

Médicaments de l'hémostase

IFSI Mende

Septembre 2026

Vincent Zaugg (pharmacien)

- Physiologie de l'hémostase

POUR INFO

Exploration de l'hémostase

- Antiagrégants plaquettaires
- Anticoagulants
 - Héparines
 - Anti-vitamine K (AVK)
 - Anticoagulants oraux directs (AOD)
- Fibrinolytiques

Définition et schéma général

- Ensemble de mécanismes :
 - Prévention des saignements spontanés
 - Arrêt des hémorragies en cas de lésion vasculaires
 - Maintien de la fluidité sanguine (prévention des thromboses)
- Permet de maintenir l'intégrité du vaisseau lors d'une agression vasculaire
- Formation d'un caillot, constitué de plaquettes agrégées et d'un réseau de fibrine enserrant dans ses mailles les éléments figurés du sang

Physiologie de l'hémostase

Définition et schéma général



Lésion



Contraction du vaisseau



Clou plaquettaire



Clou de fibrine



Perméabilisation du vaisseau

Hémostase primaire

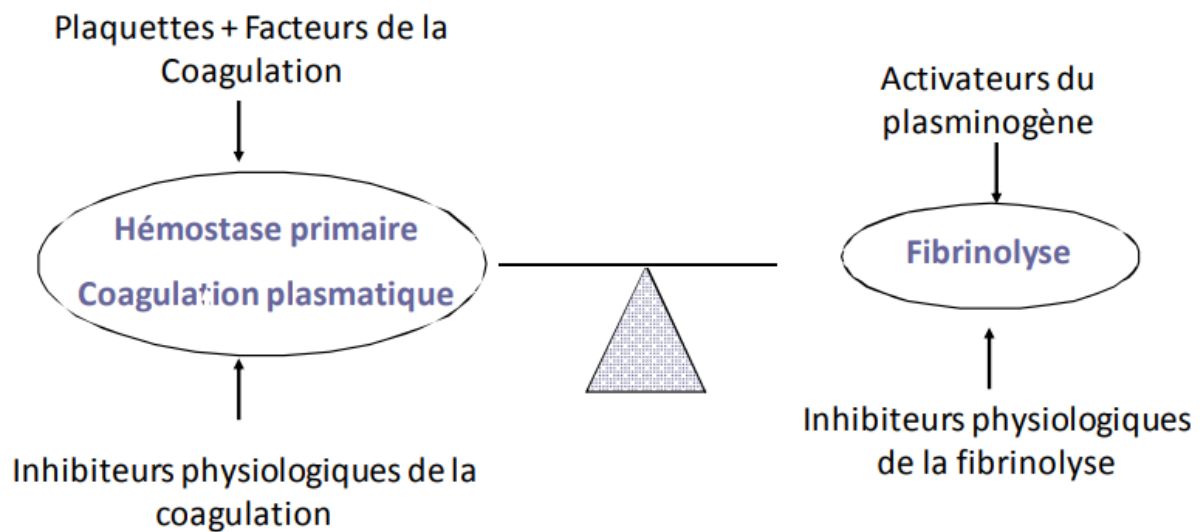
Coagulation

Fibrinolyse

3 étapes

Définition et schéma général

- Régulation physiologique complexe
 - Processus localisé et rapide
 - Equilibre entre coagulation et fibrinolyse
 - Régulation par des inhibiteurs et des activateurs

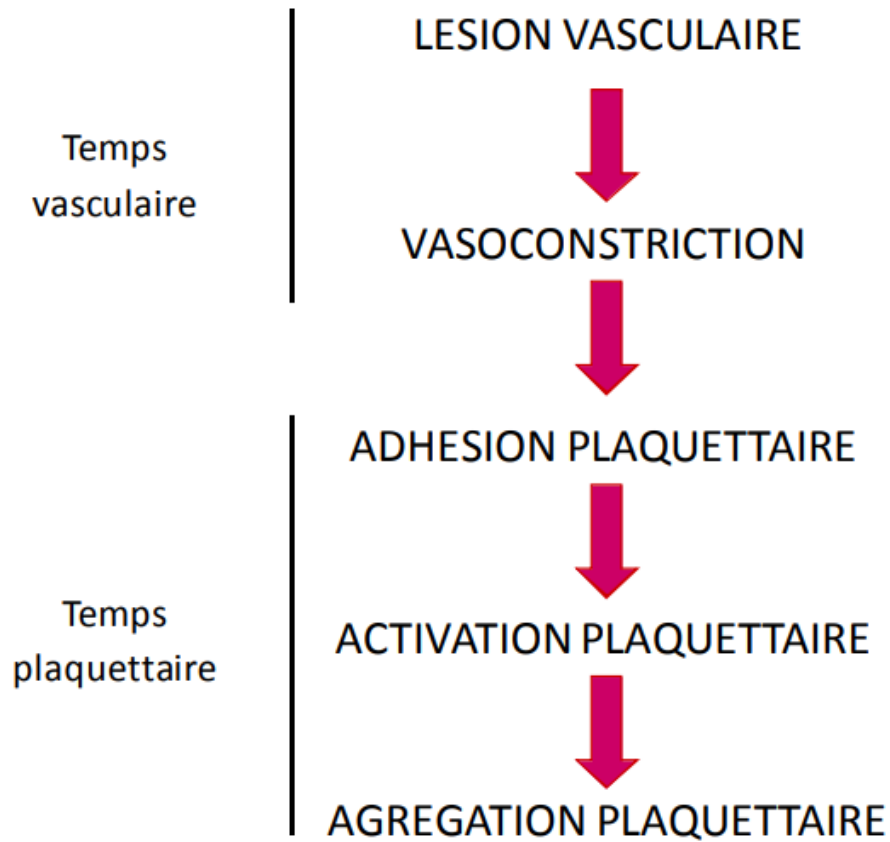


Hémostase primaire

- Acteur principal = plaquettes
- Aboutit à la formation d'un agrégat plaquettaire (« thrombus blanc » ou « clou plaquettaire »)
- Permet seul l'arrêt des saignements dans les capillaires les plus fins
- **Temps vasculaire** : vasoconstriction réflexe
- **Temps plaquettaire** : adhésion et agrégation plaquettaire

Physiologie de l'hémostase

Hémostase primaire



Hémostase primaire

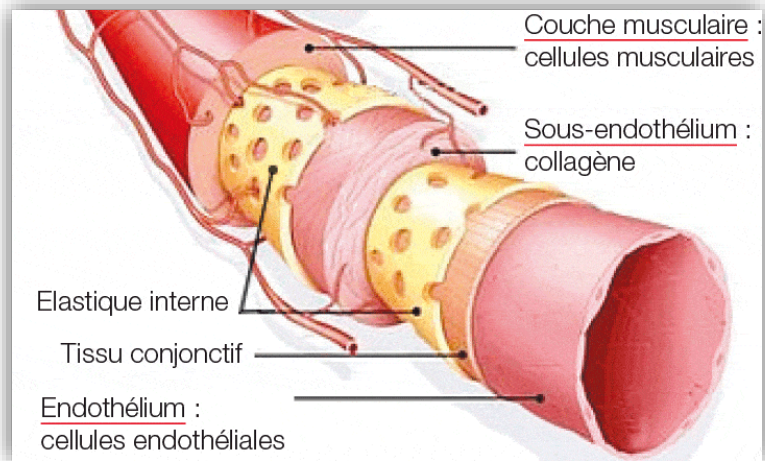
Le temps vasculaire

- Vasoconstriction immédiate dès rupture du vaisseau
- Petit vaisseaux uniquement
- Prolongée et accrue par des substances libérées par les plaquettes : adrénaline, sérotonine, TXA2...
- Permet de diminuer le flux sanguin
- Favorise les interactions entre plaquettes et le sous-endothélium

Hémostase primaire

Le temps vasculaire

- L'endothélium n'est pas thrombogène
- Le sous-endothélium est thrombogène : favorise l'adhésion des plaquettes en cas de contact avec le sang
 - Facteur von Willebrand (vWF)
 - Collagène
 - Myofibrilles
 - Thrombospondine



Hémostase primaire

Le temps plaquettaire

- Les plaquettes :
 - Petites cellules sans noyau
 - Durée de vie 8 à 10 jours
 - 70% dans le sang – 30 % dans la rate
- **Adhésion** des plaquettes grâce à des protéines de surface

Plaquettes

Gp Ib-IX-V (avec vWF)
Gp Ia-IIa (avec collagène)
Gp VI (avec collagène)
Intégrines de la famille Beta 1 (avec fibronectine, laminine)
Gp IIb-IIIa (avec le vWF)

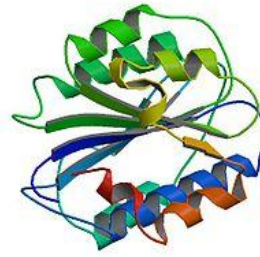
Sous-endothélium

Collagène
vWF
Fibronectine, laminine

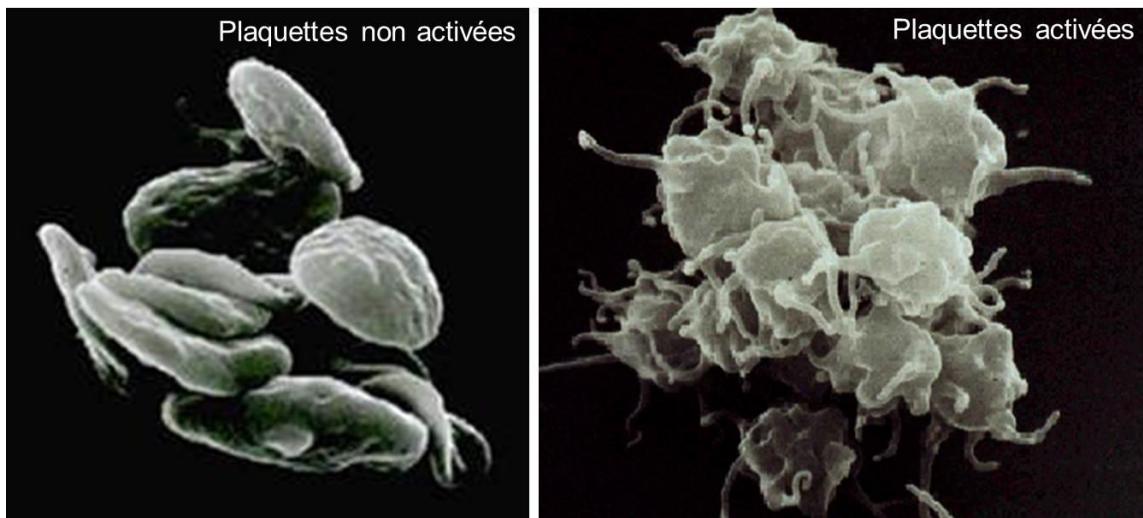
Hémostase primaire

Le temps plaquettaire

- Le facteur vWF est activé par la brèche vasculaire
- C'est un facteur clé de l'adhésion des plaquettes
- Il forme un pont moléculaire entre les plaquettes et entre les plaquettes et la paroi vasculaire
- Adhésion plaquettaire → **Activation plaquettaire**



Hémostase primaire



Activation plaquettaire

Se traduit par 3 phénomènes:

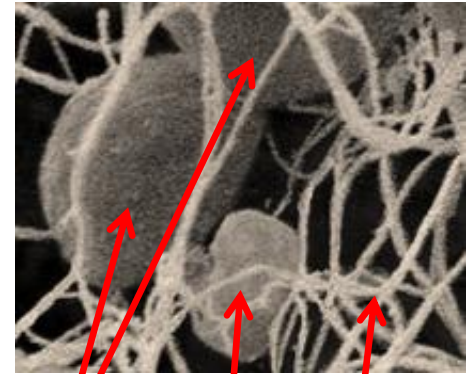
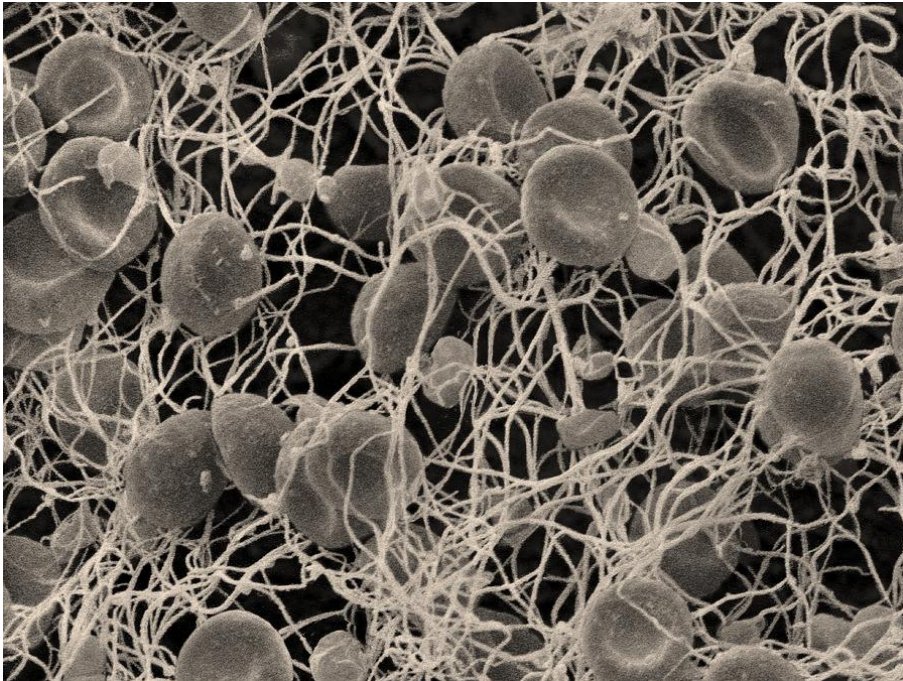
- La contraction plaquettaire
- La dégranulation plaquettaire (ou sécrétion)
- L'activation du complexe Gp IIb-IIIa

Hémostase primaire

- Le complexe GpIIb-IIIa est activé par :
 - Mobilisation de Ca^{2+}
 - **Activation des récepteurs à l'ADP**
 - **Voie du TXA2**
- Complexe GpIIb-IIIa lie fibrinogène et vWf
 - formation de pont-interplaquettaires
 - **agrégation plaquettaire**

Coagulation

- Objectif : renforcer le clou plaquettaire avec de la fibrine → **thrombus rouge**

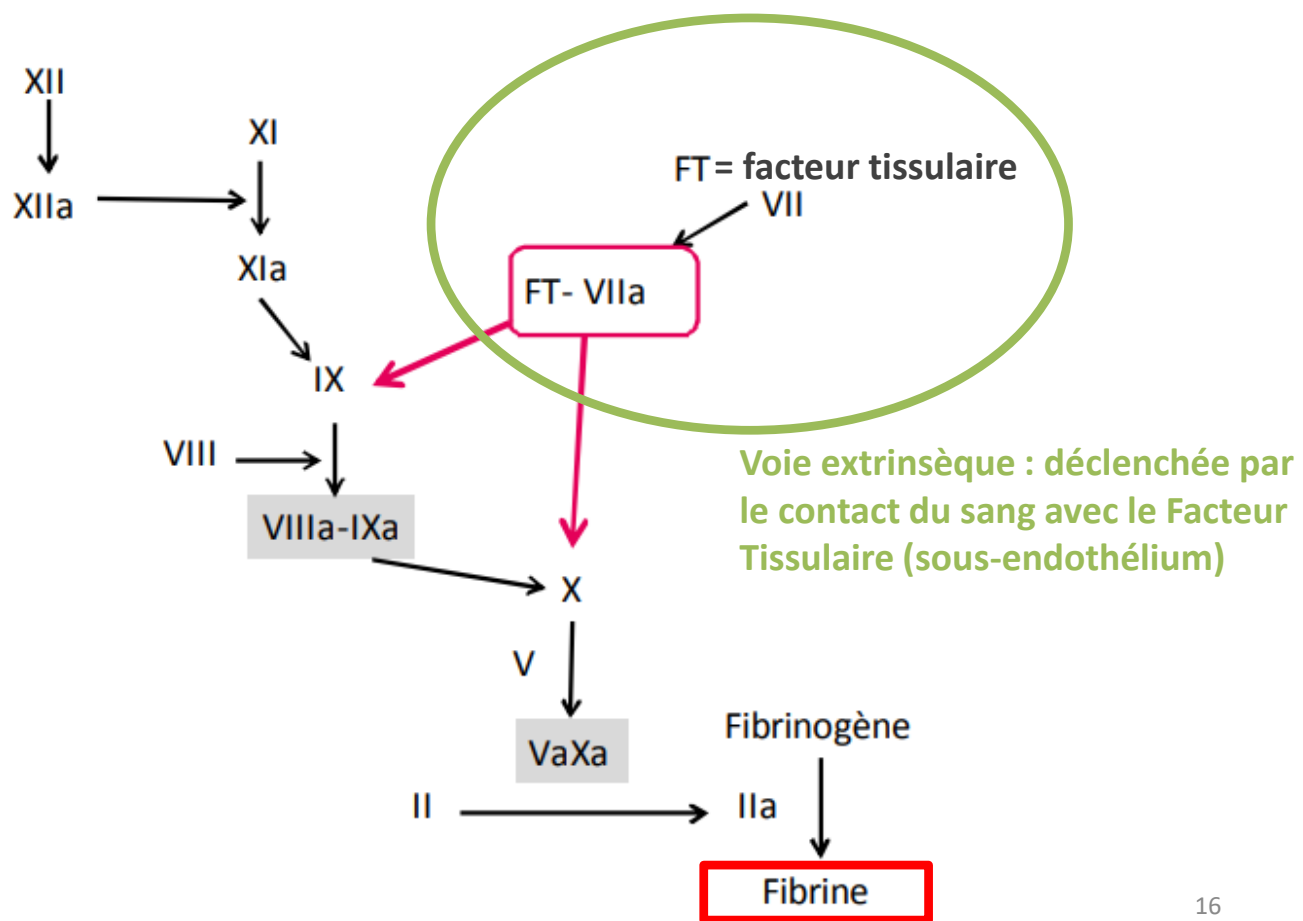


hématie
leucocyte
plaquette
réseau de fibrine

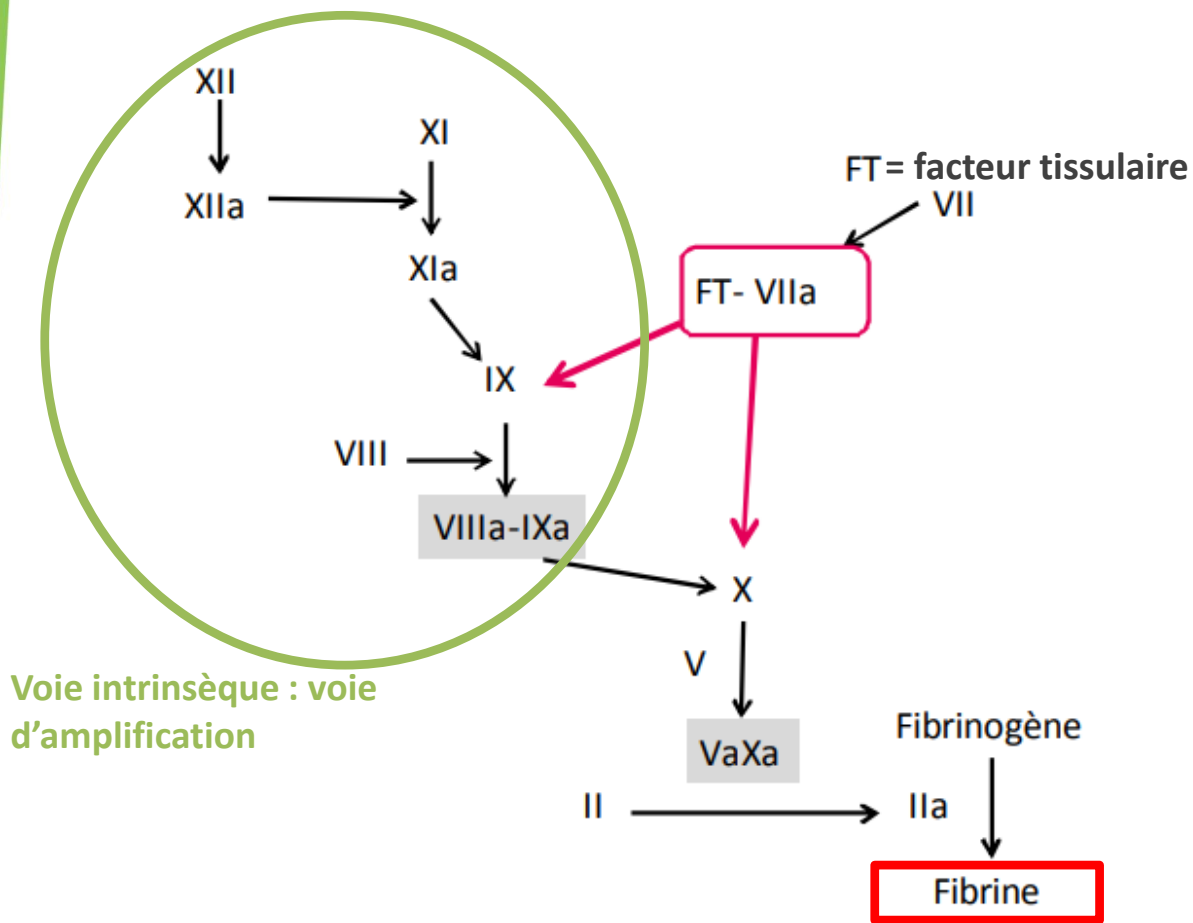
Coagulation

- Comment est généré le réseau de fibrine?
 - Série de réaction enzymatiques à la surface des plaquettes
 - Transformation de facteurs inactifs en facteurs activés

Coagulation



Coagulation

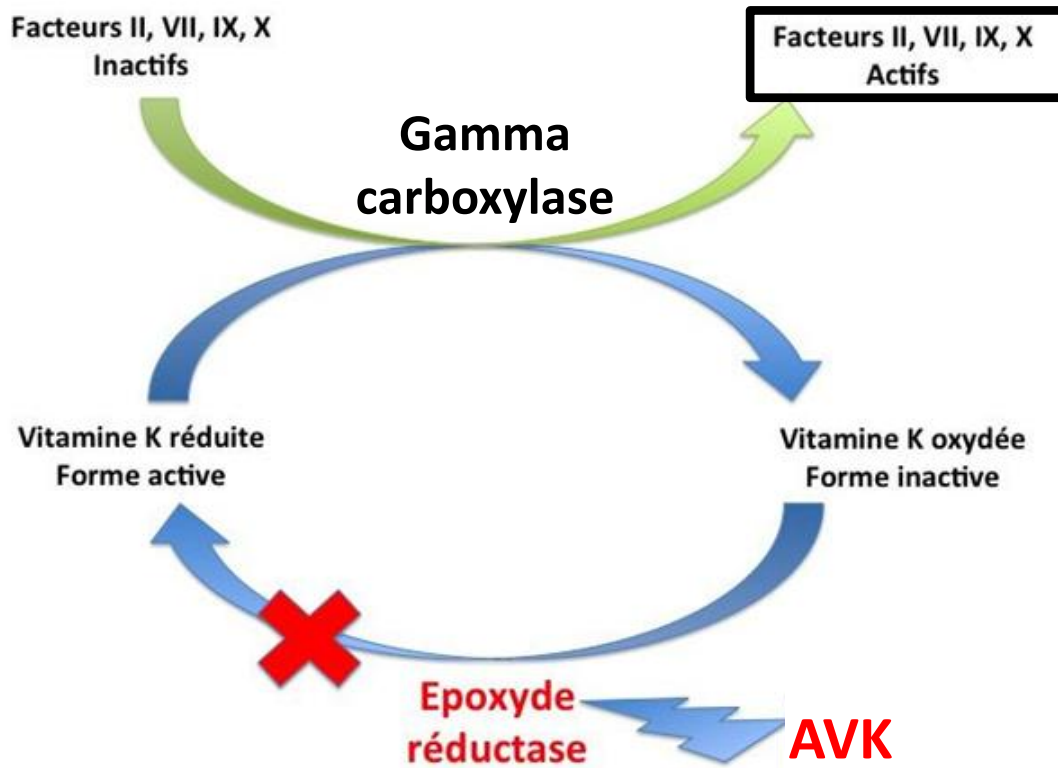


Coagulation

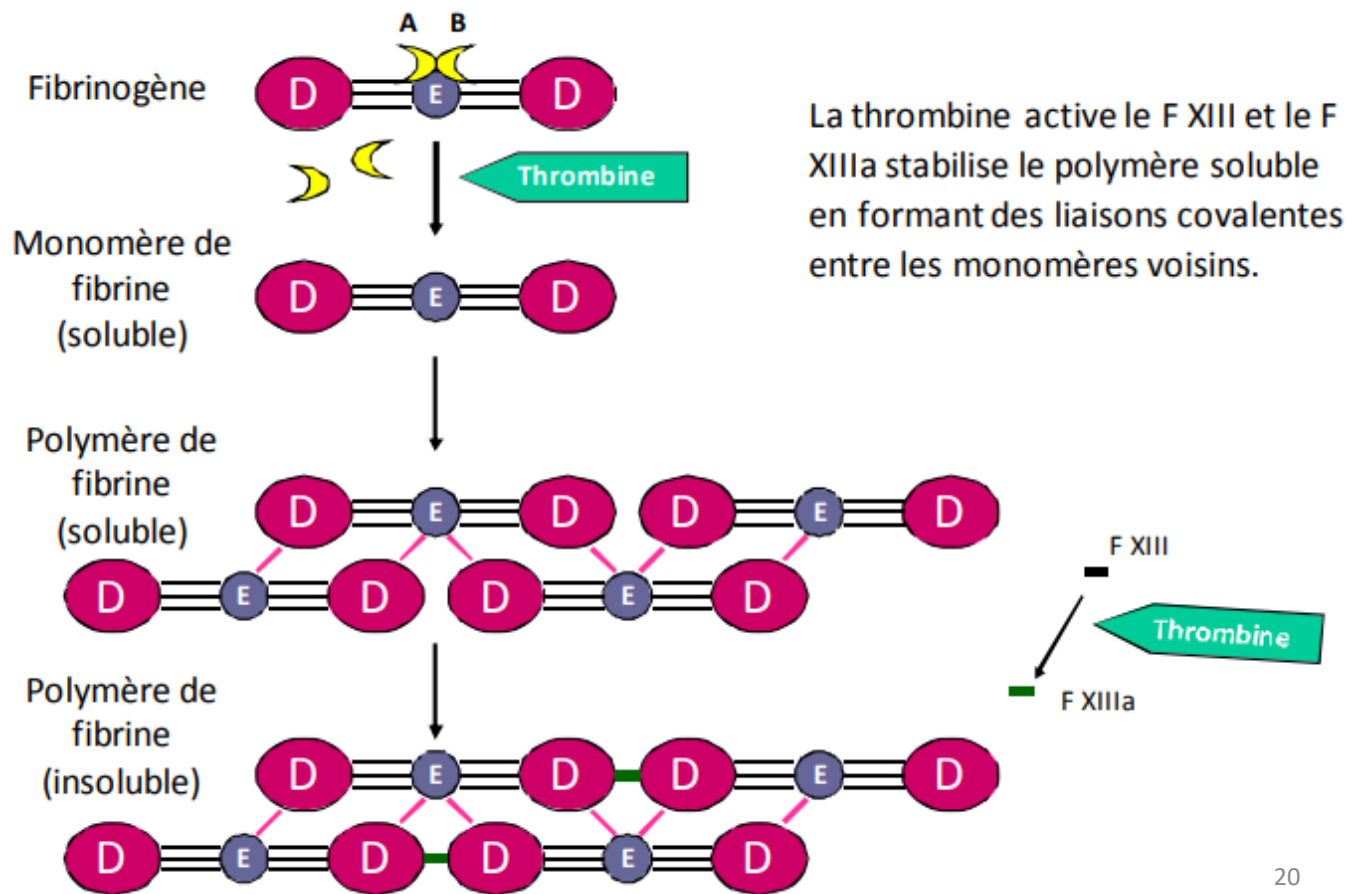
Facteur	Nom
Facteur I	Fibrinogène
Facteur II*	Prothrombine
Facteur V	Proaccélérine
Facteur VII*	Proconvertine
Facteur VIII	Anti-hémoph A
Facteur IX*	Anti-hémoph B
Facteur X*	Stuart
Facteur XI	Rosenthal
Facteur XII	Hageman
Facteur XIII	Stabilisant fibrine

* Facteurs vitamine K - dépendants :
activation par une enzyme
dépendante de la vitamine K

Coagulation



Coagulation

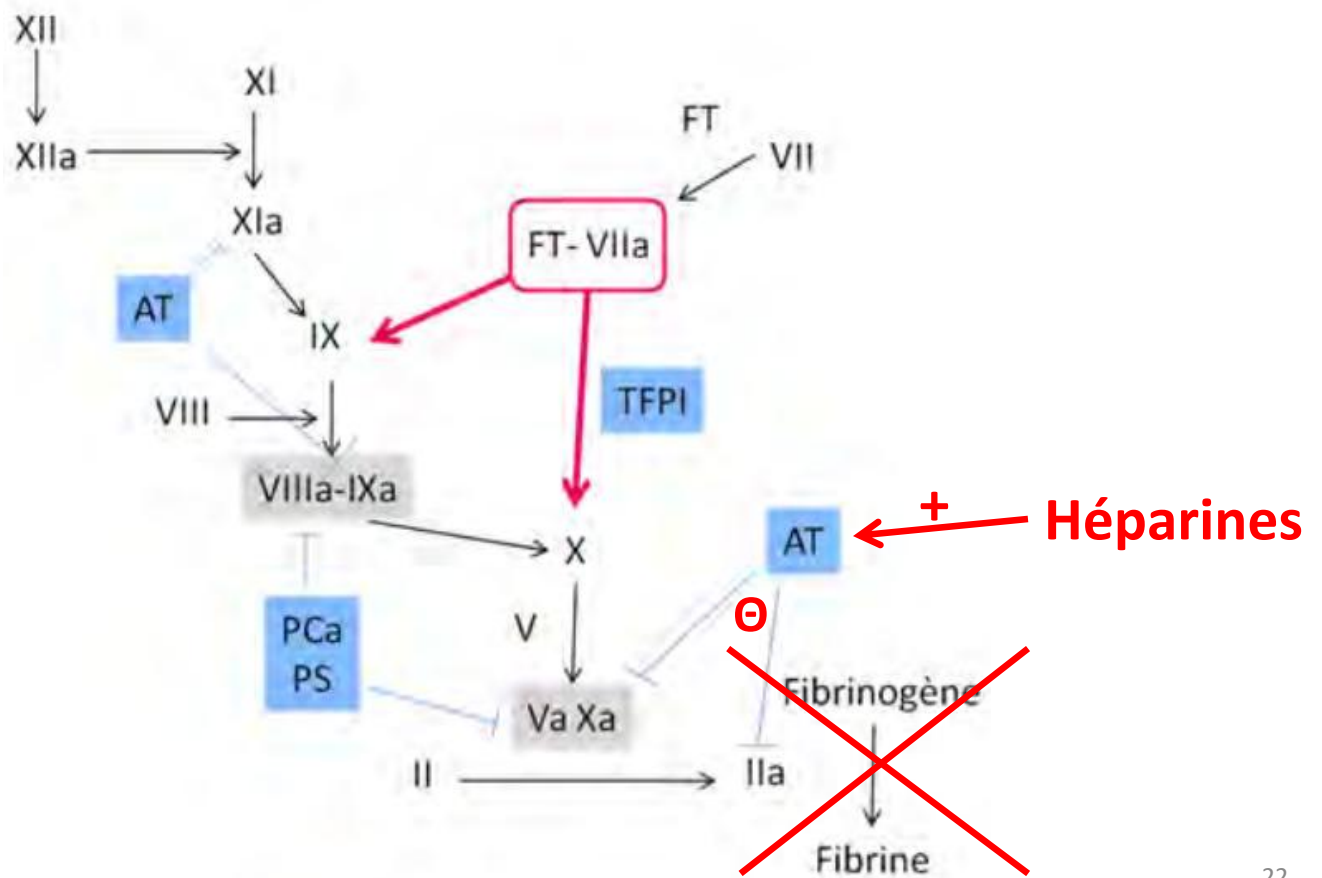


Coagulation

Régulation de la coagulation :

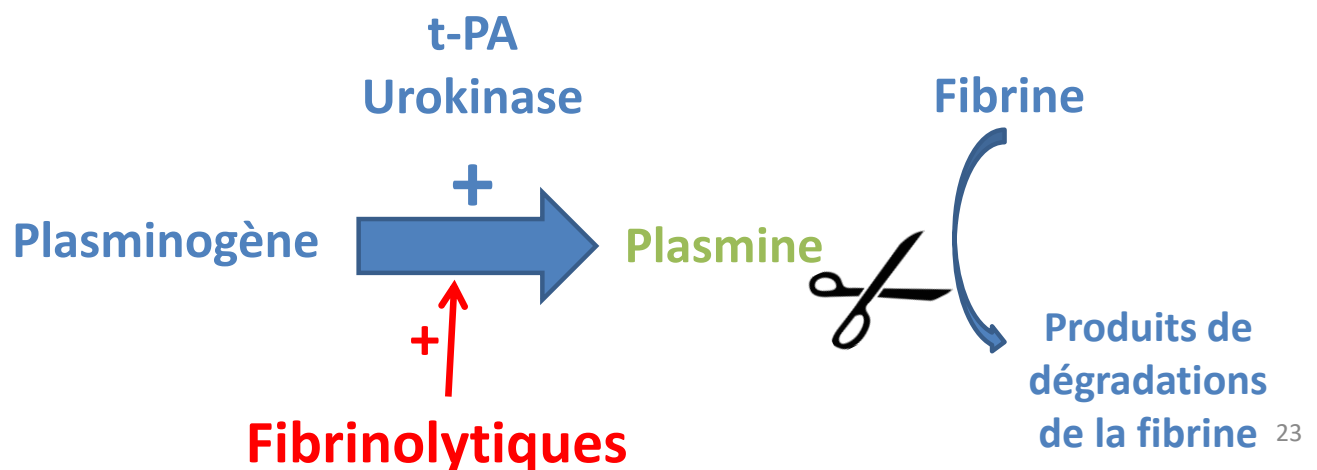
- La coagulation doit rester localisée au site de la blessure vasculaire
- Les protéines actives de la coagulation ne doivent pas circuler dans le plasma, sinon risque d'activation diffuse de la coagulation
- Systèmes inhibiteurs de la coagulation:
 - Antithrombine (AT)
 - Protéine C, protéine S (PC, PS)
 - TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

Coagulation

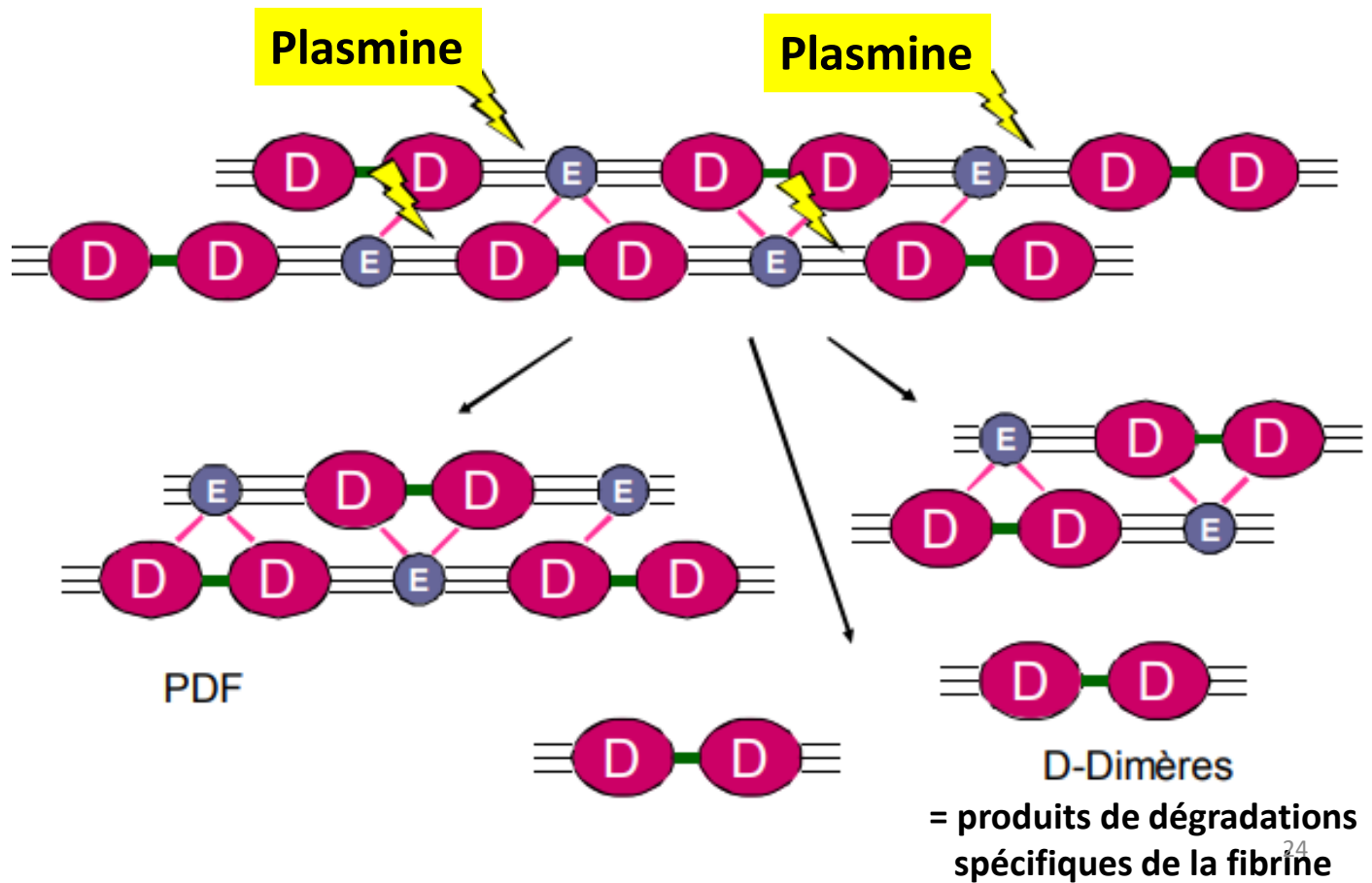


Fibrinolyse

- Permet la disparition du caillot → revascularisation
- Acteur principal : **plasmine** = enzyme qui détruit la fibrine
- Précurseur inactif : plasminogène, lié à la fibrine
- Activateurs : t-PA et urokinase
- Inhibiteurs dans le sang circulant



Fibrinolyse



Conclusion

- Equilibre fragile entre activateurs et inhibiteurs
- Déséquilibre → hémorragie ou thrombose

- A retenir :

- Hémostase primaire : plaquettes

Antiagrégants
plaquettaires

- Coagulation : facteurs de coagulation, thrombine, fibrine

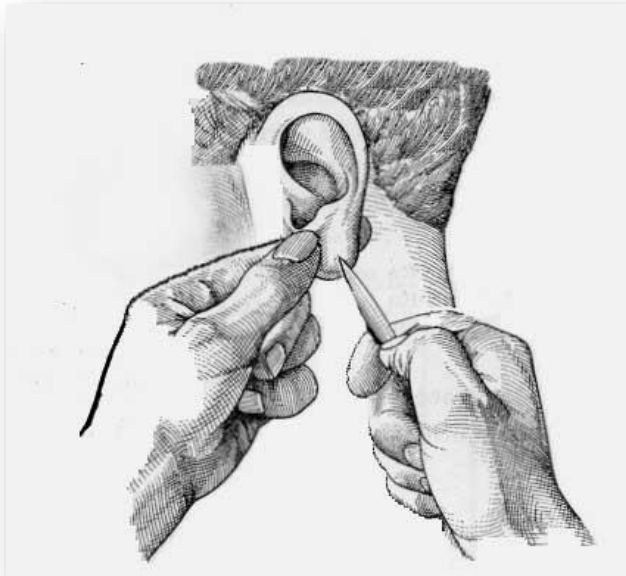
- Fibrinolyse : plasmine

Anticoagulants (AVK,
AOD, héparines)

Fibrinolytiques

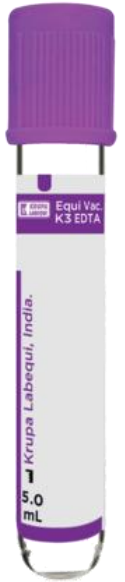
Temps de saignement

Obsolètes – ne sont plus utilisés



Numération plaquettaire

- N = 150 à 400 G/L
 - Défaut de plaquettes = thrombopénie
 - Risque hémorragique si < 50 G/L
 - Excès de plaquettes = thrombocytose
- Fausses thrombopénies chez certains patients sur tube EDTA (amas plaquettaires) → refaire prélèvement sur tube citraté



Test d'agrégation plaquettaire

= explorent adhésion et agrégation plaquettaires in vitro

- PFA-100® (Platelet Function Analyzer)
- taux de phosphorylation de la protéine VASP

Non réalisés en routine : laboratoire spécialisé

Coagulation

TCA = Temps de céphaline activée

= mesure de la coagulation après activation de la voie intrinsèque

N : TCA malade / TCA témoin < 1,2

- Détection d'un déficit isolé
- Recherche d'anticoagulants circulants
- Surveillance traitement par héparines non fractionnées (HNF)



Coagulation

Temps de Quick (TQ)

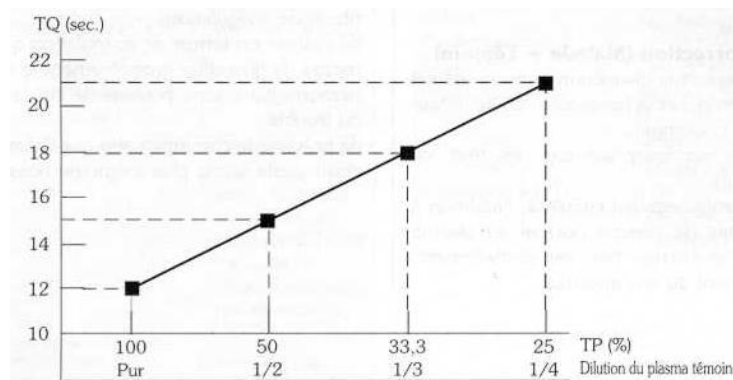
= explore la voie extrinsèque

N : TQ malade / TQ témoin < 1,2

Taux de Prothrombine (TP)

Même chose exprimée différemment

N > 70 %. Risque hémorragique si < 50 %



INR (International Normalised Ratio)

= rapport des TQ standardisé : permet de s'affranchir de différence inter-laboratoires

$$\text{INR} = (\text{TQ malade} / \text{TQ témoin})^{\text{ISI}}$$

$$N = 1$$

INR → suivi des patients sous AVK

Cible selon indication : le plus souvent [2-3]



Coagulation

Temps de thrombine (TT)

= explore la transformation du fibrinogène en fibrine

Dosage du fibrinogène

N = 1,5 – 4 g/L

Dosages séparés des facteurs de la coagulation

Pour tous les facteurs : N > 60 %

Ex : dosage facteurs VIII et IX (hémophilies)



Dosages des D-Dimères

- Les D-Dimères sont des produits de dégradation de la fibrine (spécifiques de la dégradation de la fibrine)
- Très bonne valeur prédictive négative :
 - Un résultat négatif exclut à 95 % une maladie thrombo-embolique (TVP, EP)



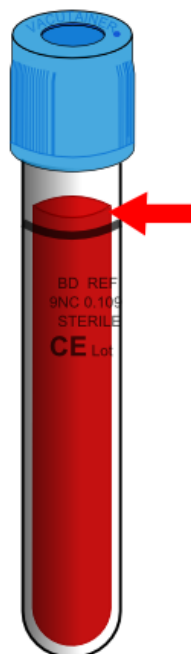
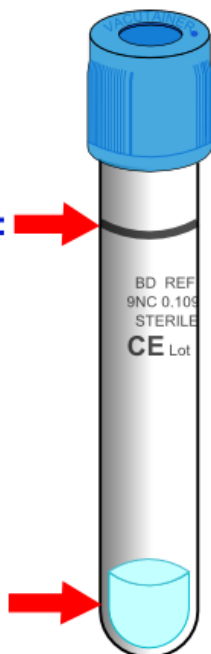
- Conditions de prélèvement primordiales : leur qualité conditionne la fiabilité des résultats !
 - Garrot modérément serré et maintenu peu de temps.
 - Remplir les tubes d'hémostase en 2^{ème} position (évite "souillure" par le FT libéré par la lésion)
 - Respecter le volume de remplissage des tubes : 9 volumes sang pour 1 volume anticoagulant du tube

Bande dépolie auour du tube :

Permettant de contrôler le bon niveau de remplissage du tube.

Anticoagulant liquide :

Remplir correctement le tube pour respecter la dilution finale du sang, dont il est tenu compte dans les résultats.



Le volume de sang prélevé est suffisant s'il se situe au dessus ou au niveau de l'indicateur de remplissage minimum.

- Assurer un mélange homogène sang – anticoagulant par retournements immédiats et lents du tube
- Respecter les délais d'acheminement :
 - AntiXa HNF < 2H**
 - Plaquettes < 8H
 - TP, INR < 24H
 - AntiXa HBPM < 24H
 - Le reste < 4H**
- Ne pas conserver à + 4°C : risque d'activation facteur VII et de modification des fonctions plaquettaires

Examen	Tube approprié
TP-INR TCK, TCA D-Dimères Fibrinogène Activité anti-Xa Antithrombine III (AT III) Héparinémie Protéine C, Protéine S Facteurs de la Coagulation : Dosage facteur II, V, VIII, ...	Tube citraté à 3,8% (bleu) Si fausse thrombopénie (agrégats plaquettaires)
Numération plaquettaire	Tube EDTA (violet)

➤ [Manuel de prélèvement Hôpital Lozère](#)

Classification

- Antiagrégants plaquettaires
- Anticoagulants
 - Héparines
 - Anti-vitamine K (AVK)
 - Anticoagulants oraux directs (AOD)
- Fibrinolytiques

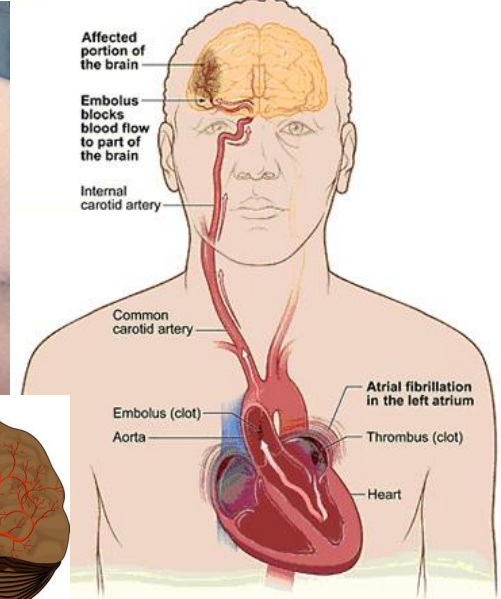
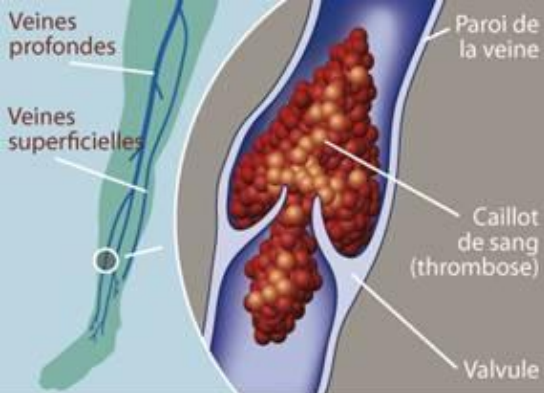
Médicaments de l'hémostase

Stratégies thérapeutiques

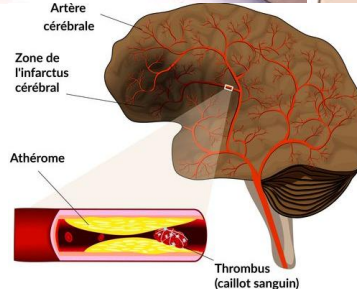
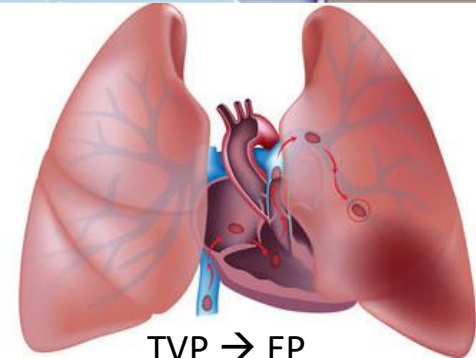
Indiqués dans le traitement et la prévention des thromboses

Différents types de thromboses :

- Veineuses
 - Thrombose veineuse profondes, embolie pulmonaire
- Artérielles
 - Sur plaque d'athérome : AVC, IDM, AOMI
- Sur matériel étranger
 - CEC, KT, prothèses valvulaires, stents
- Cardiopathie emboligène (ACFA)



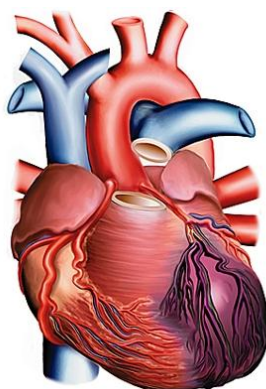
TVP = phlébite



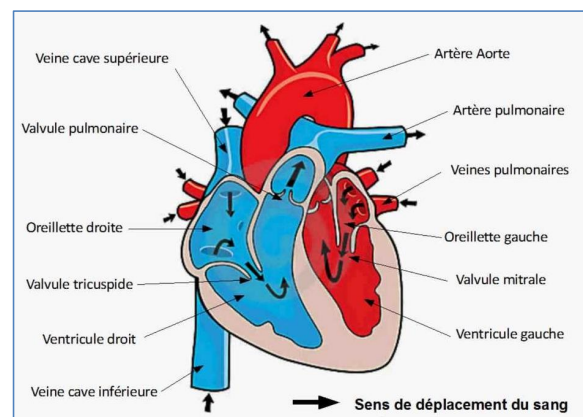
ACFA → AVC ischémique



AOMI

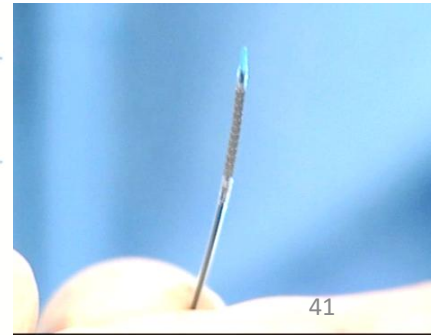
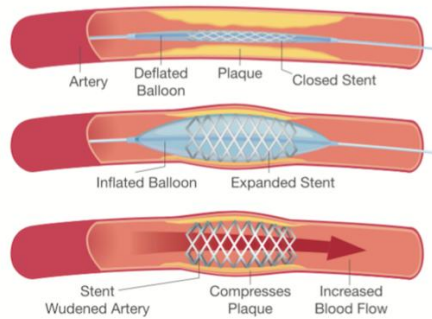


IDM

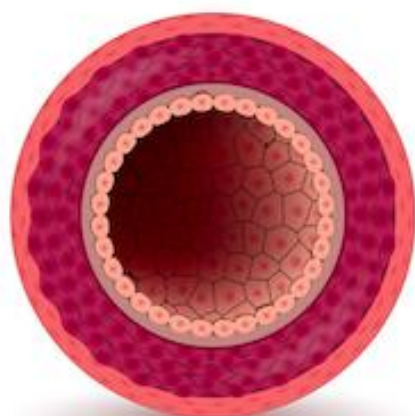


Stratégies thérapeutiques

- Anticoagulants
 - Thromboses veineuses
 - Prothèses valvulaires
 - ACFA
- Antiagrégants plaquettaires
 - AVC, IDM, AOMI
 - Stents



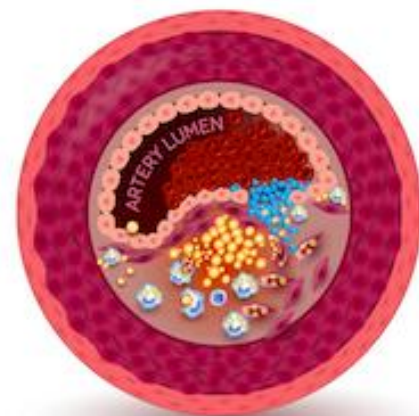
Antiagrégants plaquettaires



Artère normale



Formation de
plaque stable



Plaque instable
Formation d'un caillot

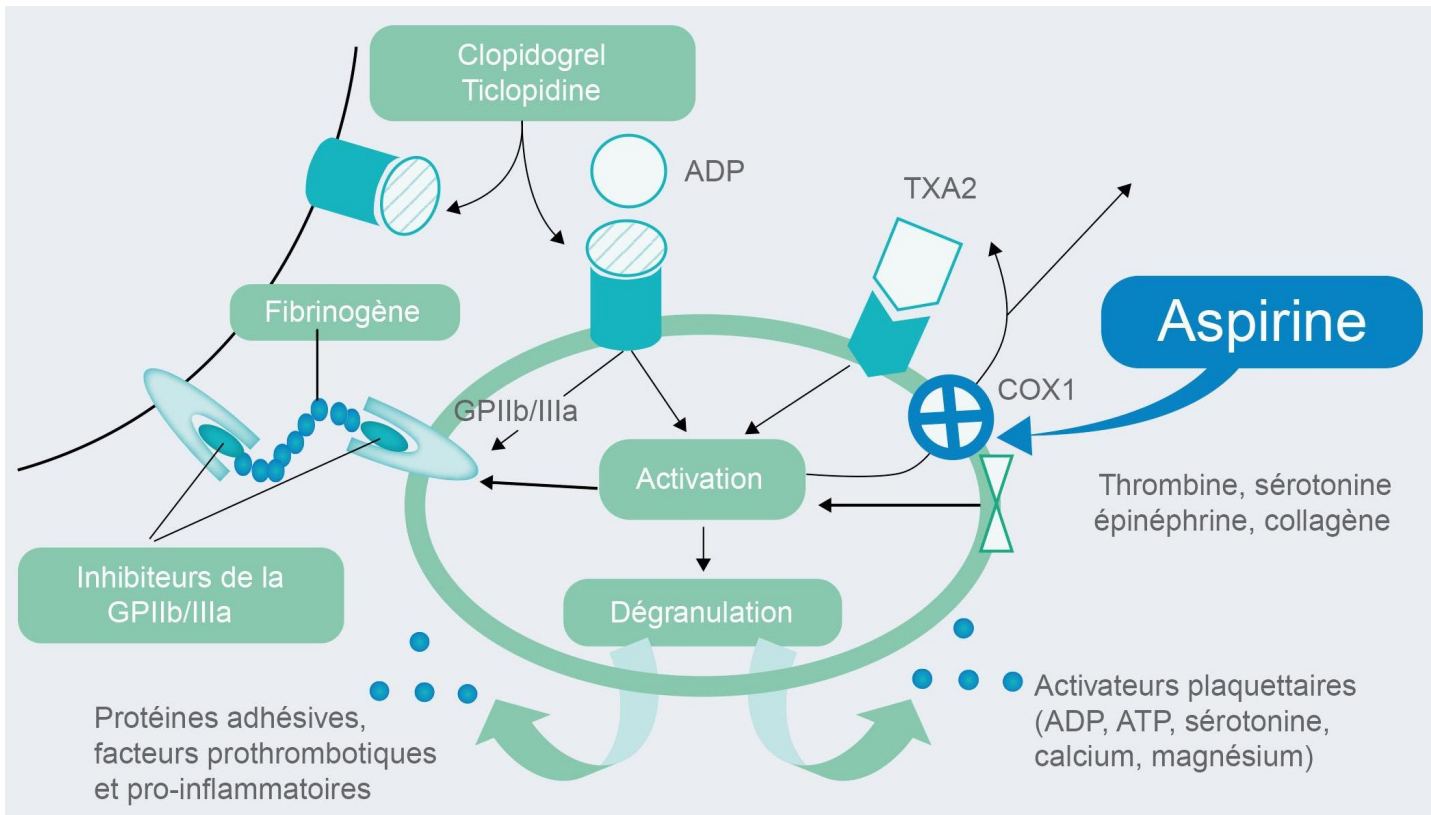
Classification

- 2 classes principales :
 - Inhibiteurs de la COX1 synthétisant le TXA2
 - Aspirine
 - Inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP
 - Clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor

(Autre classe, quasiment pas utilisée : inhibiteurs du récepteur GpIIb-IIIa au fibrinogène : abciximab, eptifibatide, tirofiban)

Antiagrégants plaquettaires

Mécanisme d'action



Inhibition activation et agrégation plaquettaire

Aspirine (KARDEGIC®)

- La cyclo-oxygénase 1 (Cox1) participe à l'activation et à l'agrégation plaquettaire via la formation de thromboxane A2 (TXA2)
- L'inhibition de la COX1 est rapide et irréversible et se poursuit pendant la durée de vie des plaquettes (environ 10 jours).
- L'effet s'épuise plus ou moins vite en fonction du taux de renouvellement des plaquettes.

Antiagrégants plaquettaires

Inhibiteurs de la Cox1

- Pas d'effet dans la thrombose veineuse : efficace seulement dans la thrombose artérielle
- Indications : traitement et prévention secondaire des maladies ischémiques liées à l'**athérosclérose** (IDM, AVC ischémique, AOMI...)
- Posologies :
 - En prévention secondaire : 75 à 300 mg 1 x par jour, per os
 - En traitement aigu de l'IDM ou AVC ischémique : 250 à 500 mg, IV
- Traitement au long cours (à vie)

- Surveillance :
 - Pas de contrôle de l'hémostase
 - Surveillance clinique (saignements)
- Effets indésirables (limités car utilisation de faibles doses)
 - **Hémorragie**
 - Hypersensibilité

Antiagrégants plaquettaires

Inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP

- Clopidogrel (PLAVIX®), prasugrel (EFIENT®), ticagrelor (BRILIQUE®)
- Inhibition irréversible (sauf ticagrélor : réversible) de la fixation d'ADP sur les plaquettes : inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaire
- Clopidogrel : initiation du traitement par une dose de charge de 300 à 600 mg, puis 75 mg 1 x par jour.
- Mêmes indications que l'aspirine : traitement et prévention de la thrombose artérielle (IDM, AVC ischémique, AOMI...). Peut être associé à l'aspirine (DUOPLAVIN®) = « **double anti-agrégation plaquettaire** »
- Prasugrel et ticagrélor : phase aiguë de l'IDM, associés à l'aspirine
- Effets indésirables : hémorragies

Anticoagulants

J'ai 0 vertèbre, 2 ventouses et 240 dents

Qui suis-je ?

→ Le plus ancien anticoagulant = la sangsue



Utilisée depuis l'antiquité dans de nombreuses indications

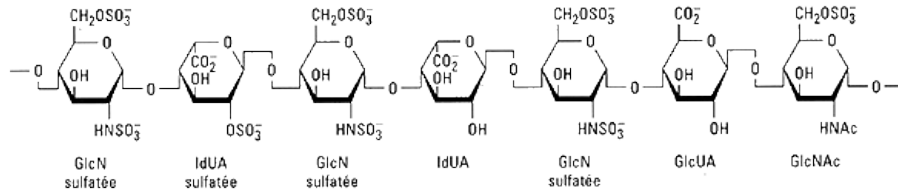


- La sangsue se nourrit de sang
- Peut en absorber jusqu'à 10 fois son poids
- Indication : résorption hématome post chirurgie reconstructrice
- Sécrète des dizaines de substances aux propriétés anticoagulantes, antalgiques, anti-inflammatoires...
- **Hirudine** = principale substance anticoagulante.
- Inhibiteur direct de la thrombine (IIa)
- Médicaments dérivés de l'hirudine (voie parentérale) :
 - Bivalirudine (ANGIOX® ⚡ 2018)
 - Lépirudine (REFLUDAN® ⚡ 2012)
 - Désirudine (REVASC® ⚡ 2010)



Héparines

- Structure polysaccharidique



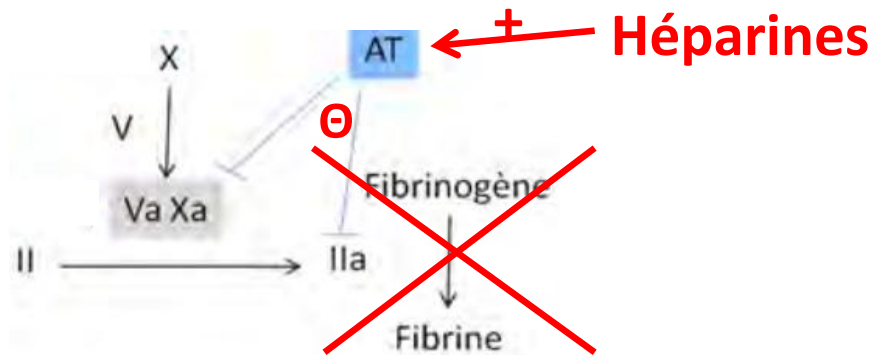
- Héparines Non Fractionnées (HNF)
 - Héparine standard, d'origine naturelle
 - Produite à partir d'intestin de porc (500 millions de porcs par an, 60% chinois)

Héparines

- Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)
 - Héparine naturelle fractionnée : chaîne polysaccharidique raccourcie
- Héparinoïdes de synthèse
 - Fondaparinux (ARIXTRA®) : pentasacharide
 - Danaparoïde (ORGARAN®)
 - Argatroban (ARGANOVA®)

Héparines

- Mode d'action : liaison à l'antithrombine : augmente son activité inhibitrice des facteurs Xa et IIa



HBPM et pentasacharide : action anti-Xa seulement

HNF : action anti-Xa + anti-IIa

Héparines

- Indications :
 - Traitement **préventif** de la maladie thrombo-embolique
 - Traitement **curatif** des TVP et EP
 - Prévention de la coagulation en cas de CEC, dialyse

HNF

- Héparine sodique
 - Perfusion IV continue au PSE (patients de réanimation ++)
 - Curatif ++ : 500 UI/Kg/j
- Héparine calcique (CALCIPARINE®)
 - Voie sous-cutanée
 - Posologie variable selon indication
 - Préventif : 5000 UI, 2 fois par jour
 - Curatif : 500 UI/kg/j, en 2 ou 3 injections (Vmax : 0,6 mL)

HNF

- Surveillance biologique :
 - En préventif : pas de surveillance de l'activité
 - En curatif : suivi du TCA ou de l'activité anti-Xa systématiquement
 - Prélèvement héparine calcique : à mi-dose
 - Héparine sodique : 4h après changement de dose
- Adaptation posologique

HBPM

Enoxaparine (LOVENOX[®]), tinzaparine (INNOHEP[®]),
daltéparine (FRAGMINE[®]), nadroparine
(FRAXIPARINE[®], FRAXODI[®])

- Demi-vie HBPM > HNF
- Voie SC (possible en IV à la phase initiale de l'infarctus : bolus en dose unique)
- Préventif : 1 injection par jour
- Curatif : 1 ou 2 injections par jour selon la molécule
Ex : FRAXIPARINE[®] : 2 / j ; INNOHEP[®] : 1 / j

HBPM

- Contre-indiqués si insuffisance rénale DFG < 20 ml/min
→ HNF
- Surveillance biologique
 - En préventif : pas de surveillance de l'activité
 - En curatif : activité anti-Xa (ou TCA), seulement si situation particulière (grossesse, obésité, insuffisance rénale...)
 - Prélèvement 4h après l'injection

- Effets indésirables
 - **Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH)**
 - = réaction immunoallergique : diminution des plaquettes entre le 5^{ème} et le 10^{ème} jour de traitement
 - **Recherche d'Ac anti-PF4** dirigés contre le complexe héparine-PF4
 - Si anti-PF4 positifs : héparines contre-indiquées (l'inscrire dans le dossier du patient). Utiliser à la place le danaparoïde (ORGARAN®) ou l'argatroban (ARGANOVA®)

**Numération plaquettaire tous les 2 jours, puis
bihebdomadaire, puis hebdomadaire
Risque HNF > HBPM (suivi des plaquette pas systématique)**

Héparines

- Effets indésirables
 - Hémorragie
 - Antidote d'une hémorragie massive sous héparine : sulfate de protamine (PROTAMINE CHOAY®)
 - Neutralise les UI d'héparine dans le sang
 - Posologie dépend de l'heure et de la dose de la dernière injection d'héparine
 - Risque thrombotique

		Posologies			Surveillance ⁴		😊	😞
		Prophylaxie	Curatif	Durée	Heure de prélèvement	Cible ⁵		
HBPM	FRAGMINE® (daltéparine)	2500 ou 5000 UI ¹ 1 inj/j	-	-	-	-	• Pas de surveillance biologique ⁴ • TIH moins fréquentes qu'avec les HNF	• Contre-indiqué si DFG < 30 mL/min
	INNOHEP® (tinzaparine)	-	175 UI/Kg 1 inj/j	Traitement jusqu'à relais par anticoagulant oral ³ : • relais par AVK : maintenir l'héparine au moins 5 jours; débiter le relais entre le 1 ^{er} et le 3 ^{ème} jour. Maintenir l'héparine jusqu'à ce que l'INR soit dans la cible sur 2 contrôles successifs • relais par AOD : pas de chevauchement entre l'héparine et l'AOD	4 à 6 h après l'injection (dès la 3 ^{ème} injection)	0,87 ± 0,15 U/mL anti-Xa		• Contre-indiqué si DFG < 15 mL/min ²
	LOVENOX® (énoxaparine)	-	100 UI/kg 2 inj/j ²		3 à 4 h après l'injection (dès la 3 ^{ème} injection)	1,20 ± 0,17 U/mL anti-Xa		
	ARIXTRA® (fondaparinux)	2,5 mg 1 inj/j	< 50 kg : 5 mg en 1 inj/j 50-100 kg : 7,5 mg en 1 inj/j > 100 kg : 10 mg en inj/j	-	2 à 3 h après l'injection (dès la 3 ^{ème} injection)	0,97 à 1,92 µg/mL	• Pas de surveillance biologique ⁴ • Pas de TIH	• Contre-indiqué si DFG < 30 mL/min • Pas d'antidote
HNF	CALCIPARINE® (héparine calcique)	5000 UI 2 inj/j	500 UI/kg/j en 2 à 3 inj/j selon volume à injecter (max 0,6mL /inj)		à mi-chemin entre 2 injections	0,3 à 0,7 U/mL anti-Xa TCA : 1,5 à 3 N	• Utilisable chez l'IR sévère • Demi-vie courte	• Surveillance biologique rapprochée ⁶ • Risque de TIH
	HEPARINE SODIQUE® (héparine sodique)	-	500 UI/kg/j en IV continue (± bolus de 80 UI/kg)		au moins 4 h après le début de perfusion ou changement de dose			

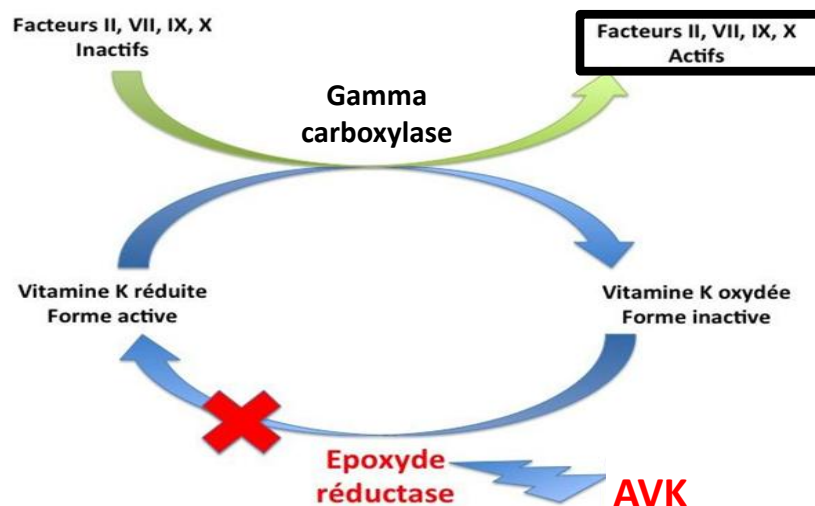
¹ En prophylaxie médicale, FRAGMINE® 5000 UI ; en prophylaxie chirurgicale, FRAGMINE® 2500 UI si le risque thrombotique est modéré et FRAGMINE® 5000 UI si le risque thrombotique est élevé.
² En cas d'insuffisance rénale sévère (DFG compris entre 15 et 30 mL/min), LOVENOX® peut être utilisé à la posologie de 100 UI/kg en une seule injection par jour.
³ En l'absence de contre-indication des AOD ou des AVK, et hors situations d'oncologie. En cas de relais par AVK, poursuivre l'héparine jusqu'à ce que l'INR soit dans la cible sur 2 contrôles successifs.
⁴ Pas de surveillance biologique pour les HBPM et ARIXTRA®, sauf : poids extrêmes, dénutrition, IR modérés, femmes enceintes, risque hémorragique.
⁵ Le dosage de l'activité anti-Xa doit être privilégié pour la surveillance des HBPM et des HNF.
⁶ Surveillance quotidienne, pour les traitements curatifs uniquement.

Suivi biologique Pour toutes les héparines, avant de débiter le traitement : Hb, plaquettes, TP, TCA, créatinine. • HNF: plaquettes 2 fois par semaine pendant les 3 premières semaines, puis 1 fois par semaine. • HBPM et ARIXTRA®: suivi des plaquettes non préconisé, sauf contexte post-opératoire ou post-traumatique ou exposition préalable à l'HNF. Suivi de la créatinine régulièrement.	Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) Evoquée devant une chute des plaquettes < 100 G/L ou > 40 % par rapport à la valeur de départ. Contacter le laboratoire de biologie pour une recherche d'anticorps anti-PF4. Si les anticorps anti-PF4 sont positifs, arrêter l'héparine et débiter un traitement substitutif par daparanoïde (ORGARAN®).	Hémorragies sévères sous héparine Les hémorragies sévères sous héparine peuvent être traitées avec du sulfate de protamine. 1 mg de protamine neutralise 100 UI d'héparine. La dose de protamine doit être calculée à partir de l'activité anti-Xa si celle-ci est disponible, sinon à partir de la dose et du moment de la dernière injection.	Intervention à risque hémorragique chez un patient sous héparine Si le risque hémorragique n'est pas acceptable, l'héparine doit être arrêtée avant l'intervention dans un délai de 24 h pour les HBPM, de 8 à 12 h pour la Calciparine® et de 4 à 6 h pour l'héparine sodique en IV continue.
--	---	---	--



AVK

- Inhibent l'époxyde réductase qui active la vitamine K au niveau hépatique, en vue de son utilisation pour l'activation des facteurs II, VII, IX et X
- Délai d'action : 48-72h, le temps que les facteurs déjà activés disparaissent.
- Etat d'équilibre : **au bout de 8 jours en moyenne**



- Indications :
 - Curatif : traitement des TVP et EP, en relai de l'héparine
 - Prévention secondaire de la maladie thromboembolique récidivante
 - Prévention des thrombose veineuses
 - Prévention des embolies systémiques chez les patients atteints de certaines pathologies (ACFA, valve cardiaque...)

DCI	Spécialité
Warfarine	COUMADINE [®]
Acenocoumarol	SINTROM [®] , MINI-SINTROM [®]
Fluindione	PREVISCAN [®]

- Surveillance : INR ++
 - Toutes les 48h-72h jusqu'à stabilisation de l'INR dans la zone cible, puis hebdomadaire puis mensuel
 - Contrôle 48h-72h après changement de dose
 - Contrôle lors de toute modification dans les autres traitements pris par le patient
 - Cible : [2-3] +++ parfois [3-4,5] (valve cardiaque mécanique)

→ Adaptation des doses

- Administrer les comprimés le soir. INR le matin

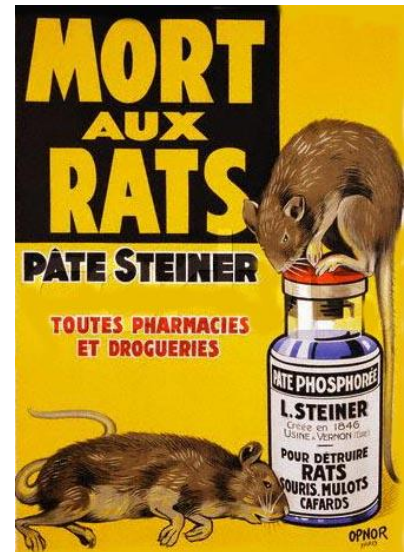
« Relai Héparine – AVK »

Lors de l'initiation d'un traitement par AVK, une héparine est prescrite en même temps, en attendant que l'INR soit dans la cible thérapeutique 2 jours de suite (état d'équilibre atteint en moyenne après 8 jours de traitement)

**Molécules à forte variabilité
intra- et inter-individuelle et
à marge thérapeutique étroite**

- Facteurs modifiant l'effet :
 - Régime alimentaire
 - Situations pathologiques : infections...
 - Interactions médicamenteuses
 - Observance !
- Précautions d'emploi
 - HTA non contrôlée
 - Insuffisance hépatique ou rénale
 - Ulcère gastroduodénal évolutif, AINS à dose anti-inflammatoire
 - Chirurgie récente, AVC récent
- Interactions médicamenteuses
 - Nombreuses ++
 - Antibiotiques : détruisent le microbiote qui produit une partie de la vitamine K
 - Paracétamol !

→ INR à 48h-72h de tout changement dans le traitement du patient



Surdosage asymptomatique

Privilégier la prise en charge en ambulatoire sauf si facteur de risque hémorragique (âge, antécédents hémorragiques, comorbidités). Contrôler l'INR le lendemain : s'il reste supra-thérapeutique, possibilité de reconduire les mesures correctrices. Identifier la cause.

INR	INR cible : 2-3
< 4	• Pas de saut de prise • Pas de vitamine K
4-5,9	• Saut d'une prise • Pas de vitamine K
6-9,9	• Arrêt du traitement • Vitamine K 1 à 2 mg per os
≥ 10	• Arrêt du traitement • Vitamine K 5 mg per os

Avant l'utilisation massive des AOD, les AVK étaient la 1^{ère} classe de médicament responsable d'accidents iatrogènes

Hémorragie grave : objectif INR < 1,5

- Arrêt du traitement et mesure de l'INR en urgence
- Confidex® à dose adaptée à l'INR. Si INR non disponible : 25 UI/kg (1 ml/kg)
- Vitamine K 10 mg per os ou IV
- Contrôle de l'INR à 30 min. Si INR > 1,5 : nouvelle dose de Confidex® adaptée à l'INR.
- Contrôle de l'INR à 6-8 h.

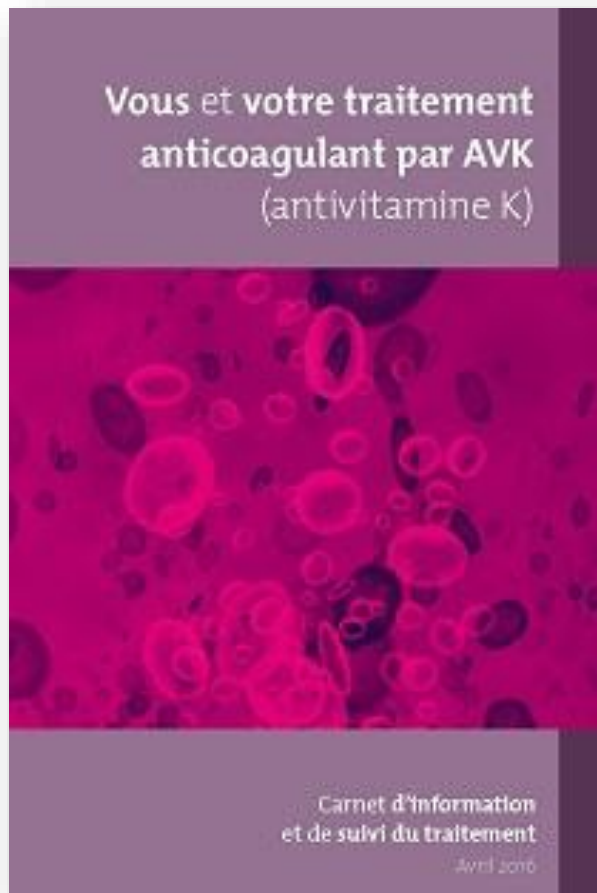
→ = PPSB : facteurs II, VII, IX, X

AVK

- Doivent être arrêtés avant intervention chirurgicale à risque hémorragique
- Contrôle INR avant intervention : cible < 1,5 à 2
- En cas d'urgence, antagonisation de l'AVK par vitamine K
- Si risque thrombotique > risque hémorragique, relai par héparine : demi-vie plus courte, effet mieux contrôlé

Conseils aux patients :

- Prendre l'avis du pharmacien ou du médecin avant toute prise de nouveau médicament : pas d'automédication
- Alimentation équilibrée, et connaître les aliments qui contiennent de la vitamine K :
 - Brocolis, asperges, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles...
 - Aliments pas interdits, à condition de ne pas en abuser
- Respecter les contrôles d'INR, savoir les interpréter
- Insister sur l'observance
- Pas d'activité à risque de choc



Caractéristiques des AVK

Molécule	Dosage	½ vie	Dose initiale	Posologie moyenne	Durée d'action
Acénocoumarol Sintrom®, Mini-Sintrom®	4 mg 1 mg	8 h	4 mg	4-8 mg	2-4 jours
Fluindione Préviscan®	20 mg	31 h	20 mg	20-40 mg	3-4 jours
Warfarine Coumadine®	2 mg 5 mg	35-45 h	5 mg	4-10 mg	4 jours

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère, grossesse
- Association avec aspirine à dose anti-inflammatoire, miconazole, millepertuis
- Situations déconseillées**
- Insuffisance rénale sévère
- Association avec AINS, sulfaméthoxazole, noscipine

Surveillance biologique

- Rapprocher les INR en cas de :
- Saignement extériorisé ou signe évoquant une hémorragie interne
 - Pathologie intercurrente aiguë
 - Ajout, retrait, ou modification de posologie d'un médicament.

Et penser à...

- Remettre au patient un carnet AVK (Pharmacie)
- Possibilité de prévoir un entretien pharmaceutique (tel : 18810)

Initiation et optimisation

Avant l'initiation du traitement, réaliser un bilan d'hémostase (TP, TCA, plaquettes). Le premier contrôle de l'INR s'effectue le lendemain de la 2^{ème} ou 3^{ème} prise d'AVK pour dépister une hypersensibilité individuelle. L'ajustement de la posologie s'effectue par paliers, avec un contrôle de l'INR tous les 2 à 3 jours. Quand l'INR cible est atteint et stable sur deux contrôles successifs, la posologie d'AVK doit être maintenue. Les contrôles de l'INR sont progressivement espacés jusqu'à un intervalle maximal d'un mois. Le retentissement d'un changement de posologie sur l'INR n'est complet qu'au bout d'une semaine. Dans la majorité des situations cliniques, l'INR cible se situe entre 2 et 3.

Warfarine (COUMADINE®), patients 18-70 ans

Jour	INR	Posologie quotidienne
J0	-	5 mg
J3	< 1,4 1,4-1,6 1,7-1,9 2-2,2 2,3-2,6 2,7-3 3,1-3,6 3,7-4,4 ≥ 4,5	8 mg 7 mg 6 mg 5 mg 4 mg 3 mg 2 mg Sauter une prise et reprendre à 1 mg Sauter 2 prises et reprendre à 1 mg (INR quotidien)

Fluindione (PREVISCAN®), adultes

Jour	INR	Posologie quotidienne
J0	-	20 mg
J2	< 1,5 1,5-1,7 1,8-2,3 2,4-3 ≥ 3,1	30 mg 25 mg 20 mg 15 mg 10 mg
J4	< 1,8 1,8-2 2,1-2,5 2,6-3 ≥ 3,1	Augmenter de 10 mg Augmenter de 5 mg Maintenir la dose Si poso > 20 mg : diminuer de 5 mg Si poso ≤ 20 mg : maintenir la dose Si poso > 15 mg : diminuer de 10 mg Si poso ≤ 15 mg : diminuer de 5 mg
J6	< 2,1 2,1-3,1 ≥ 3,2	Augmenter de 5 mg Maintenir la dose Diminuer de 5 mg

Warfarine (COUMADINE®), patients > 70 ans

Jour	INR	Posologie quotidienne
J0	-	4 mg
J3	< 1,3 1,3-1,4 1,5-1,6 1,7-1,8 1,9-2,4 ≥ 2,5	5 mg 4 mg 3 mg 2 mg 1 mg Arrêter jusqu'à INR < 2,5 (INR quotidien), puis reprendre à 1 mg
J6 ± 1	≤ 1,6 1,7-2,5 2,6-3,5 ≥ 3,6	Augmenter d'1 mg Continuer sans modifier poso Si poso ≥ 2 mg : diminuer d'1 mg Si poso = 1 mg : maintenir à 1 mg Arrêter jusqu'à INR < 3 (INR quotidien). Reprendre à dose réduite

Molécule à privilégier chez le sujet âgé

Gestion péri-opératoire

En cas d'acte chirurgical à risque hémorragique, décider de la conduite à tenir en concertation entre l'équipe médico-chirurgicale et le médecin traitant. Exemple de relais préopératoire AVK-héparine en vue d'une chirurgie programmée :

- J-5 : dernière prise d'AVK
- J-4 : pas d'héparine (sauf si acénocoumarol) ni d'AVK
- J-3 : première dose curative d'HBPM ou d'HNF le soir
- J-2 : HBPM en 2 prises ou héparine calcique en 2 ou 3 prises
- J-1 : hospitalisation et contrôle de l'INR. Si INR > 1,5, vitamine K 5 mg per os. Dernière administration d'HBPM le matin, ou d'héparine calcique le soir.
- J0 : chirurgie, de préférence le matin. En post-intervention, selon le risque hémorragique et thrombotique, reprise de l'héparine entre 6h et 48h, et de l'AVK dès que possible, à la posologie habituellement reçue par le patient. Arrêt de l'héparine quand l'INR cible est atteint et stable sur deux contrôles successifs.

Surdosage asymptomatique

Privilégier la prise en charge en ambulatoire sauf si facteur de risque hémorragique (âge, antécédents hémorragiques, comorbidités). Contrôler l'INR le lendemain : s'il reste supra-thérapeutique, possibilité de reconduire les mesures correctrices. Identifier la cause.

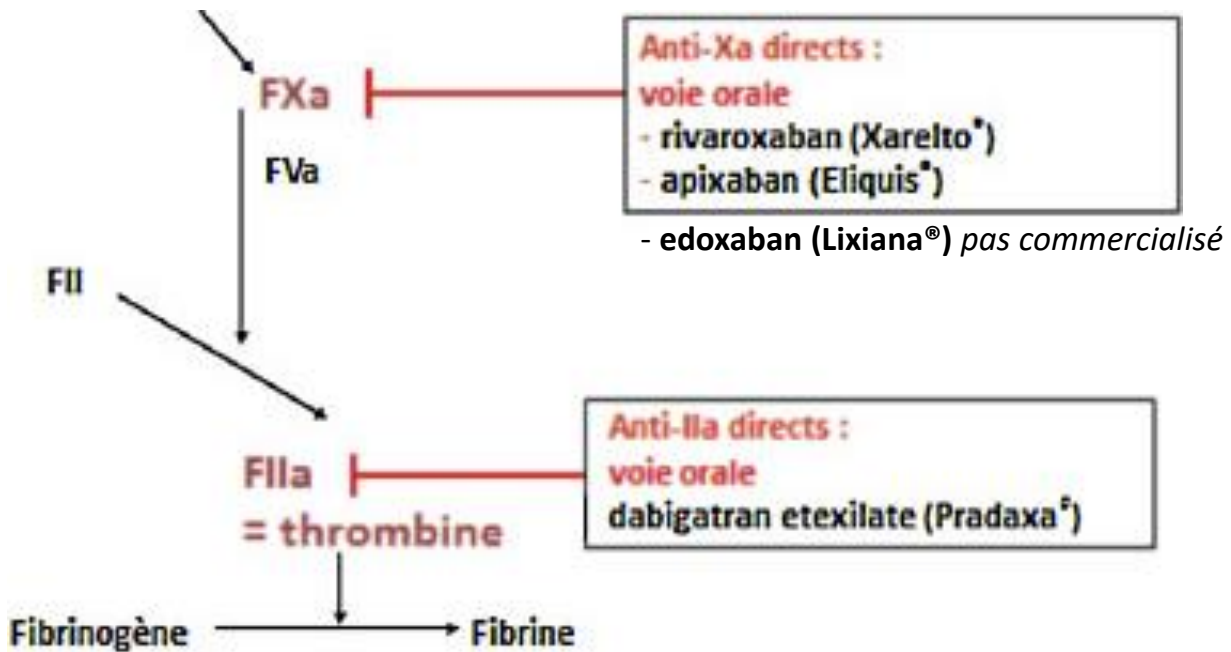
INR	INR cible : 2-3	INR cible ≥ 3
< 4	• Pas de saut de prise • Pas de vitamine K	NA
4-5,9	• Saut d'une prise • Pas de vitamine K	• Pas de saut de prise • Pas de vitamine K
6-9,9	• Arrêt du traitement • Vitamine K 1 à 2 mg per os	• Saut d'une prise • ± vitamine K 1 à 2 mg per os (avis spécialisé)
≥ 10	• Arrêt du traitement • Vitamine K 5 mg per os	• Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation

Hémorragie grave : objectif INR < 1,5

- Arrêt du traitement et mesure de l'INR en urgence
- Confidex® à dose adaptée à l'INR. Si INR non disponible : 25 UI/kg (1 ml/kg)
- Vitamine K 10 mg per os ou IV
- Contrôle de l'INR à 30 min. Si INR > 1,5 : nouvelle dose de Confidex® adaptée à l'INR.
- Contrôle de l'INR à 6-8 h.

- Anticoagulants Oraux Directs

- Inhibiteurs directs du facteur Xa (« ...xaban »)
- Inhibiteurs directs du facteur IIa (« ...gatan »)

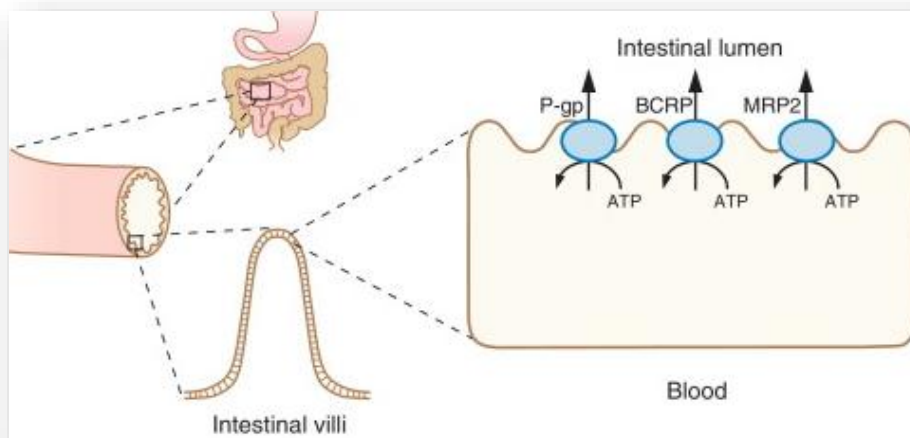


- Pas de surveillance biologique
- Indications (varient selon molécule) :
 - Prévention des évènements thromboemboliques après chirurgie orthopédique (PTH, PTG)
 - Prévention des évènements thromboemboliques chez les patients atteint d'ACFA
 - Traitement curatif des TVP et EP
- Précautions d'emploi
 - Réductions posologiques selon plusieurs critères :
 - Insuffisance rénale ++, faible poids, patients âgés, associations à certains médicaments (vérapamil)

- Utilisation pratique
 - XARELTO® : 1 prise par jour
 - PRADAXA® et ELIQUIS® : 2 prises par jour
 - Prendre de préférence au cours des repas (sauf ELIQUIS® : peu importe)
 - Ne pas ouvrir les gélules de PRADAXA® → risque de surdosage
 - Possibilité de broyer les comprimés de XARELTO® et ELIQUIS®

- Plus large fenêtre thérapeutique que les AVK
- Interactions médicamenteuses
 - **Nombreuses**, car métabolisés par le cytochrome P450 et transportés par la protéine d'efflux P-gp
 - contre-indiqués ou déconseillés avec les inhibiteurs et inducteurs de ces systèmes

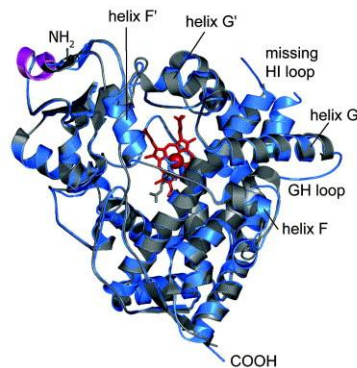
Pas de suivi biologique → prudence si polymédication



Inducteurs PGP	Inhibiteurs PGP
Rifampicine	Amiodarone
Millepertuis	Vérapamil et inhibiteurs calciques
Carbamazépine	Quinidine
Phénytoïne	Kétoconazole
...	Clarithromycine
	Atorvastatine...

↘ concentration de l'AOD

↗ concentration de l'AOD



Inducteurs CYP3A4	Inhibiteurs CYP3A4
Rifampicine	Amiodarone, vérapamil...
Phénytoïne	Macrolides (sauf spiramycine)
Carbamazépine	Antifongiques azolés
Phénobarbital	Antirétroviraux
Millepertuis	Cimétidine...

↘ concentration de l'AOD

↗ concentration de l'AOD

- Antidotes :
 - Actuellement, seul l'antidote du **dabigatran** (anticorps monoclonal : idarucizumab, PRAXBIND®) est commercialisé en France.
 - Antidote des autres AOD non commercialisés en France
 - en pratique : utilisation de PPSB (hors AMM) en cas d'hémorragie grave sous AOD
- Gestion péri-opératoire :
 - Dépend du potentiel hémorragique du geste, et du risque thrombotique d'un arrêt de l'anticoagulant
 - Relais par héparine **généralement pas nécessaire**, sauf très haut risque thrombotique.

Il existe 3 Anticoagulants Oraux Directs : le dabigatran (anti-IIa), le rivaroxaban et l'apixaban (anti-Xa). Ils ont une plus large fenêtre thérapeutique que les AVK, ont une ½ vie plus courte, et sont actifs immédiatement. Ils ne nécessitent pas de surveillance biologique spécifique. Leurs indications sont :

- ✓ Prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie pour PTH ou PTG (*non détaillé ici*).
- ✓ Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients présentant une fibrillation atriale (ACFA).
- ✓ Traitement des TVP ou embolie pulmonaire, prévention des récides.

Gestion péri-opératoire

Elle dépend à la fois du potentiel hémorragique du geste, mais également du risque thrombotique auquel l'interruption des AOD exposerait le patient. Un relais par héparine n'est généralement pas nécessaire, sauf en cas de très haut risque thrombotique. Dans tous les cas, la gestion de l'anticoagulation péri-opératoire doit faire l'objet d'une évaluation commune entre les différents intervenants.

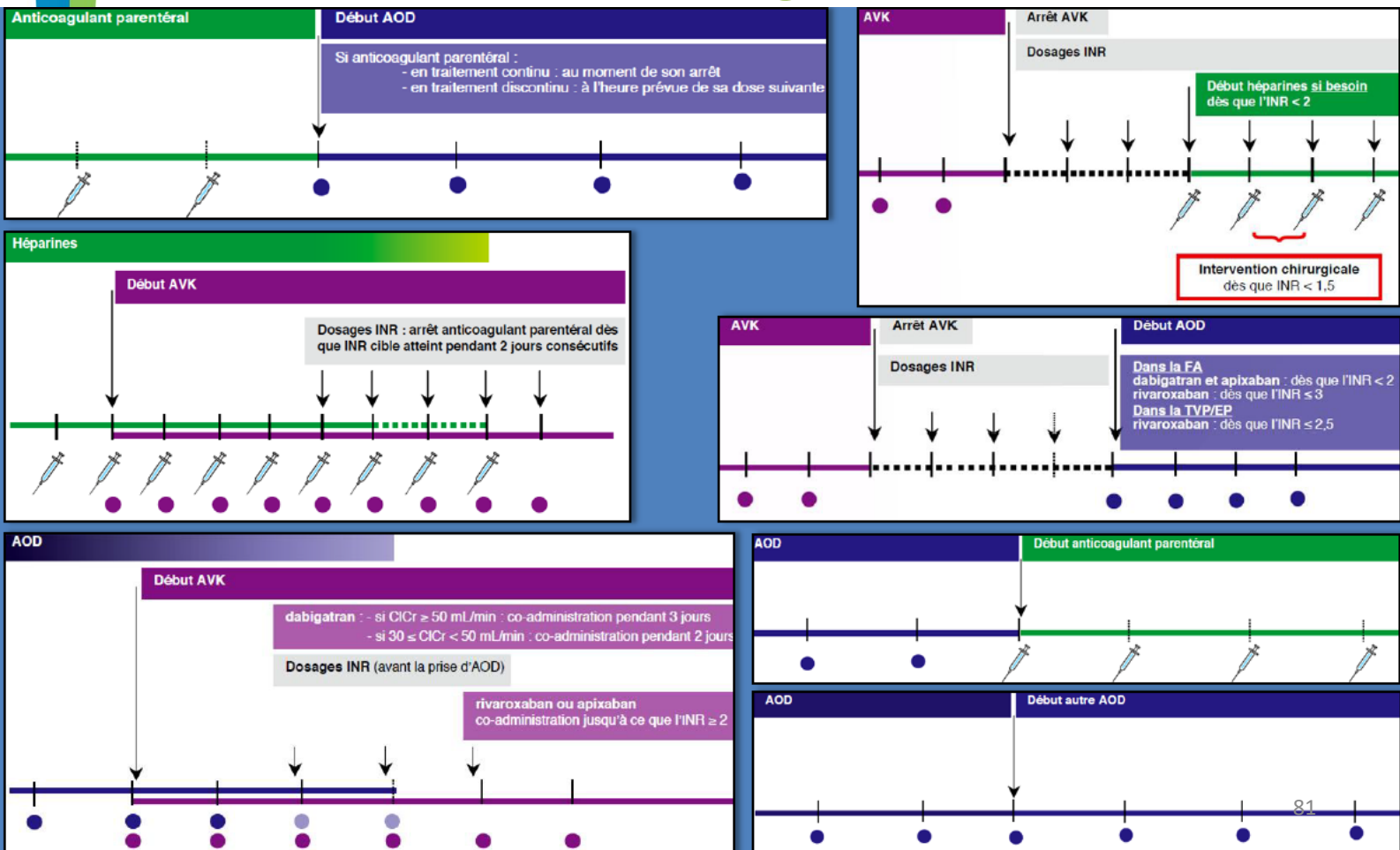
Influence sur les bilans d'hémostase

Les tests de coagulation usuels sont affectés à des degrés variables, et ne sont pas adaptés à la surveillance des AOD.

	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Anti-Xa	-	+++	+++
INR	+	+	+
TCA	+	+	-
TP	+	++	-
TT	+++	-	-

Selon Laboratory coagulation tests in patients treated by direct oral anticoagulants
La Presse Médicale Volume 44, n° 7-8 pages 772-778, 2015

	PRADAXA® dabigatran	XARELTO® rivaroxaban	ELIQUIS® apixaban
Contre-indication	Saignements, troubles de l'hémostase, lésion susceptible de saigner, grossesse et allaitement, atteinte hépatique associée à une coagulopathie, prothèses valvulaires cardiaques mécaniques		
	Insuffisance rénale sévère	Insuffisance rénale terminale	
Interactions médicamenteuses	Nombreuses interactions médicamenteuses ! Association contre-indiquée ou déconseillée avec les inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P450 et du transporteur d'efflux la P-gp Toujours vérifier l'absence d'interaction, en particulier en cas de polymédication.		
Prévention AVC et embolie systémique en cas d'ACFA	150 mg 2x/j	20 mg 1x/j	5 mg 2x/j
Adaptations de doses	Réduction à 110 mg 2x/j : • âge > 80 ans • association au vérapamil • risque hémorragique > risque thrombotique + IR modérée, âge > 75 ans, risque de saignement, gastrite, œsophagite ou RGO	Réduction à 15 mg 1x/j : • IR modérée ou sévère	Réduction à 2,5 mg 2x/j : • IR sévère • présence de 2 critères : poids ≤ 60 kg ; âge ≥ 80 ans ; créatinine > 133 µmol/l
Traitement et prévention des TVP ou des EP	traitement par héparine pendant au moins 5 jours puis 150 mg 2x/j	15 mg 2x/j pendant 3 semaines puis 20 mg 1x/j	10 mg 2x/j pendant 1 semaine puis 5 mg 2x/j
	Durée de traitement : 3 mois en cas de risque transitoire, ou prolongé en cas de risque permanent		
	Après 6 mois : 150 mg 2x/j	Après 6 mois : 10 mg 1x/j ou 20 mg 1x/j si risque de récidence élevé	Après 6 mois : 2,5 mg 2x/j
Antidote	PRAXBIND® idarucizumab	Pas d'antidote spécifique. Hors AMM : facteurs de coagulation CCP (CONFIDEX®)	
Modalités d'administration	Ne pas ouvrir les gélules (risque de surdosage) Au cours du repas (diminue les dyspepsies)	Possibilité d'écraser le comprimé Au cours du repas (meilleure absorption)	Possibilité d'écraser le comprimé Au cours ou en dehors du repas



Surveillance

- Savoir reconnaître les signes d'hémorragie
 - Hématurie
 - Hématémèse
 - Méléna
 - Règles abondantes
 - Saignement des gencives, nez, œil
 - Ecchymoses
 - Signes d'anémie : pâleur, asthénie, essoufflement...

Education du patient

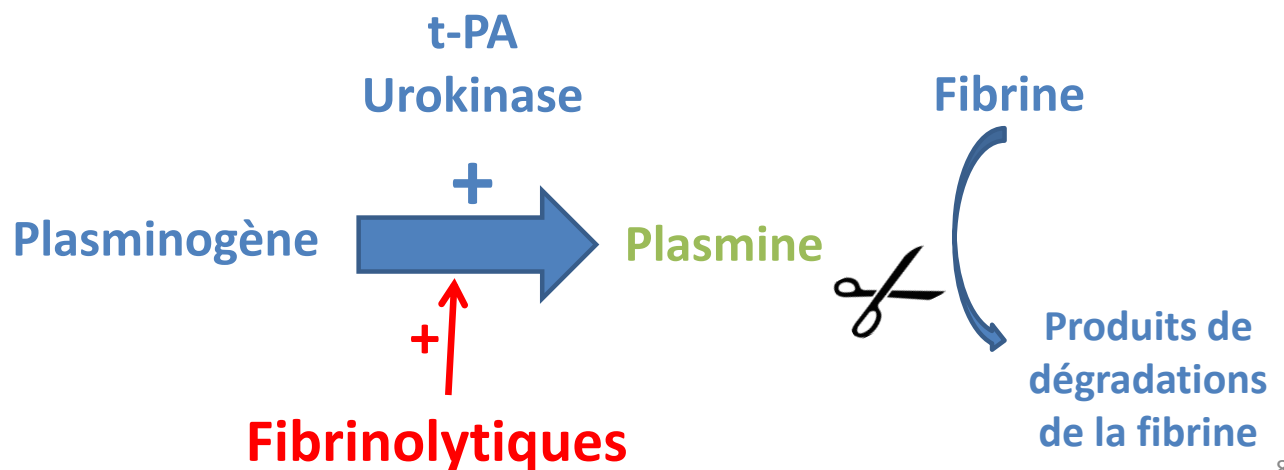
Valable pour les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires

Anticoagulants = pas d'injection IM profonde

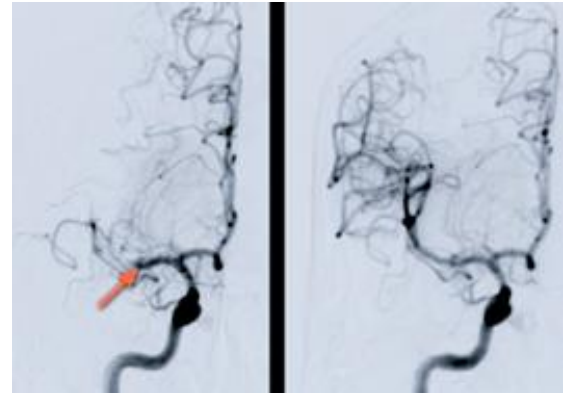
Fibrinolytiques

= thrombolytiques

- Lysent un thrombus déjà constitué
- Activent la formation de plasmine qui détruit le réseau de fibrine



- Indications :
 - **Traitement d'urgence** des accidents thromboemboliques récents (< 4h)
 - IDM
 - AVC ischémique
 - EP massive
 - Ischémie artérielle
 - Désobstruction des cathéters
- Mode d'administration :
 - Traitement doit être le plus précoce possible +++
 - Injection IV, intra-coronaire, intra-artérielle
 - Perfusion lente ou continue



Recommandation pour la désobstruction de cathéters en pédiatrie :

utilisation de l'Actosolv® (Urokinase)

Cette recommandation s'applique à la désobstruction en pédiatrie des cathéters veineux centraux et de dialyse par l'Actosolv®, en l'absence de contre-indication (1).

Au préalable, vérifier l'obstruction du cathéter en essayant d'aspirer le sang à l'aide d'une seringue.

S'assurer que le dysfonctionnement du cathéter n'est pas lié à une malposition ou à une obstruction d'origine mécanique

1. Préparation de l'Actosolv® :

(Il faudra préparer 1 seringue contenant 10ml de NaCl 0.9% et 1 seringue contenant la dilution d'Actosolv® à 5 000 UI/ml)

- présentation : flacon de 100 000 UI (poudre)
- conservation du produit avant reconstitution entre +2° et +8°C
- reconstitution : laisser couler 2 mL d'Eau Pour Préparation Injectable (EPPI) lentement le long de la paroi du flacon et ne pas agiter trop énergiquement. Concentration finale obtenue = 50 000 UI/mL

Préparation de la seringue contenant la dilution d'Actosolv®

- prélever 1 mL d'Actosolv® reconstitué à l'aide d'une seringue de 10 ml
- compléter avec 9 mL de NaCl 0.9%
- on obtient 10 mL d'une solution à 5 000 UI/mL (2, 3, 5, 6)

2. Procédure de désobstruction des cathéters :

- ouvrir le cathéter en respectant les règles d'asepsie cf. **Consignes générales pour la manipulation des voies veineuses centrales**, le clamber
- injecter sans forcer 1 à 2 mL de la solution d'Actosolv® à 5000 UI/ml **volume injecté fonction du volume du cathéter** dans chaque branche obstruée.
- laisser en contact au minimum **15 à 30 minutes** (1)
- vérifier la reperméabilisation après ce temps de contact (1)
- **dès que le sang reflue de nouveau dans la lumière du cathéter, aspirer la solution d'Actosolv® et rincer avec le NaCl à 0.9%**
- opération renouvelable si nécessaire 1 à 4 fois

En raison des surpressions très importantes qu'elles induisent dans la lumière du cathéter, l'utilisation de seringues de petit volume (1mL, 2mL voire seringue à insuline) est interdite.

DCI	Spécialité	Indication
Urokinase	ACTOSOLV®	IDM, EP, ischémies aiguës des membres , désobstruction cathéter
Altéplase	ACTILYSE®	IDM, AVC, EP
Tenecteplase	METALYSE®	IDM, AVC

- Effets indésirables :
 - Saignement au site d'injection
 - Hémorragie intracranienne (AVC)
- Contre-indication : risque hémorragique
- Surveillance :
 - Objectif : éviter hémorragie et re-thrombose
 - Surveiller signes d'hémorragie, PA, FC
 - TCA, fibrinogène → envoyé sans délai au labo

- Antidote : acide tranexamique (EXACYL®)
 - Inhibe l'activité fibrinolytique de la plasmine
 - Egalement utilisé en prévention et traitement d'hémorragies (métrorragie, hémorragies gastro-intestinales, hémorragies urinaires, chirurgie ORL, cardiovasculaire...)

cf. cours « réglementation pharmaceutique
et médicaments dérivés du sang »

- Mme Y, 82 ans. Résidente EHPAD.
- Antécédents : ACFA, AVC ischémique, BPCO, démence, troubles de la déglutition
 - Amiodarone CORDARONE 200 mg 1-0-0
 - Acénocoumarol SINTROM 4 mg 1-0-0 (INR cible 2-3)
 - Aspirine KARDEGIC 75 mg 0-1-0
 - Atorvastatine TAHOR 20 mg 0-0-1
 - Pantoprazole EUPANTOL 20 mg 0-1-0
 - Fluticasone/salmétérol SERETIDE 500/50 1-0-1

Commenter

- Mme Y, 82 ans. Résidente EHPAD.
- Antécédents : ACFA, AVC ischémique, BPCO, démence, troubles de la déglutition

Amiodarone CORDARONE 200 mg	1-0-0
Acénocoumarol SINTROM 4 mg	1-0-0 (INR cible 2-3)
Aspirine KARDEGIC 75 mg	0-1-0
Atorvastatine TAHOR 20 mg	0-0-1
Pantoprazole EUPANTOL 20 mg	0-1-0
Fluticasone/salmétérol SERETIDE 500/50	1-0-1

Commenter

- Son médecin diagnostique une exacerbation de BPCO d'origine bactérienne, et lui prescrit ceftriaxone ROCEPHINE 1 g / j pendant 7 jours.

Commenter

- Mme Y, 82 ans. Résidente EHPAD.
- Antécédents : ACFA, AVC ischémique, BPCO, démence, troubles de la déglutition
 - Amiodarone CORDARONE 200 mg 1-0-0
 - Acénocoumarol SINTROM 4 mg 1-0-0 (INR cible 2-3)
 - Aspirine KARDEGIC 75 mg 0-1-0
 - Atorvastatine TAHOR 20 mg 0-0-1
 - Pantoprazole EUPANTOL 20 mg 0-1-0
 - Fluticasone/salmétérol SERETIDE 500/50 1-0-1

Commenter

- Son médecin diagnostique une exacerbation de BPCO d'origine bactérienne, et lui prescrit ceftriaxone ROCEPHINE 1 g / j pendant 7 jours.

Commenter

- Après quelques jours, la patiente présente un essoufflement au repos, une pâleur et une asthénie importante. On retrouve des traces de sang dans les selles.

Commenter

- Mme Z, 83 ans, résidente d'EHPAD.
- Antécédents : cancer du poumon avec métastases osseuses, diabète de type 2
 - Metformine 1000 mg 1-0-1
 - Trulicity 1,5 mg 1 inj sc par semaine
 - Enoxaparine 4000 UI 1 inj sc le soir
 - Fentanyl patch 12 ug/h 1 patch à porter pendant 3 jours
 - Actiskenan 5 mg jusqu'à 4 gélules par jour si besoin
 - Macrogol 1 sachet le matin

Commenter

- Mme Z, 83 ans, résidente d'EHPAD.
- Antécédents : cancer du poumon avec métastases osseuses, diabète de type 2
 - Metformine 1000 mg 1-0-1
 - Trulicity 1,5 mg 1 inj sc par semaine
 - Enoxaparine 4000 UI 1 inj sc le soir
 - Fentanyl patch 12 ug/h 1 patch à porter pendant 3 jours
 - Actiskenan 5 mg jusqu'à 4 gélules par jour si besoin
 - Macrogol 1 sachet le matin

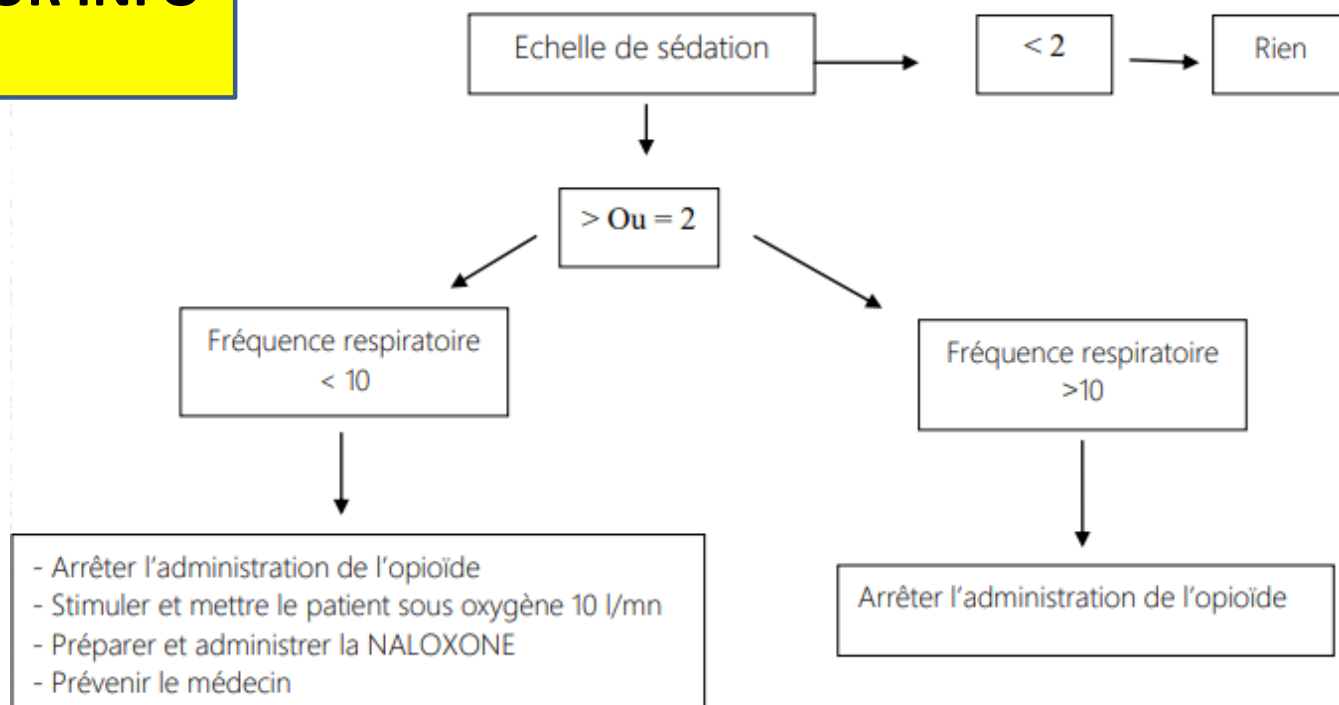
Commenter

- Mme Z est hospitalisée en gériatrie en raison d'une pyélonéphrite. Vous lui administrez ses traitements du soir
- Le lendemain matin, Mme Z est difficilement réveillable, sa fréquence respiratoire est à 8/min.

Quelles sont vos hypothèses?

Que faites-vous?

Arbre décisionnel d'administration de la NALOXONE



Echelle de sédation :
(Echelle de Ramsay)

- 0 : patient éveillé
- 1 : patient légèrement somnolent
- 2 : somnolent mais éveillable à la parole
- 3 : somnolent et éveillable par stimulation tactile voire nociceptive

Fin

Merci de votre attention