

# Coagulation

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par le Prof. Anne Spinewine

# Anticoagulants et antiplaquettaires dans les maladies thromboemboliques

« High-risk medications »



Evidence-based knowledge evolves very fast

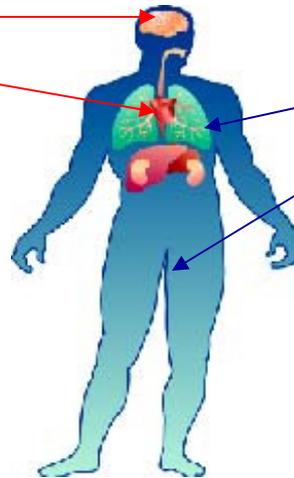
Nombre de nouveaux médicaments / médicaments à l'étude très élevé



# 1.1. Introduction: maladies thromboemboliques

## Thrombus artériel

- Localisation
- Composition
  - Plaquettes +++
  - Fibrine +
- Médicaments utilisés
  - Anticoagulants
  - Antiplaquettaires



## Thrombus veineux

- Localisation
- Composition
  - Fibrine +++
  - Plaquettes -
- Médicaments utilisés
  - Anticoagulants
  - (antiplaquettaires)

# 1.2. Introduction: anticoagulants / antiplaquettaires

- Anticoagulants
  - Usage parentéral:
    - héparine (non) fractionnée
    - fondaparinux
  - Usage oral:
    - AVK: acénocoumarol, phenprocoumone, warfarine
    - dabigatran, rivaroxaban, apixaban
- Antiplaquettaires
  - Usage parentéral
    - Inhibiteurs de GpIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban )
  - Usage oral
    - Aspirine
    - Clopidogrel
    - Dipyridamole
    - Ticlopidine

## 2. Pharmacothérapie: indications

### 3 objectifs distincts:

- **Traitement (T)**
  - Objectif: dissolution du caillot et prévention de l'embolisation
  - Ex: héparine dans l'embolie pulmonaire
- **Prévention primaire (P1)**
  - Prévention de la formation d'un thrombus chez un patient à risque
  - Ex: HBPM en postopératoire après une intervention chirurgicale orthopédique (prévention TVP/EP); AVK chez un patient en fibrillation auriculaire (prévention AVC)
- **Prévention secondaire (P2)**
  - Prévention de la formation d'un nouveau thrombus chez un patient avec antécédent de maladie thrombo-embolique
  - Ex: AVK chez patient avec antécédent de TVPs

# 3. Utilisation rationnelle de l'aspirine (“junior” 75-100mg/j)

L'aspirine est un médicament très efficace qui tend à être sous-utilisé!

## 3.1. Aspirine et pathologies coronariennes

### Traitement (T)

- Chez les patients avec un accident coronarien aigu (phase aiguë)
- Préparation à libération rapide, 300mg si possible

### Prévention secondaire (P2)

« *underuse* »

- Chez les patients avec angor (in)stable; antécédent d'infarctus du myocarde, d'AVC/AIT; angioplastie ou chirurgie de revascularisation
- Diminution significative de 15-30% de l'incidence d'événements cardiovasculaires
- Excellent rapport coût:efficacité

### 3. Utilisation rationnelle de l'aspirine (“junior”)

#### Prévention primaire (P1)

« overuse »

- Reste controversé
- En pratique clinique, la recommandation d'utiliser de l'aspirine doit être individualisée et ciblée seulement sur les patients à (très) haut risque CV (+ prise en compte des FR hémorragiques et préférences du patient)
- OUI si: (homme) > 50 ans avec facteur(s) de risque cardiovasculaire
- NON si pas de facteur de risque cardiovasculaire

# 3. Utilisation rationnelle de l'aspirine (“junior”)

## 3.2. Aspirine et accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

### Traitement (T)

- Administration en phase précoce d'un AVC (endéans 48h) - études IST et CAST

### Prévention secondaire (P2)

- Diminution de l'incidence de décès, d'AVC et d'autres accidents vasculaires chez les patients ayant présenté un AIT ou un AVC limité

# 3. Utilisation rationnelle de l'aspirine (“junior”)

## 3.3. Aspirine et artériopathie périphérique

- Aspirine indiquée chez tous ces patients
- ↓ du risque d'accident CV majeur de 25%

Chez les patients atteints d'artériopathie périphérique, l'AAS reste le 1<sup>er</sup> choix en prévention des accidents CV majeurs. L'association clopidogrel + AAS n'est pas plus efficace que l'AAS seul. (Folia janvier 2008)

## Quelles sont les raisons de prendre de l'aspirine ?

Des études à grande échelle ont démontré que la prise d'aspirine à faible dose améliorerait nettement les chances de survie après un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral. Administrée immédiatement après un infarctus du myocarde, l'aspirine prévient en effet, au cours du premier mois de traitement, 38 accidents vasculaires et 23 décès résultant de complications en rapport avec les vaisseaux sanguins pour 1000 patients traités. Pour ce qui est des accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'aspirine administrée immédiatement après l'accident prévient 9 accidents vasculaires graves pour 1000 patients traités. Sur la base de ces observations, l'aspirine est administrée à tous les patients présentant un infarctus du myocarde ou un AVC.

**T**

L'aspirine est indiquée non seulement pour le traitement mais aussi pour la prévention de nouveaux caillots sanguins (c'est ce que l'on appelle prévention secondaire). Administrée à 1000 patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC, l'aspirine prévient en moyenne 15 à 18 nouveaux cas de thrombose par an. Chez les patients à risque élevé de présenter une thrombose (angine de poitrine au repos ou à l'effort, patients chez lesquels on a réouvert une artère du cœur avec un ballonnet, pontage artériel, dialyse rénale, diabète, rétrécissement des artères carotidiennes), l'utilisation de l'aspirine est associée à des bénéfices semblables, c'est-à-dire la prévention de plus de 10 accidents pour 1000 patients traités pendant 1 an.

**P2**

# Patients sous aspirine: conseils

- Expliquer qu'il s'agit d'un traitement à long terme (à vie)
- Expliquer l'indication et la dose (pas un analgésique!)
- Signaler au médecin l'apparition d'effets secondaires (selles noires pex)
- Dose optimale: 75-100mg/j (160mg/j: pas plus efficace, mais plus toxique → éviter)

Aspirine « enrobée » pour « protéger l'estomac » ?!?

*Il n'y a pas de preuve solide qui montre que l'aspirine à enrobage entérique provoque moins de complications ulcéreuses que l'aspirine non enrobée*

*→ s'explique par le mode d'action systémique et non périphérique...*

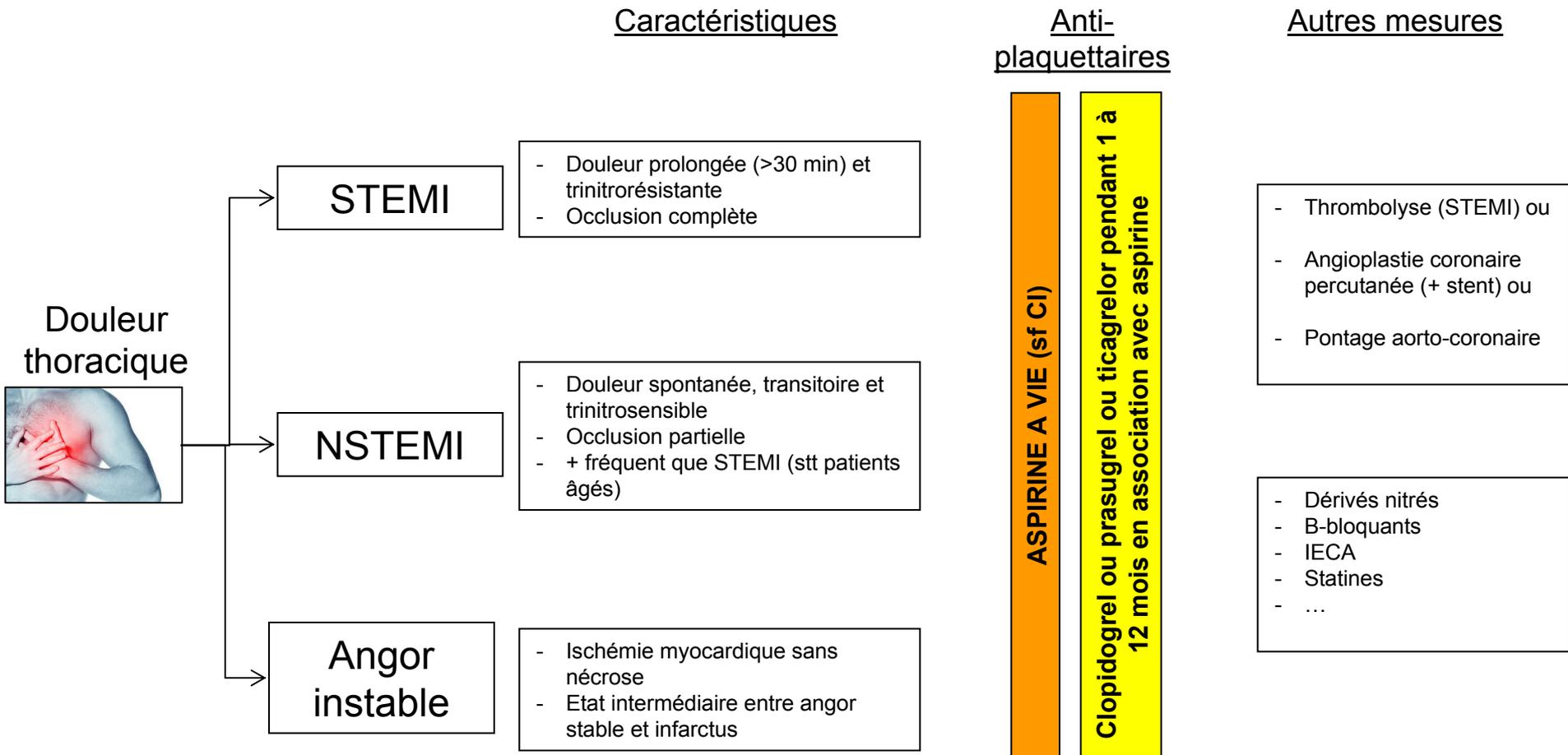
# 4. Clopidogrel

Dose d'entretien: 75mg 1x/j

De très nombreuses études cliniques ont comparé l'efficacité du clopidogrel, seul ou en association, à d'autres antiplaquettaires

- Efficacité relative
  - clopidogrel  $\geq$  aspirine en P2 maladies vasculaires (étude CAPRIE)
  - clopidogrel + aspirine > aspirine seule dans Tx syndromes coronariens aigus et lors d'angioplasties avec pose d'un stent (études CURE, Credo, Clarity, Commit);
  - Clopidogrel + aspirine n'est PAS > aspirine seule en P mal. vasculaires chez patients à risque élevé (étude CHARISMA)
- Toxicité relative (à connaître)
  - clopidogrel // aspirine
  - clopidogrel < ticlopidine
  - Clopidogrel > aspirine + IPP (prévention récurrence hémorragie ulcéreuse)
  - Clopidogrel + aspirine > aspirine seule (étude CHARISMA)

# NB: Syndrome coronarien aigu (SCA)



NSTEMI: infarctus du myocarde sans élévation du segment ST

STEMI: infarctus du myocarde avec élévation persistante du segment ST

## En conclusion...

Dans la P2 des accidents CV  
(infarctus du myocarde, AVC, occlusion artérielle périphérique):

- l'AAS, à une dose de 75mg/jour, reste le traitement de 1er choix.
- L'utilisation de clopidogrel en P2 ne se justifie qu'en présence d'une CI à l'AAS.

## NB: Faut-il arrêter les antiplaquettaires avant une opération chirurgicale?

- Mettre en balance risque hémorragique si pas d'arrêt vs risque thrombotique si arrêt
- Aspirine
  - Si en P1: stop 5-7j avant l'intervention
  - Si en P2: stop seulement si intervention avec risque hémorragique élevé (pex neuro, œil, prostate)
- Clopidogrel
  - Risque hémorragique plus élevé qu'avec l'aspirine → suspendre le traitement
    - sauf si infarctus ou stent récent → ne pas suspendre et essayer de postposer la chirurgie
  - stop 7j avant l'intervention

## Quelques réflexions à propos de Mr/Mme ...

- Mr A, 55 ans, est admis aux urgences avec un infarctus du myocarde
- Mr B, 63 ans, fait un 2<sup>e</sup> infarctus (4 ans après le 1<sup>er</sup>) alors qu'il prenait de l'aspirine 100mg/j tous les jours.
- Mr C qui a fait un angor instable il y a 6 mois et qui prend tous les jours de l'aspirine et du clopidogrel.
- Mme D, qui a fait une « thrombose » (AVC) il y a 6 mois et prend depuis de l'aspirine junior. Elle développe malheureusement un ulcère à l'estomac.
- Mme E, hypertendue, 70 ans, prend tous les jours de l'aspirine sur conseil de son médecin traitant, pour protéger son cœur.
- Mr F, « coronarien » connu, 78 ans, qui se fait opérer de la hanche dans 3 jours, et a arrêté son aspirine il y a 5 jours sur conseil de son chirurgien.

# 5. Anticoagulants et thrombo-embolie veineuse

- Facteurs de risque
  - Vont déterminer les mesures (pharmacologiques et non pharmacologiques) à mettre en place, surtout lorsqu'une prévention primaire est nécessaire
- Prévention primaire
- Prévention secondaire

# 5.1. Facteurs de risque TVP / EP

## 1. Risque lié au patient

Acquis persistant	
âge	antécédent TVP/EP
cancer	Ac anti-phospholipides
obésité	...
Acquis transitoire	
chirurgie	traumatisme
immobilisation	grossesse, post-partum
médicaments	
Héréditaire	
Divers (mélangé/inconnu)	
	Contraceptifs oraux
	THS
	Tamoxifene, raloxifene
	...

# NB: contraceptifs oraux et TVP

- Les TVP et/ou EP sont plus fréquentes chez les femmes prenant une contraception hormonale que chez les autres. Le risque est un peu plus élevé en cas d'obésité, et davantage en cas d'antécédent familial de TV. Le risque TE est également plus important durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement.
- Les contraceptifs oestroprogestatifs oraux dits de 3<sup>e</sup> génération (désogrestel, gestodène) exposent à un risque plus élevé de TV, par rapport à ceux contenant un oestroprogestatif plus ancien.
- Les contraceptifs contenant la drospirenone exposent à un risque accru de TV.  
↓  
(La Revue Prescrire octobre 2011)

# NB: contraceptifs oraux et TVP

- Chez les femmes avec un risque élevé de thromboembolie veineuse profonde, un contraceptif à base d'un progestatif seul est généralement considéré comme un bon choix.
- Des données observationnelles récentes n'indiquent pas de risque accru de thromboembolie veineuse profonde avec la minipule progestative, le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel et l'implant sous-cutané à base d'étonogestrel par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale.
- Les progestatifs injectables (piqûre contraceptive) pourraient toutefois augmenter le risque de TEVP

(cbip, Folia 02/2014)

## 5.1. Facteurs de risque TVP / EP

### 2. Risque lié à la chirurgie

	<u>TVP dist</u>	<u>TVP prox</u>	<u>EP</u>	<u>EP fatale</u>
Chir. Générale	19%	7%	1.6%	0.9%
# jambe + immob	19%	5%		1%
IDM	18-30%			
Mal médic aiguë+immob	15%	5%	0.7%	0%
Prothèse hanche	45-57%	23-36%	0.7-3%	0.4-1%
Prothèse genou	40-84%	9-20%	1.8-7%	0.2-0.7%

→ Quand risque élevé: prophylaxie prolongée recommandée  
(p ex 30 jours post-op)

## 5.2. Prévention primaire

### Lien entre risque global et prévention primaire

! "Les patients présentant un *faible risque* ne doivent pas nécessairement recevoir une prophylaxie spécifique, mais bien le conseil d'être à nouveau mobiles le plus rapidement possible.

Chez les patients présentant un *risque modéré ou élevé*, il y a certainement une place pour l'usage de l'utilisation d'HNF ou HBPM. La dose prophylactique diffère toutefois selon que le patient appartient à un groupe à risque modéré ou élevé."

Réunion de consensus INAMI, 5 nov 2002

## 5.2. Prévention primaire

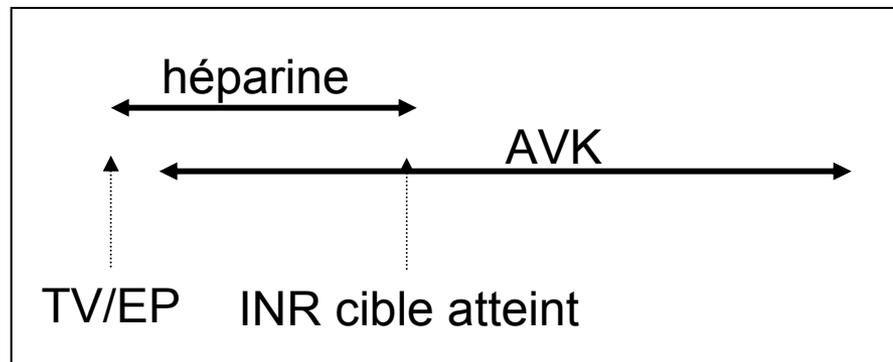
- **Médicament de 1<sup>er</sup> choix: héparines**
  - Héparines fractionnées (HBPM): plus grande facilité d'utilisation
  - Conseils au patient: injection sous-cutanée, aiguille perpendiculaire dans l'épaisseur d'un pli cutané
  - Pas de substitution thérapeutique
  - Durée du traitement?
    - Pendant la période à risque (quelques jours à quelques semaines, parfois quelques mois)

## 5.2. Prévention primaire

- **Autres mesures prophylactiques**
  - Mobilisation rapide, élévation des jambes, ...
  - Bas de contention (utilisé en P1 + P2)
    - Avantage: pas de risque hémorragique
    - CI chez patients avec artériopathie des membres inférieurs
    - A mettre absolument le matin avant de se lever
  
- Remarque: risques lors des voyages en avion

## 5.3. Prévention secondaire

- Chez des patients victimes de TVP/embolie pulm:
  - Etape 1: traitement avec thrombolytiques / héparine
  - Etape 2: prévention 2° (long terme)
    - héparine pdt qqs jours (en attendant que AVK actif)
    - AVK pour anticoagulation à moyen/long terme
      - durée de Tx variable: 3 mois → à vie (fct facteurs risque)
      - INR cible: 2.0-3.0



## 5.3. Prévention secondaire

- Chez des patients victimes de TVP/embolie pulm:
  - Prévention 2° accidents thromboemboliques: durée du traitement?
    - 3-6 mois minimum, parfois à vie
    - En général 3 mois après un 1er épisode TE sans FR, ou avec FR réversibles
    - Plus long (au moins 6 mois) si FRs persistants et/ou si plusieurs épisodes de thrombose veineuse dans le passé

# 6. Fibrillation auriculaire

- **Pathologie**

- Arrythmie la plus fréquente chez les patients ambulatoires
- Contractions rapides et irrégulières des oreillettes  
→ activation irrégulière des ventricules et pouls irrégulier
- Aiguë, chronique ou paroxystique
- Risque important de formation d'un thrombus au niveau de l'oreillette et d'embolie (→ **AVC**)
- Incidence d'AVC chez les patients avec FA ne recevant pas d'anticoagulation: 3-6%

- **Objectifs de traitement**

- Contrôle des symptômes, contrôle du rythme ventriculaire (et éventuellement restauration du rythme sinusal)
- Prévention de la formation de caillot et de l'embolie cérébrale

## 6. Fibrillation auriculaire

- **Quel traitement pour la prévention des thromboembolies?**
  - Les **AVK** sont plus efficaces:
    - que l'aspirine
    - que aspirine + clopidogrel (étude ACTIVE-W)
  - Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) sont:
    - Aussi efficaces que les AVKs
    - Parfois plus efficaces (dabigatran 150mg 2x/j), mais aussi plus toxiques
  - Seul cas où l'aspirine doit être préférée à un anticoagulant oral:
    - contre-indication à un anticoagulant oral
    - patients < 65 ans sans autre facteur de risque pour un AVC
  - Durée du traitement: tant que le patient est en FA (long terme)
  - En pratique: sous-utilisation fréquente des AVK (peur des EII)

# 7. Utilisation optimale des AVK

- **Initiation et suivi du traitement par acénocoumarol**

- Il n'existe pas de schéma publié
- 1 prise par jour
  - ! Si R/ 2-3-2 = 2mg au jour 1, 3mg au jour 2, 2mg au jour 3 etc...
- Dose initiale: 3-4 mg/jour; 1-2mg/jour chez les personnes âgées, fragiles, avec insuffisance hépatique, dénutrition, sous antibiotique
- Eviter l'administration d'une dose de charge élevée
- Contrôle de l'INR à la 3e dose
- Suivi de l'INR toutes les 1-4 semaines
- Dose d'équilibre chez les personnes âgées = 50-75% de la dose chez l'adulte jeune

# Quand mesurer l'effet anticoagulant des AVK?

## **INR (International Normalised Ratio)**

- Quand mesurer l'INR?
  - au début du Tx pour assurer une anticoagulation adéquate
  - Ne pas le mesurer tous les jours !!!
    - 3 jours entre chaque contrôle pour laisser le temps de retrouver l'équilibre
  - une fois le traitement bien instauré: si suspicion de changement dans le niveau d'anticoagulation, p ex interaction médicamenteuse, compliance, changement de régime, saignements,...

# 7. Utilisation optimale des AVK

- **Signes cliniques d'anticoagulation excessive**
  - saignements de nez
  - saignements des gencives
  - hématomes
  - hématurie
  - règles particulièrement abondantes



Informez le patient

# 7. Utilisation optimale des AVK

- **Mesures à prendre en cas de surdosage**

- Il existe différentes guidelines
- Exemple:

INR 4-5	Arrêter l'acénocoumarol pendant 1-2 jours
INR 6-9	Arrêt de l'acénocoumarol jusqu'à ce que l'INR revienne à la valeur thérapeutique Vitamine K1 1-2.5mg po si risque d'hémorragie
INR > 10	Arrêt de l'acénocoumarol Vitamine K1 3-5mg po PPSB si risque d'hémorragie

NB: risque hémorragique augmente quand INR >5

# 7. Utilisation optimale des AVK

- **Conseils au patient**

- Prendre tous les jours le médicament à la même heure (1x/j)
- Ne jamais arrêter le Tx sans avis médical
- Faire les contrôles réguliers prescrits par le médecin
- Avoir un régime alimentaire stable (éviter excès alcool, graisses)
- Eviter l'abus d'aliments riches en vitamine K
- Signaler rapidement tout saignement anormal
- Demander conseil en cas de prise concomitante d'autres médicaments, de suppléments nutritionnels
- Ne jamais prendre une double dose en cas d'oubli
- Tenir informés les autres membres de la profession (para)médicale

**!!! Information écrite !!!**

# 7. Utilisation optimale des AVK

## Interactions : quelle doit être l'attitude du pharmacien?

- Patient sous AVK: vérifier prise d'autres médicaments y compris MNSP
- Lorsqu'une interaction est décelée chez un patient qui se présente à l'officine:
  - s'assurer qu'il s'agit d'une interaction cliniquement importante
  - poser des questions au patient (*nouveau médicament? - interaction prise en compte par le prescripteur? - signes cliniques d'hypo- hyper- coagulation? - ...*)
- Ne pas hésiter à contacter le médecin! Lui communiquer:
  - l'importance clinique de l'interaction
  - des alternatives thérapeutiques !

# 7. Utilisation optimale des AVK

- **Interventions chirurgicales et dentaires**
  - Pour interventions présentant un faible risque d'hémorragie (interventions dentaires, cataracte,...):
    - Poursuivre anticoagulants (mais avec prudence)
    - Vérifier INR avant intervention, et adapter la dose si nécessaire
  - Pour interventions présentant un risque élevé d'hémorragie, chez patient à faible risque thromboembolique
    - Diminuer la dose 5j avt intervention → INR 1.5-2.0
  - Pour interventions présentant un risque élevé d'hémorragie, chez patient à risque thromboembolique élevé
    - Arrêt AVK et instauration héparine; reprise AVK au moins 24h postop

## Quelques réflexions à propos de Mr/Mme ...

- Mme H (embolie pulmonaire en cours d'hospitalisation) qui, quelques jours plus tard, rentre chez elle avec une prescription d'acénocoumarol 1-2-1mg.
- Mme H qui, à la prise de sang 2 mois plus tard, a un INR à 1.5
- Mme H qui, 3 mois plus tard, toujours sous AVK, vient chercher du paracétamol à l'officine pour des douleurs d'arthrose.

**!!! Vérification systématique des interactions médicamenteuses lors de la délivrance d'autres (nouveaux) médicaments avec les AVK**

- Mr X qui est en fibrillation auriculaire et ne reçoit ni aspirine ni anticoagulant oral.



## 8. Nouveaux anticoagulants oraux

- Pourquoi souhaite-t-on disposer de nouvelles molécules?
- Inconvénients des AVK
  - Nombreuses interactions médicamenteuses
    - Pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (CYP2C9)
  - Monitoring (INR) contraignant
  - Index thérapeutique étroit
  - Variabilité génétique
- Indications principales
  - Prévention TVP/EP après chirurgie orthopédique (PTH;PTG)
    - Avantage patients: prise orale + facile qu'injection sc d'HBPM
  - Prévention AVC dans FA
  - Traitement TVP/EP (AMM et/ou remboursement en cours)
  - (autres indications à l'étude)

# Dabigatran

## « Eventuellement utile »

- Chez les patients atteints de FA à risque thrombotique modéré ou élevé, la balance bénéfices-risques du dabigatran ne semble pas meilleure que celle de la warfarine à dose ajustée dans les valeurs cibles de l'INR, tandis qu'il expose vraisemblablement à un petit surcroît d'infarctus du myocarde.
- Chez des patients à risque thrombotique important, lorsqu'il n'est pas possible de maintenir durablement l'INR dans la fourchette souhaitée malgré un suivi rigoureux, le dabigatran est une alternative à envisager, à condition d'un suivi étroit des patients, et en particulier de leur fonction rénale

# Fondaparinux

- Fondaparinux (Arixtra®)
  - Pentasaccharide *synthétique*, inhibiteur du facteur Xa
  - Injection sous-cutanée quotidienne 2.5mg
  - Plus cher que les héparines fractionnées; efficacité comparable voire supérieure
  - Indiqué en Belgique
    - dans la prophylaxie de la TVP chez les patients devant subir une chirurgie de la hanche ou du genou ou une chirurgie abdominale
    - Dans l'angor instable et l'infarctus du myocarde
  - Pas d'adaptation au poids, pas de monitoring nécessaire

## 9. Anticoagulation chez la femme enceinte

- Aspirine: contre-indiquée pendant le premier trimestre
- HNF et HBPM: safe pour le foetus et l'enfant; ne traverse pas la barrière placentaire
- AVK: tératogène (semaines 6 à 12); risque de saignement foetal
  
- Si TVP pendant la grossesse:
  - 5 jours héparine iv, puis HNF 2x/j
  - Arrêt temporaire pendant l'accouchement
  - Reprise en postpartum (éventuellement avec AVK)
  - Bas de contention