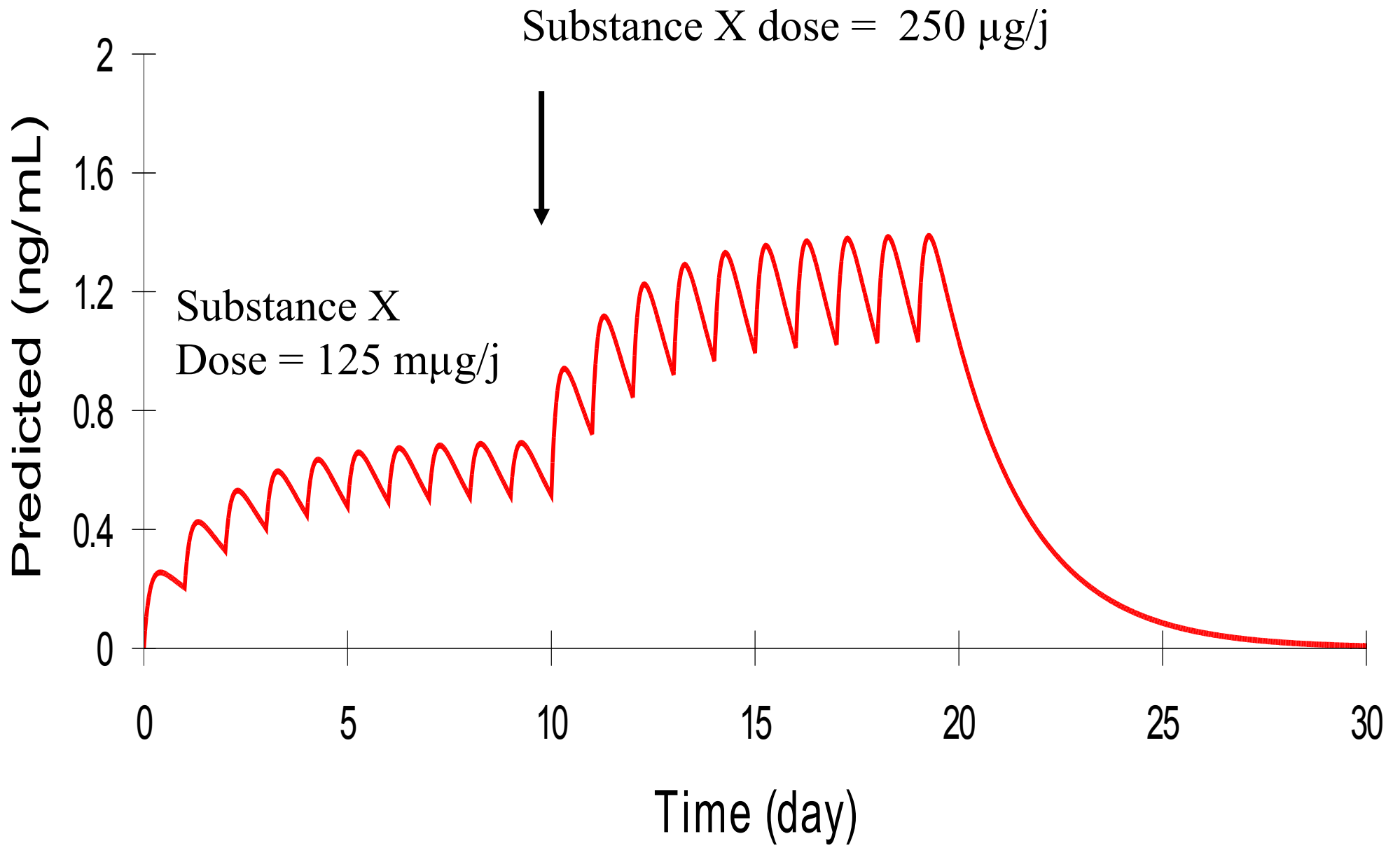
- Délai d'obtention du plateau d'équilibre après modification de posologie = 4 à 5 fois la  $1/2$  vie

➡ moindres fluctuations d'effet si  $1/2$  vie longue

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

+ variabilité inter-individuelle +++

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



# Anti-vitamines K : Pharmacodynamie

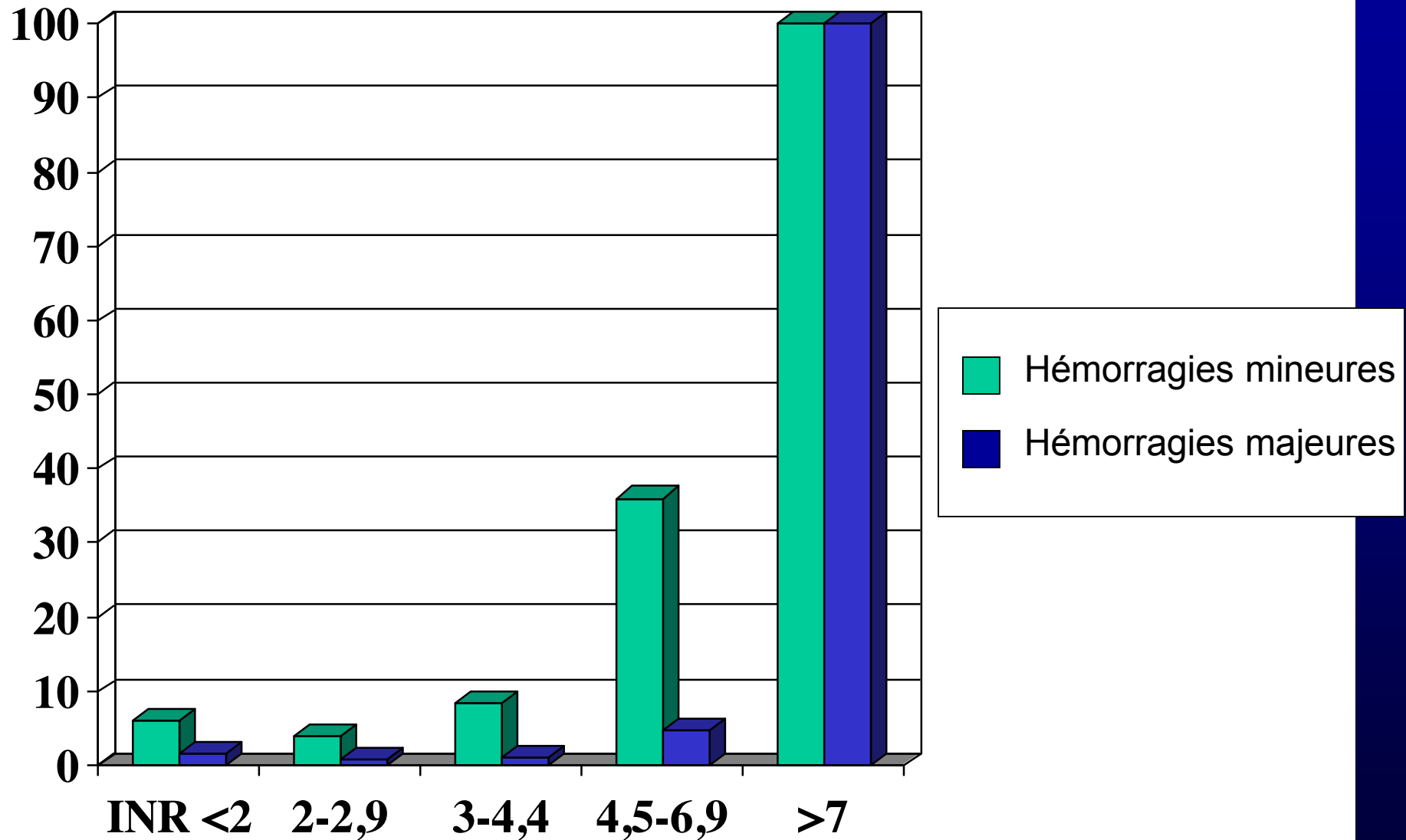
## Evaluation de l'efficacité de l'anticoagulation

- test d'anti-coagulation in vitro : Mesure du Temps de quick
- Exprimé en taux de prothrombine ( % par rapport au témoin)
- Témoin = 100 %
- Anticoagulation : 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

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

# % Hémorragie / 100 Patient traités pendant un an par AVK



# AVK : Indications thérapeutiques

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques de la fibrillation auriculaire, du flutter auriculaire, des tachycardies atriales, valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires
- Prévention des complications thrombo-emboliques 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 récives en relai de l'héparine

# Posologie et mode d'administration

(rubrique 4.2 du RCP) : Préférer l'utilisation de la warfarine (coumadine) 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
- Ne pas utiliser de dose de charge
- Dose initiale de 5 mg pour la coumadine, de 20 mg avec la fluindione, de 5 mg avec le sintrom (doses proches des doses moyennes d'entretien chez les sujets non à risque)



# Posologie et mode d'administration

(rubrique 4.2 du RCP) : Préférer l'utilisation de la warfarine (coumadine) avec ses deux dosages (5 et 2 mg en comprimés sécables en deux)

- Démarrer avec une dose faible (divisée par deux) chez les sujets à risque 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 3 mg/j
- Prudence chez l'enfant (calcul de la dose initiale en fonction du poids), éviter chez les nourrissons de moins de 1 mois (cf RCP)

# Surveillance biologique et adaptation posologique

- Test de surveillance = INR (international normalised ratio)
- INR sans traitement par AVK  $< 1.2$
- INR cible entre 2 et 3 dans la majorité des cas
- INR  $< 2$  = insuffisance d'anticoagulation
- INR  $> 3$  = excès d'anticoagulation et Risque hémorragique ++ si INR  $> 5$

# Rythme des contrôles biologiques

- INR de contrôle avant le début du traitement
- Premier INR après la 3<sup>ème</sup> prise (le matin du 4<sup>ème</sup> 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

- Risque d'hypercoagulabilité en début de traitement par un AVK par la baisse précoce des protéines C et S (anti-coagulantes)
- Maintien de l'héparinothérapie jusqu'à 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 précocément 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.

# Mises en garde et précautions d'emploi

- Niveau de compréhension suffisant de la part du patient et évaluation de 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'accident vasculaire cérébral hémorragique (sauf sur AVS embolique)
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30/ml)
- Associations médicamenteuses contre-indiquées et nombreuses interactions à prendre en compte imposant une adaptation posologique de l'AVK (cf RCP rubrique 4.5)

# Précautions d'emploi chez le sujet âgé

- Chez le sujet âgé : risque hémorragique plus important
- Fréquence des co-morbidités, 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

## Précautions d'emploi lors des actes médicaux ou chirurgicaux

- 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

# Anti-vitamines K : Complications

## 1/ Complications hémorragiques

- **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**  
**(facteurs II, VI, IX, X) en perfusion intra veineuse**
  - **Transfusions**



# **Anti-vitamines K : Complications**

## **2/ Complications non hémorragiques**

**Immuno allergiques avec les dérivés de l'indane - dione**

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

## **Anti-vitamines K : Contre - indications**

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

# Anticoagulants coumariniques et grossesse

- Risque tératogène majeur : 30 % d'enfants malformés si prise de coumariniques au cours du premier trimestre de la grossesse (risque maximal entre la sixième et la neuvième semaine)
- Foetotoxicité :
  - Lésions du système nerveux central : retard mental
  - Avortements
  - Retard de croissance
  - Hémorragies in utero

# Risque tératogène des Anticoagulants coumariniques

- Hypoplasie nasale
- Anomalie de la matrice cartilagineuse



« Warfarin syndrome »

Autres anomalies :

- Atteintes oculaires
- Hypoplasie des extrémités
- Retard mental
- Scoliose
- Surdité

Après le premier trimestre :

- risque de lésions cérébrales
- risque d'hémorragies foetales et néo-natales

# Anticoagulants anti-vitamine K

- 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
- **À 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'est au médecin de juger de l'opportunité de l'association.

# Anti-vitamines K : Interactions

- Interactions médicamenteuses nombreuses :
- Pharmacocinétiques (inhibition ou induction enzymatique) : potentialisation ou inhibition de l'effet anticoagulant
- Pharmacodynamiques (associations avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase 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)
  - Aspirine aux doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg/prise et/ou >3g/j) si antécédents d'ulcère GI
  - Miconazole (Daktarin\*, même par voie locale transcutanée la seule forme autorisée)
  - Phénylbutazone (Butazolidine\*)
  - Millepertuit (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 posologies de l'anticoagulant : risque de complications hémorragiques ou d'inefficacité thérapeutique

# **Nouveaux anti- coagulants oraux**

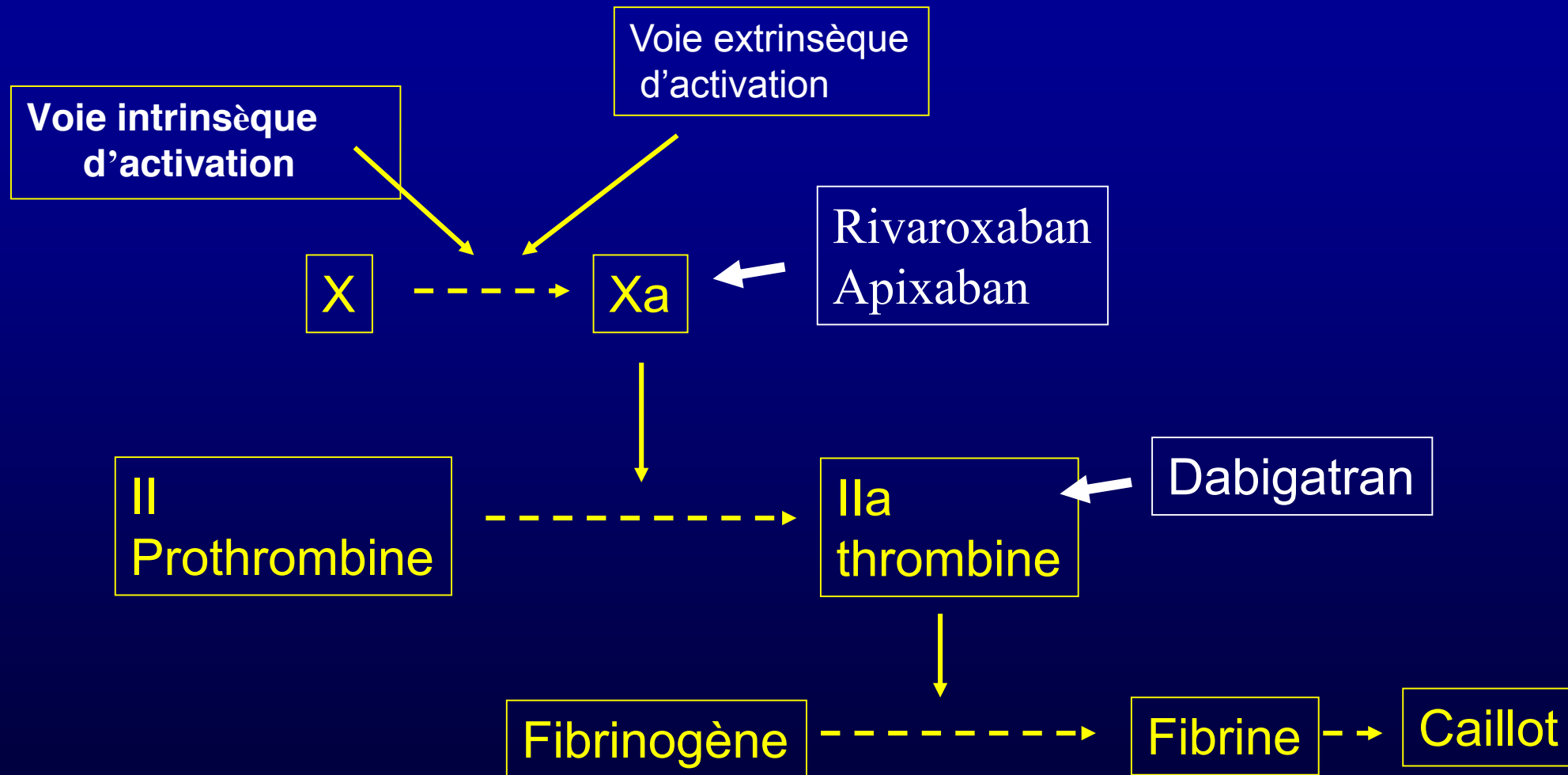
**Antagonistes directs des facteurs Xa  
ou IIa**



## Nouveaux anti-coagulants oraux AMM centralisées européennes

- Ximégatran : AMM refusée pour toxicité hépatique
- Dabigatran (Pradaxa\*) Anti IIa
- Rivaroxaban (Xarelto\*) Anti Xa
- Apixaban (Eliquis\*) Anti Xa

# Mécanisme de l'action anti-coagulante de l'héparine et des héparines de bas poids moléculaire



Nouveaux anti-coagulants oraux  
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

# Rivaroxaban (Xarelto\*) : Indications thérapeutiques (4.1 du RCP)

- 2,5 mg : Prévention secondaire post-épisode de syndrome coronaire aigu (en association avec aspirine et clopidogrel)
- 10 mg : Prévention des évènements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique (genou, hanche)
- 15 mg :
  - Prévention des complications thrombo-emboliques chez les patients en fibrillation auriculaire
  - Traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires et prévention des récives

# Nouveaux anti-coagulants oraux

- Pas de surveillance biologique nécessaire
- Antidote uniquement versus dabigatran récemment mise sur le marché : idarucimumab (Praxbind ®)
- 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

# Nouveaux anti-coagulants oraux

## Pharmacocinétique

- Élimination par voie rénale majoritaire pour le dabigatran
- Élimination mixte métabolique et rénale pour rivaroxaban et apixaban
- Contre indication du dabigatran si clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min

# 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
<b>Re-Ly (n= 18 113)</b>	<b>Warfarine (n=6022)</b>		<b>Dabigatran 110 mg (n=6015)</b>			<b>Dabigatran 150 mg (n=6076)</b>		
AVC ischémique + inderterminé	142 (2,35%)	1,20	159 (2,64%)	1,34	0,35	111 (1,8%)	0,92	<b>0,03</b>
AVC hémorragique	45 (0,75%)	0,38	14 (0,23%)	0,12	<b>&lt;0,001</b>	12 (0,2%)	0,10	<b>&lt;0,001</b>
<b>ROCKET AF (n=14 264)</b>	<b>Warfarine (n=7131)</b>		<b>Rivaroxaban (n=7133)</b>					
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	<b>0,024</b>			
AVC indéterminée	11 (0,16%)	0,10	7 (0,10%)	0,06	0,366			
<b>ARISTOTLE (n=18 201)</b>	<b>Warfarine (n= 9081)</b>		<b>Apixaban (n=9120)</b>					
AVC ischémique	175 (1,93%)	1,05	162 (1,78%)	0,97	0,422			
AVC hémorragique	78 (0,86%)	0,47	40 (0,44%)	0,24	<b>0,0006</b>			

# Comparaisons entre NACO (2)

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

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



# 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
- ✓ Problème chez les traumatisés?
- ✓ Réversion par CPP et CPP activé non documentée, utilisation du FVIIa controversée

# Interactions médicamenteuses

- Dabigatran : Substrat p<sub>gp</sub> : interactions avec inhibiteurs p<sub>gp</sub> (amiodarone, dronédarone) = potentialisation d'effet
- Rivaroxaban et Apixaban : Métabolisme CYP3A4 et P<sub>gp</sub> (donc contre indication avec les inhibiteurs CYP3A4 et inhibiteurs P<sub>gP</sub>) : antifongiques azolés, inhibiteurs protéases du VIH
- Risque hémorragique augmenté avec aspirine, AINS, autres anti-coagulants

# Thrombolytiques

## Thrombolytiques : Streptokinase, urokinase, activateurs du plasminogène (altéplase, reteplase)

- Lysent les caillots par stimulation de la formation de la plasmine à partir du plasminogène.
- 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 réteplase).

# Thrombolytiques : Pharmacocinétique

## Pharmacocinétique :

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

# Thrombolytiques : indications thérapeutiques

## Indications thérapeutiques :

- Embolies pulmonaires graves, thromboses veineuses centrales profondes (veine cave supérieure, veine ilio-fémorale)
- Occlusions coronaires aiguës (reperméabilisation 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)

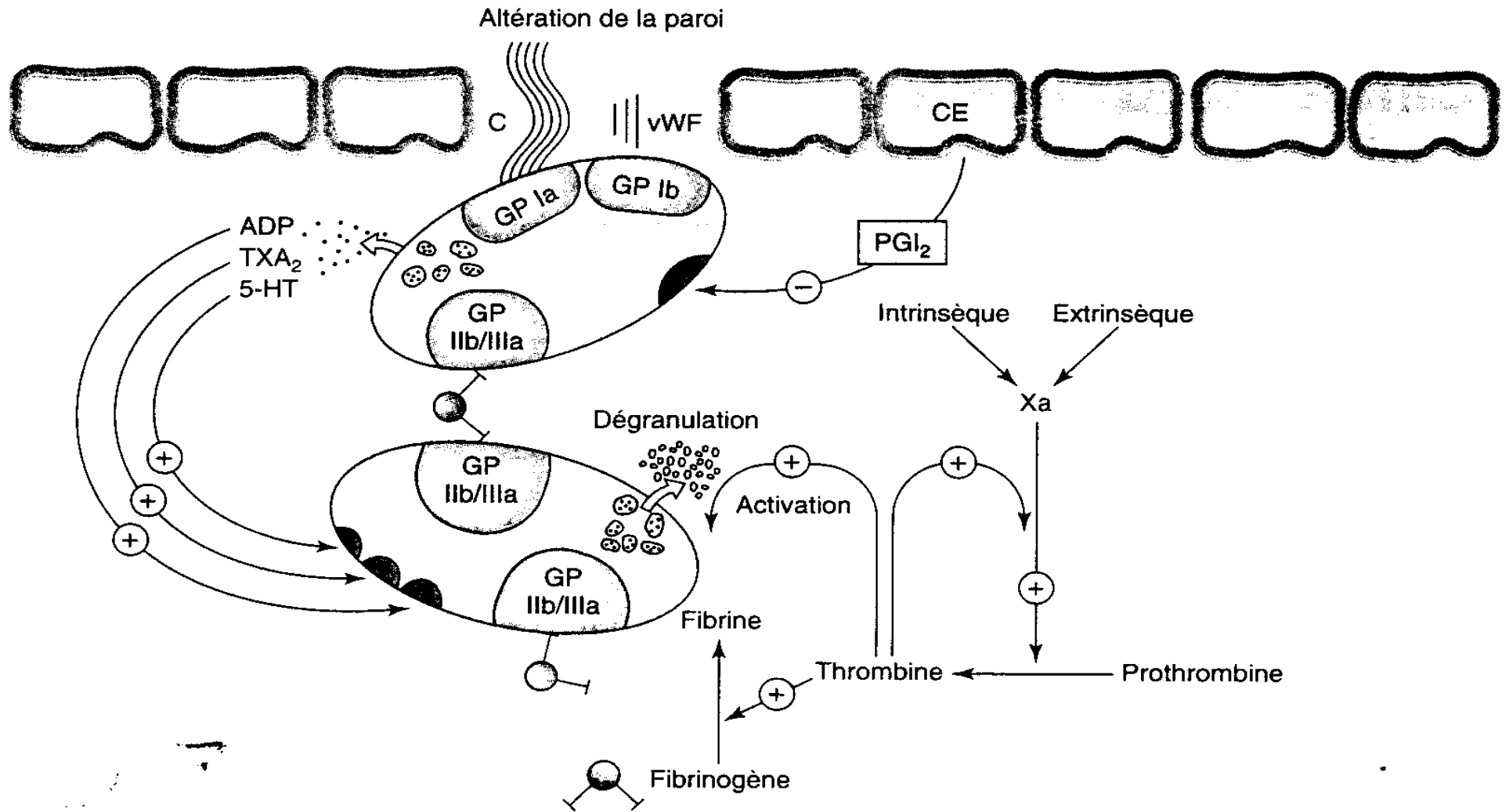
## **Thrombolytiques : Effets indésirables et contre-indications**

- Le risque hémorragique est le principal risque de leur utilisation, avec tout particulièrement un risque d'hémorragie intra-cérébrale.
- 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.

# **Anti - agrégants plaquettaires**



# Mécanismes de l'activation plaquettaire



# Anti- agrégants plaquettaires

## Inhibiteurs de la cyclo-oxygenase plaquettaire

- inhibition irréversible : aspirine
- inhibition réversible : AINS (flurbiprofène: Cebutid\*)

Acide arachidonique

cyclo-oxygenases 1 et 2



Prostaglandine H<sub>2</sub>



Thromboxane A<sub>2</sub>



prostaglandine (PGI<sub>2</sub>)



Vasoconstriction  
Agrégation plaquettaire



Vasodilatation  
Inhibition de l'agrégation

**Anti- agrégants plaquettaires**  
**Inhibiteurs de la cyclo-oxygenase plaquettaire**

**Aspirine** (acide acetyl - salicylique)

- + Agrégation plaquettaire irréversible par acétylation de la cyclo-oxygénase plaquettaire (de type cox 1)
- + impossibilité par les plaquettes de resynthétiser la cyclo-oxygenase et donc de produire du thromboxane A<sub>2</sub> (TAX<sub>2</sub>)
- + faible passage systémique de l'aspirine (métabolisme hépatique+++)

# Aspirine

- Blocage incomplet des voies de l'agrégation plaquettaire
- Possibilité d'effets anti-thromotiques non liés à l'inhibition de synthèse de  $TX_2$ 
  - Fibrinolyse (acétylation du fibrinogène)
  - Effet anti vitamine K (effets observés aux fortes doses > 500 mg)

# Aspirine

- Inhibition complète de la synthèse de  $TAx_2$  en traitement chronique par 30 mg / j
- Relation entre dose et effets indésirables  
inhibition COX 1 gastrique  $\Rightarrow$  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 anti-agrégant dans cet intervalle)

# 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 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.
- Cette toxicité gastrique est responsables de gastralgies et surtout d'une gastrite érosive exposant au **saignement gastrique** pouvant se manifester sous forme d'hématémèse ou melena.

# 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 antivitamines K
- Une inhibition des effets bénéfiques des IEC (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
- Déplacement de leur site de fixation sur les protéines plasmatiques de nombreux médicaments : tolbutamide, les AINS, chlorpropamide, le methotrexate etc...

# Anti-agrégants plaquettaires

## + **Dipyridamole** (Persantine\*)

- ➔ inhibiteur de la voie de l'ADP (inhibiteur de l'adénosine monophosphate phosphodiesterase)
- ➔ AMP cyclique intra plaquettaire
- ➔ inhibition de l'agrégation plaquettaire par séquestration cytosolique du calcium nécessaire à l'action de l'ADP (Ca- Calmoduline - reticulum sarcoplasmique)
- Peu d'efficacité antithrombotique in vivo prise isolément
- Intérêt potentiel en association avec les anticoagulants AVK chez les patients porteurs de prothèses valvulaires

# Anti-agrégants plaquettaires

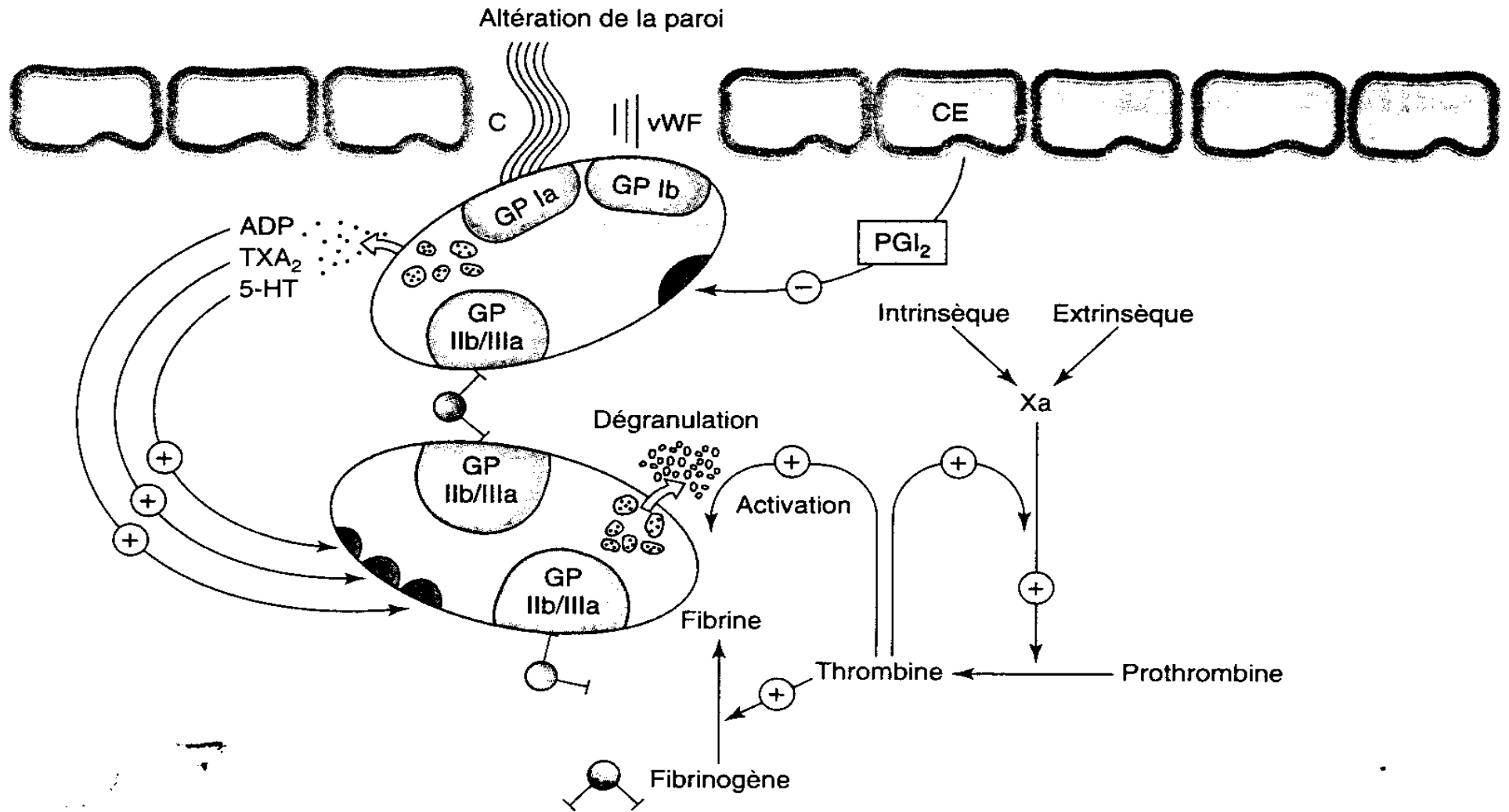
+ Inhibiteurs du thromboxane A<sub>2</sub> et de la synthèse de thromboxane (Thromboxane synthase) : Pas de produits commercialisés

+ Ticlopidine (Ticlid®), clopidogrel (Plavix®), Prasugrel (Efient®), ticagrelor (Brilique®)

➔ inhibiteurs de la voie de l'ADP (blocage des récepteurs P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>)  
inhibition de l'extériorisation des récepteurs fonctionnels aux fibrinogènes (GPIIb IIIa)

+ Inhibiteurs des récepteurs GPIIb IIIa : abciximab (Reopro®)  
efficacité ++ risque hémorragique

# Mécanismes de l'activation plaquettaire



# Anti-agrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs à l'ADP

Ticlopidine (Ticlid®), clopidogrel (Plavix®), Prasugrel (Effient®),

Ticagrelor (Brilique®), cangrelor (Kangrexal®)

+ 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

Inhibition réversible des récepteurs P2Y12 avec le ticagrélor

+ Cangrelor : Administration intraveineuse pour effet immédiat chez les

patients n'ayant pas reçu de traitement inhibiteur P2Y12

# **Anti-agrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs**

## **P2Y12 : Indications thérapeutiques**

**Prévention des thromboses de circuit extra-corporels de dialyse  
pour la Ticlopidine**

**Syndrômes coronaires aigus : Prévention des phénomènes  
thrombotiques lors des manœuvres d'angioplastie coronaire  
et mise en place de stents**

**Prévention secondaire post complication de l'athérosclérose**

- infarctus du myocarde et syndrômes coronaires aigus**
- Accident vasculaire cérébral**
- artériopathie des membres inférieurs**

# **Anti-agrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs P2Y12**

**Effets indésirables :**

- **Risque hémorragique**
- **Rare neutropénie ou thrombocytopénie**
- **Troubles digestifs**
- **Elévation des transaminases (contre indication en cas d'insuffisance hépatique sévère)**

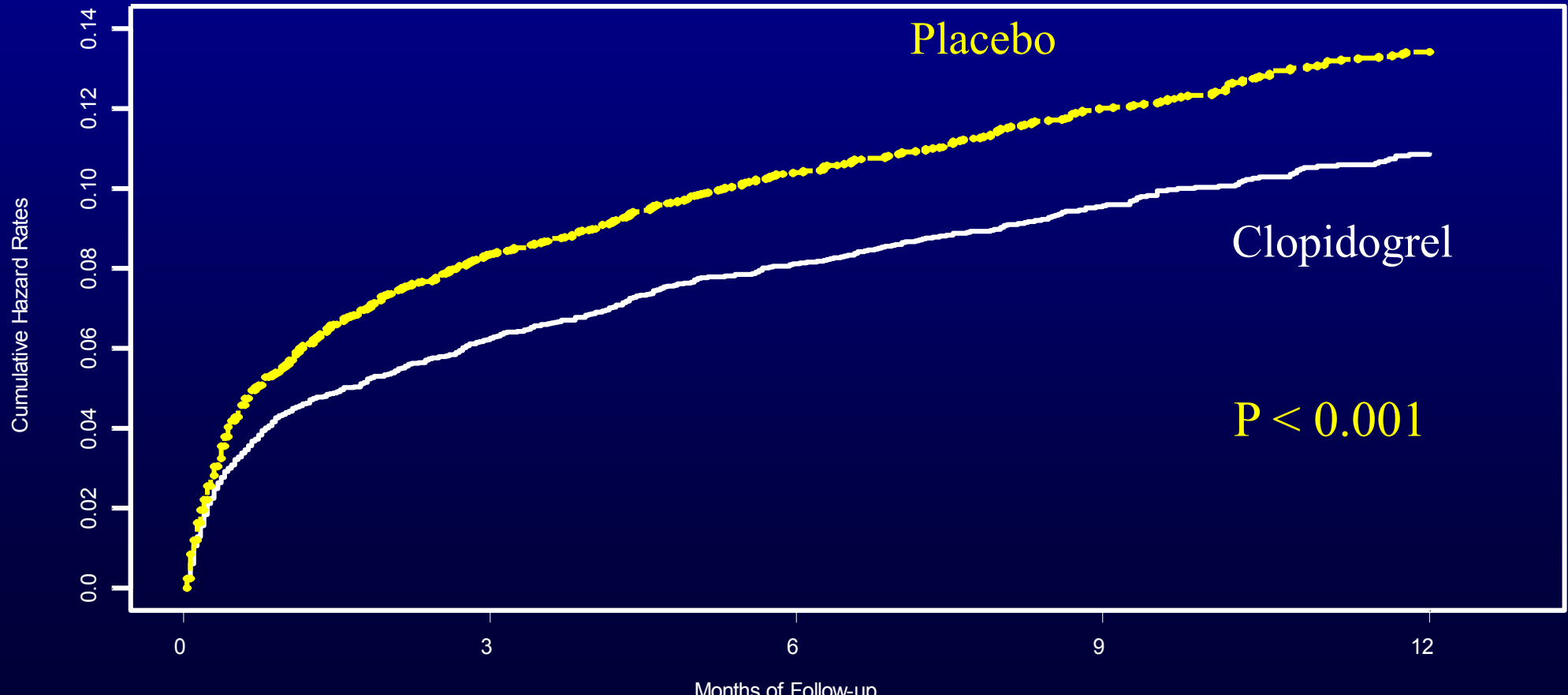
**Ticlopidine :**

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

# Effets du clopidogrel en prévention secondaire après Syndrôme coronaire aigu

## Décès/Infarctus/AVC

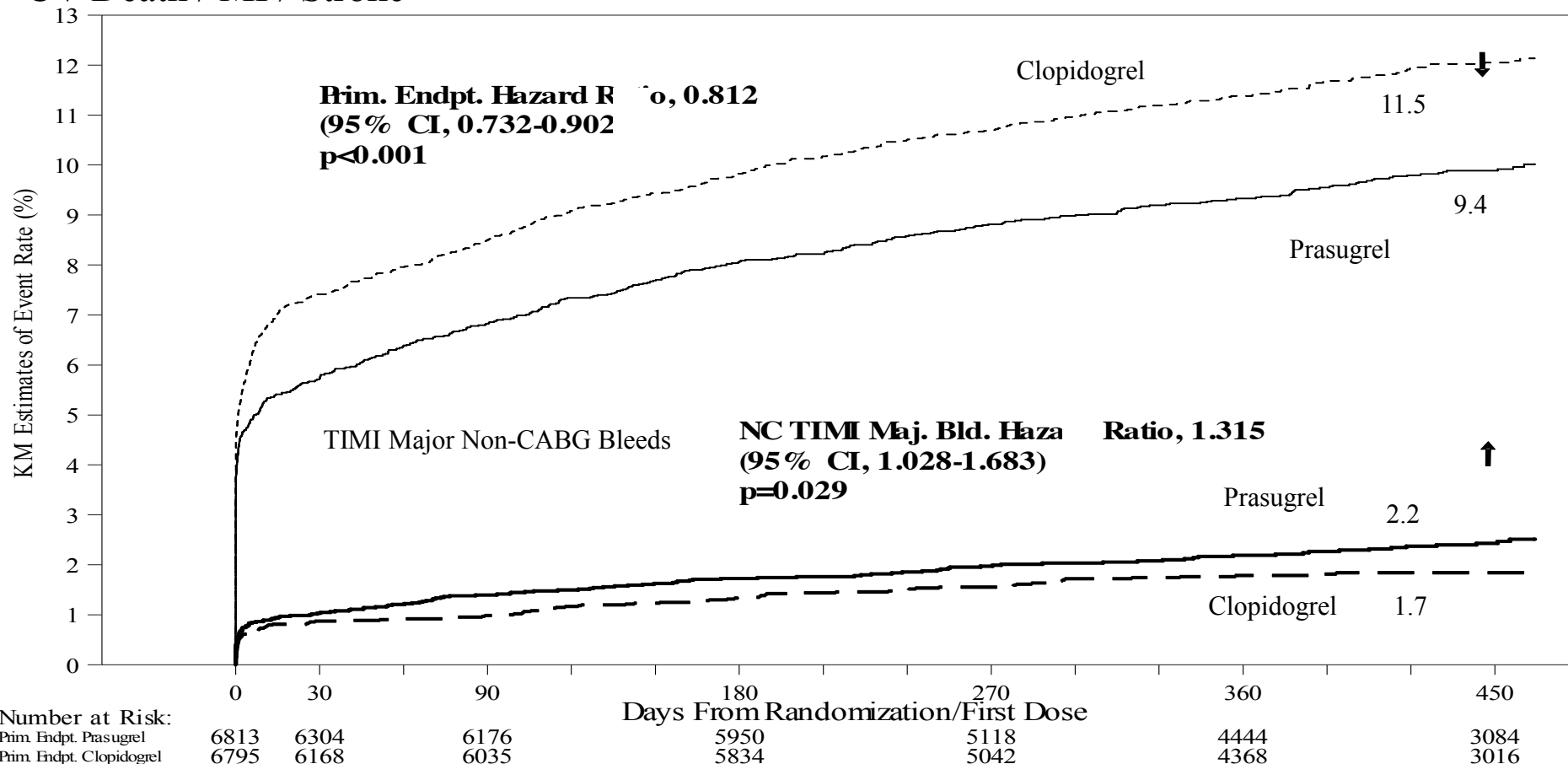
12.000 pts randomisés Clopidogrel + aspirine vs aspirine seule (gr placebo)





# Comparaison Clopidogrel – Prasugrel en prévention secondaire post SCA : Etude TRITON-TIMI 38

## CV Death / MI / Stroke



Treatment Group

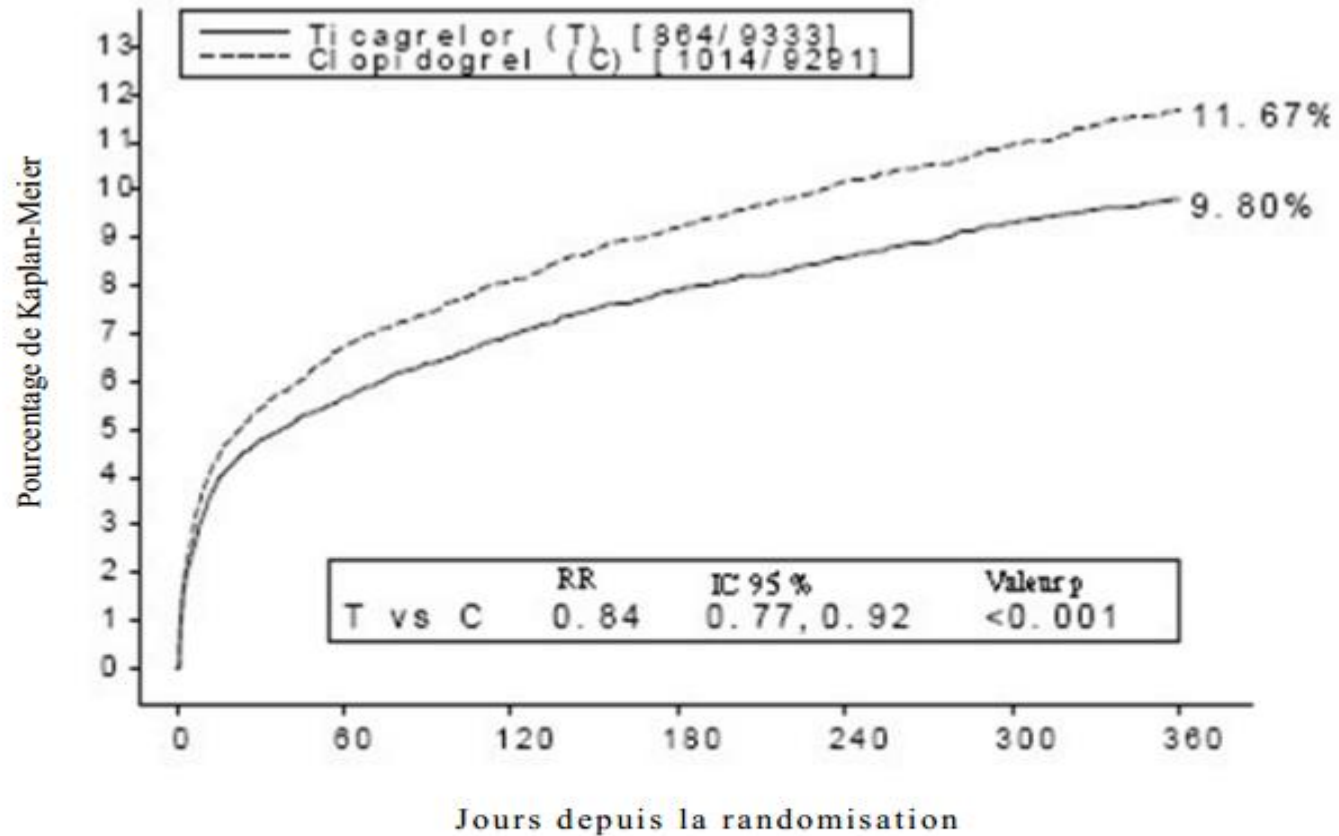
Prim. Endpt. Prasugrel (solid line)

NC TIMI Maj. Bld. Prasugrel (dashed line)

Prim. Endpt. Clopidogrel (dashed line)

NC TIMI Maj. Bld. Clopidogrel (solid line)

# Etude Plato : Ticagrelor versus clopidogrel



N à risque							
T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

**Figure 1 – Temps écoulé avant la première survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM ou d'un AVC (PLATO)**

# **Anti-agrégants plaquettaires**

## **Inhibiteurs des récepteurs GPIIb IIIa**

**abciximab (Reopro®), Tirofiban (Agrastat®),**

**Eptifibatide (Integrelin®)**

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

**Effets indésirables :**

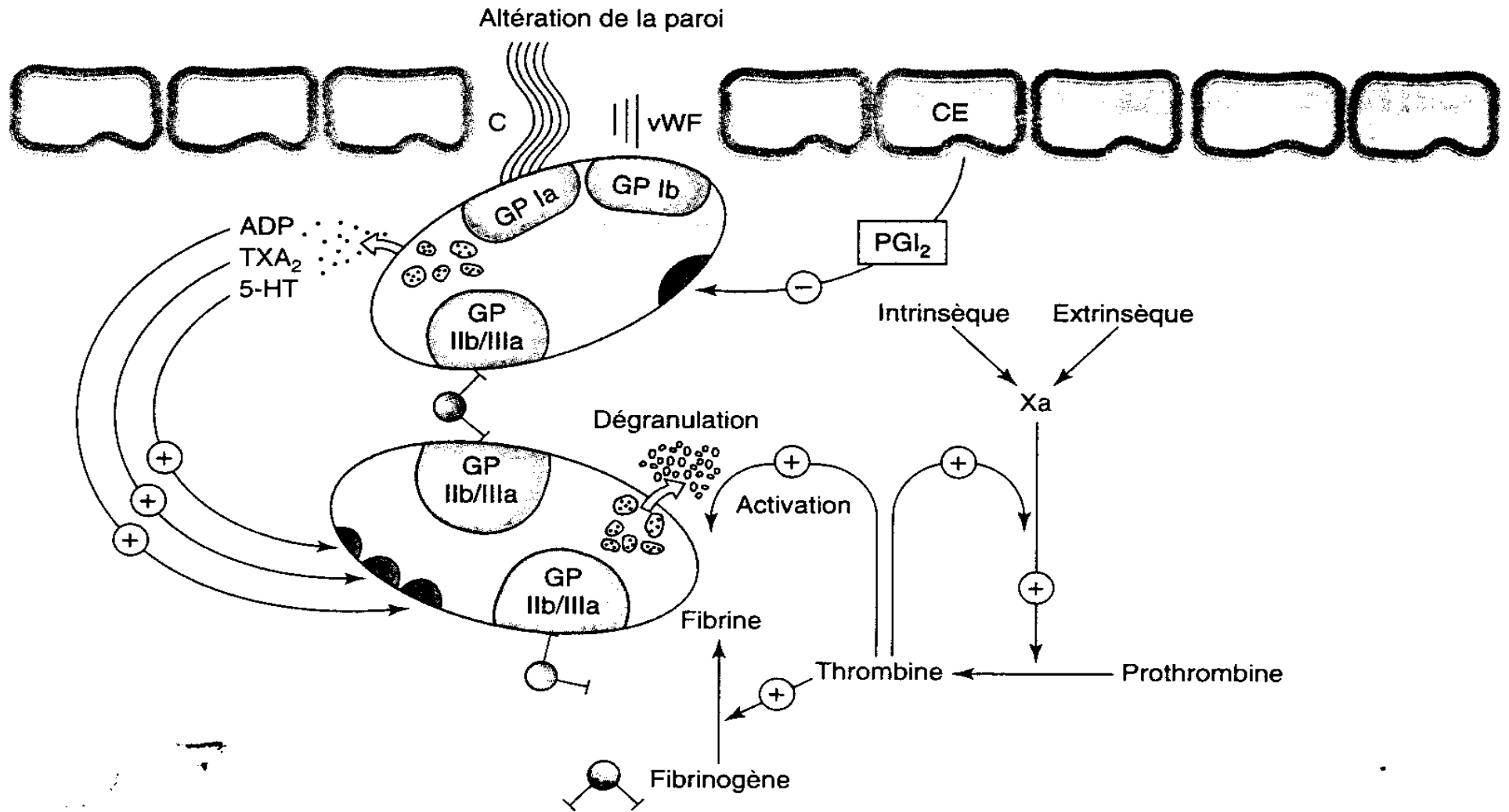
**- Risque hémorragique :**

**car employé en association avec Héparine, HBPM,  
aspirine et inhibiteurs P2Y12**

**Risque d'hémorragie intra- cérébrale**

**- Risque de complications thrombotiques si dose insuffisante (abciximab)**

# Mécanismes de l'activation plaquettaire



# Statines

(Inhibiteurs de l'HMG-Co A reductase)

# 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 : cholestyramine (Questran ® )
- Inhibiteurs CETP (en développement, retrait AMM de torcetrapid ® ) : Augmentent le HDL cholestérol
- Fibrates : agonistes PPARs alpha (réduisent surtout le niveau des TG plasmatiques)
- Pravafenix ® : pravastatine + fenofibrate
- Nouveaux inhibiteurs de PCSK9 non encore commercialisés en France (ASMR 5)

# Statines

- Pravastatine (Elisor ®), Atorvastatine (Tahor ®), rosuvastatine (Crestor ®), Simvastatine (Zocor ®), fluvastatine (Ilescol ®) + 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

## Inhibiteurs de l'HMG-COA réductase (Statines)

CRESTOR®, ELISOR®, LESCOL®, SIMVASTATINE®, TAHOR - BONTEFEL®, ZOCOR®

**CRESTOR®**

ROSUVASTATINE

5 mg / 10 mg / 20 mg

AMM 2003

**ELISOR®**

PRAVASTATINE SODIQUE

10 mg / 20 mg / 40 mg

AMM 1989

**LESCOL®**

FLUVASTATINE

20 mg / 40 mg / 80 mg

AMM 1995

**SIMVASTATINE®**

SIMVASTATINE

10 mg

AMM 2008

**TAHOR - BONTEFEL®**

ATORVASTATINE

10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg

AMM 1997

**ZOCOR®**

SIMVASTATINE

20 mg / 40 mg

AMM 1988



# Mécanisme d'action des statines

Inhibition de l'HMG-CoA reductase



Inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol



Augmentation des récepteurs (membranaires des hépatocytes) de haute affinité des LDL  
Augmentation de l'extraction par le foie des LDL et VLDL plasmatiques circulants



Baisse des LDL et VLDL plasmatiques (réduction dose dépendante de 20 à 50% de réduction avec les plus fortes doses d'atorvastatine)

# Effets indésirables des statines

- 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 rares 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

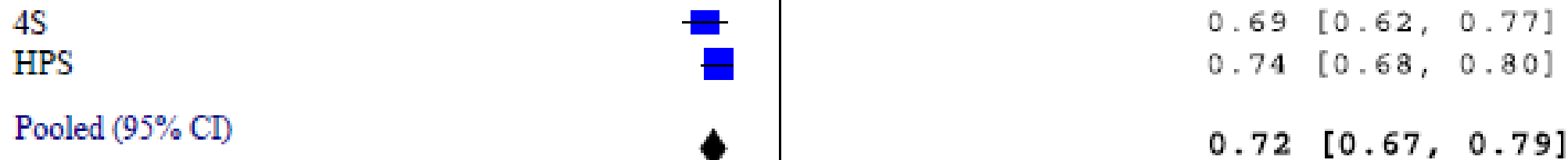
- La réduction du risque CV par les statines est dose dépendante et parallèle à la baisse du cholestérol
- Une réduction de 1.0 mmol/L du LDL cholestérol est associée à une réduction de 20-25% de la mortalité CV et des infarctus myocardiques non fatals
- Les études les plus récentes ont montré que l'abaissement 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

# Comparaison d'efficacité des statines

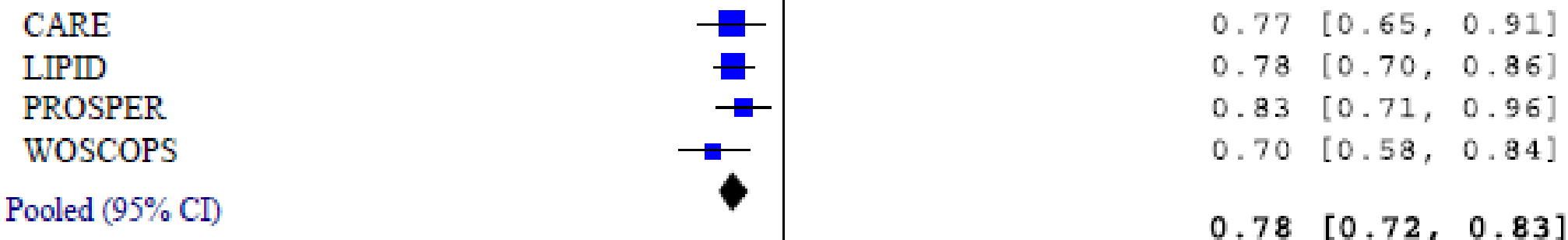
COMPARISON OF THE REDUCTION IN MAJOR CORONARY EVENTS BETWEEN PRAVASTATIN 40 mg AND SIMVASTATIN 20-40 mg (Zhou *et al.* 2006)

## Major Coronary Events (fatal CHD, non-fatal MI)

### Simvastatin Trials



### Pravastatin Trials



0.2 0.5 1 2 5  
Favours Statin Favours Control  
RR and 95% CI based on a random-effects model

# 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 cholesterol  $<2.5$  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

**Bon vent pour la suite ...**

