



Traitements anticoagulants

Participants:

Angers

Bordeaux

Brest

Caen

Cholet

GPNE

Lyon

Marseille

Paris

Percy

Poitiers

Toulouse

Versailles

Qu'est-ce que c'est?

Traitements visant à **empêcher la formation ou l'extension de caillots** dans les vaisseaux (thrombose)



Les troubles du rythme cardiaque (fibrillation atriale)



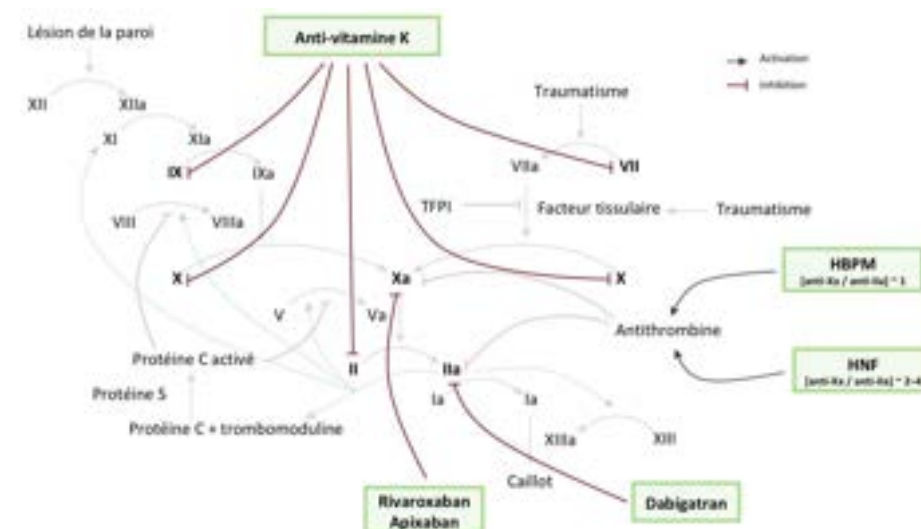
Valves cardiaques

La maladie veineuse thromboembolique (traitement préventif ou curatif)



Les principaux anticoagulants

Molécule	Cible	Mécanisme d'action
AVK	Facteurs vitamine K dépendants	Diminuer la synthèse des facteurs pro-coagulants
Héparines	Fixation à l'Antithrombine et augmentation du potentiel anticoagulant physiologique (activité Anti-IIa et/ou Xa)	
Anticoagulants oraux directs (AOD)	Anti-Xa direct	Cibler directement des facteurs activés
	Anti-IIa direct	



« Monitorer »



Mesurer

• Evaluer le niveau d'anticoagulation pour adapter posologie

- HNF
- AVK
- (HBPM)
- Danaparoïde
- Argatroban

• Evaluer le niveau d'anticoagulation (dose fixe) dans des circonstances particulières

- **AOD**
- Fondaparinux

A) Traitement par voie injectable : Les Héparines

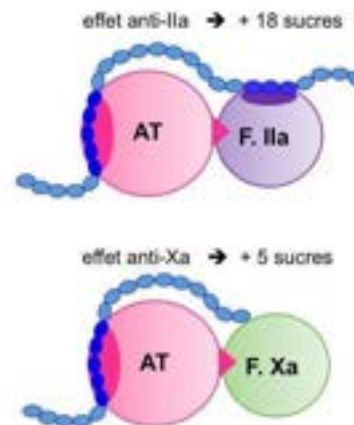
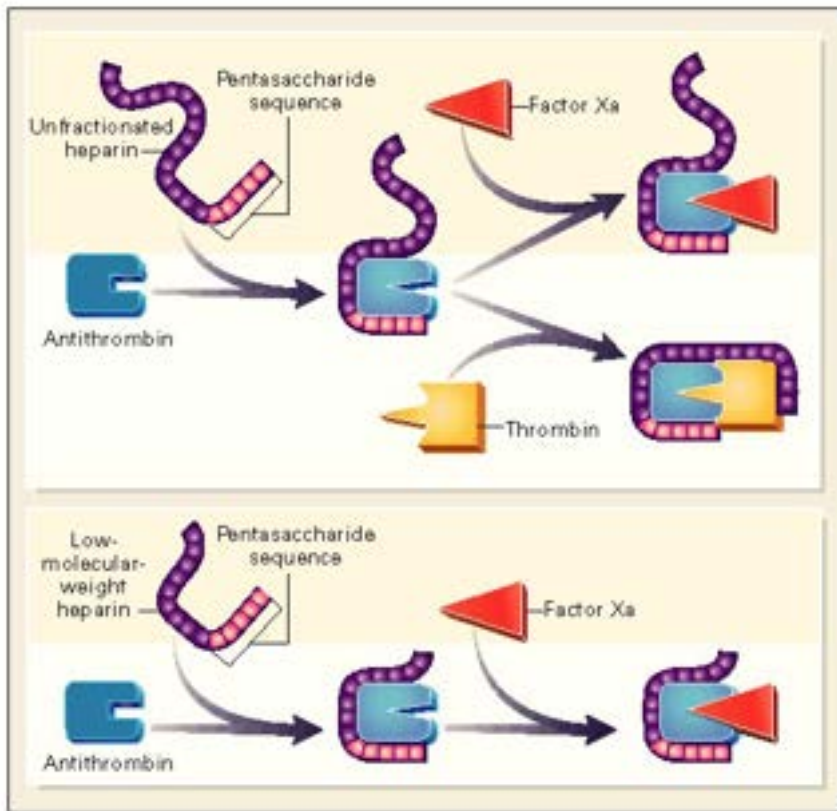


Classe	Médicament	Molécule	Origine	Voie d'administration
Héparine non fractionnée	Calciparine®	Héparine calcique	Animale	SC
	Héparine	Héparine sodique	Animale	IV
Héparines de bas poids moléculaire	Fragmine®	Daltéparine	Animale	SC
	Lovenox®	Enoxaparine	Animale	SC
	Fraxiparine®	Nadroparine	Animale	SC
	Innohep®	Tinzaparine	Animale	SC
Héparinoïde	Orgaran®	Danaparoïde	Animale	IV ou SC
Dérivé	Arixtra®	Fondaparinux	Synthétique	SC

Présente en structure hospitalière

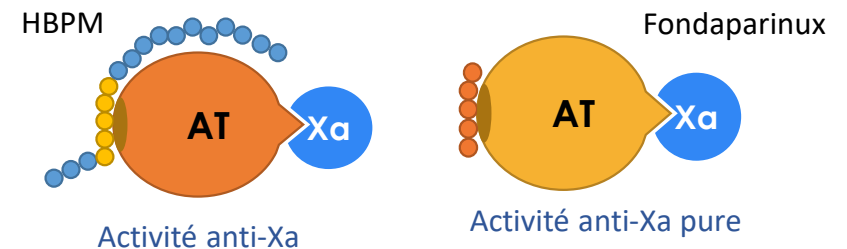
➡ Mécanisme d'action

Effet indirect = potentialisation de l'effet de l'Antithrombine +++



Inhibition FX activé +/- FII activé
Selon la longueur de la chaîne :

- HNF : Poids Moléculaire > 5400 Da => anti IIa = anti Xa
- HBPM : Poids moléculaire < 5000 Da => anti Xa > anti IIa



→ Indications/Posologie

HNF curatif	
IVSE	SC (25 000 UI/ml)
Bolus initial 50UI/kg (sans dépasser 5000UI)	
400 à 500 UI/kg/24h	500 UI/kg/24h répartie en 2 à 3 injections (sans dépasser 0,8ml/injection)
Adaptations usuelles posologie : $\pm 20\%$	

HBPM		
	Enoxaparine	Tinzaparine
Prophylaxie	4000UI/24h en 1 inj	
TVP	200UI/kg/24h en 2 inj	175UI/kg/24h en 1 inj
EP	200UI/kg/24h en 2 inj	175UI/kg/24h en 1 inj
Angor/IDM	200UI/kg/24h en 2 inj	/

Fondaparinux	
Traitement TVP/EP	< 50 Kg : 5 mg/24h 50 - 100 Kg : 7,5 mg/24h > 100 Kg : 10 mg/24h
TVS	2,5mg/24h
Angor instable/IDM	
Prévention TVP	

Médicaments / Pharmacologie

	Héparine Non Fractionnée HNF	Héparine de Bas Poids Moléculaire HBPM	Fondaparinux
Structure chimique	Mélange polysaccharides sulfatés / intestin de porc PM hétérogène (Moyenne 15 000Da)	Polysaccharide de PM plus bas et plus homogène (Moyenne 5 000Da: 6800 / 3200Da)	Pentasaccharide (1700Da)
Molécules	Héparine sodique / Calciparine®	Innohep® / Lovenox®	Arixtra®
Anti Xa / Anti IIa	1	1,6 / 3,9	Infinie
Demi-vie	IV: 1H30 min – SC: 4H	3 à 6H	17 à 21H
Elimination	Phagocytose rate, foie, reins	Rein	Rein
	Diminution du poids moléculaire augmente le rôle du rein dans l'élimination des HBPM		
Biodisponibilité	30%	100%	100%

Suivi biologique

TCA : Test global  ou **Activité anti-Xa** : Test spécifique 
Numération plaquettaire 

SOUS-DOSAGE



SUR-DOSAGE



	HNF	Tinzaparine	Enoxaparine	Fondaparinux
Préventif	Pas de suivi	Non	Pas de suivi	Non
Curatif	IVSE: N'importe quand, 4h après changement de posologie SC 2 à 3x/j: A mi-distance entre 2 injections	5-6h après injection	4h après injection	4h après injection
TCA	Oui mais test global et interférences+++	Oui	Non	Non
Activité anti-Xa	Systématique	En cas de risque d'accumulation : IR, poids extrême, âge avancé et hémorragie		
	0,3-0,7 UI/mL	(0,5-1 UI/mL)	(0,8-1,2 UI/mL)	Préventif < 0,6 µg/mL Curatif < 1,7 µg/mL
Plaquettes	Avant le début du traitement puis 2 fois/semaine → risque de thrombopénie induite par héparine (TIH) ~ 1%	Attention il ne s'agit pas d'une cible thérapeutique Avant le début du traitement curatif puis 2 fois/semaine) → risque de TIH <1%		
				Pas de surveillance des plaquettes car risque TIH nul

→ Dosage (méthode chromogénique)

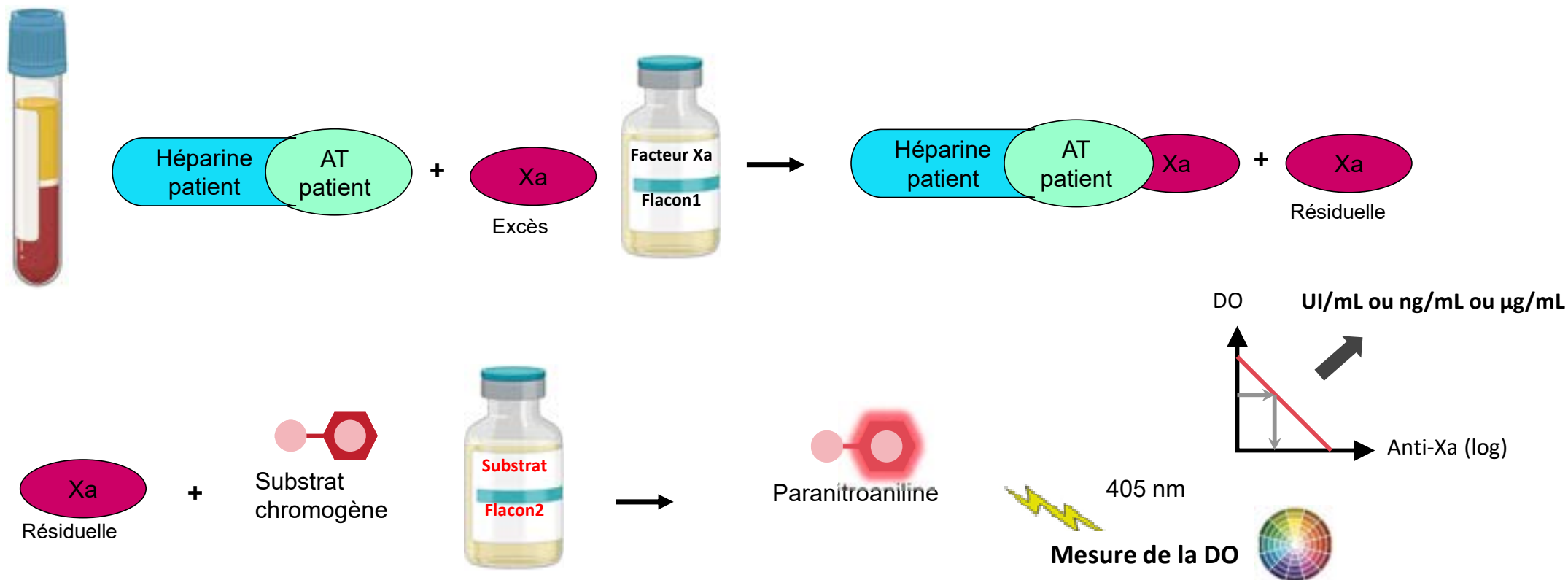
Tests
chromo

Chaque dosage se fait sur une calibration dédiée à chaque molécule

MAIS

il s'agit d'une détection de couleur DONC

le réactif ne fait pas la différence entre les activités anti-Xa venant de différentes molécules !!!





Effets indésirables



① Hémorragies :

Complication majeure liée au surdosage, âge, actes invasifs, association avec d'autres inhibiteurs de l'hémostase, si IR non prise en compte (5% des cas)

Antidote : sulfate de protamine (voie IV)

- 1 UI neutralise 1UI d'HNF
- 100% neutralisation HNF, 50-60% pour HBPM, pas de neutralisation du fondaparinux
- Posologie modulée par les résultats de l'activité anti Xa demandée en urgence
- Sulfate de protamine : bradycardie, hypotension
- Reprendre le Traitement à dose moindre dès la normalisation de l'anti-Xa

② Thrombopénie induite par l'héparine :

Baisse de plus de 40% des plaquettes, complications thrombotiques

Arrêt du traitement

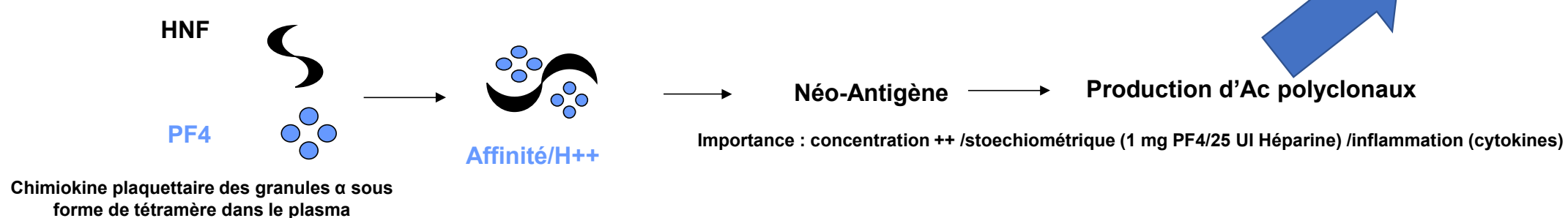
Prévention : surveillance des plaquettes

B) La Thrombopénie Induite par l'Héparine

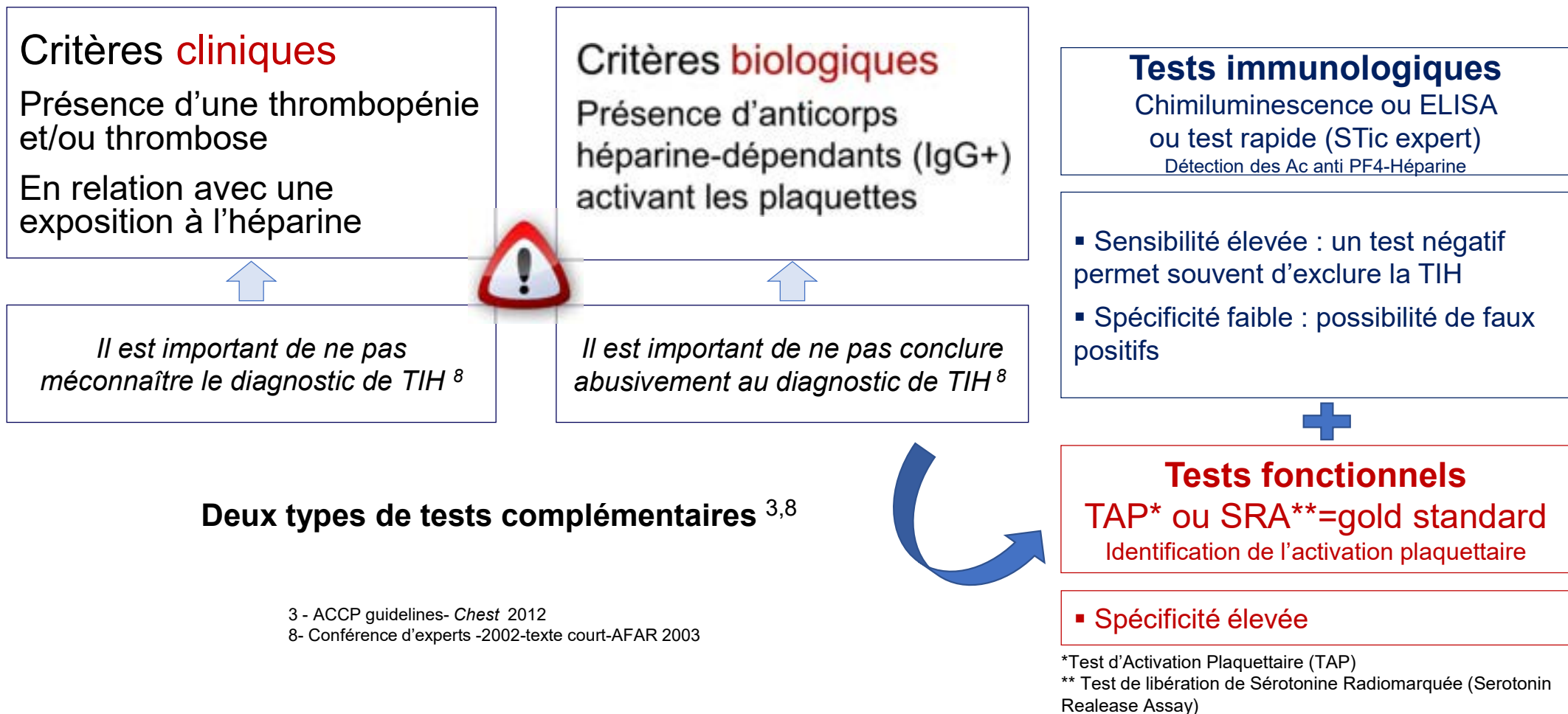
- Complication la plus grave de l'héparinothérapie: 0,2 à 5,0 % des patients traités par héparine
- **Origine immunologique** : anticorps (IgG) dirigés contre le complexe macro-moléculaire héparine-PF4 ¹
- Activation plaquettaire + génération de thrombine ²
- Diminution du taux de plaquettes $\geq 50\%$ (> 20 G/L)
- Délai de survenue : J5 et J21 du début du traitement
- Fortement **prothrombotique** : complications thromboemboliques dans 40% des cas ¹ :
 - Thromboses veineuses (EP/TVP) > artérielles périphériques > AVC
 - Atteinte cutanée

1-Greinacher A. *N Engl J Med* 2015

2- Warkentin TE. *J Thromb Haemost* 2011;



→ Diagnostic



→ Traitements et suivi

**STOP
HNF/HBPM**

SUBSTITUTION ANTITHROMBOTIQUE IMMÉDIATE

Sans attendre les résultats des tests biologiques de confirmation

Danaparoïde sodique (ORGARAN®)

☐ **Administration**

- **SC** +++: x2/3 inj/J
- IVSE ± bolus

☐ **Surveillance**

- **Activité anti-Xa danaparoïde**
(test chromogénique)
- **NFS : plaquettes**
- Fonction rénale (Cockcroft & Gault)
Demi vie longue (25h)
Élimination rénale +++
Pas d'antidote, réaction croisée possible

Argatroban (ARGANOVA®)

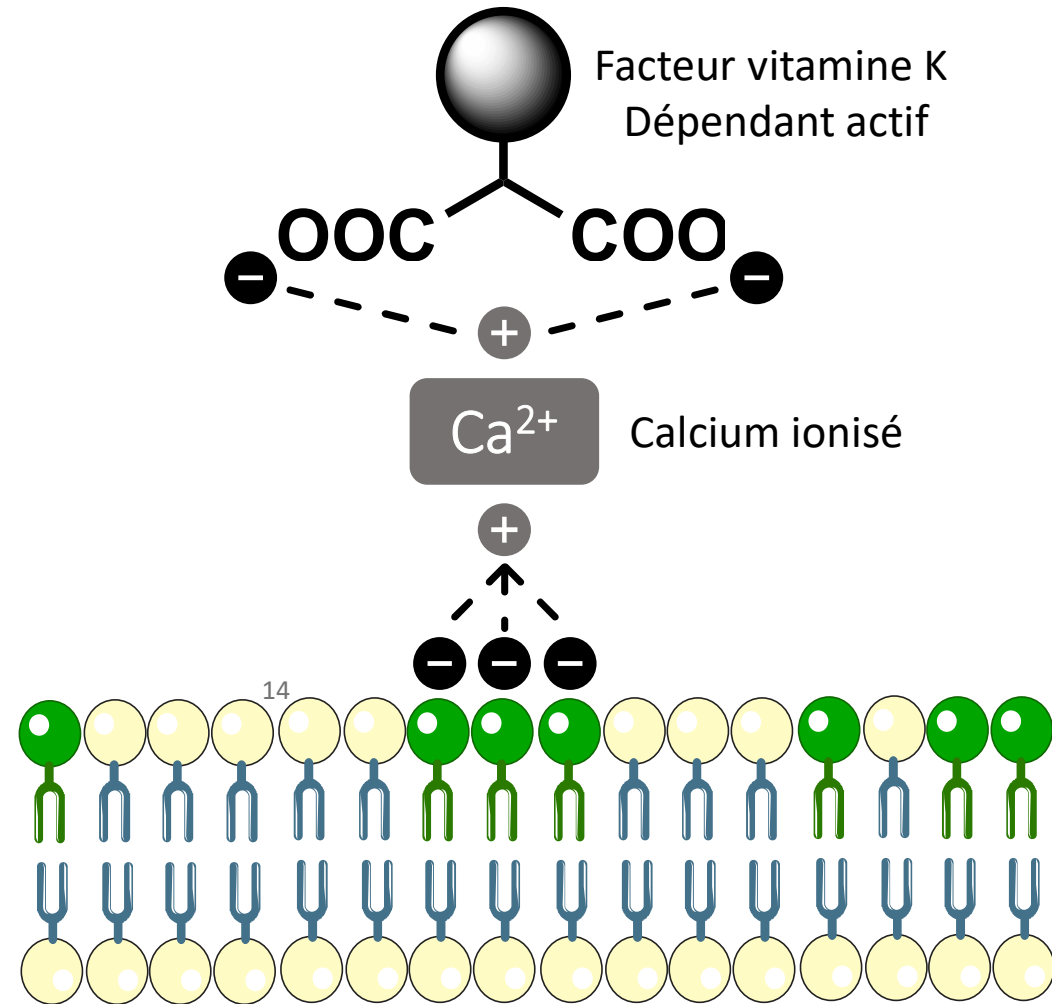
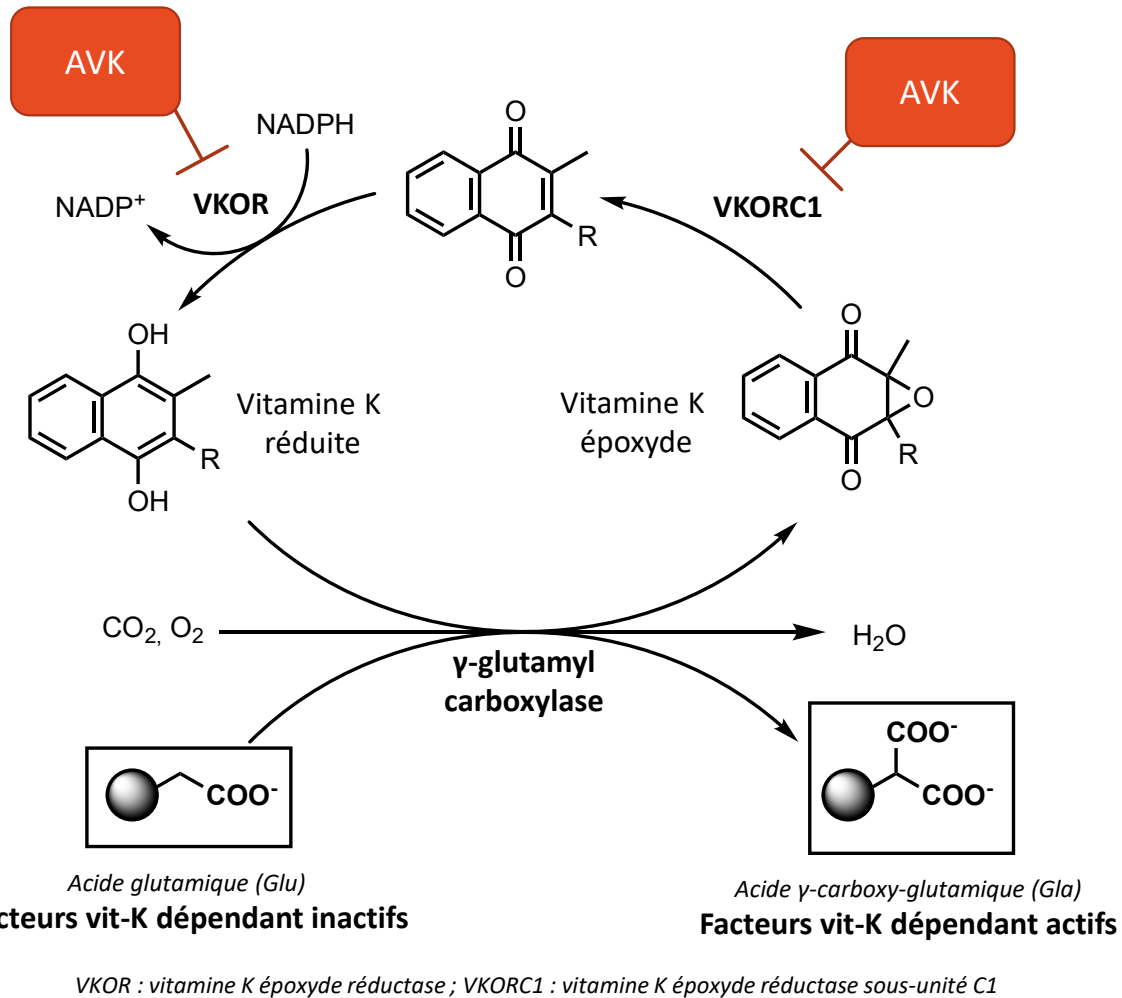
☐ **Administration**

- **IVSE** +++
- Entre 0,5 et 1 µg/Kg/min

☐ **Surveillance**

- **Activité anti-IIa argatroban**
(test chromométrique) (rTCA si indisponible)
- **NFS : plaquettes**
- **TP/Facteurs non interprétable**
Demi vie courte (52 min)
Élimination hépatique +++
Pas d'antidote

C) Traitement par voie orale : Les AntiVitamineK



→ La Vitamine K

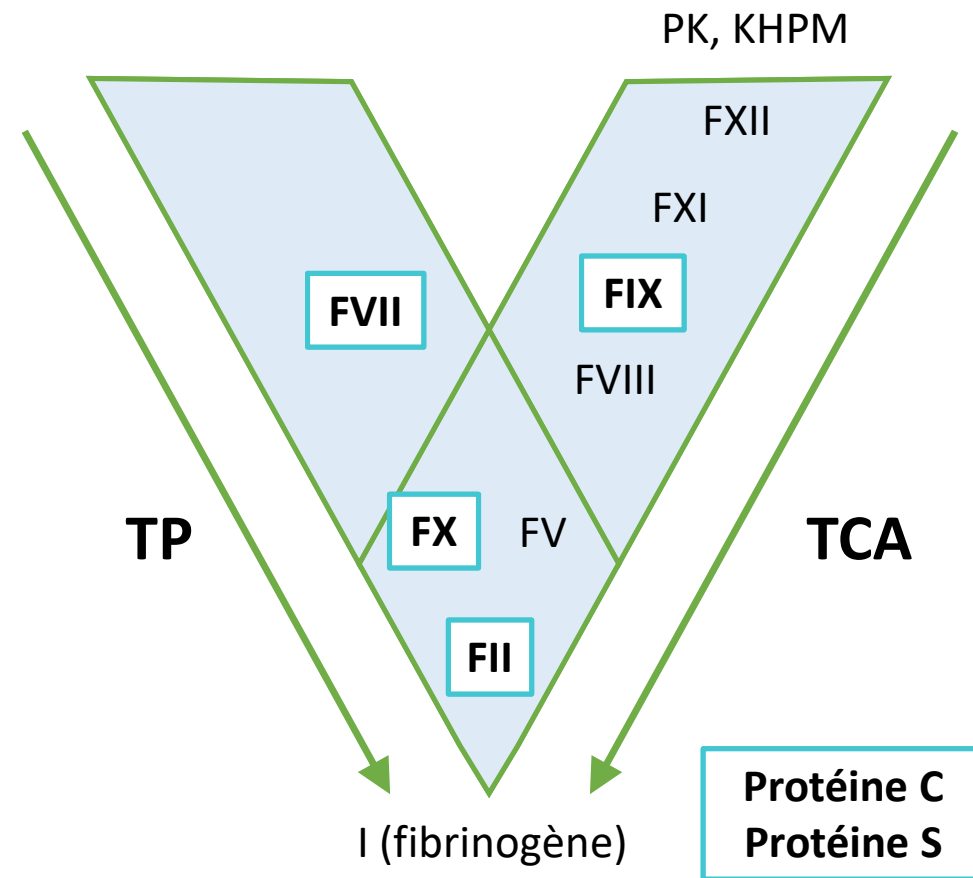
Origine :

- Alimentation : 20%
- Synthèse intestinale par la flore bactérienne : 80%

Vitamine liposoluble : absorption au niveau de l'intestin grêle en présence de sels biliaires

ALIMENTS	Vit K (µg/100g)
Epinards	108
Laitue	160
Huile d'olive	50
Choux	34
Œufs	25
Tomates	18
Concombres	4

Facteurs vitamine K dépendants



➡ Médicaments

Indications
➤ Traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires ➤ Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique ➤ Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène
Valvulopathie mitrale
Prothèse valvulaire mécanique <i>INR cible en fonction du type de valve et de sa position (mitrale ou aortique)</i>



Contre indications :

- **Hypersensibilité connue**
- **Insuffisance hépatique sévère**
- **Grossesse** (risque tératogène entre 6 SA et 9 SA et risque hémorragique à partir de 36 SA ; donc autorisation seulement au 2^{ème} trimestre de la grossesse)
- **Allaitement** (sauf warfarine)
- **Associations** avec ASA, miconazole, autres azolés, millepertuis, phénylbutazone

	Indanedione	Coumariniques	
Médicament	Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol
Spécialité	Previscan [®]	Coumadine[®]	Sintrom [®] Mini-Sintrom [®]
Demi-vie	30 h	35-45 h	9-10 h
Posologie	Comprimés à 20 mg	Comprimés à 2 et à 5 mg	Comprimés à 1 et 4 mg

Plus d'instauration de nouveau traitement par Fluindione en raison de risque d'effets indésirables immunoallergiques

Suivi biologique

Grande variabilité de réponse :

Génétique : polymorphisme = mutations du gène codant pour le **CYP2C9** et du gène codant pour l'enzyme **VKORC1**

Médicamenteuse : interactions pharmacocinétiques (défixation protéique ou modification du métabolisme hépatique des AVK par induction ou inhibition enzymatique du CYP450) ou pharmacodynamiques (association des AVK avec les antiagrégants plaquettaires ou les AINS)

Environnementale : interactions pharmacodynamiques avec la synthèse endogène de vitamine K par la **flore intestinale** (antibiotique, ...)

Alimentaire : variations d'**apport exogène** de vitamine K (aliments riches en vitamine-K type choux, tomates...)

Physiopathologique : **insuffisance hépato-cellulaire** (diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation et/ou diminution du métabolisme des AVK) , **pathologie thyroïdienne**

INR = International normalized ratio

ISI = International Sensitivity Index

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ Patient (s)}}{\text{TQ Témoin (s)}} \right)^{\text{ISI}}$$

Standardisation du TQ / TP en fonction des réactifs différents des labos (ISI fonction du réactif)

Prévention primaire **MVTE**

Traitement **TVP/EP** 2 - 3

Prévention **embols systémiques**

- Bioprothèse
- FA
- IDM
- Cardiopathie valvulaire

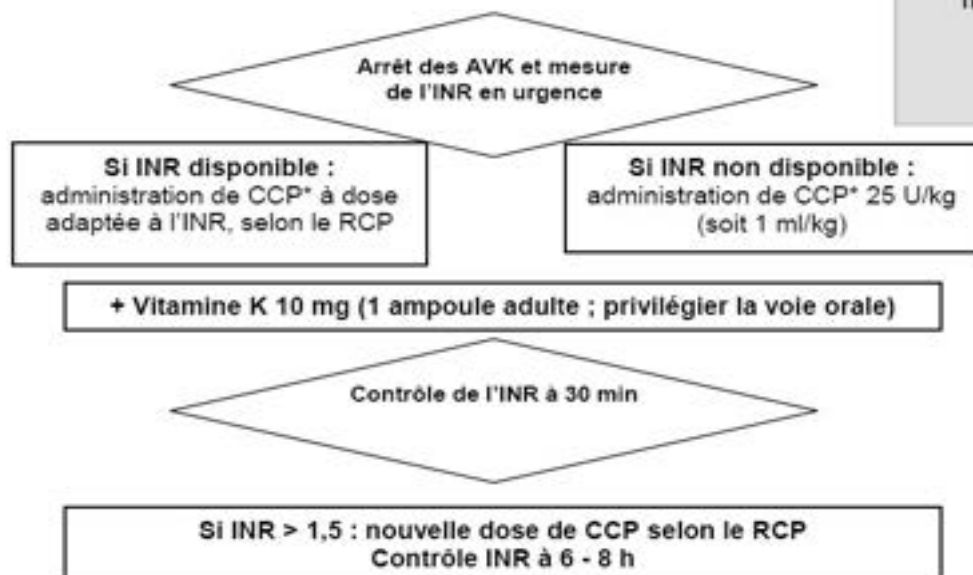
Traitement thromboses **SAPL** 2.5 - 3.5

Valves mécaniques 2 - 3

- à double feuillet, en position aortique avec rythme sinusal
- avec cage 2.5 - 3.5
- autres cas

Surdosage

HAS,
2008



INR Mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
INR < 4	- pas de saut de prise - pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	- saut d'une prise - pas d'apport de vitamine K	- pas de saut de prise - pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	- arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A²)	- saut d'une prise - un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	- arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

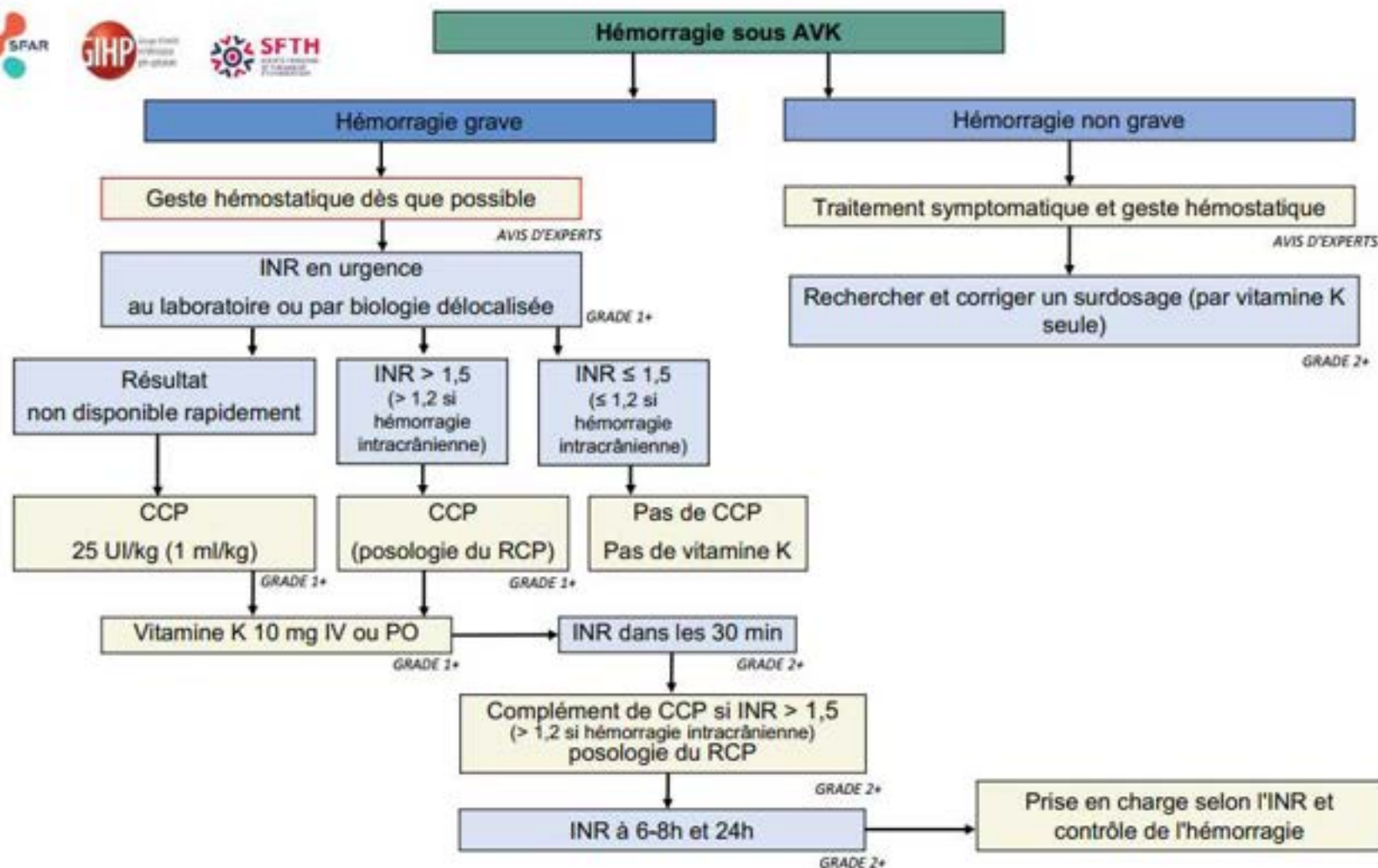
On distingue

SURDOSAGE BIOLOGIQUE (INR ≥ 4)

Sans expression hémorragique

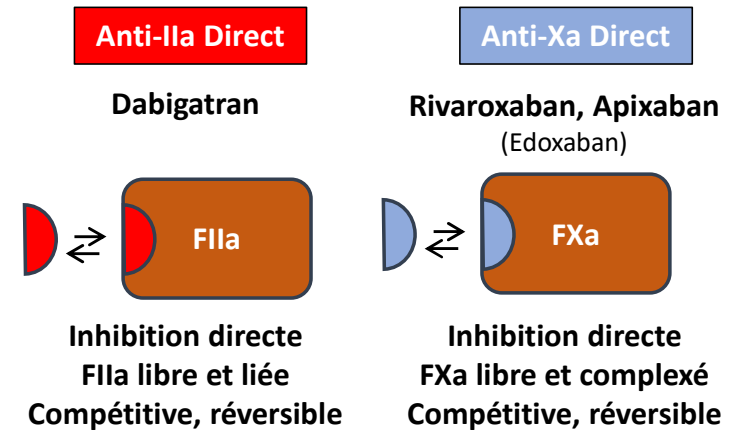
EPISODE HÉMORRAGIQUE

Avec ou sans surdosage biologique



D) Traitement par voie orale : Les Anticoagulants Oraux Directs

- Inhibent directement les facteurs activés : **la thrombine** (seul représentant de la classe : dabigatran) ou **le facteur Xa** (-xabans)
- Dose fixe, pas de suivi biologique
- Délai d'action rapide (2-3 heures) → pas de relai héparinique



Mécanisme d'action	Médicament	Origine	Posologie
Inhibition de la thrombine (facteur IIa)	Dabigatran - Pradaxa®	Synthétique	110-150 mg x 2 / jour
Inhibition du facteur Xa	Rivaroxaban - Xarelto®	Synthétique	15-20 mg x 1 / jour
	Apixaban - Eliquis®	Synthétique	2,5-5 mg x 2 / jour
	Edoxaban - Lixiana	Synthétique	30-60 mg x 1 / jour



Prescription

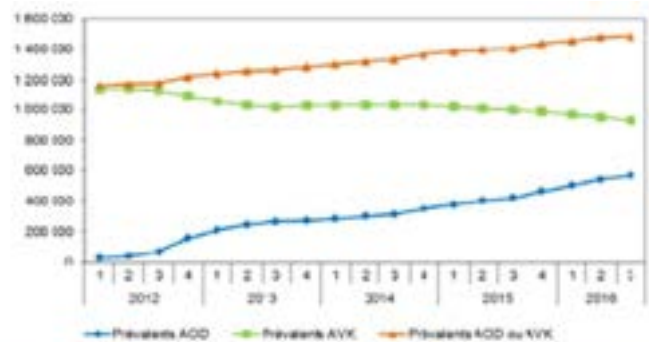


Figure 1. Prévalences trimestrielles des traitements AOD et AVK entre janvier 2012 et septembre 2016 (données Inter-régimes, source DCIR)

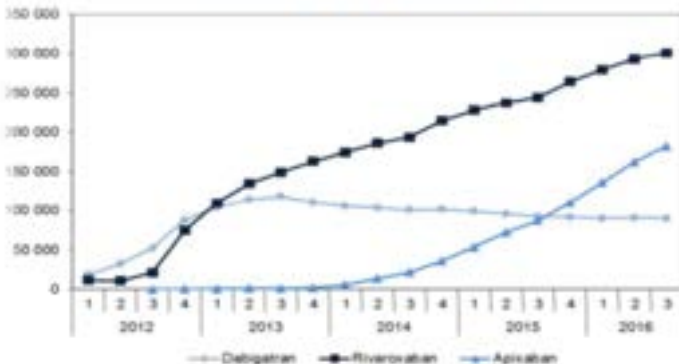


Figure 2. Prévalences trimestrielles du traitement par molécule d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016 par AOD (données Inter-régimes, source DCIR)

Prévention **MVTE** post chirurgie orthopédique

Molécule	Dose	1 ^{ère} administration après opération	Durée traitement	Adaptation posologie	CICr < 30 mL/min
Dabigatran	110 mg X 2 / J	1 - 4 h	Hanche: 10-14 J Genou : 35-42 J	⚡ <u>Dose</u> (75 mg X 2) 30 < CICr < 50 ml/min	CI
Rivaroxaban	10 mg / J	6 - 10 h			NR
Apixaban	2,5 mg X 2 / J	12 - 24 h			NR

Prévention **AVC** dans la **Fibrillation Auriculaire non valvulaire**

Molécule	Dose	Adaptation posologie	CICr < 30 mL/min
Dabigatran	150 mg X 2 / J	⚡ <u>Dose</u> (110 mg X 2) 30 < CICr < 50 ml/min ou âge > 80 ans	CI
Rivaroxaban	20 mg / J	⚡ <u>Dose</u> (15 mg) 30 < CICr < 50 ml/min	NR
Apixaban	5mg X 2 / J	⚡ <u>Dose</u> (2,5 mg x 2) 30 < CICr < 50 ml/min +/- poids < 60kg et âge > 80ans	NR

Traitement de la **TVP** (EP) et prévention des récides de MVTE

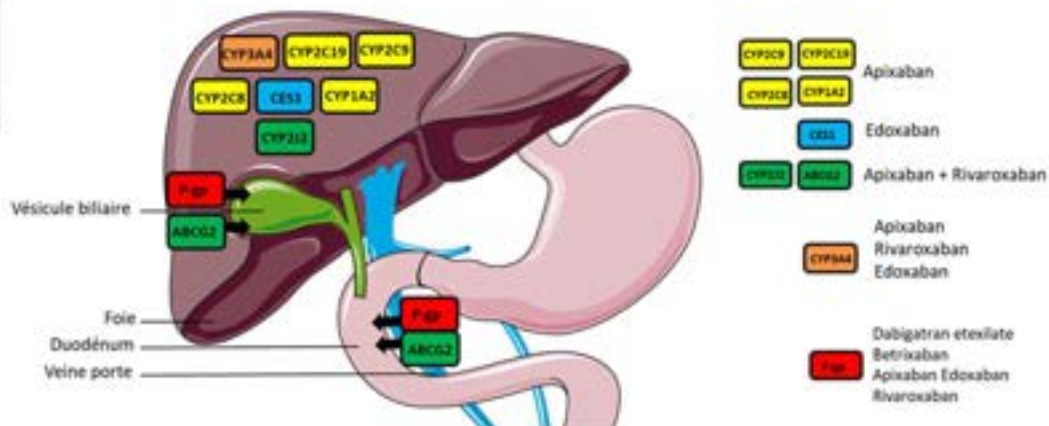
Molécule	Dose	Administration	Adaptation posologie	CICr < 30 mL/min
Dabigatran	150 mg X 2 / J	Au minimum 3 mois	⚡ <u>Dose</u> (110 mg*2) 30 < CICr < 50 ml/min	NR
Rivaroxaban	15 mg X 2 / J	J1 à J21		
	20 mg / J	J22 et suivant	⚡ <u>Dose</u> (10 mg) 30 < CICr < 50 ml/min	Adaptation poso
Apixaban	10mg X 2 / J	J1 à J7		
	5mg X 2 / J	J7 et suivant	⚡ <u>Dose</u> (2,5mg*2) 30 < CICr < 50 ml/min +/- poids < 60kg et âge > 80ans	Adaptation poso

Origine	Synthèse chimique	Synthèse chimique	Synthèse chimique	Synthèse chimique
Mécanisme d'action	Anti IIa Direct	Anti Xa Direct	Anti Xa Direct	Anti Xa Direct
Administration	<i>Per Os</i>	<i>Per Os</i>	<i>Per Os</i>	<i>Per Os</i>
Délai d'action	Efficacité immédiate	Efficacité immédiate	Efficacité immédiate	Efficacité immédiate
Biodisponibilité	faible : 6%	90%	66%	62%
Élimination	80% rénale	1/3 rénale (forme active), 2/3 hépatique	1/4 rénale (forme active), 3/4 hépatique	50% rénale (forme active)
1/2 vie	14-17 heures	7-11 heures	9-14 heures	9-11 heures
Métabolisme	P glycoprotéine	Cytochromes 3A4, 2J2 P-glycoprotéine	Cytochrome 3A4 P-glycoprotéine	Cytochrome 3A4 P-glycoprotéine
Antidote	NON	NON	NON	NON



Évaluation de la **fonction rénale et hépatique** systématique avant mise sous AOD

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
	substrat de la P-GP	Substrat de la P-GP et du CYTP 450	
AINS/antiagrégants plaquettaires	Augmentation du risque hémorragique		
Inihibiteurs puissants du CYT P450 et de la P-GP : antifongiques azolés erythromycine (kétoconazole, itraconazole), ciclosporine, tacrolimus, dronedarone	Contre-indication	Association non recommandée (augmentation concentration)	
Inihibiteurs de protéases du VIH	Association non recommandée (augmentation concentration)		
Autres inhibiteurs du CYT P450 et de la P-GP : amiodarone, quinidine, vérapamil, clarithromycine, posaconazole, flucoanzole	A utiliser avec prudence : augmentation des concentrations plasmatiques, adaptation posologique pour amiodarone, quinidine et vérapamil (cf tableau 3b)	Interaction non cliniquement pertinente	
Inducteurs du CYT P450 et de la P-GP : rifampicine, millepertuis, antiepileptiques (carbamazepine, phenobarbital, phenytoine)	Association non recommandée (baisse de concentration)	A utiliser avec prudence (baisse de concentration)	
Antidépresseurs inhibiteurs selectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline,	A utiliser avec prudence : augmentation du risque hémorragique		
Inhibiteurs selectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : venlafaxine, duloxetine, milnacipram	A utiliser avec prudence : augmentation du risque hémorragique		



Suivi biologique

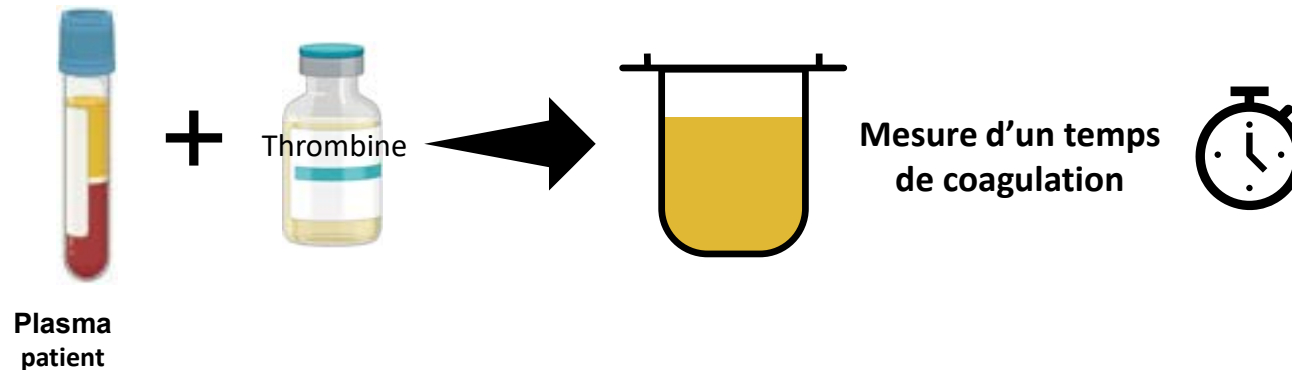
- ① Si mise sous AOD :
 - Avant traitement : **clairance de la créatinine** (cockcroft), **NFS**, **ASAT** et **ALAT**
 - ② Suivi une fois par an et si évènement intercurrent
 - Fonction rénale : clairance de la créatinine (cockcroft)
 - Bilan hépatique : (ASAT, ALAT)
 - Hémoglobine : NFS
 - ③ Tous les 6 mois, si >75 ans ou <60 Kg ou si clairance de la créatinine de départ entre 30 et 60 ml/mn :
 - Fonction rénale : clairance de la créatinine (cockcroft)
 - ④ Éducation du patient +++
 - Observance,
 - Carte mentionnant le traitement
 - Prévenir du risque hémorragique
- « Monitoring » non nécessaire
 - Développement clinique sans surveillance biologique
 - Marge thérapeutique large
 - Bonne prédiction de l'effet anticoagulant
 - Mesure de l'activité anticoagulante utile dans des situations cliniques particulières
 - Saignement
 - Gestes invasifs
 - Évènement thrombotique
 - Observance

Tests d'hémostase perturbés avec les AOD, attention à l'interprétation et aux ajouts d'examens...

→ Activité anti-IIa

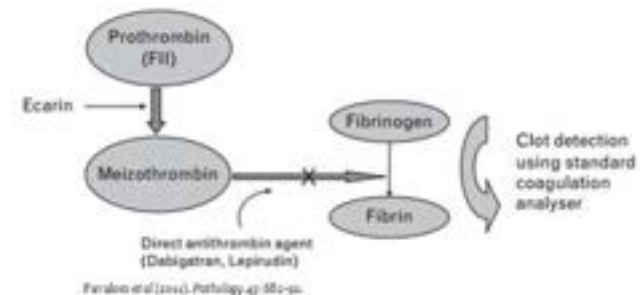
❑ Temps de thrombine dilué :

TT dilué pool plasma normal, calibré pour le **dabigatran** (ng/mL)



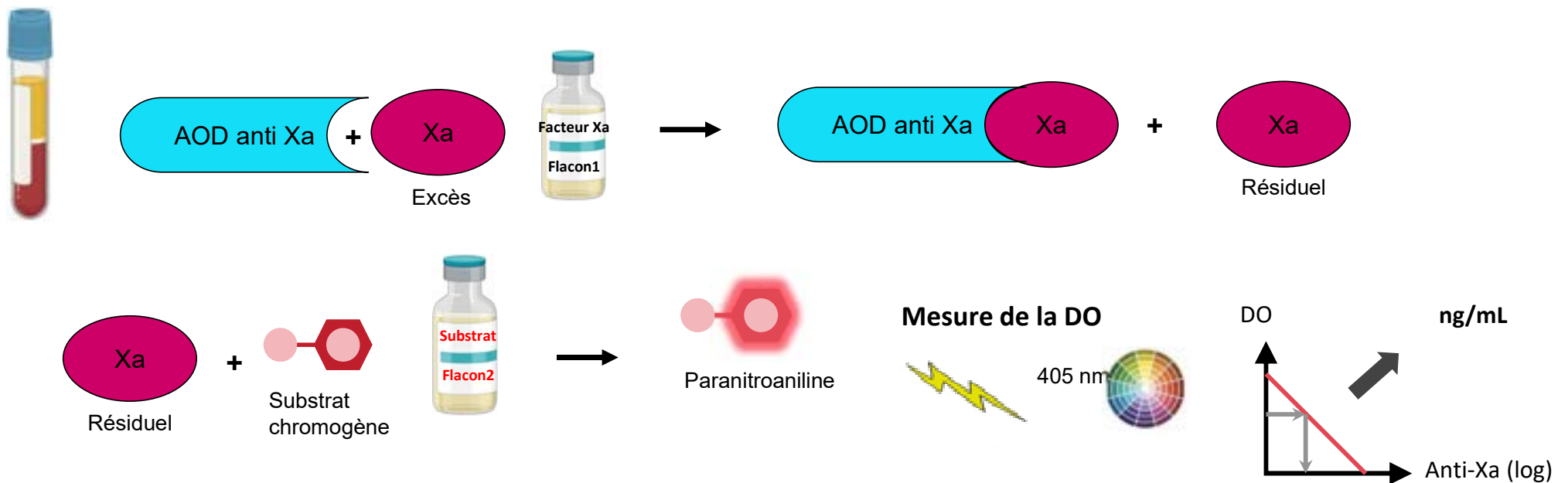
❑ Temps d'écarine

- **Chronométrique**
- **Chromogénique** avec un substrat chromogénique de la meizothrombine



→ Activité anti-Xa

Le réactif ne fait pas la différence entre les activités anti-Xa venant de différentes molécules !!!



➡ Conduite à tenir en cas de chirurgie

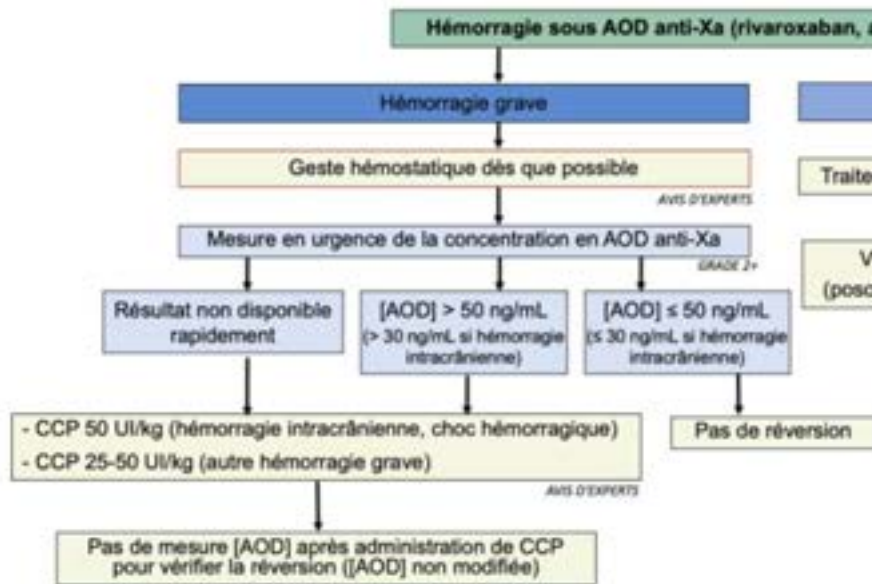


Figure 3



RFE GIHP SFAR SFMU SFTH 2024

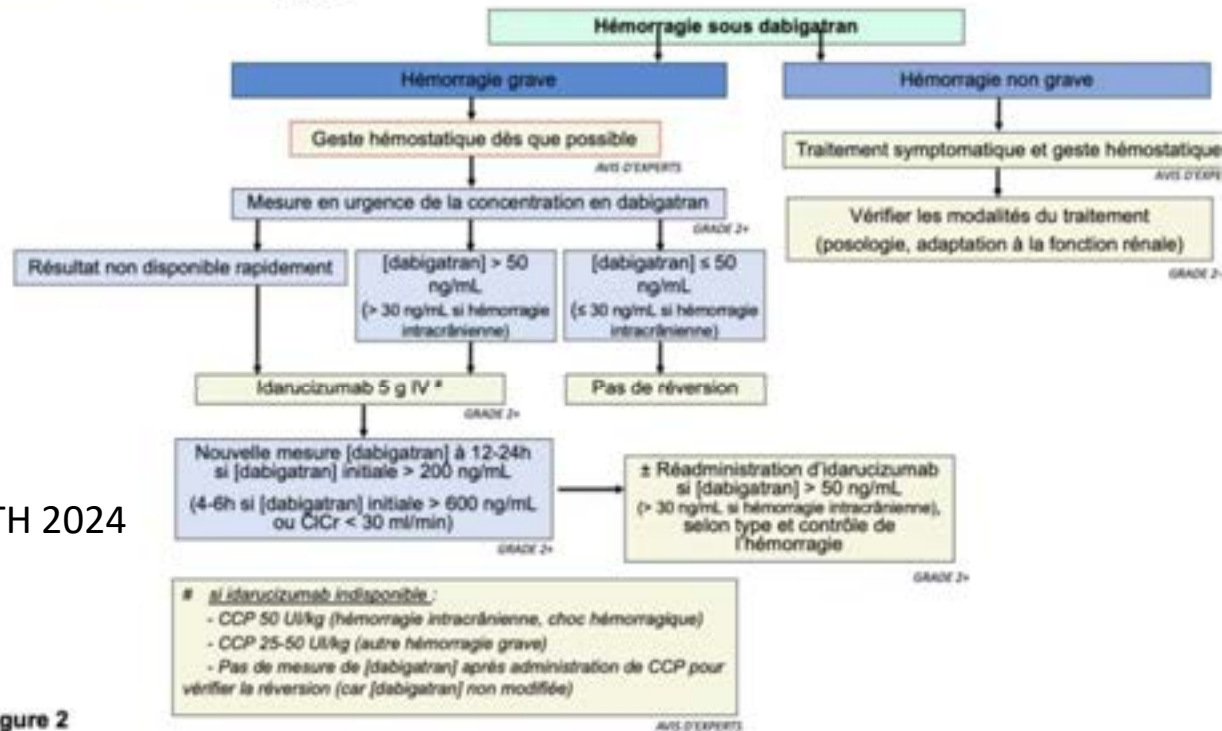
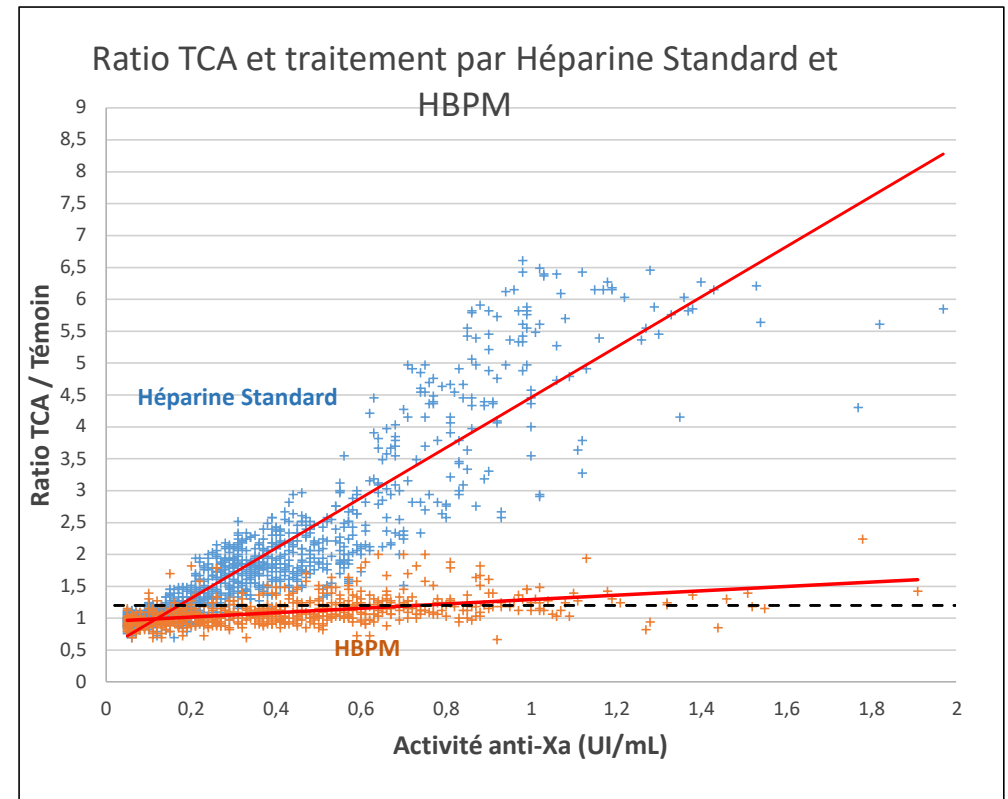


Figure 2

E) Interférences sur les tests biologiques:

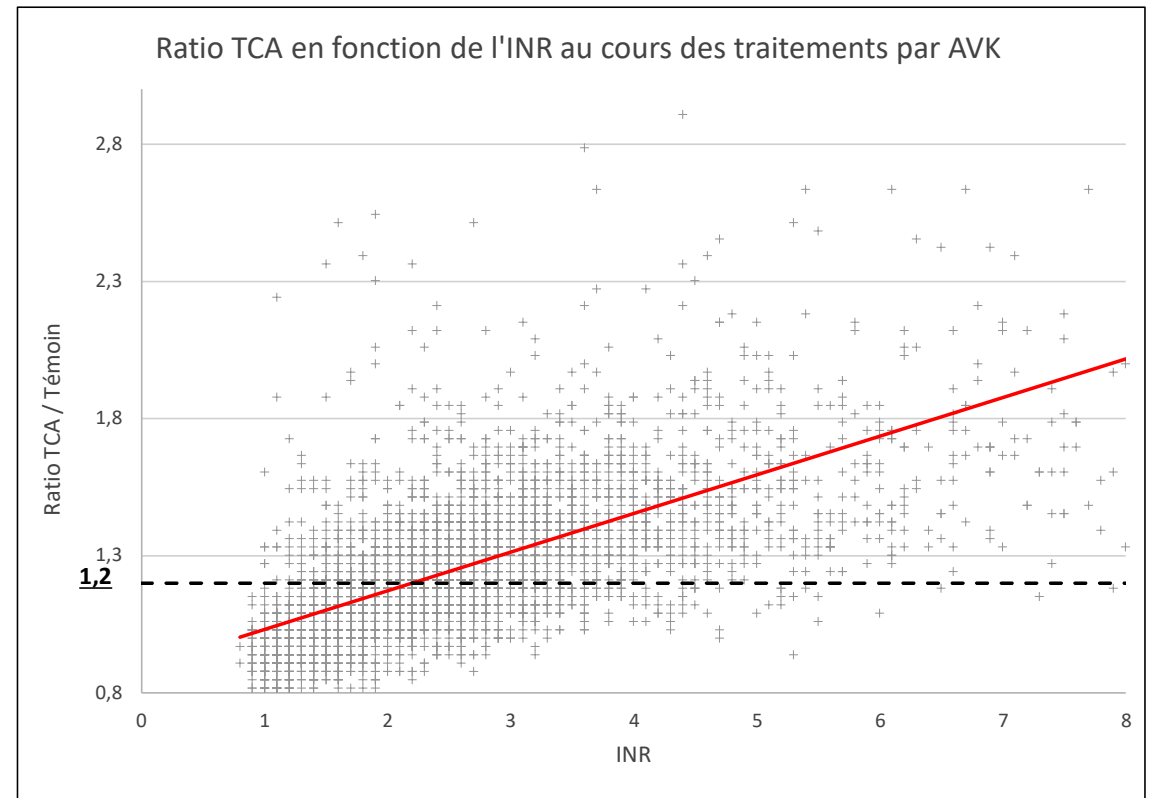


- TP reste normal
 - réactif avec inhibiteur de l'héparine
- Allongement du TCA
 - dépend de la molécule et de sa teneur en chaînes longues
 - HNF >> tinzaparine > enoxaparine
- Le fondaparinux ne perturbe pas les tests
- Le dosage des facteurs n'est pas impacté aux doses thérapeutiques d'héparine



➡ AVK

- Diminution du TP +++
 - INR classiquement entre 2 et 3
- Allongement du TCA +
- Fibrinogène normal



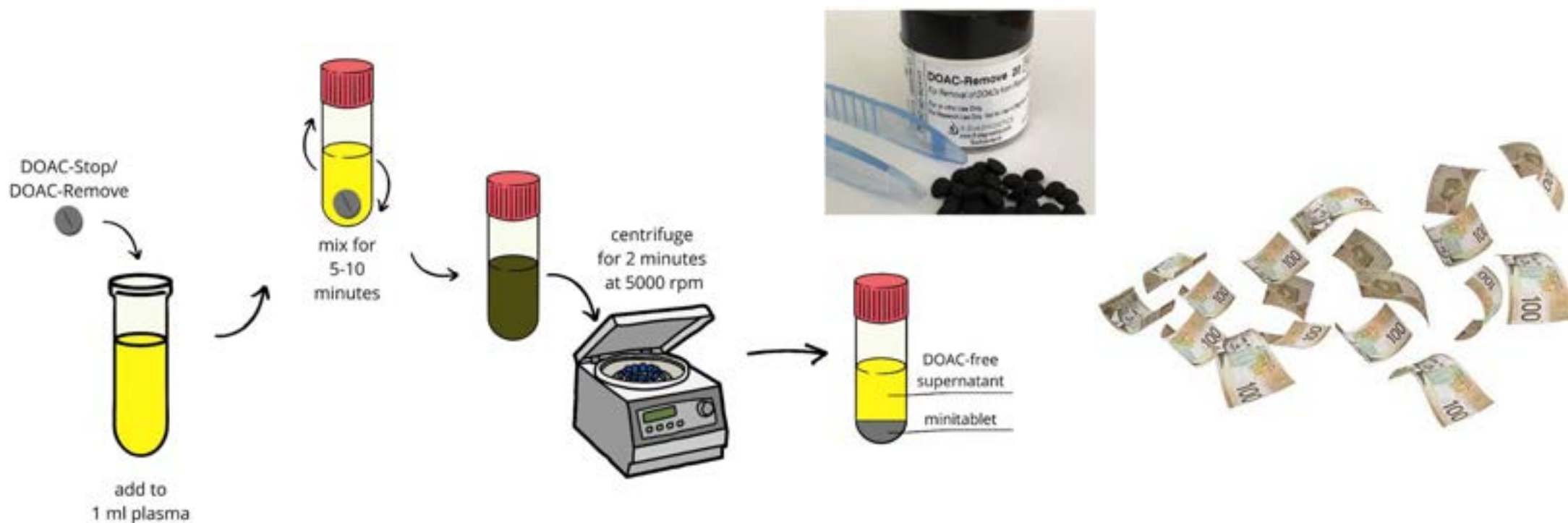
- Diminution des facteurs vitamine-K dépendants : II, VII, IX, X
- FV normal

AOD

Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
TP%	+/- ⬇	⬇	Normal ou +/- ⬇
TCA	↗	↗	Normal ou +/- ↗
TT	↗	Normal	
Fg	Normal ou ⬇	Normal	
F II, V, VII, X	⬇	⬇	
F VIII, IX, XI, XII	⬇	⬇	
dRVVT Screen et Confirm	↗	↗	
AT chromogène	Normal (Perturbé avec réactifs anti IIa)	Normal (Perturbé avec réactifs anti Xa)	
PC chromogène	Normal	Normal	
PC chronométrique	↗	↗	
PS chronométrique	↗	↗	
APCr	Ratio APCr ↗	Ratio APCr ↗	

Interférence des AOD avec anti-Xa : en pratique ?

Les AOD anti-Xa interfèrent +++ dans la mesure de l'activité anti-Xa de l'HNF et/ou HBPM



➔ Réactif charbon actif (**DOAC Remove®** ou **STOP®**) permet de neutraliser l'AOD et de **rendre l'activité anti-Xa HNF**

E) Le cas particulier du relais:

JAMAIS 2 traitements par voie orale en même temps

- Cas du relais Héparine/AVK



Vous pouvez avoir à la fois une demande d'INR et d'activité anti-Xa: les 2 sont interprétables

- Cas du relais Héparine ou Danaparoïde/AOD



Vous pouvez avoir une demande d'activité anti-Xa: *CE N'EST PAS INTERPRETABLE*

- Cas du relais Argatroban/AVK



Vous pouvez avoir une demande d'INR: *CE N'EST PAS INTERPRETABLE*

Vous pouvez avoir une demande d'activité Antilla: c'est interprétable