

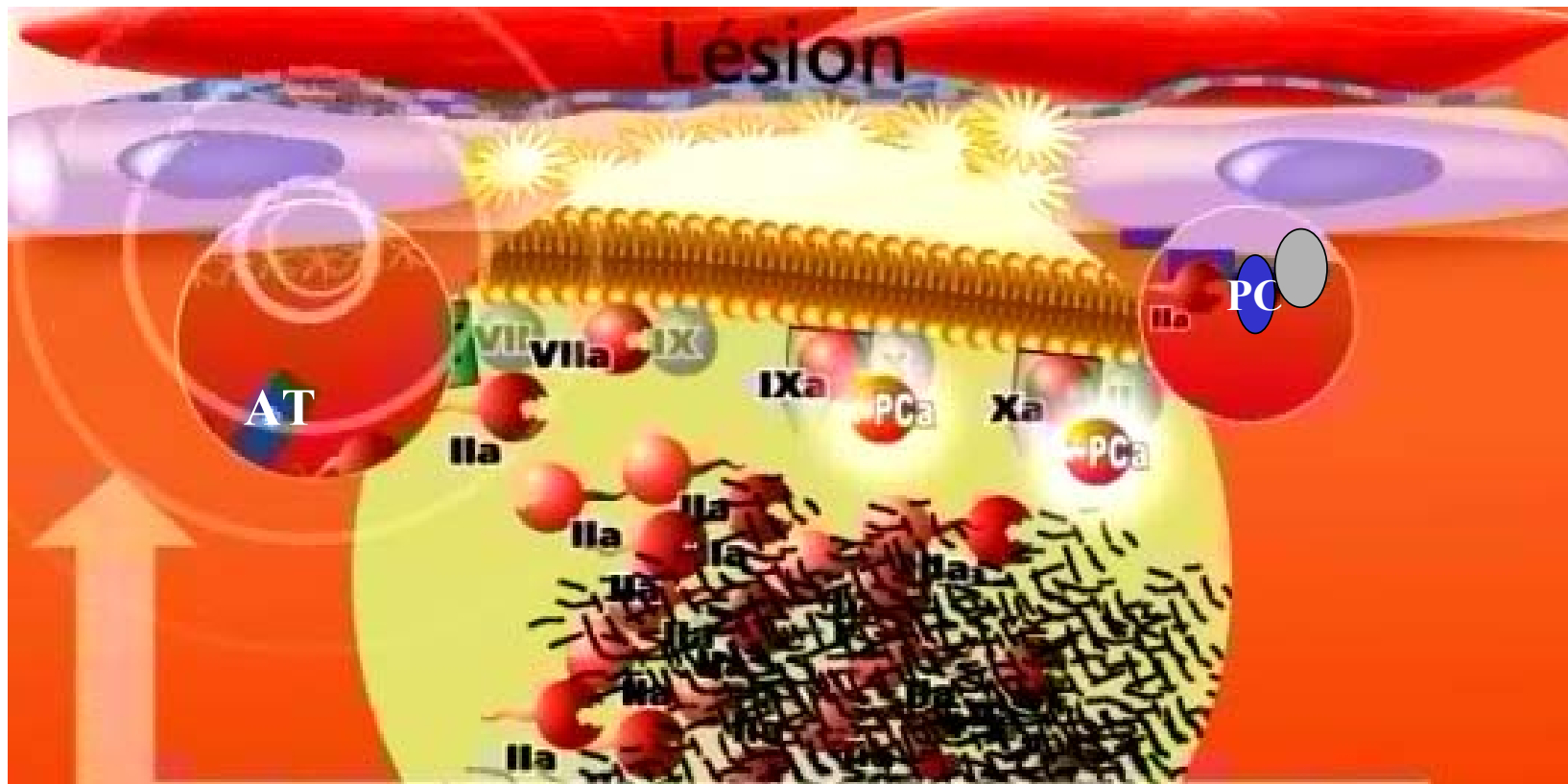
***Séminaire thromboses et
antithrombotiques***

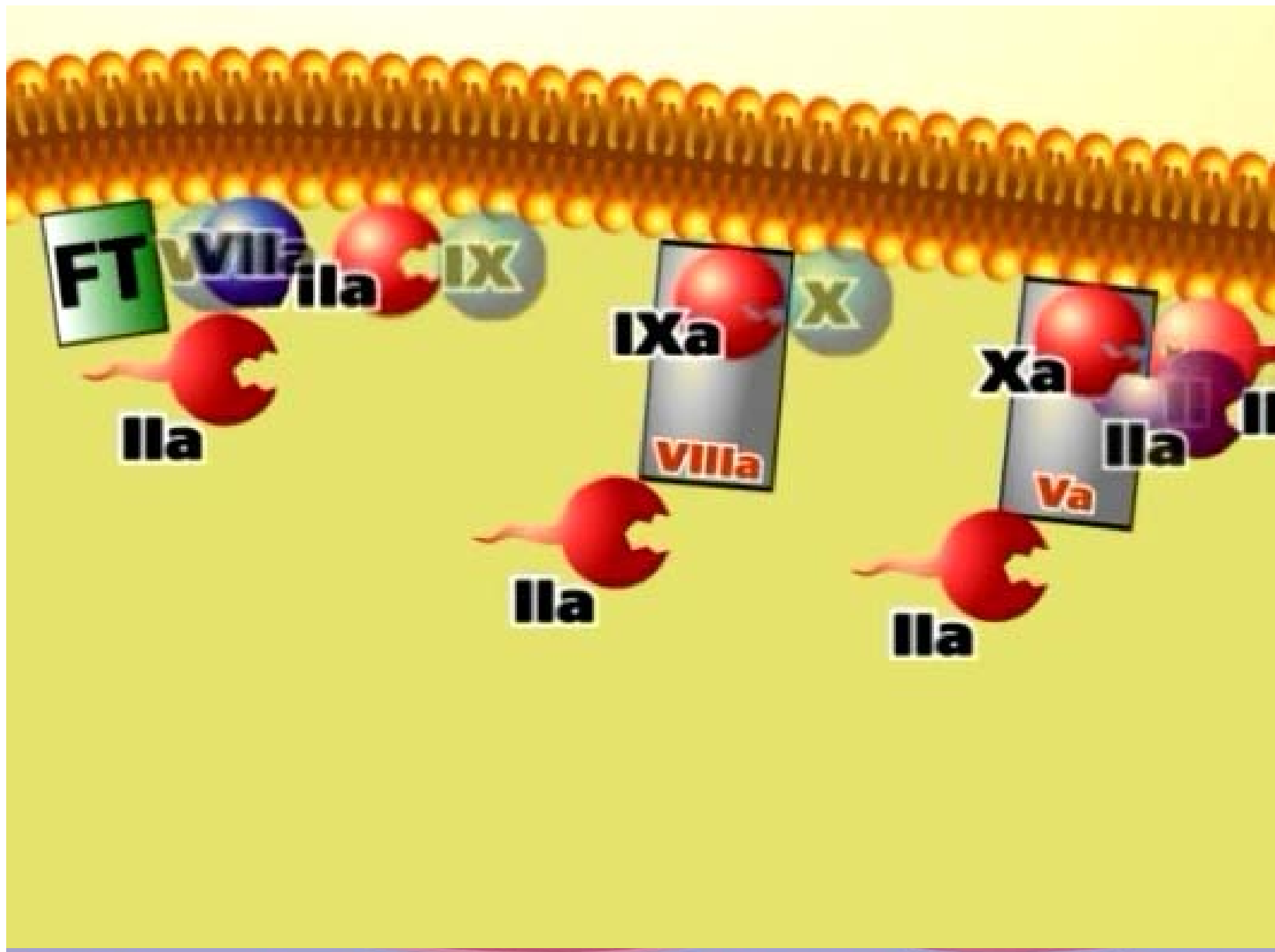
***Les
anticoagulants***

14-15 octobre 2005

*Ludovic DROUET
(Angio-Hématologie, Hôpital Lariboisière-Paris)*

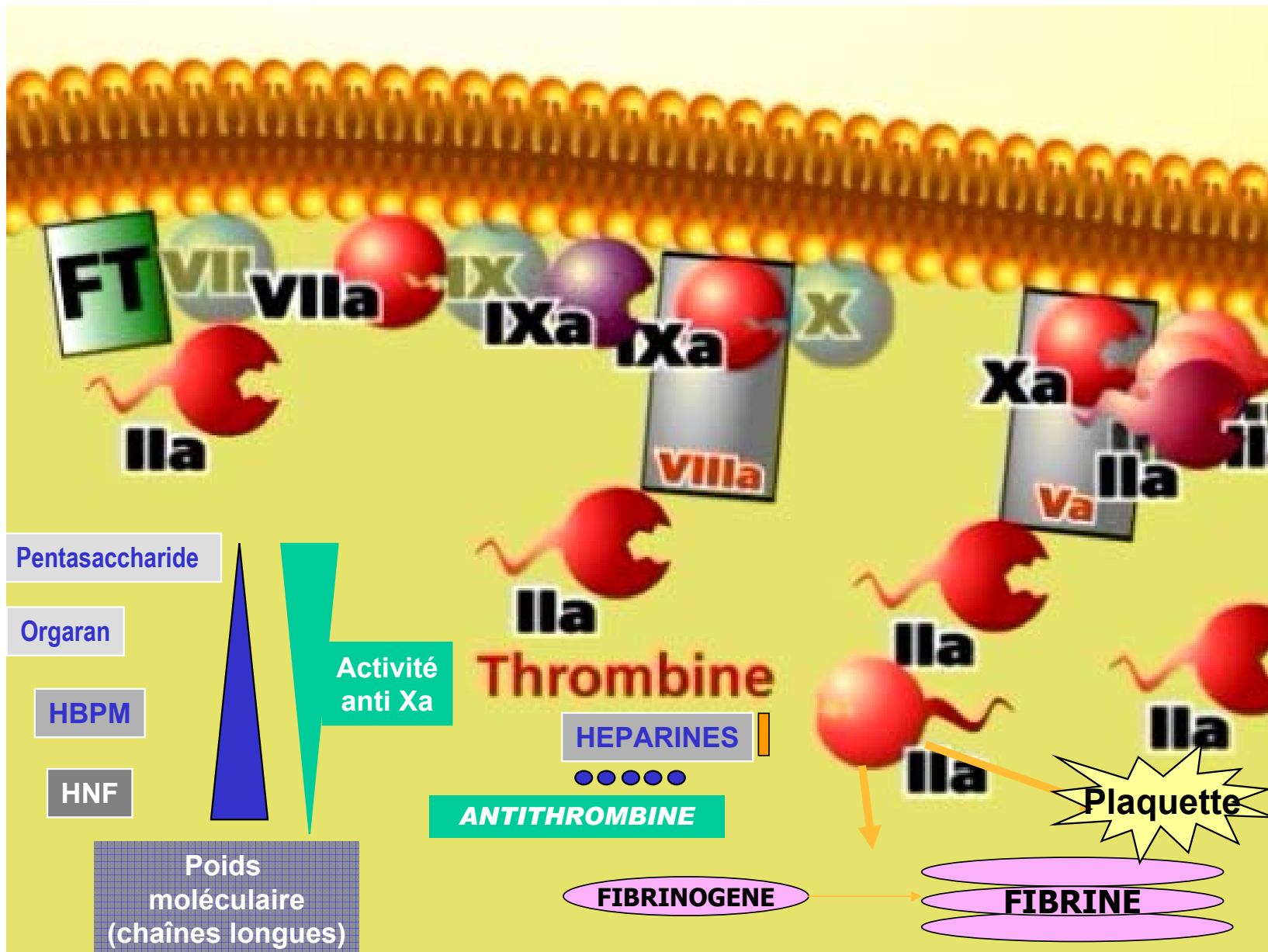
Lésion





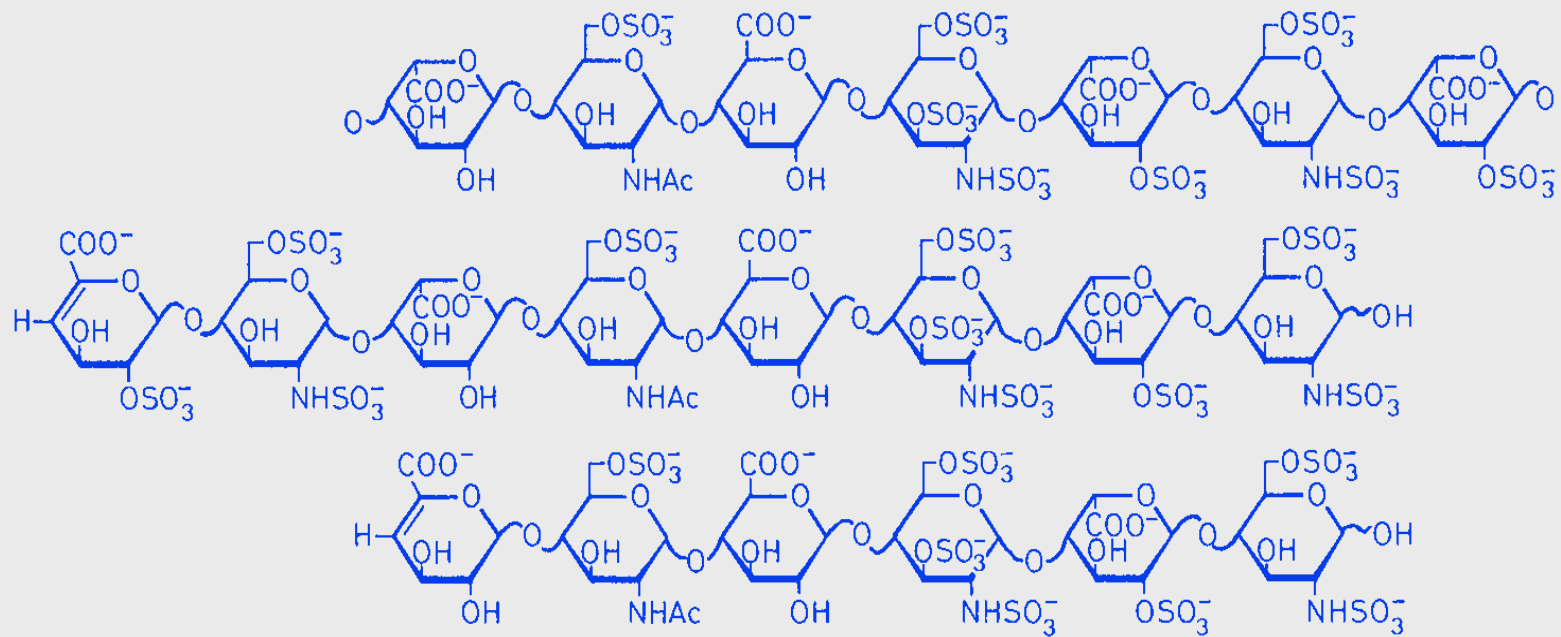
Il existe(ra) plusieurs classes d'anticoagulants

- **Les Antivitamines K (AVK)**
 - anticoagulants oraux
- **Les HEPARINES / héparinoïdes cofacteurs de l'antithrombine**
 - anticoagulants injectables
 - ◆ Héparine Non Fractionnée (HNF)
 - ◆ Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)
 - ◆ Pentasaccharide
 - ◆ Orgaran
 - Autres voies d'administration
- **Les ANTITHROMBINES directes**
 - ◆ Injectables : Hirudines / Mélagatran
 - ◆ Orales : Ximélagatran
- **Les ANTI Xa directes**
 - ◆ Injectables :
 - ◆ Orales : Bay 59-7939



Qu'est que l'héparine (HNF) ?

- **Un anticoagulant injectable utilisé depuis plus de 30 ans**
- **polysaccharide, extrait de la muqueuse intestinale de porc**
- **mélange de chaînes de différentes longueurs**
 - **PM des chaînes de 3.000 à 30.000 daltons, soit 10 à 100 sucres.**



A

B

C

D

E

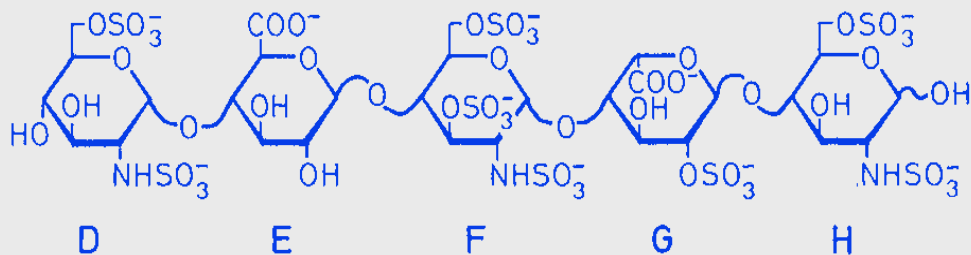
F

G

H

I

↑ Séquence minimale de liaison avec l'AT III ↓



D

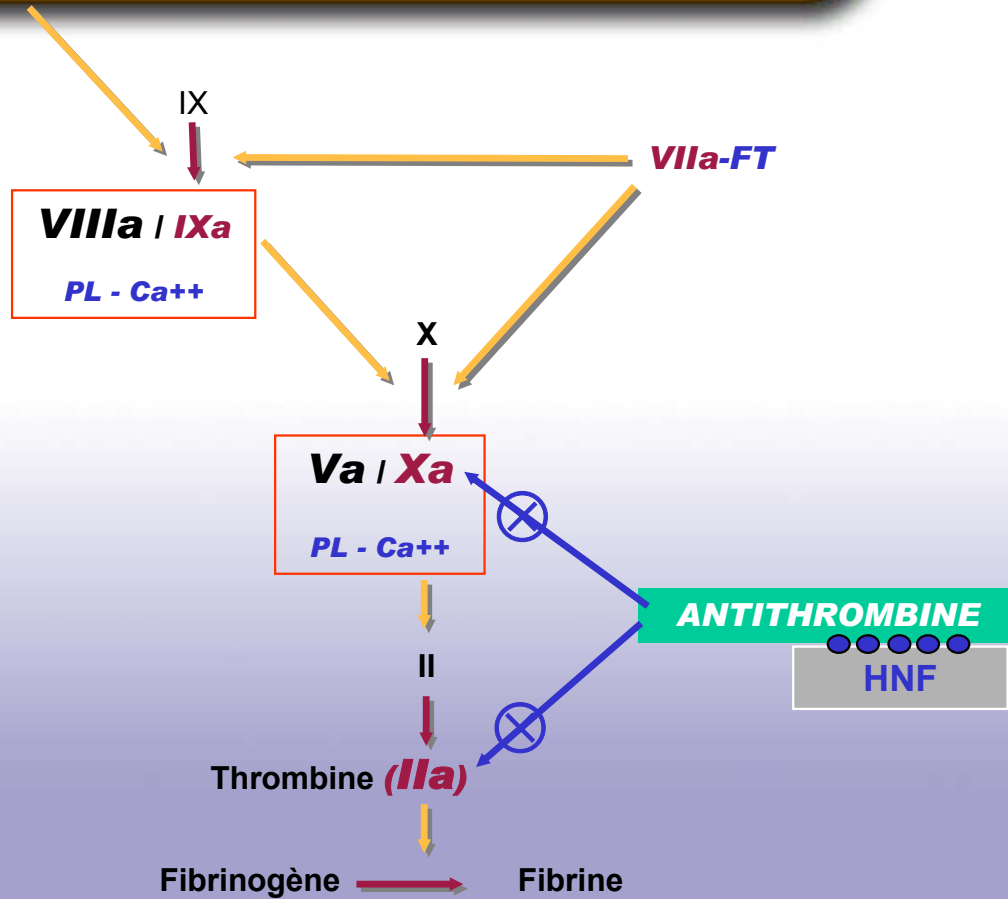
E

F

G

H

HNF : action immédiate



HNF: 2 formes

- **Sel sodique pour injection iv (à la seringue électrique)**
 - Bolus 50u/kg
 - Entretien 20 u/kg/h
 - à adapter aux contrôles biologiques
- **Sel calcique pour injection sous cutanée**
 - 5000 u x 2 fois par jour en préventif
 - 500 u/kg/24h en 3 fois par jour en curatif (à adapter aux contrôles biologiques)

Que reste t -il comme indications des HNF

Indications et Conditions dans lesquelles les autres ne sont pas validées (souvent l'HNF non plus mais il y a la force de l'habitude)
grossesse

Indications cardiologiques

Valves

CEC

USIC

Indications pneumologiques

Embolie pulmonaire

Insuffisance rénale

Sujet âgé

Heparinisation locale (cathéters, chambres implantables)

Conditions potentiellement hémorragiques ou une réversion rapide et un contrôle peuvent être rapidement nécessaire

Pharmacologie de l'HNF : conséquences cliniques

- **1/2 vie courte**
- **absorption médiocre (variable)**
- **liaisons diverses aux constituants sanguins**
- **élimination dose dépendante**
- **risque de thrombopénie ++**

2 à 3 injections ou perfusion continue

Effet peu prévisible, peu stable

- ➔ **Contrôles biologiques fréquents**
 - tests d'hémostase
 - plaquettes(2 fois/sem)

Peu confortable pour le patient

HNF les effets secondaires

- **Hémorragies**
- **Allergies**
- **Thrombopénies induites à l'héparine (1 et 2) (TIH)**
- **Alopécie**
- **Ostéoporose**
- **Nécroses cutanées**
- **Hypoaldsteronisme avec hyperkaliémie**
- **Augmentation des transaminases**

Surveillance biologique des HNF traitement curatif

Conditions de prélèvement et de dosage

Données biologiques de base

NFS, plaquettes, TP-TCA, fibrinogène

Fonction rénale, fonction hépatique

Surveillance degré anticoagulation,

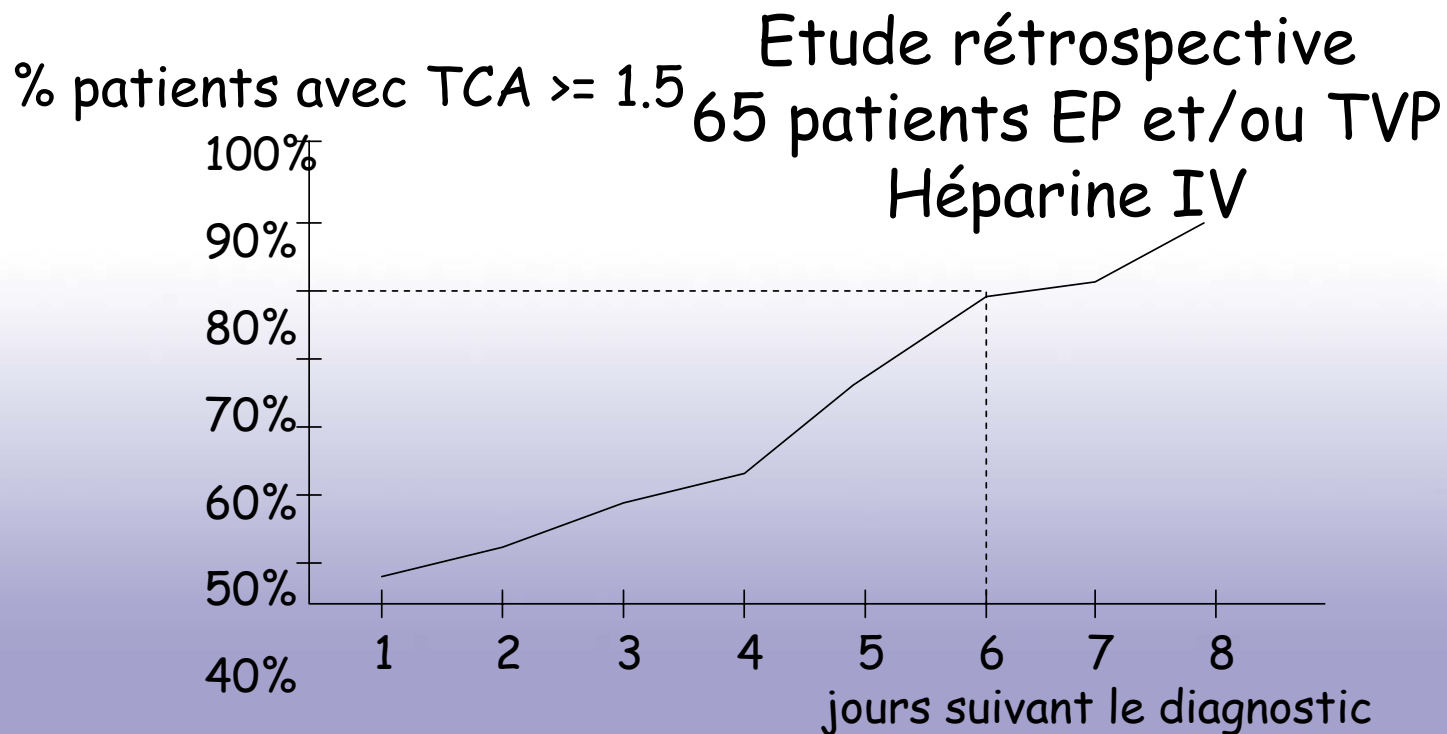
TCA le degré d'allongement 1,5, 2,0; 2,5; 3,0 doit être titré
en fonction du réactif utilisé par le laboratoire

héparinémie

Heure et rythme fonction mode d'administration

Plaquettes, (enzymes hépatique, ionogramme)

HNF adaptée au TCA, en pratique est-ce aussi facile efficace et scientifiquement rigoureux que ça



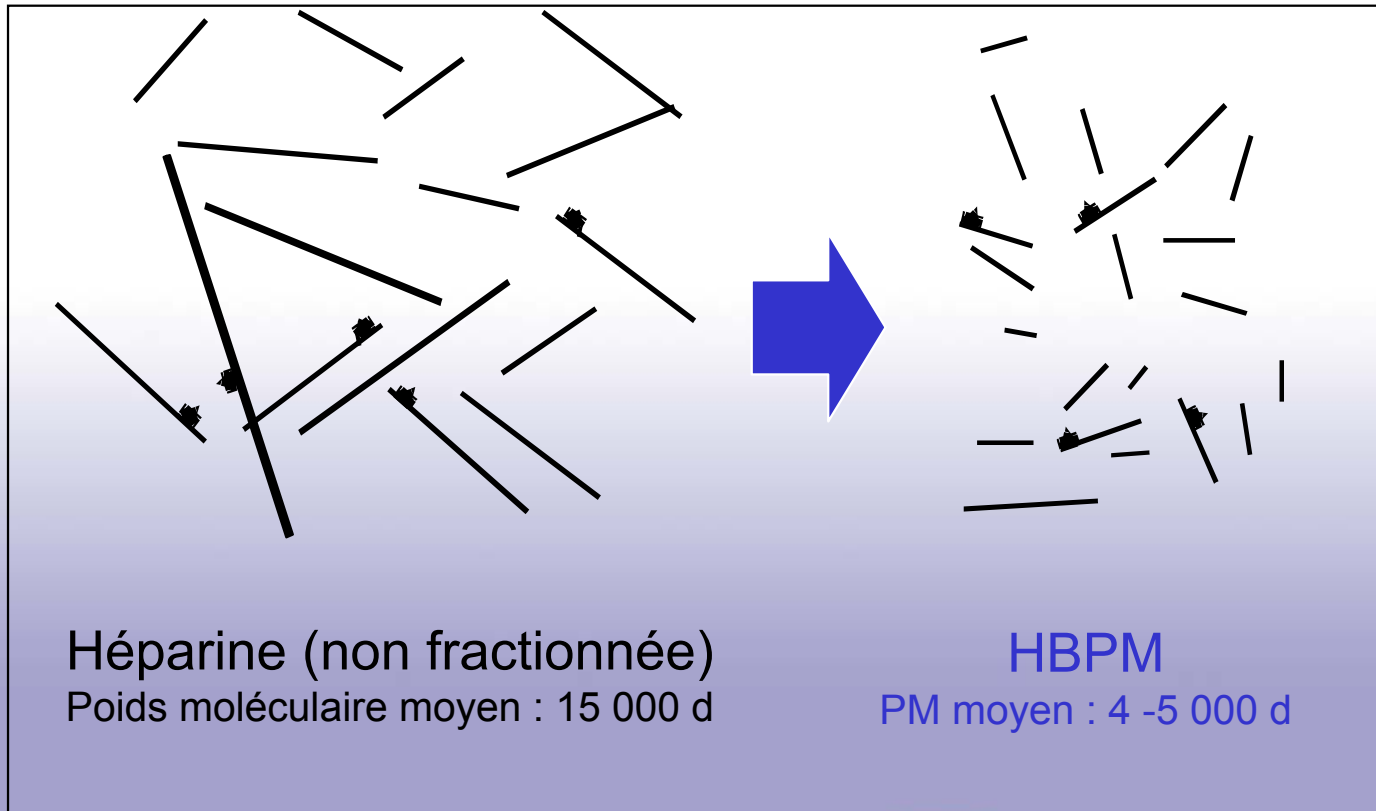
Wheeler et al., Arch Intern Med 1988;148:1321

Survey in 68 French hospitals aPTT reagents and ranges

	TOTAL	aPTT ranges			
		1.5-2.5	2.0-3.0	2.5-3.5	3.0-4.0
STAGO PTT LT	18	3	14	1	0
STAGO PTTA	15	6	6	1	2
ORGANON TEKNICA A	12	6	6	0	0
BIOMERIEUX	8	2	3	3	0
PTTA IL Silica	5	4	1	0	0
STAGA CK	3	1	2	0	0
OTHERS	7	2	4	0	1
TOTAL	68	35,3%	54,4%	7,4%	4,4%

Depuis 1976, les héparines ont évolué ...

Fractionnement +++



Pharmacologie des HBPM : avantages cliniques

- **1/2 vie plus longue**
- **bonne absorption SC**
- **peu de liaisons aux constituants sanguins**
- **élimination rénale stricte**
- **risque de thrombopénie +**

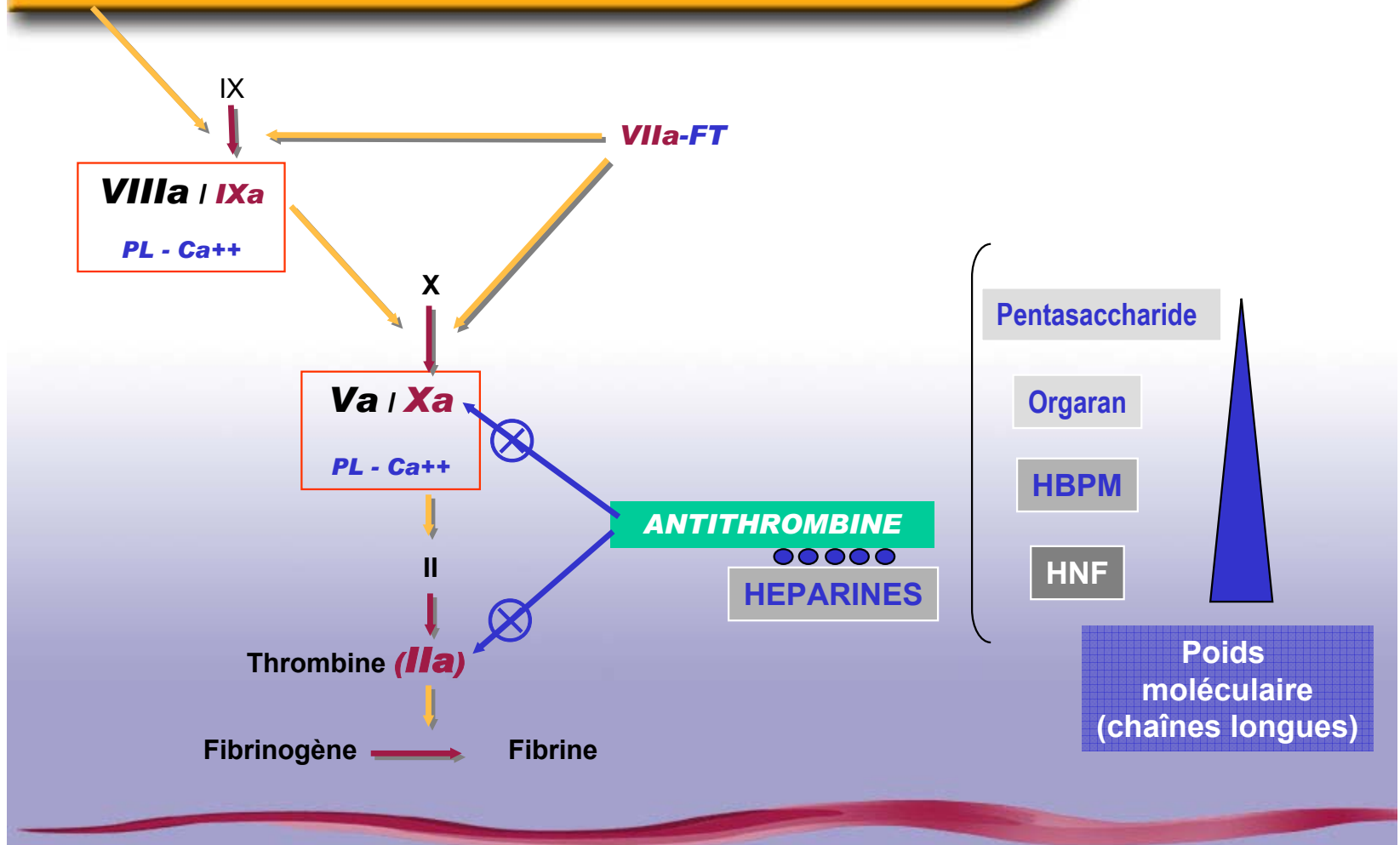
1 ou 2 injections SC

Moins de contrôles biologiques, mais :

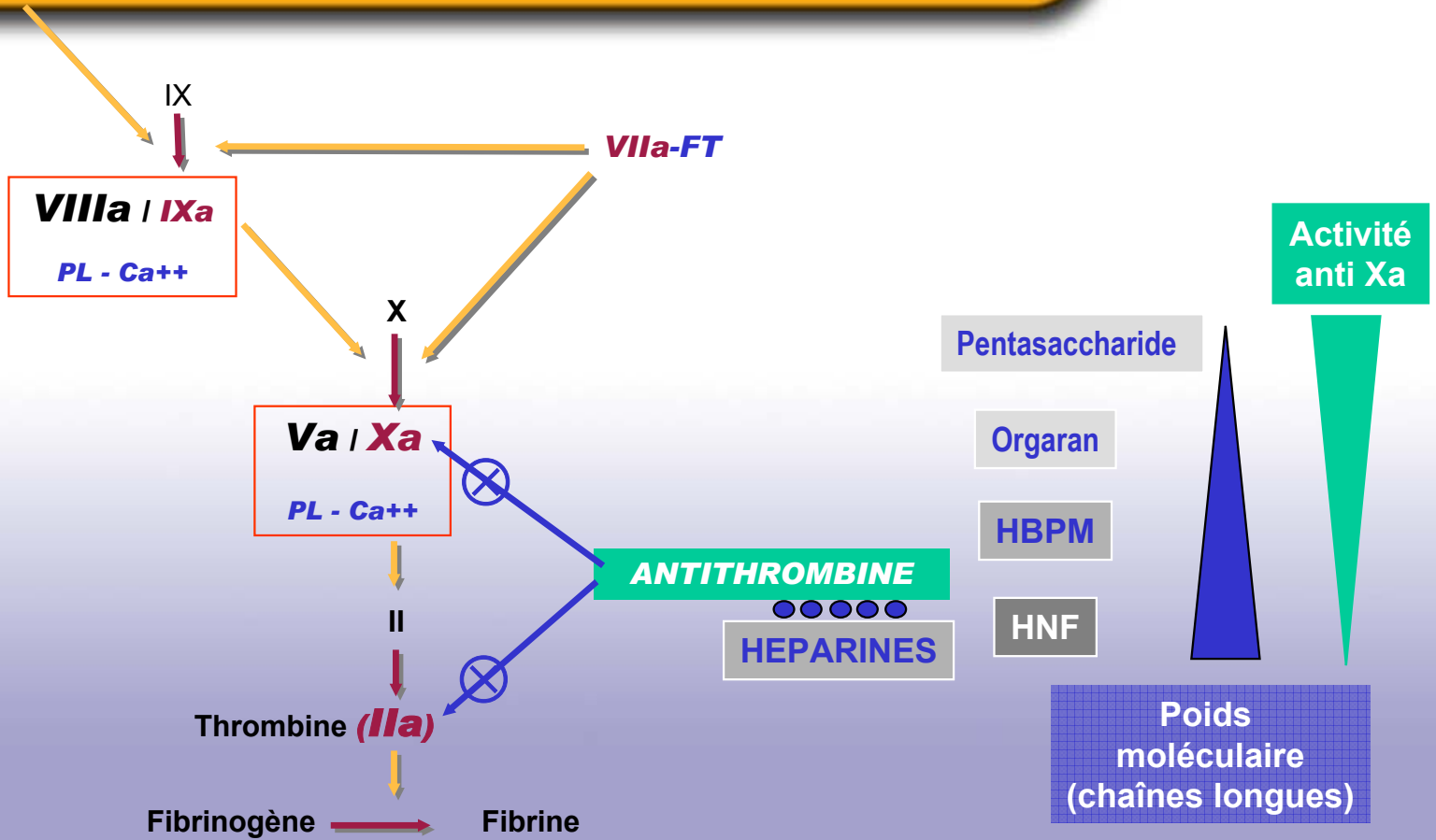
- **plaquettes(2 fois/sem)**
- **fonction rénale +++**

Plus maniable et plus confortable pour le patient

Héparines : mode d'action



Héparines : mode d'action



Héparines : la longueur des chaînes est essentielle

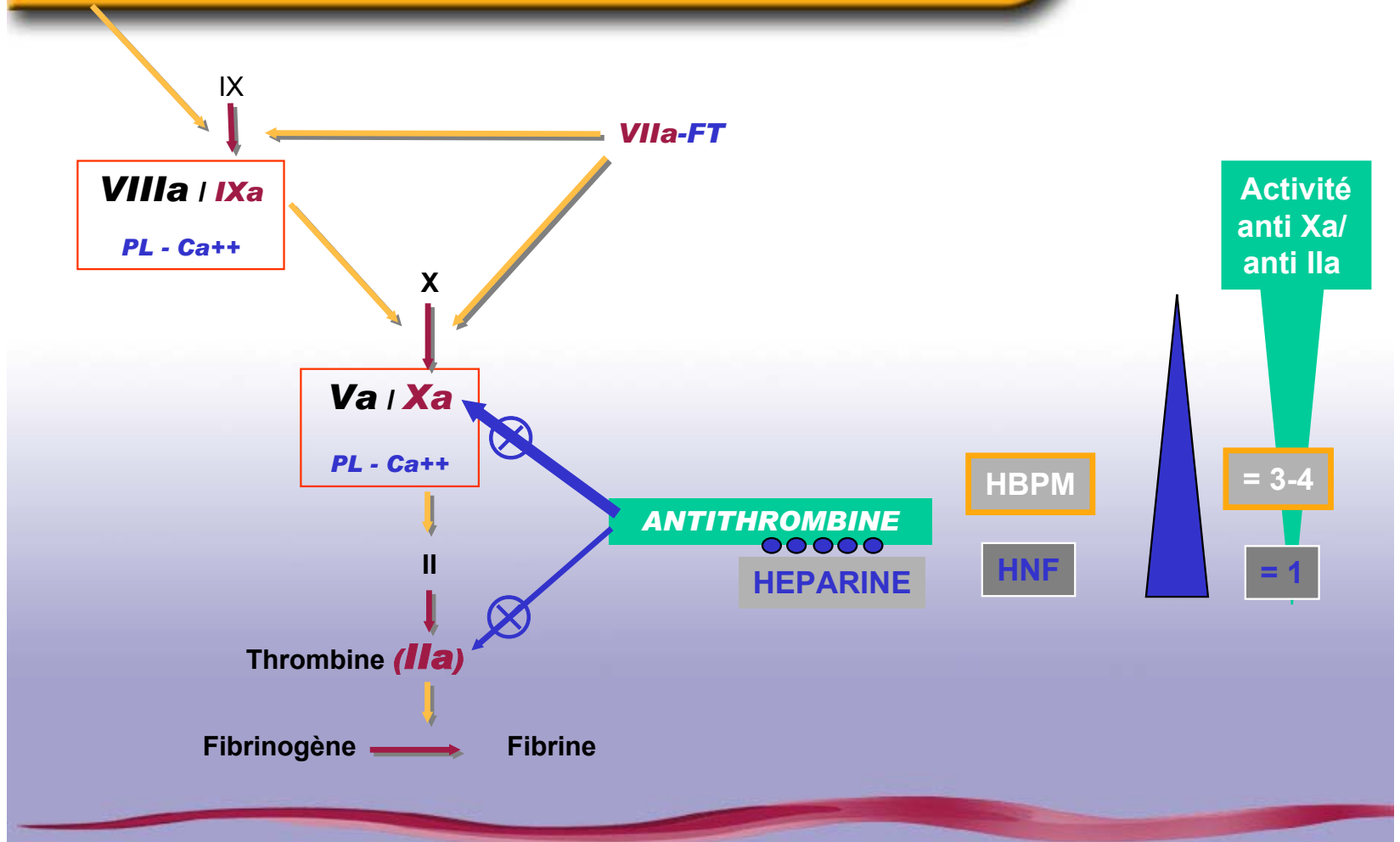
- **Mode d'action +++**

- Chaînes longues : anti Xa et anti IIa
- Chaînes courtes : anti Xa

- **Chaînes longues vs chaînes courtes**

- biodisponibilité plus faible (après injection SC)
- fixation plus forte aux constituants sanguins
 - ◆ cellules endothéliales
 - ◆ protéines plasmatiques
 - ◆ plaquettes
- élimination moins dépendante du rein

HNF : mode d'action



Les HBPM

Les HBPM les points positifs

- **Ce sont les héparines à utiliser**
 - - dans toutes les indications les essais et leurs métanalyses ont montré qu'elles étaient au moins égales le plus souvent supérieures à l'HNF

HBPM: indications

- **Prévention des accidents thromboemboliques veineux**
 - En milieu chirurgical
 - En milieu médical
- **Traitement à la phase aiguë des accidents thrombotiques**
 - Veineux (relais AVK)
 - Artériels (syndromes coronaires aigus, ischémie aiguë)

HBPM: contre-indications

- **Absolues**

- Hypersensibilité (TIH2, allergie)
- Enfant moins 3 ans (alcool benzylique)
- Accident hémorragique récent (intracérébral)
- Insuffisance rénale (Cockroft <30mL/mn) (curatif)
- Anesthésie péridurale ou rachi

- **Relatives**

- AVC
- Insuffisance rénale (Cockroft <30mL/mn) (preventif)

- **Mises en garde**

- Patients hors normes
- Risque de thrombopénie
- Utilisation chez l'enfant
- Prothèses valvulaires cardiaques

Les HBPM les points négatifs

- **Les HBPM sont d'élimination rénale préférentielle = risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale clearance $< 30\text{mL/mn}$**

Les HBPM

Sont-elles toutes équivalentes ?

Les HBPM

En pratiques comment les utilise-t-on?

En prévention

En curatif

Chez les patients particuliers (hors AMM)

- le sujet âgé
- l'insuffisant rénal
- la femme enceinte
- les prothèses valvulaires cardiaques

Les HBPM

En pratiques doit-on les surveiller?

Si oui comment

Légalement: Numération plaquettaire
(anti Xa)

En prévention

En curatif

Chez les patients particuliers

- le sujet âgé
- l'insuffisant rénal
- la femme enceinte

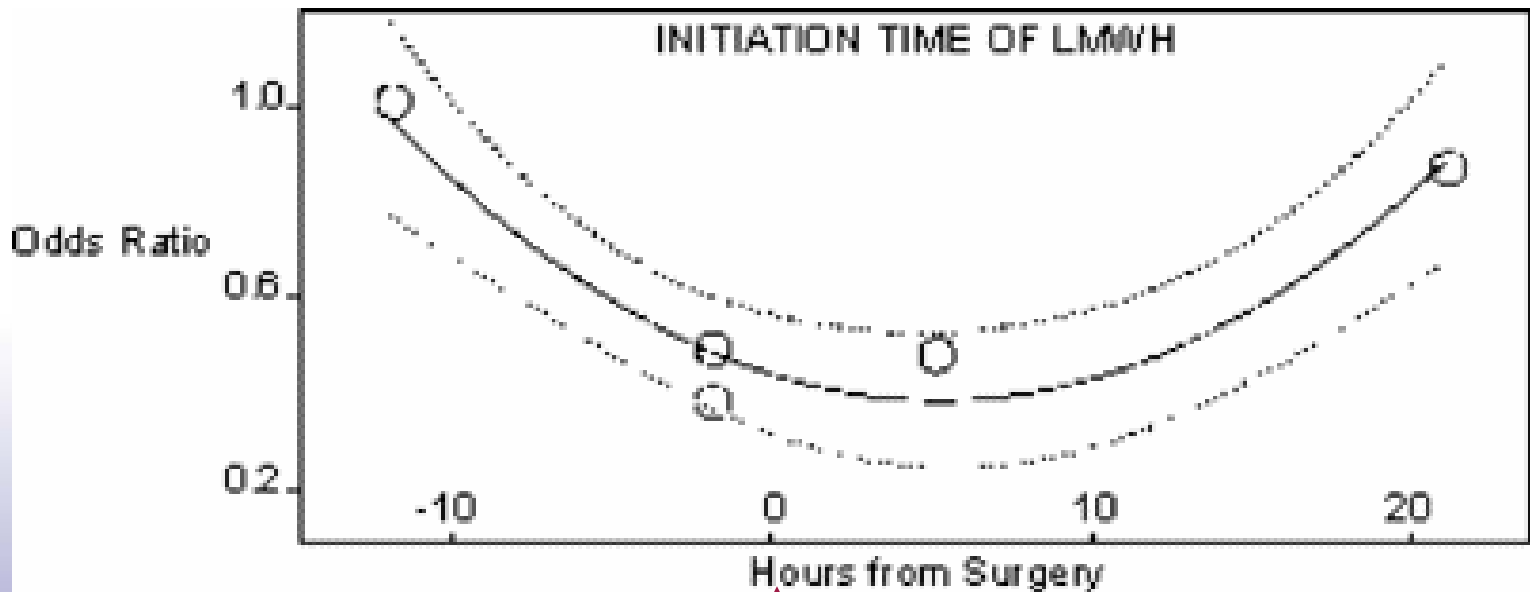
Surveillance biologique des HBPM traitement curatif

HBPM	U /K g 2 /j U l a X a /m L	U K /k g 1 /j U l a X a /m L
Dalteparine calcique	Fragmine 100 U /K g 0.6	
Nadroparine calcique	Fraxiparine 85 U /K g 0.9	Fraxodi 170 U /K g 1.3
Tinzaparine sodique		Innohep 175 U /K g 0.8
Enoxaparine sodique	Lovenox 100 U /K g 0.9 à 1	? 150 U /K g 1.5

HBPM les règles d'utilisation

- **Par rapport à une anesthésie péridurale ou rachianesthésie**
- **Par rapport à un acte chirurgical**
 - La règle: pas dans les 12 heures avant (24h), pas dans les premières 6 après
- **En pratique l'auto injection**
 - Où ?
 - Comment ?

"Timing of initial administration of LMWH prophylaxis against Deep Vein Thrombosis in patients following elective hip arthroplasty



Hull R. :Arch Intern Med 2001

délai entre incision et injection détermine l'efficacité,
(mais aussi l'importance du saignement)

Surveillance biologique des HBPM chez le sujet (très) âgé

	n	aXa UI/mL	Duree TRT (j)	% patients aXa >0.5 UI/mL
1° mesure aXa	68	0.52 ± 0.20	1.5 ± 0.9	61.8
2° mesure aXa	36	0.61 ± 0.18	8.4 ± 1.2	69.4

Risque hémorragique des HBPM chez le sujet (très) âgé

Patients	âge	aXa UI/mL	Poids (kg)	Clairance créatinine	AAP (%)
Tous n=68	82.5 ± 10.7		59.6 ± 13.3	95.7 ± 57.5	39.7
Avec saignement n=11	87.9 ± 7.4	0.56 ± 0.22	58.2 ± 11.8	37.0	36.4
Sans saignement n=57	81.5 ± 11.0	0.53 ± 0.21	59.9 ± 13.7	48.1	40.3
p	0.07	0.69	0.71	0.14	0.59

Meta-analyse d'Eikelboom et al, Lancet 2001; 358: 9-15

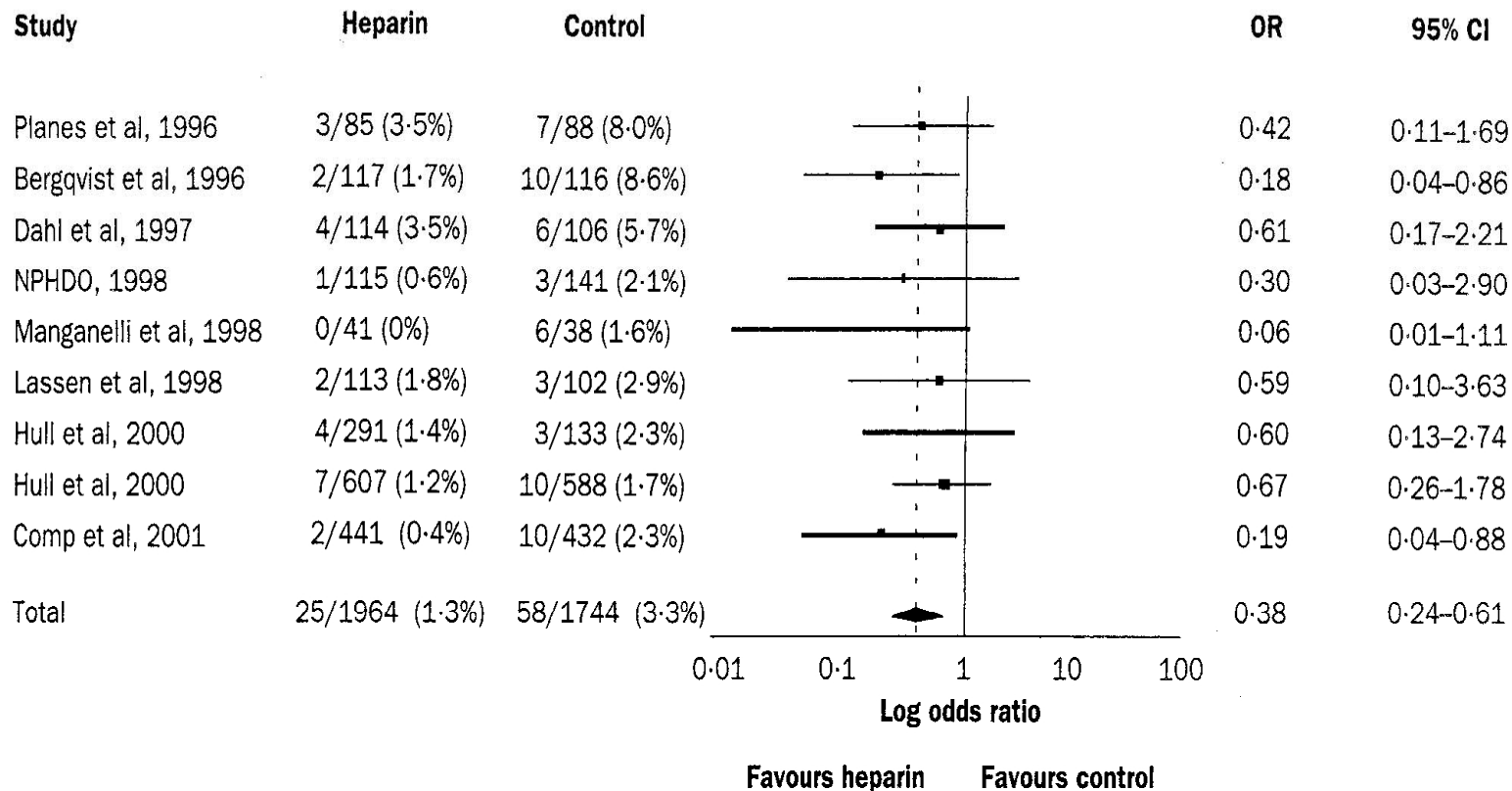


Figure 2: **Symptomatic venous thromboembolism in trials comparing extended-duration low molecular weight heparin or unfractionated heparin with placebo or untreated control after hip or knee arthroplasty**

**Meta-analyse d'Eikelboom et al,
Lancet 2001; 358: 9-15**

1. Pas de différence au niveau mortalité
2. Pas de différence sur les EP

	HBPM	Placebo	O. R
PTH +PTG	1.3%	3.3%	0.38
PTH	1.4%	4.3%	0.33
PTG	1.0%	1.4%	0.74

Rapport bénéfice-risque de l'injection pré-opératoire : ALR + Anticoagulants

♥ Recommandations AP-HP en France :

1. Après une ALR médullaire, la première injection d'anticoagulant se fait 6 à 8 h après ponction médullaire **a-traumatique**
2. Pas d'injection d'anticoagulant avant une ALR médullaire

♥ Recommandations MT Horlocker

- ♥ confirmées par ACCP (Chest 2001) attendre 2h après une injection unique a-traumatique pour commencer Anticoagulant

Recommandations actuelles

- 1. AP-HP: « jusqu'à l'appui total avec déroulement complet du pied »: on fait ce que l'on veut, en général 4 à 6 semaines**
- 2. Nord Américaines: Chest 2001 « until discharge or 7 to 10 days »**