

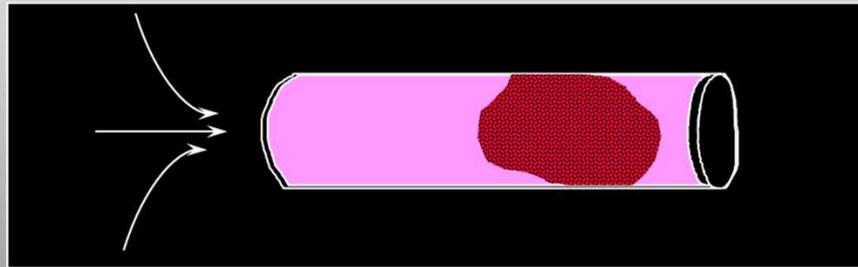
## Mieux connaître les anticoagulants

# SOMMAIRE

1. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DE L'HÉMOSTASE
2. LES ANTIVITAMINES K
3. LES HÉPARINES
4. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

# RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DE L'HÉMOSTASE

La thrombose :



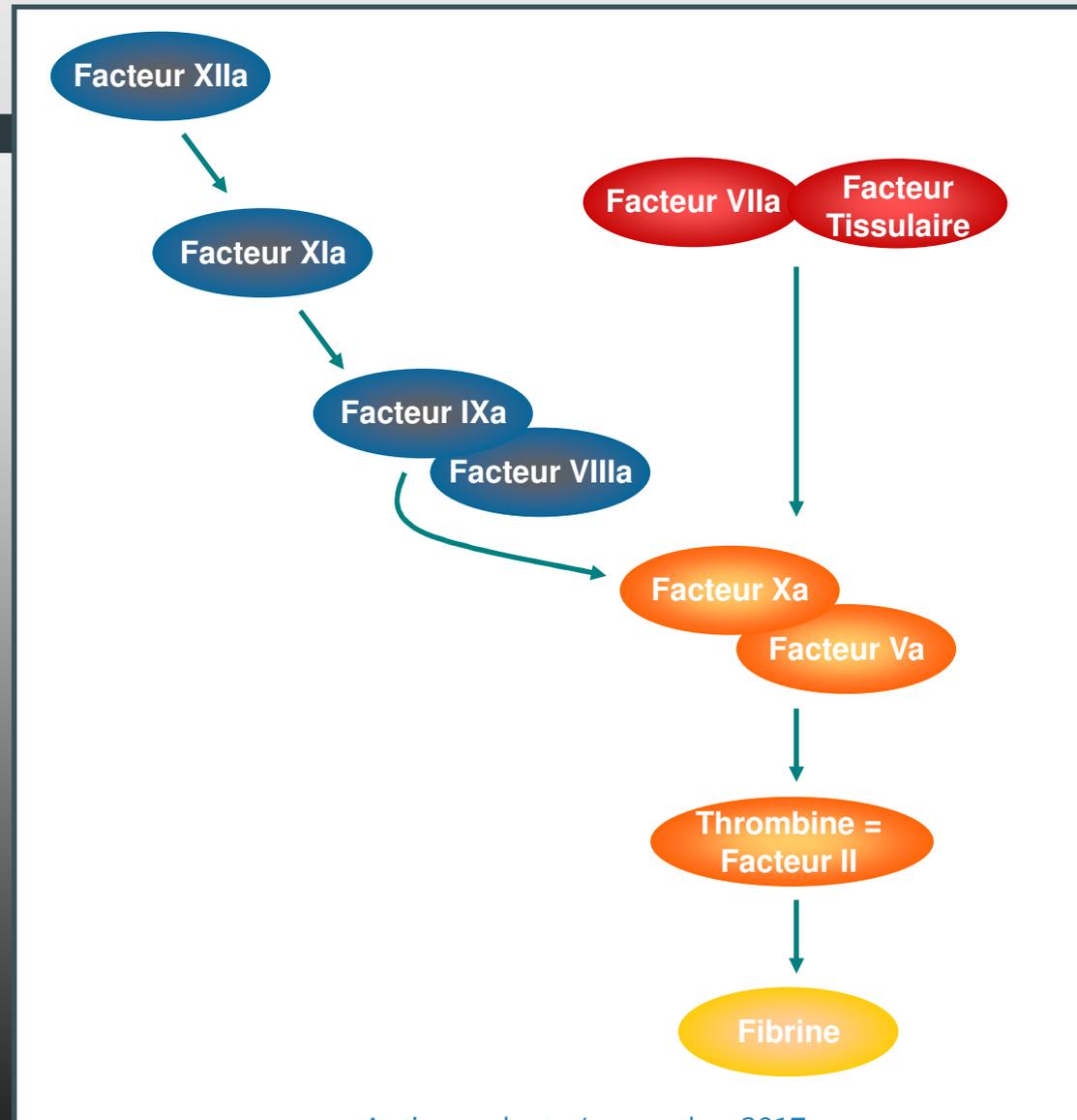
**Veine**

- Phlébites
- Embolies pulmonaires

**Artère**

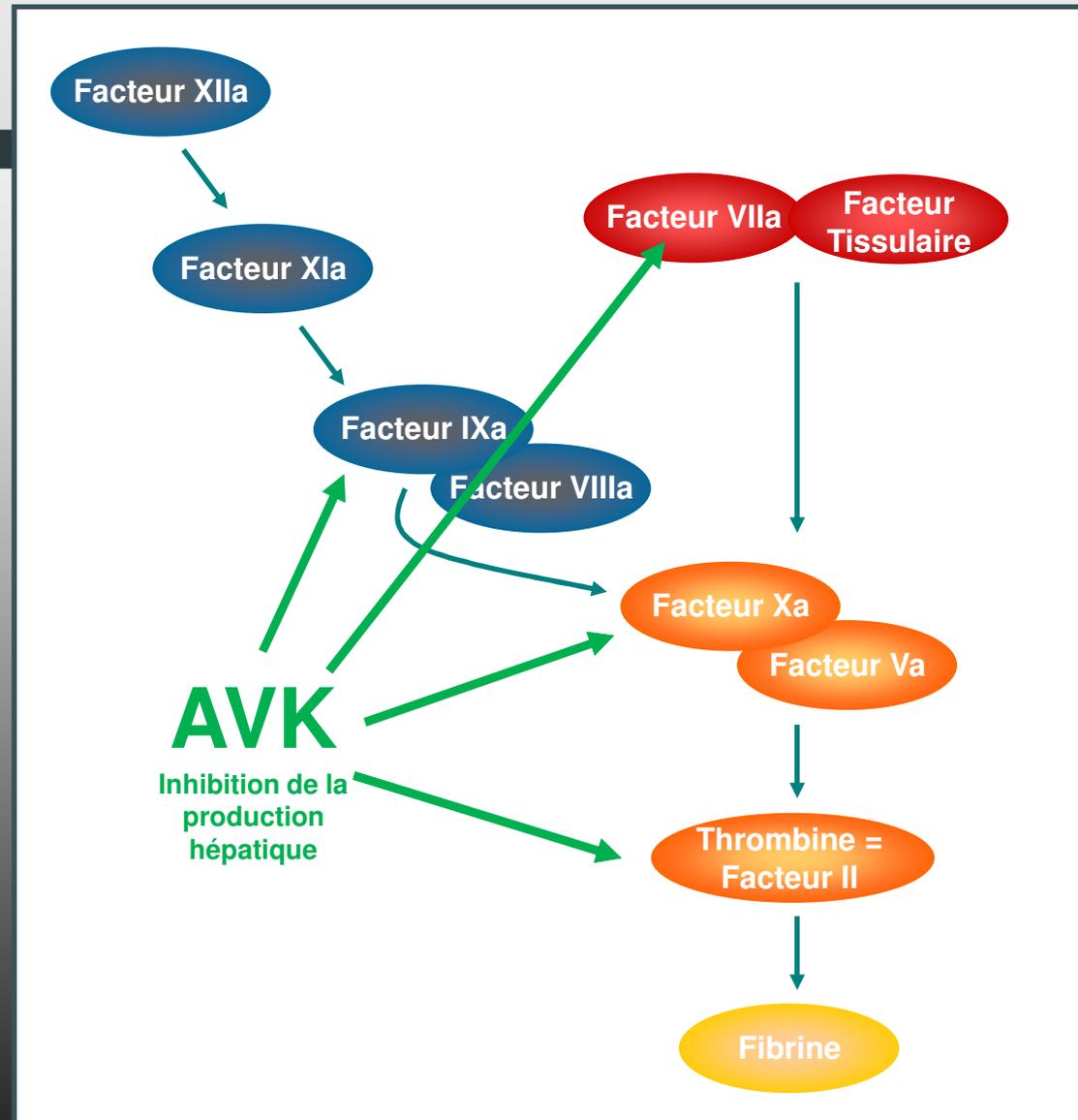
- Infarctus du myocarde
- Accidents vasculaires cérébraux
- Artérite oblitérante membres inférieurs

# « CASCADE DE LA COAGULATION »



# ANTIVITAMINES K (AVK)

# « ACTION DES AVK »



# AVK - PRODUITS DISPONIBLES

COUMARINIQUES			
COUMADINE	Warfarine	5 mg	Cp à 2 ou 5 mg
SINTROM	Acénocoumarol	4 mg	Cp à 1 ou 4 mg
APEGMONE	Tioclomarol	4 mg	Cp à 4 mg
INDANE DIONES			
PINDIONE	Phénindione	150 mg	Cp à 150 mg
PREVISCAN	Fluindione	20 mg	Cp à 20 mg

# AVK: RISQUE IATROGÉNIQUE

- **Contre-indications absolues**

- Grossesse: premier trimestre et dernières semaines
- Hémorragie majeure récente

- **Pathologies à risque hémorragique accru**

- **Risque iatrogénique:**

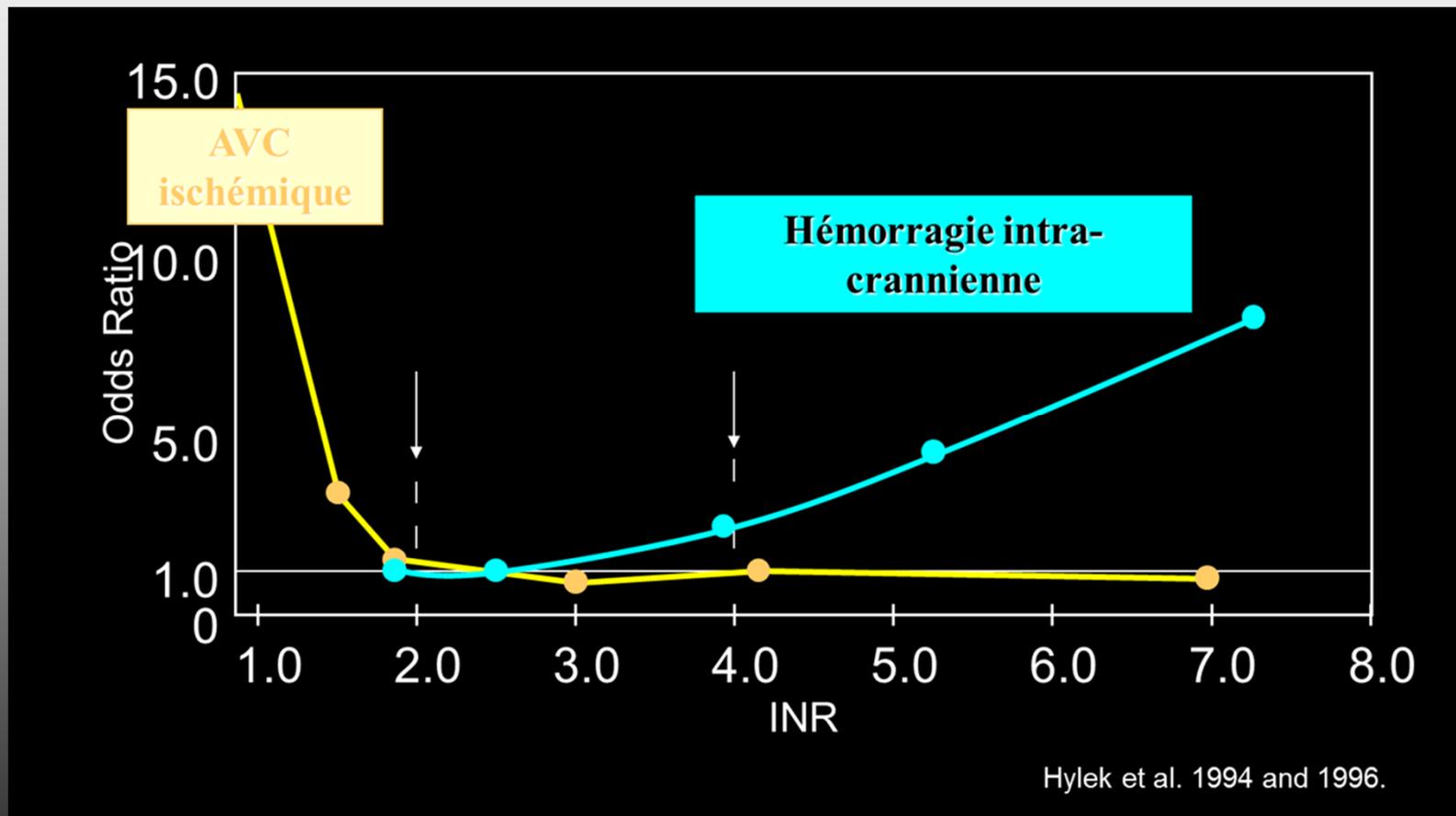
- 17000 accidents hémorragiques/an en France
- 4000 morts (v. 3250 morts/Accident de la route en 2013)
- AFSSAPS: « Les hospitalisations liées à un effet indésirable d'un médicament représentaient 3,19% des cas. Cette étude a également montré que les accidents hémorragiques des médicaments anticoagulants de la classe des antivitamines K (AVK) arrivaient au premier rang des accidents iatrogènes. » (Pouyane et al. BMJ 2000)



# INR: ZONES THÉRAPEUTIQUES

<u>THROMBOSES VEINEUSES</u>	
Prévention primaire	2 - 3
Traitement TVP	2 - 3
Prévention secondaire	2 - 3
<u>PATHOLOGIE CARDIAQUE</u>	
FA, CMO dilatée, IDM	2 - 3
Maladies valvulaires, Thrombus EC	2 - 3
Prothèses mécaniques	3 - 4,5
<u>PATHOLOGIE ARTERIELLE</u>	
Thromboses artérielles récurrentes	3 - 4,5

# AVK: RISQUE IATROGÉNIQUE



# AVK : SURDOSAGE

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Pas de saut de prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<del> </del>
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Saut d'une prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Pas de saut de prise</li> <li>▸ Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Arrêt du traitement</li> <li>▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Saut d'une prise</li> <li>▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Arrêt du traitement</li> <li>▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

Recommandations HAS – avril 2008

Anticoagulants / novembre 2017

# AVK : SURDOSAGE

- Qu'appelle-t-on surdosage?
  - Au sens restreint: surdosage = dose excessive
  - En pratique, pour AVK:
    - INR > limite maximum de zone assignée
    - Mais: INR = 3,5 pour une FA est un surdosage alors que cet INR est dans la zone thérapeutique pour une valve mécanique
- Donc considérer deux zones
  - INR <6 : limite maximum de zone thérapeutique, adaptation ttt (saut de prise ou non selon la cible)
  - INR >6 : zone dangereuse, apport de vitamine K, intervention médicale

# SURDOSAGE AVK: ESSAYER DE COMPRENDRE

- **Ecart de régime**

→ Pas de régime:  
alimentation régulière

Aliments	Vit K $\mu\text{g} / 100\text{g}$
● Laitue	160
● Epinards	108
● Huile olive ou maïs, beurre	50
● Choux	34
● Brocolis, choux-fleurs	33
● Œufs	25
● Tomates, haricots, fraises	12 à 20
● Thon	10

# SURDOSAGE AVK: ESSAYER DE COMPRENDRE

- **Erreur de dose ?**

- Un erreur unique est habituellement sans conséquence
- Il faut des erreurs répétées
- Modifications volontaires dans ce sens sont rares (sauf surdosage intentionnel)
- Facteurs favorisants:
  - Troubles psychiques (âge)
  - Mauvaise information du patient
  - Prescriptions trop complexes
  - Voyages



# SURDOSAGE AVK: ESSAYER DE COMPRENDRE

- **Pathologies intercurrentes ?**

- Pathologies rénales
- Pathologies hépatiques: cytolyses, syndromes rétentionnels
- Etats infectieux
- Diarrhées, vomissements
- Malabsorption digestive, stéatorrhée
- Malnutrition
- Pathologies thyroïdiennes



→ **Modification du métabolisme du médicament**

# SURDOSAGE AVK: ESSAYER DE COMPRENDRE

- **Erreur de laboratoire ?**

- Préanalytique

- Remplissage tube
- Etiquetage

- Analytique

- Post-analytique

- Transmission orale du résultat



<http://glbm.ubilab.io>

## Ordre de prélèvement recommandé des tubes BD Vacutainer®



1• Tube "hémostase" (citrate, CTAD)



2• Tube avec gel séparateur de sérum (SST™ II), tube CAT en PET (avec activateur de coagulation)



3• Tube héparine ou tube héparine avec gel séparateur de plasma (PST™ II)



4• Tube EDTA (K2 ou K3)



5• Tube "glucose" (I/LH, F/O, F/EDTA)

Le tube **CITRATE** toujours avant le tube **HEPARINE**

Le tube **SEC** et le tube **HEPARINE** toujours avant le tube **EDTA** (cf présence de potassium dans le tube EDTA (trisodique))

# LE PRÉANALYTIQUE EN HÉMOSTASE



Tube citrate « pédiatrique »  
*Bouchon bleu translucide*  
Volume de sang requis : 1,8 ml



Tube CTAD  
*Bouchon bleu liseré jaune*



Tube citrate « normaux »  
*Bouchon bleu pâle*  
Volume de sang requis : 4,5 ml



# LE PRÉANALYTIQUE EN HÉMOSTASE

- Délais d'acheminement préconisés par le laboratoire:
  - INR/TP : **12 heures**
  - TCA bilans préopératoires : **6 heures**
  - TCA des patients sous héparine : **4h sur CTAD / 1h sur citrate**
  - Anti-Xa: **4 h sur CTAD / 1 heure sur citrate**
- Conservation tubes: **T. ambiante**
- Conservation tubes CTAD: **à l'abri de la lumière avant remplissage**

# AVK: INTERFÉRENCE MÉDICAMENTEUSE

## POTENTIALISENT AVK

### AINS pyrazolés

Phénylbutazone sous toutes ses formes

### Miconazole

sous toutes ses formes

Hypolipémiants

Antiarythmiques

Antibiotiques et antiseptiques urinaires

Antalgiques

## INHIBENT AVK

**Barbituriques**

**Rifadine**

**Griséofuline**

**Questran**

**Oestrogènes**

**Antipyrine**

**Dihydane**

**Ulcar, Kéal**

**Tégrétole**

# AVK: DIFFICULTÉS POUR EQUILIBRER

- Impatience ?  
→ **Respect cinétique**



- Délai d'action : 36-72h  
pour chaque molécule

	DEMI-VIE	DUREE D'ACTION
DEMI-VIE COURTE (TROMEXANE)	2 - 3 H	1 - 2 J
<b>DEMI-VIE INTERMEDIAIRE</b> SINTROM (PINDIONE)	8 - 9 H 5 - 10 H	2 - 4 J 1 - 2 J
<b>DEMI-VIE LONGUE</b> PREVISCAN (APEGMONE) COUMADINE	30 H 24 H 35 - 45 H	3 - 4 J 2 - 3 J 4 - 5 J

# AVK: DIFFICULTÉS POUR EQUILIBRER

- Observance
- Interférences médicamenteuses
- Pathologies intercurrentes

Suite à une modification de thérapeutique  
ou pathologie aiguë

→ contrôle systématique de l'INR

# AVK: PRINCIPES DE BONNE UTILISATION PATIENT

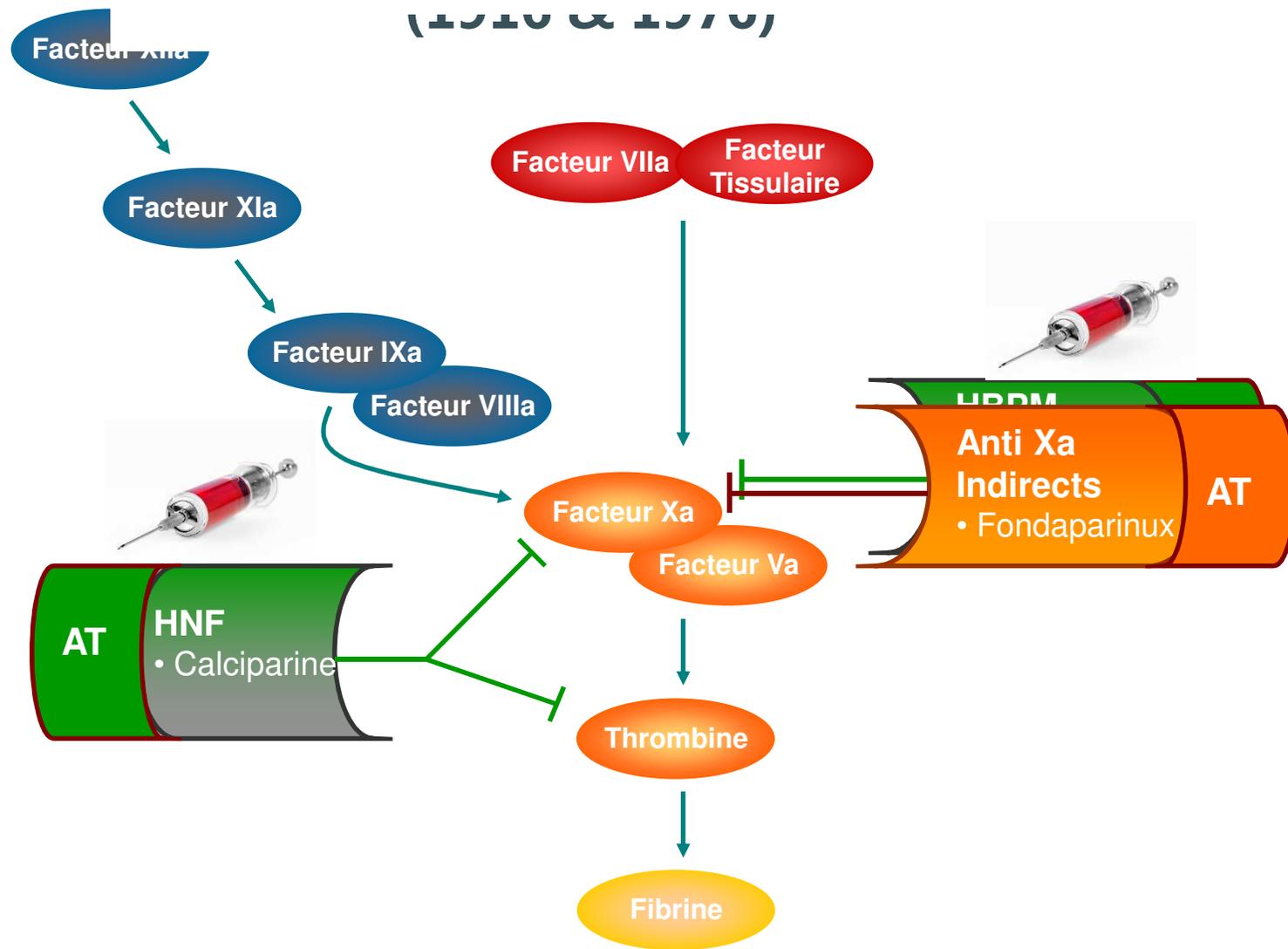
- Savoir ce qu'il prend, pourquoi il le prend et les objectifs du traitement (INR souhaité)
- Connaître les signes d'alerte (petites hémorragies)
- Etre informé sur les risques des associations médicamenteuses
- Eviter les contraintes excessives: régimes barbares, restrictions d'activité injustifiées (nombreux sports possibles)
- CAT si oubli de prise (En cas d'oubli, possibilité de prendre la dose dans un délai de 8heures après l'heure habituelle. Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à heure habituelle)
- **Inciter le patient à noter tous les éléments qui pourraient être utiles à l'interprétation d'un résultat hors norme**
  - Outil : Carnet de surveillance, calendrier...
  - INR, posologie avant et après, incidents, traitements associés

# AVK: PRINCIPES DE BONNE UTILISATION PROFESSIONNEL DE SANTE

- Connaître les caractéristiques du (des) produits utilisés
- Prendre le temps d'éduquer le patient
- Etre attentif aux interactions médicamenteuses (début/arrêt)
- Ne pas laisser courir l'INR / Ne pas courir après l'INR
- Essayer de comprendre une variation inexpliquée de l'INR
- Prescription simple et raisonnable
- Eviter les schémas compliqués
- Ne pas couper les cheveux en 4, ni les comprimés
- **Carnet de surveillance** : veiller à sa mise à jour

# HÉPARINES

# Antithrombotiques "Intermédiaires" (2002)



# HNF (HÉPARINES NON FRACTIONNÉES)

- Héparine sodique (Héparine sodique®)
- Héparine calcique (Calciparine®)
- **Traitement de choix si IR**
- Traitement préventif TVP:
  - 5000 UI, 2 à 3 x/J
  - Surveillance: numération plaquettes 2x/sem
- Traitement curatif TVP:
  - 4 à 500UI/Kg/J
  - Surveillance: numération plaquettes 2x/sem
- Surveillance d'activité: TCA ou anti-Xa



# HBPM (HÉPARINE DE BAS POIDS MOLECULAIRE)

- 1/2 vie + longue: 1 injection/J
- **Élimination essentiellement rénale (Contre indication : IR !)**
- **Fragmine®**, **Fraxiparine®**, **Lovenox®**, **Fraxodi®**, **Innohep®**
- **Arixtra®** (Fondaparinux): orthopédie
- Traitement préventif:
  - Pas de surveillance activité anti-Xa
  - Surveillance plaquettes 2x/sem
  - Posologie selon risque thrombotique (haut risque ou bas risque)
- Traitement curatif:
  - Prélèvement au pic : 3 à 4h ap. inj si 2/J, 4 à 6 h ap. inj si 1/J
  - Surveillance activité anti Xa
  - Surveillance plaquettes 2x/sem



# SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS HEPARINIQUES

**Tableau 2. Recommandations pour la surveillance biologique des héparines et du fondaparinux**

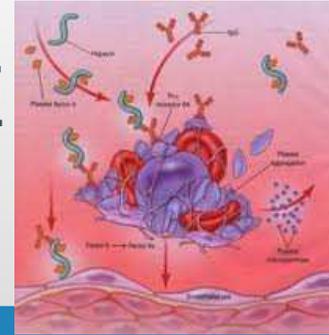
	HNF	HBPM	Fondaparinux
<b>Surveillance biologique</b>	Nécessaire	Recommandée uniquement dans les cas particuliers suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale</li> <li>• patients obèses (&gt; 100 kg, IMC &gt; 30)</li> <li>• femmes enceintes</li> </ul>	Habituellement non recommandée
<b>Méthode de surveillance</b>	aPTT corrélé à l'activité anti-FXa	Activité anti-FXa	Activité anti-FXa

HNF: héparine non fractionnée; HBPM: héparines de bas poids moléculaire; aPTT: temps de thromboplastine partielle activée; FXa: facteur X activé.

# SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS HEPARINIQUES

Type de traitement/héparines	HNF	HBPM
<b>CURATIF</b>	<b>IV continue</b> : indifférent <b>IV disc ou SC</b> : entre 2 inj.	<b>PIC</b> : 3 à 4h ap inj. si 2/j et 4 à 6h ap inj. si 1/j
<b>PREVENTIF</b>	<b>PIC</b> : entre 2 injections	Inutile
<b>Objectifs thérapeutiques</b>		
Posologie Habituelle (UI anti-Xa/Kg)	Mode d'administration	Héparinémie (UI anti-Xa / ml)
Héparine Sodique (Héparine Choay®)	IV Continue	Curative : 0.3 à 0.7 Préventif : 0.1 à 0.2
Héparine Calcique (Calciparine®)	2 à 3 inj / jour (SC)	Curative : 0.3 à 0.7 Préventif : 0.1 à 0.2
Daltéparine (Fragmine®) 100 à 120 / 12 h	2 inj / jour (SC)	0.59 +/- 0.25
Nadroparine (Fraxiparine®) 83 / 12 h	2 inj / jour (SC)	1.01 +/- 0.18
Enoxaparine (Lovenox®) 100 / 12 h	2 inj / jour (SC)	1.20 +/- 0.17
Nadroparine (Fraxodi®) 166 / 24 h	1 inj / jour (SC)	1.34 +/- 0.15
Tinzaparine (Innohep®) 175 / 24h	1 inj / jour (SC)	0.87 +/- 0.15

# HÉPARINES ET SURVEILLANCE PLAQUETTAIRE / TIH



- TIH : thrombopénie induite par l'héparine
- D'origine immunologique, induite par l'héparine
- Doit être suspectée devant une chute de 30 à 40% du chiffre des plaquettes par rapport à la numération plaquettaire initiale
- Risque : thrombose artérielle ou veineuse, très grave
- Plus fréquent avec une HNF qu'une HBPM
- CAT : arrêt de tout ttt héparine

# UN MOT SUR LES AOD (OU NACO)

- Inhibiteurs directs du facteur Xa ou IIa
- **Pradaxa** : dabigatran
- **Xarelto** : rivaroxaban
- **Eliquis** : apixaban
- Indications : ttt de la MTEV ou FA
- Pas de suivi de traitement, mais **interférence avec les tests courants d'hémostase** : renseignement clinique important pour le labo
- Dosage AOD possible, réservé aux situations d'urgence : hémorragie ou acte chirurgical pratiqué en urgence

# CE QU'IL FAUT RETENIR

- Recommandations de l'HAS pour adaptation du traitement AVK
- Importance du pré-analytique (délai, volume, ordre des tubes...)
- Tube CTAD : à utiliser pour les patients sous HNF (INR possible sur ces tubes)
- Importance des **renseignements** de traitement afin d'aider à une meilleure interprétation du bilan d'hémostase

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**