

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université d'Oran 1
Faculté de Médecine
Département de Médecine



4^e Année médecine

Dr BENDJEBBOUR RACHID

Module de cardiologie

LES ANTICOAGULANTS
LES THROMBOLYTIQUES



Plan :

- I- Définition/généralités
- II- rappel de l'hémostase et de la thrombogénèse
- III- Classification des anticoagulants
- IV- Les inhibiteurs indirects de la thrombine
- V- Les inhibiteurs directs de la thrombine
- VI- Les anticoagulants oraux

I- DEFINITIONS –GENERALITES :

Il s'agit de substances pouvant interférer avec les processus physiologiques de la coagulation selon un ou plusieurs mécanismes plus ou moins associés (retard dans la formation de la thrombine, réduction des quantités de thrombine formée ou inhibition de thrombine).

Indispensables dans de nombreuses situations cliniques, les anticoagulants sont utilisés pour le traitement ou la prévention des événements thromboemboliques.

Huit catégories de médicaments anticoagulants avec 17 molécules différentes sont aujourd'hui disponibles sur le marché : les héparines, le fondaparinux, le danaparoiide, la bivalirudine, le défibrotide, la protéine C, les antivitamines K (AVK) et enfin les anticoagulants oraux directs (AOD)

II- RAPPEL DE L'HEMOSTASE ET DE LA THROMBOGENESE :

L'hémostase nécessite l'interaction de 3 composants :

- Les parois de vaisseaux. - Les plaquettes. - Des facteurs activateurs/inhibiteurs de l'hémostase qui sont des protéines dissoutes dans le sang.

Les 2 temps de la coagulation :

-Hémostase primaire = formation d'un amas plaquettaire

□ Adhésion des plaquettes Les plaquettes, via les glycoprotéines, vont adhérer au niveau du collagène sousendothélial exposé et au niveau du facteur de Von Willebrand (vWF).

□ Activation plaquettaire Changement de configuration (↑des phospholipides membranaires). Sécrétion de thromboxane A₂, d'ADP et de Sérotonine. Qui activent d'autres plaquettes qui les sécréteront à leur tour... Elles favorisent aussi la vasoconstriction.

□ Agrégation plaquettaire L'expression de la glycoprotéine IIb/IIIa permet aux plaquettes de se lier au fibrinogène (liaison inter plaquettaire).

-Hémostase secondaire (cascade de coagulation) = formation du thrombus. La cascade de coagulation est une cascade de réaction enzymatique impliquant les facteurs de la coagulation et transformant le fibrinogène (FG) en fibrine qui consolide l'amas plaquettaire en thrombus solide.

Les Facteurs de coagulation sont des protéases présentes sous forme de précurseurs inactifs dans le sang qui vont s'activer en cascade. Il y a 2 voies d'activation de la coagulation :

- La voie intrinsèque : à partir des facteurs circulants

- La voie extrinsèque : à partir du facteur tissulaire libéré lors de la lésion vasculaire ; C'est surtout la voie extrinsèque qui initie la coagulation. Excepté le facteur XIII qui intervient à la fin, tous les facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation (XII, XI, X, IX...). Le F.X est le carrefour de ces 2 voies qui aboutissent donc au même résultat :

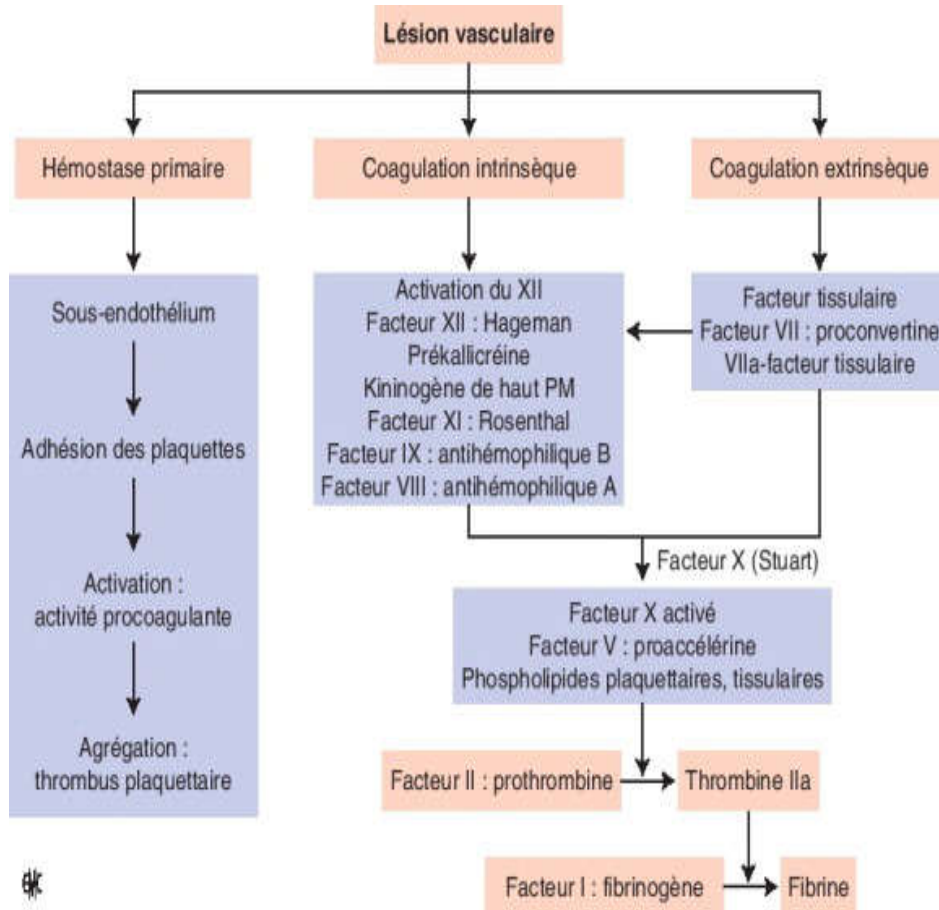
l'activation de la prothrombine (F II) en thrombine par le complexe prothrombinase (F.Xa/Ca²⁺ /F.Va). La thrombine a 2 effets antagonistes sur la coagulation : - Effet procoagulant : Activation du FG en fibrine, Activation XIII en XIIIa qui permet la stabilisation, Activation V et VIII en Va et VIIIa (renforcer la cascade) Activation des plaquettes (par fixation à un messenger) Favorise la prolifération et d'adhésivité de diverses cellules. - Effet anticoagulant : interagit avec la thrombomoduline (CE), ce qui active la prot. C

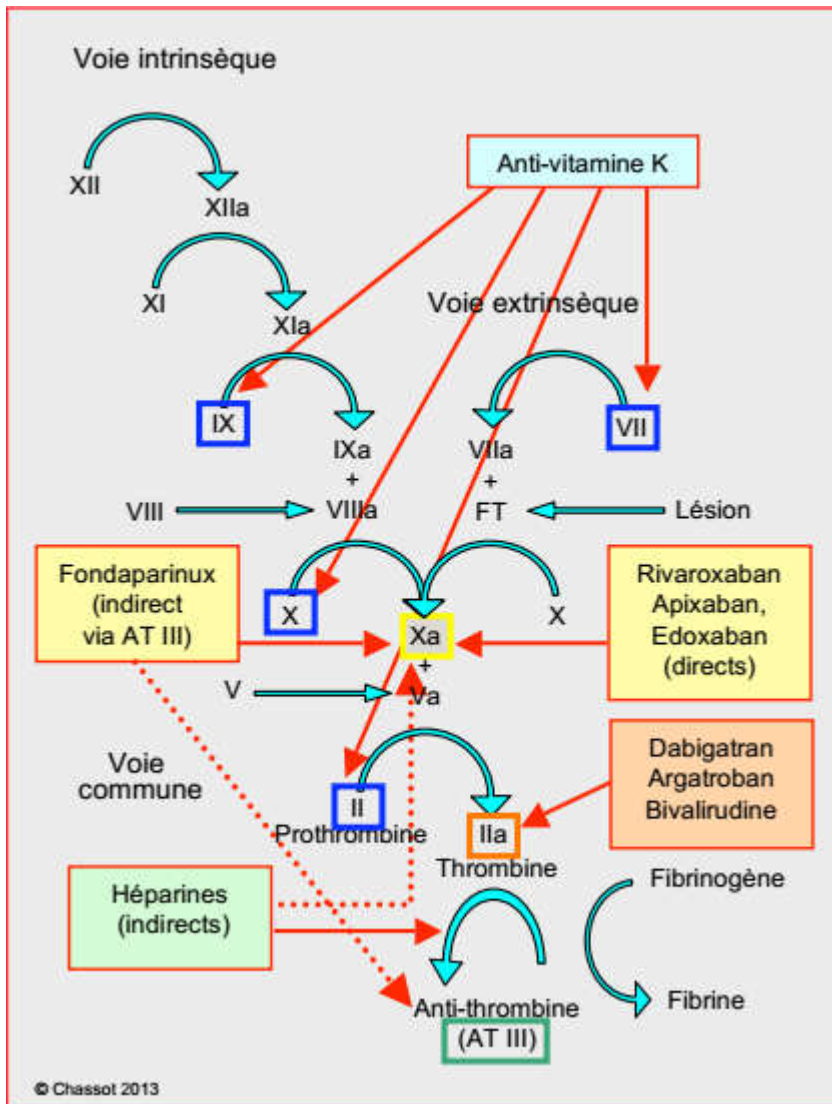
Fibrinolyse : c'est le 3ème temps de l'hémostase ; elle permet de dissoudre les caillots intravasculaires par la plasmine.

- La plasminogène (PG) est transformé en plasmine grâce à 2 activateurs du PG : t-PA (activateur tissulaire sécrété par la α endothéliale) u-PA (uro-kinase provenant de la pro-urokinase sécrétée par les α rénales)

- La plasmine hydrolyse la fibrine en produit de dégradation de fibrine (PDF), et dégrade aussi le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation.

- Inhibition de la fibrinolyse pour empêcher l'hémorragie : Inhibiteurs endogènes du t-PA et u-PA = PAI (inhibiteur des activateurs du PG) Antiplasmine-a2 et macroglobuline α : inhibiteurs de la plasmine.





III- Classification des anticoagulants :

-Inhibiteurs indirects de la thrombine: héparines, pentasaccharides (fondaparinux) (voie intraveineuse ou sous-cutanée);

-Inhibiteurs directs de la thrombine: intraveineux (lépirudine, bivalirudine, argatroban) ou oraux (dabigatran);

-Inhibiteurs directs du facteur Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban (per os);

-Agents anti-vitamine K: warfarine, coumarines (per os).

IV- Inhibiteurs indirects de la thrombine :

Parmi les inhibiteurs indirects de la thrombine, on compte l'héparine non-fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), et des polysaccharides comme le fondaparinux et l'idraparinux. Ces agents sont mal absorbés par voie orale et doivent être administrés par voie parentérale

1- HEPARINE STANDARD OU HEPARINE NON FRACTIONNEE

a- Structure : cette molécule a été isolée du foie de chien en 1916 par Jay Mac Lean. Il s'agit d'un mélange hétérogène de mucopolysaccharides sulfatés dont le poids moléculaire

moyen est d'environ 15 000 daltons. L'hétérogénéité est due à la présence de fragments dont le poids moléculaire varie de 4 000 à 30 000 daltons.

b- **Mode d'action** : l'action anticoagulante s'exerce par le biais d'une potentialisation (1000 fois) de l'activité d'un inhibiteur naturel de la coagulation qui est l'antithrombine III (AT III). En présence de thrombine, l'héparine forme avec l'antithrombine III un complexe ternaire responsable des effets anticoagulants de cette substance. Ce complexe a une action dirigée contre le facteur X activé et le facteur II activé. De plus l'héparine a une action anti-inflammatoire non négligeable.

c- **Pharmacocinétique** : l'héparine doit être administrée par voie injectable intraveineuse ou sous-cutanée car détruite dans le tube digestif. En administration intraveineuse, une partie des molécules constituant l'héparine est neutralisée par de nombreux facteurs tels que les protéines sanguines, le fibrinogène etc....et éliminée par le rein. L'héparine ne traverse pas la barrière placentaire.

En injection I.V, le pic héparinique est immédiat mais bref avec disparition en 3 à 4 heures. Alors qu'en injection sous-cutanée, la fixation cellulaire est plus importante, l'héparinémie efficace en 2 heures et disparition en 8 à 14 heures.

Il existe 3 présentations de l'héparine : héparinate de sodium (intraveineux), héparinate de calcium (Calciparine) et héparinate de magnésium.

d- **Indications** : Les principales indications des héparines sont:

- la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV);
- le traitement de la MTEV;
- le syndrome coronarien aigu et les angioplasties;
- la thrombose artérielle (non coronaire);
- les circulations extracorporelles.

e- **Effets indésirables** :

-**Hémorragies** : le plus fréquent, le risque est lié à la dose administrée mais surtout en présence de lésions organiques susceptibles de saigner : une insuffisance rénale, certaines associations médicamenteuses peuvent majorer ces manifestations.

-**Thrombopénie à l'héparine** : Les thrombopénies à l'héparine sont de deux types:

- le type I: fréquent, bénin, habituellement modéré ($>100000/mm^3$), précoce (avant le 5e j) et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement;
- le type II, d'origine immunologique induit par l'héparine (thrombopénie induite par l'héparine [TIH]). La TIH est grave car elle est associée à la survenue de thromboses artérielles ou veineuses.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes inférieur à $150000/mm^3$ (ou $150 Giga/l$) et/ou une chute relative des plaquettes de plus de 30% par rapport à la numération plaquettaire avant tout traitement. Elle apparaît essentiellement entre le 5e et le 21e jour suivant l'instauration du traitement

héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10e j).

-**Nécrose cutanée** : au point de perfusion parfois avec élévation des transaminases

-**Hyperkaliémie** : rare

-**Ostéoporose** : en cas de traitement prolongé.

-**Manifestations d'hypersensibilité (sauf TIH)** : cutanées, respiratoire

f- Mode d'administration

L'héparine sodique : IV

La dose initiale classique de l'héparine sodique est de 20 UI/kg par heure, en injection continue avec une seringue électrique après un bolus de 50 UI/kg en IVD puis adapter la dose en fonction de la biologie.

L'héparine calcique (Calciparine®) : sous-cutanée profonde.

la dose quotidienne est fractionnée toutes les 8 à 12 heures.

La dose initiale est de 2500 UI/10 kg de poids par 12 heures (soit, 0,1 ml/10 kg/12 h) à doses curatives.

En prophylaxie, on utilise l'héparine calcique (Calciparine®) sous-cutanée 5000 U toutes les 8 à 12 heures.

g-Surveillance biologique

Temps de céphaline activé (TCA), activité anti-Xa ou héparinémie

une surveillance quotidienne si l'HNF est administrée à doses curatives.

En cas de perfusion intraveineuse à la seringue électrique, le premier prélèvement doit avoir lieu six heures après le début du traitement et toutes les 4 à 6 heures après chaque modification de dose.

En cas d'injections sous-cutanées, la surveillance est effectuée à mi-chemin entre deux injections.

On peut utiliser en fonction des cas :

- le TCA qui doit se situer entre 1,5 et 3 fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé (à définir par le laboratoire) ;
- l'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml.

En cas de traitement prophylactique, la surveillance biologique n'est pas nécessaire

Plaquettes : il est recommandé de pratiquer une numération plaquettaire avant le traitement puis deux fois par semaine pendant 21 jours.

h- Antidote : sulfate de protamine

La protamine se combine avec l'héparine pour former un complexe inactif stable et neutraliser l'activité anticoagulante de l'héparine. En cas d'hémorragie sévère, Mille unités antihéparine (UAH) (1 ml) neutralisent environ 1000 unités d'héparine.

La dose de sulfate de protamine à injecter doit être adaptée à l'héparinémie constatée sinon à la dose injectée et de la demi-vie de l'héparine (en moyenne 90 min).

2- HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM) :

a- Molécules commercialisées

Les héparines de bas poids moléculaire sont obtenues à partir de l'héparine par divers procédés chimiques ou enzymatiques.

Quatre molécules (nadroparine, daltéparine, énoxaparine et tinzaparine) sont commercialisées sous la forme de cinq produits différents (Fraxiparine® et Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox® et Innohep®).

b- Mécanisme d'action : Les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4.

b- Propriétés pharmacologiques

Les HBPM sont absorbées plus uniformément que les HNF, de façon rapide. Leur délai d'action est rapide. Leur activité plasmatique maximale est observée entre la 3e et la 4e heure.

-demi-vie biologique prolongée par rapport aux préparations d'héparine standard de l'ordre de 3 à 4 heures et qui ne varie pas selon la dose administrée. Elles

se lient beaucoup moins que l'héparine standard aux protéines plasmatiques et il existe moins de variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.

l'élimination est essentiellement rénale (contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

c- Grossesse et allaitement

l'utilisation des HBPM est possible en préventif et en curatif en cours de grossesse (quel que soit le terme) et en cours d'allaitement.

d- Indications

Du fait de leur confort d'utilisation et de leur plus grande efficacité pour un moindre risque

hémorragique, les HBPM tendent à remplacer les HNF. Elles sont indiquées dans :

- le traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie.
- chez les patients alités pour une affection médicale aiguë ;
- l'anticoagulation des circuits en hémodialyse ;
- le traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) , des embolies pulmonaires non graves;
- l'angor instable et l'infarctus du myocarde à la phase aiguë.
- en relais des anticoagulants oraux (FA, prothèse valvulaire mécanique)

e- Mode d'administration

par voie IV : hémodialyse, phase aiguë d'un IDM

Par voie SC : Le traitement préventif utilise des doses fixes en une seule injection sous-cutanée par jour.

Le traitement curatif utilise des doses adaptées au poids du patient, administrées en une ou deux injections quotidiennes selon le type d'HBPM utilisé.

	HBPM	Dose (U anti-Xa)
Prévention du risque élevé	Fraxiparine® (nadroparine)	3000/24 h
	Lovenox® (énoxaparine)	4000/24 h
	Fragmine® (daltéparine)	5000/24 h
	Innohep® (tinzaparine)	4500/24 h
Traitement curatif	Fraxiparine® (nadroparine)	90 U/kg/12 h
	Lovenox® (énoxaparine)	100 U/kg/12 h
	Fragmine® (daltéparine)	100 U/kg/12 h
	Innohep® (tinzaparine)	175 U/kg/24 h
	Fraxodi® (nadroparine)	180 U/kg/24 h

f- Effets indésirables

Ce sont globalement les mêmes que pour les HNF.

L'incidence des hémorragies est un peu moindre que celle observée avec les HNF : Le risque hémorragique est aggravé en cas d'insuffisance rénale, même modérée, en raison d'une possible accumulation du médicament.

Le risque de TIH semble moindre pour les HBPM que pour l'HNF.

g- Surveillance biologique

Activité anti-Xa ou héparinémie surtout en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de 30 à 60 ml/min), poids extrême (maigreur, voire cachexie, obésité) ou hémorragie inexplicable.

h- Conduite à tenir en cas d'hémorragie

La neutralisation des HBPM par le sulfate de protamine n'est que partielle (50 à 60 %). Les doses de sulfate de protamine recommandées sont celles utilisées pour l'HNF.

3- Fondaparinux :

a- Mécanisme d'action : Commercialisé depuis 2002, le fondaparinux (Arixtra®) est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique correspondant à la plus petite séquence de l'héparine ayant une activité anticoagulante et ayant une activité sélective anti-Xa. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

b- Propriétés pharmacologiques

Sa demi-vie est d'environ 17 heures.

En raison de son élimination rénale, le fondaparinux est contreindiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

Aux doses utilisées pour le traitement, le fondaparinux ne modifie pas, de façon cliniquement pertinente, les tests de coagulation de routine.

c- Indications, posologies et mode d'administration

- la prévention des événements thromboemboliques veineux: 2,5 mg une fois par jour par

voie sous-cutanée;

- le traitement de l'angor instable ou SCA : 2,5 mg une fois par jour par voie sous-cutanée.
- le traitement des TVP aiguës et des embolies pulmonaires aiguës de l'adulte : 7,5 mg/j à réajuster selon le poids
- TV superficielle : 2,5 mg par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 30 à 45 jours.

d- Effets indésirables

Le risque hémorragique est similaire à celui des héparines.

Aucun cas de thrombopénie de type immunoallergique liée à l'Arixtra® n'a été rapporté.

e- Surveillance biologique

Il ne nécessite aucune surveillance biologique spécifique.

Il n'existe aucun antidote spécifique.

V- Inhibiteurs directs de la thrombine

Inhibiteurs parentéraux de la thrombine (alternatives à l'HNF) :

- Bivalirudine (Angiox®, 0.15-2.0 mg/kg/h), demi-vie : 25 min ; excrétion principalement rénale
- Argatroban (Argatroban Inject®, 2.0 mcg/kg/min), demi-vie : 1 heure ; excrétion hépatique
- Danaparoiide (Orgaran®, bolus 2'250 U, puis perfusion 150-200 U/h), demi-vie: 7 heures (anti-IIa) à 25 heures (anti-Xa); élimination rénale
- Désirudine (Iprivask®, 5-15 mg/j scut), demi-vie: 2-3 heures, élimination rénale

VI- Anticoagulants oraux : deux classes : les anti vitamines K (AVK) et les nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

1- Antivitamines K : Il s'agit de substances découvertes en 1920 (foin de trèfle). Ce sont des traitements antithrombotiques élaborés à visée préventive et au long cours dans le domaine des thromboses artérielles et veineuses.

Molécules commercialisées

Il existe deux grandes classes d'AVK :

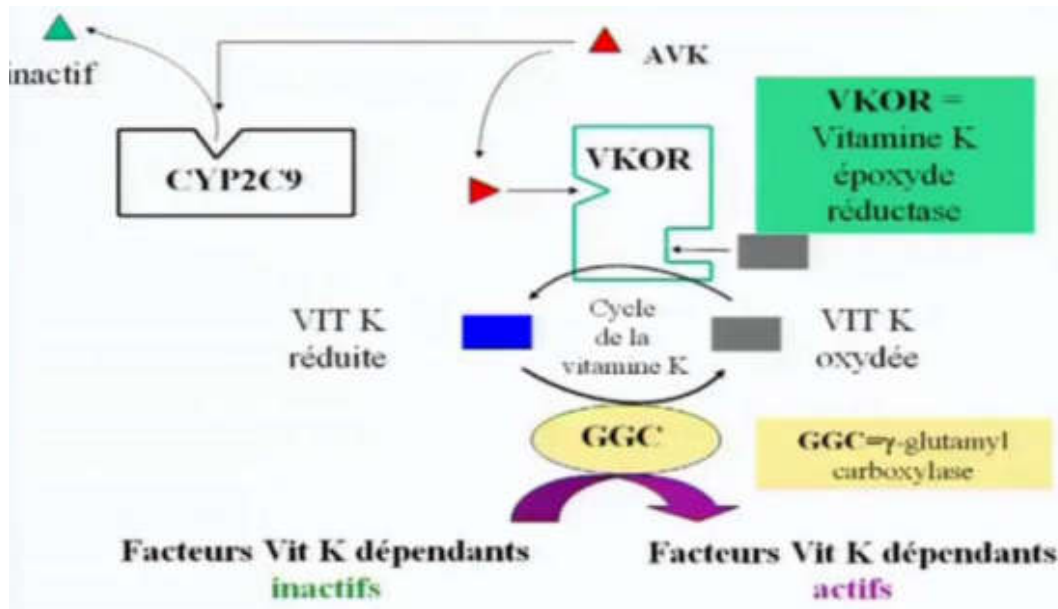
- les coumariniques : la warfarine ou Coumadine®, l'acénocoumarol ou Sintrom® et Minisintrom® ;
- les dérivés de l'indanedione : la fluindione ou Préviscan®.

DCI	Spécialité	Dose par comprimé	Durée d'action	Demi-vie	Délai d'action	Posologie habituelle
Acénocoumarol	Sintrom®	4 mg	Courte	8 h	18-24 h	2-10 mg/j
Acénocoumarol	Minisintrom®	1 mg	Courte	8 h	18-24 h	2-10 mg/j
Fluindione	Préviscan®	20 mg	Moyenne	31 h	24-48 h	5-40 mg/j
Warfarine	Coumadine®	2 ou 5 mg	Longue	35-45 h	36 h	4-10 mg/j

b- Mécanisme d'action

Les AVK sont des inhibiteurs de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. Ils inhibent l'activité de deux enzymes nécessaires au processus de réduction de la vitamine K oxydée d'origine alimentaire : la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase, empêchant donc la formation de vitamine K réduite, cofacteur de la carboxylase nécessaire à la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X et des protéines C et S.

Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte (demi-vie de 6 h pour les facteurs VII et protéine C) et les derniers sont ceux dont la demi-vie est la plus longue (2-3 j pour les facteurs X et II). Équilibrer un traitement par AVK demande donc plusieurs jours en pratique et jamais moins d'une semaine.



c- Propriétés pharmacologiques

Plus de 90 % des AVK circulent dans le plasma, liés à l'albumine.

Cette forme liée est pharmacologiquement inactive mais devient active lorsqu'elle se dissocie. Ceci explique en partie l'effet prolongé des AVK après l'arrêt du traitement ainsi que des phénomènes de surdosage qui peuvent apparaître lors de la prescription d'autres médicaments se liant à l'albumine.

Leurs demi-vies d'élimination sont différentes : de 35 à 45 heures pour la warfarine, 31 heures pour la fluindione et huit heures pour l'acénocoumarol. Plus longue est la demi-vie de l'AVK et plus longue est la réversibilité de son effet à l'arrêt du traitement.

Cette réversibilité varie de 2 à 5 jours.

d- Antivitamines K et alimentation

Certains aliments sont riches en vitamine K, comme la laitue, les épinards, le chou, les choux-fleurs, les brocolis, le beurre, l'huile d'olive, les œufs (par ordre décroissant de richesse en vitamine K). La consommation de ces aliments est toutefois autorisée mais avec modération. Il est important de conserver un régime alimentaire équilibré et stable dans le temps.

e- Interactions médicamenteuses des antivitamines K

soit par un effet potentialisant (liaison à l'albumine, effet antiagrégant plaquettaire), soit avec un effet inhibiteur par induction enzymatique.

-substances potentialisatrices : Aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, Dipyridamole, statines, Erythromycine, Isoniazide, Mopral.etc....

-substances inhibitrices : Rifampicine, Tégrétol, Gardéнал, Vit K.etc...

f- Indications

- cardiopathie emboligène : (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires ;
- prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural,

- traitement des TVP et de l'embolie pulmonaire

f- Effets indésirables

Hémorragies :

du simple surdosage biologique jusqu'au choc hémorragique mortel

Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'INR.

Toute situation à risque de saignement peut constituer une contre-indication au traitement, ainsi que des causes psychiatriques ou environnementales ne permettant pas une surveillance et une compliance suffisantes au traitement.

L'éducation du malade à son traitement et à la surveillance du traitement est un point très important afin de minimiser le risque hémorragique.

Nécrose cutanée : très rares

Manifestations immunoallergiques surtout avec les dérivés de l'indanedione :

œdème et éruptions cutanées diverses, cytopénie, insuffisance rénale aiguë, perturbations du bilan hépatique, voire hépatite, dyspnée par pneumopathie interstitielle.

g- Antivitamines K, grossesse

Les AVK sont tératogènes pendant le premier trimestre de la grossesse et exposent l'enfant à un risque de saignement au troisième trimestre. En pratique, on préfère utiliser un autre anticoagulant : HBPM. En cas de prescription d'un AVK chez la femme en âge de procréer, il faut au préalable s'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours, recommander à la patiente une mesure contraceptive en cours de traitement et l'informer des effets des AVK en cas de grossesse.

h- Mode d'administration

La posologie des AVK dépend de la molécule utilisée et de la sensibilité du patient au médicament.

Prescrire une dose minimale avec une augmentation progressive et surveillance biologique stricte jusqu'à atteindre la cible thérapeutique

h- Surveillance biologique de l'« International Normalized Ratio »

2 tests sont habituellement utilisés :

- mesure du T.P : doit être compris pour un patient sous AVK entre 25 et 35 %

- Valeur de l'INR (temps de Quick malade / temps de Quick témoin) : doit être compris entre 2 et 4,5 (la valeur de l'INR en l'absence d'anticoagulation est de 1). Des variantes peuvent se voir selon le niveau d'anticoagulation requis et dépendent de l'indication :

- forte anticoagulation (INR 3-4,5) requise en cas de port de prothèse cardiaque surtout mitrale et en cas de risque élevé d'embolie pulmonaire.

- faible anticoagulation (INR 2-3) requise en prévention de l'embolie artérielle en cas d'AC/FA non valvulaire et en relais de l'héparinothérapie en cas de thrombose veineuse.

i- Conduite à tenir en cas de surdosage, situation à risque hémorragique ou hémorragie :

En règle générale, toute hémorragie grave (cérébrale ou extra cérébrale mais occasionnant un désordre hémodynamique) est justiciable d'une hospitalisation, de l'arrêt des AVK, de l'injection de vitamine K (5-10 MG en IV lente) et d'une perfusion de PPSB voire d'une transfusion de culots plaquettaires.

Dans les autres cas (saignements mineurs ou pas de saignement mais TP < 20% et INR > 5) réduire les doses, sauter la prochaine prise et administrer de la vit K en per os suffisent en général à rétablir l'équilibre biologique (TP et INR).

2- Anticoagulants oraux directs ou les nouveaux anticoagulants oraux :

a- Molécules commercialisées

Trois molécules appartenant à la famille hétérogène des AOD,

ex « nouveaux anticoagulants », sont aujourd'hui commercialisées : l'apixaban (Eliquis®), le dabigatran étextilate (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) : seul qui existe en Algérie PCH. Deux autres molécules arriveront probablement sur le marché dans les années à venir : l'edoxaban (demande d'AMM en cours) et le bétrixaban.

b-Mécanisme d'action

Les « xabans » sont des inhibiteurs directs et réversibles du facteur Xa (comme le laissent entendre leurs noms) tandis que le dabigatran est un inhibiteur spécifique et réversible du facteur IIa.

c-Propriétés pharmacologiques

Les AOD ont des points communs sur le plan pharmacologique : ils ont tous un délai d'action rapide mais non immédiat, de l'ordre de 2 à 4 heures, et une demi-vie plus courte que celle des AVK, de l'ordre de 12 heures.

élimination rénale donc ils sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft).

D-Indications et doses

Les doses varient en fonction de la molécule, de l'indication et de certaines caractéristiques liées au patient.

Ils ont des indications communes, validées chez l'adulte par de larges études randomisées contrôlées en double aveugle.

Les patients peuvent rester sous AOD lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion.

Les AOD ne sont pas recommandés en cas de valve mécanique.

e- Contre-indications :

- hémorragie
- insuffisance rénale
- atteinte hépatique
- grossesse et allaitement : les AOD sont contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement ;

f-Interactions médicamenteuses

Les AOD sont fortement métabolisés au niveau hépatique et intestinal

Les médicaments ayant un métabolisme hépatique inhibent l'effet des NACO et ceux qui exposent au risque de saignement le potentialise

g-Effets indésirables

Hémorragies

Effets gastro-intestinaux

Effets hépatiques : anomalies de la fonction hépatique.

Thrombopénie

Effets cutanés

Insuffisance rénale

h-Surveillance biologique et examens de biologie médicale

Les traitements par AOD ne nécessitent pas de surveillance de routine de l'exposition. Un test quantitatif calibré antiXa spécifique à la molécule (disponible dans certains laboratoires seulement)

i- Conduite à tenir en cas d'hémorragie

À l'heure actuelle, il n'existe pas d'antidote des AOD commercialisé, mais leur développement est en cours.

En cas de complications hémorragiques, le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée.

L'administration de charbon activé peut être utile dans la prise en charge du surdosage ou d'une administration accidentelle d'apixaban (Eliquis®).

un traitement procoagulant est administré (CCP, CCP activé, r-FVIIa, concentrés facteurs de coagulation II, IX, X) mais les données cliniques sont limitées.

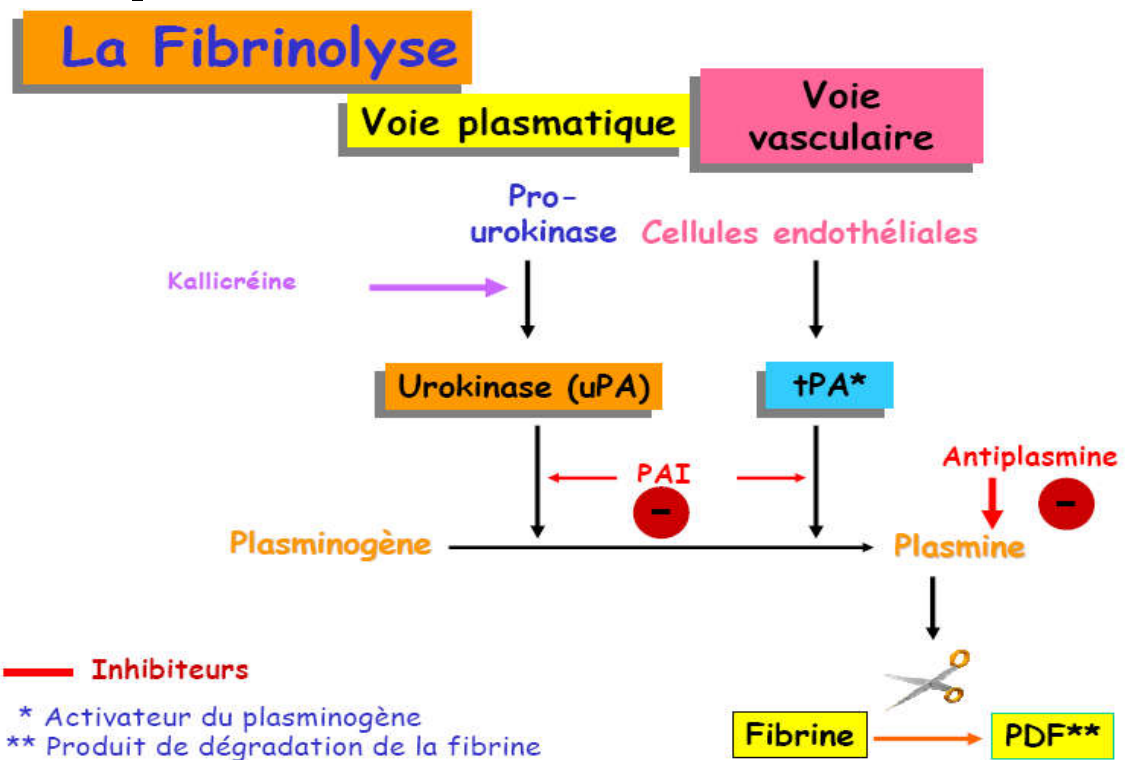
Les thrombolytiques

A. Mode d'action et pharmacodynamie :

Les thrombolytiques transforment le plasminogène (inactif) en plasmine (active).

La plasmine est à l'origine de l'activité de lyse des thrombus dans l'organisme (équilibre permanent entre formation et lyse des thrombus).

En effet, le principal rôle de la plasmine est de détruire la fibrine formée à partir de plusieurs molécules de fibrinogène au sein des thrombus.



B. Les molécules existants :

a- La streptokinase :

Cet enzyme est extrait des cultures de streptocoque hémolytique. La streptokinase est une protéine étrangère qui détermine l'apparition d'anticorps spécifiques. Les mêmes anticorps peuvent apparaître après une infection streptococcique.

b - L'urokinase :

Cet enzyme est extrait de l'urine humaine ou des cultures de cellules rénales humaines. Contrairement à la streptokinase, le problème de l'antigénicité ne se pose pas.

c – L'activateur tissulaire du plasminogène - (Actilyse®).

L'activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène (tPA) est actuellement produit par des techniques de biologie moléculaire : r-tPA (r pour recombinant). Il n'y a pas de problème d'antigénicité. La fibrine catalyse l'interaction tPA-plasminogène.

Le t-PA est donc un thrombolytique relativement spécifique du thrombus fibrineux qui épargne le fibrinogène circulant, contrairement à la streptokinase et à l'urokinase. Le tPA s'administre en perfusion continue.

d – Le Reteplase (Rapilysin®) et le ténecteplase (Metalyse®) sont des dérivés modifiés du t-PA dont l'élimination est plus lente, ce qui permet de les administrer en bolus au lieu d'une perfusion continue. Cela simplifie le traitement en urgence de l'infarctus du myocarde.

C. Indications et posologies :

Les thrombolytiques sont des traitements très puissants et le risque hémorragique qui leur est lié est majeur. Les indications de ces traitements sont donc uniquement des situations engageant le pronostic vital.

Les thrombolytiques sont toujours prescrits en association d'un traitement héparinique à dose curative.

Les indications reconnues des thrombolytiques sont :

- Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST pris en charge idéalement dans les 3 premières heures. Le thrombolytique de choix est le ténecteplase à la posologie de 0,53 mg/kg en un seul bolus IV ;
- Embolie pulmonaire massive avec choc cardiogénique. Le thrombolytique de choix est l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) à la posologie de 10 mg en bolus IV, puis 90 mg sur 2 heures.

Contre-indications absolues

- Antécédent d'hémorragie intracrânienne ou d'accident vasculaire cérébral d'origine inconnue, quelle que soit l'ancienneté de l'antécédent.
- Accident vasculaire cérébral ischémique dans les 6 mois précédents.
- Atteinte ou néoplasme ou malformation artério-veineuse du système nerveux central.
- Traumatisme majeur/chirurgie/blessure céphalique dans le mois précédent.
- Hémorragie gastro-intestinale dans le mois précédent.
- Désordre hémorragique connu (hormis les menstrues).
- Dissection aortique.
- Points de ponction non compressibles dans les 24 heures précédentes (par exemple, biopsie hépatique, ponction lombaire).

Contre-indications relatives

- Accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédents.
- Traitement anticoagulant oral.
- Grossesse ou *post-partum* de moins d'une semaine.
- Hypertension artérielle réfractaire (tension artérielle systolique > 180 mmHg et/ou tension artérielle diastolique > 110 mmHg).
- Maladie hépatique avancée.
- Endocardite infectieuse.
- Ulcère peptique actif.
- Ressuscitation prolongée ou traumatique.

D- Effets indésirables et complications :

- Réaction d'hypersensibilité.
- Syndromes hémorragiques pouvant engager le pronostic vital (épistaxis, gingivorragie, purpura, hémorragie digestive, hémorragie intracrânienne...).

E. Surveillance :

Les thrombolytiques sont des traitements puissants et nécessitent donc une surveillance très rapprochée en raison du risque hémorragique.

Le traitement thrombolytique nécessite une surveillance du fibrinogène et du TCA, ainsi que la surveillance du traitement héparinique qui lui est toujours associé.

Cette surveillance permet de juger de l'efficacité du traitement et du moment où l'effet biologique commence à disparaître.