

# Les anticoagulants

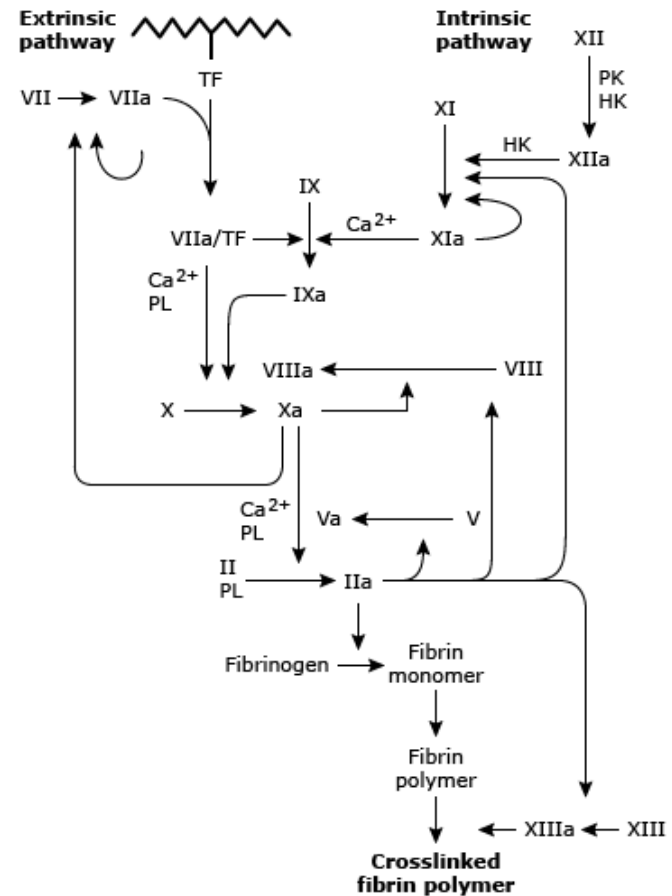
---

Dr NOLS Nathalie

Centre Hospitalier de Mouscron

Journée de la Société Scientifique de Médecine Générale, 17 mars 2018

## Coagulation cascade detailed/traditional view



Schematic representation of the coagulation cascade including our improved understanding of the role of the tissue factor (TF) pathway in initiating clotting; interactions between pathways; and the role of thrombin in sustaining the cascade by feedback activation of coagulation factors.

HK: high-molecular-weight kininogen; PK: prekallikrein; PL: phospholipid.

Adapted from: Ferguson et al. *Eur Heart J* 1998; Suppl 19:8. UpToDate®

# Les héparines non fractionnées (HNF)

---

- Mécanisme d'action indirecte : se lie avec l'antithrombine → inhibition rapide de la thrombine (facteur IIa) et du facteur Xa.
- Avantages :
  - Délai d'action rapide
  - Monitoring possible par TCA ou activité anti-Xa
  - Utilisation possible en cas d'insuffisance rénale
  - Vieille molécule
  - Antidote : sulfate de protamine
  - Voie IV ou sc

# Les héparines non fractionnées (HNF)

---

- Inconvénients :
  - Fenêtre thérapeutique étroite
  - Relation entre la dose et la réponse hautement variable → monitoring obligatoire
  - Absence de forme orale
  - Complications potentielles : thrombopénie induite par l'héparine (HIT), réactions cutanées, ostéoporose (utilisation à long terme)
- Utilisation :
  - Flush des cathéters
  - Procédures cardiaques

# Les héparines non fractionnées (HNF)

---

- Contre-indications :
  - Hémorragies actives et toutes situations avec un risque hémorragique accru
  - Thrombopénie et antécédent de HIT
  - Endocardite bactérienne aiguë

# Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

---

- Mécanisme d'action : identique à l'HNF (mais inhibition faible de la thrombine)
- Avantages :
  - Biodisponibilité plus importante que l'HNF
  - Grande expérience clinique avec l'administration sc
  - Plus longue durée d'action
  - Meilleure corrélation entre la dose et l'effet anticoagulant (monitoring en général non nécessaire)
  - Risque de HIT moins important
  - Risque d'ostéoporose moins important
  - Pas de passage de la barrière placentaire

# Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

---

- Inconvénients :
  - Délai d'action un peu plus long (20 à 30 minutes)
  - Durée d'action plus longue
  - Sulfate de protamine moins efficace
  - Temps de demi-vie prolongée chez les patients avec insuffisance rénale (surtout avec la Clexane)
  - Monitoring de l'activité anti-Xa non disponible partout
  - Risque d'hyperkaliémie (interaction avec aldostérone)

# Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

---

- Indications :
  - Prévention (primaire et secondaire) et traitement des TVP-EP
  - Angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q, en association avec l'aspirine
  - AVC ischémique aigu (confirmé par imagerie), en association avec l'aspirine
  - Bridging des AVK
- Contre-indications :
  - Hémorragies actives et les situations à risque hémorragique
  - Thrombopénie et antécédent de HIT
  - Endocardite bactérienne aiguë



# Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

---

- Spécialités
  - Daltéparine Fragmin® 2500 UI ou 5000 UI
  - Enoxoparine Clexane® 2000 UI, 4000 UI, 6000 UI, 8000 UI, 10 000 UI, 12 000 UI et 15 000 UI
  - Nadroparine
    - Fraxiparine® 2850 UI, 3800 UI, 5700 UI, 7600 UI, 9500 UI
    - Fraxodi® 11 400 UI, 15 200 UI, 19 000 UI
  - Tinzaparine Innohep® 2500 UI, 3500 UI, 4500 UI, 10 000 UI, 14 000 UI, 17 000 UI

# Danaparoides

---

- Mécanisme d'action indirecte : se lie avec l'antithrombine → inhibition de la thrombine (facteur IIa).
- Indications :
  - Prévention et traitement des TVP-EP chez les patients atteints de HIT ou avec antécédent de HIT
- Contre-indications
  - Hémorragies et situations à risque d'hémorragie
  - Endocardite bactérienne aiguë
  - Insuffisance hépatique
  - Insuffisance rénale sévère (monitoring activité anti-Xa nécessaire)

# Danaparoides

---

- Spécialité
  - Orgaran® 750 UI en IV ou sc
- Dosage
  - Prévention TVP
    - Dose de charge IV de 1250 UI IV si HIT aigu
    - Moins de 90 kg : 750 UI 2x/j si antécédent de HIT, 750 UI 3x/j si HIT aigu
    - Plus de 90 kg : 1250 UI 2x/j ou 750 UI 3x/j si antécédent de HIT, 1250 UI 3x/j si HIT aigu
  - Traitement TVP – EP
    - Bolus initial IV : dépend du poids
    - Maintenance sc :
      - Thrombose < 5 jours : 1500 UI 2x/j (< 55 kg), 2000 UI 2x/j (55-90 kg), 1750 UI 3x/j (> 90 kg)
      - Thrombose > 5j : 750 UI 2x/j (< 90 kg), 750 UI 3x/j (> 90 kg)

# Danaparoides

---

- Inconvénients :
  - Difficulté d'approvisionnement
  - Monitoring activité anti-Xa plus difficile (étalonnage différent)
  - Risque d'hyperkaliémie (interaction avec aldostérone) : moins fréquent qu'avec l'héparine

# Inhibiteurs directs de la thrombine

---

- Spécialités
  - IV : bivalirudine Angiox® (196 € le flacon)
  - Po : dabigatran Pradaxa®
- Bivalirudine
  - Action immédiate après injection.
  - Temps de demi-vie de 25 min. Plus d'action anti-coagulante 1h après la fin de l'administration.
  - Peut être utilisé dans l'insuffisance rénale avec adaptation de la posologie
  - Remboursement belge : procédure coronarienne percutanée (STEMI, NSTEMI et angor instable dans les 2 semaines).

# Inhibiteurs directs de la thrombine

---

- Dabigatran
  - Biodisponibilité de 3 à 7%, non influencée par la nourriture
  - Élimination principalement rénale (80%)
    - Clairance  $> 30 \text{ mL/min}$  :
      - $> 80$  ans ou verapamil (Isoptine® ou Lodixal®) : 110 mg 2x/j
      - Entre 75 et 80 ans : 150 mg 2x/j, sauf si risque thromboembolique faible et risque hémorragique élevé 110 mg 2x/j
      - $< 75$  ans : 150 mg 2x/j
    - Clairance  $< 30 \text{ mL/min}$  : CI
  - Pas de métabolisation par cytochrome
    - Interactions importantes : antifongiques azolés (itraconazole, posaconazole, voriconazole), dronedarone, immunosuppresseurs

# Inhibiteurs directs de la thrombine

---

- Dabigatran
  - Diminution de la concentration plasmatique en cas d'absorption avec un anti-H2 ou un IPP (-12 à -30%)
    - **Ne pas les prendre en même temps** (2h d'intervalle)
  - Temps de demi-vie de 12 à 17h
    - En cas d'oubli, prendre la dose oubliée jusqu'à 6h après l'heure prévue. Si plus tard, ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose suivante comme prévue.
    - Prise d'une double dose : ne pas prendre la dose suivante
  - Liaison aux protéines plasmatiques de 35%
  - Posologie
    - TVP-EP : HBPM thérapeutique pendant 5-7j puis 150 mg 2x/j (ou 110 mg 2x/j)
    - FA (prévention des AVC) : 150 mg 2x/j (ou 110 mg 2x/j)
    - Prévention TVP en cas de PTH (35j) et PTG (10j) : 110 mg 2x/j (ou 75 mg 2x/j)

# Inhibiteurs directs de la thrombine

---

- Dabigatran
  - Relais HBPM vers Dabigatran : débiter per os 2h avant la dose prévue d'HBPM
  - Relais Dabigatran vers HBPM : débiter 12h ou 24h (clairance < 30 mL/min) après la dernière prise po
  - Relais AVK vers Dabigatran : arrêter l'AVK et débiter le Dabigatran quand INR < 2
  - Relais Dabigatran vers AVK : interaction avec INR...
    - Clairance > 50 mL/min : débiter AVK 3j avant arrêt Dabigatran
    - Clairance 30 à 50 mL/min : débiter AVK 2j avant arrêt Dabigatran
    - Clairance 15 à 30 mL/min : débiter AVK 1j avant arrêt Dabigatran



# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Forme sous-cutanée : Fondaparinux Arixtra®
  - Prévention TVP : 2,5 mg
  - Traitement TVP-EP : 5 mg 1x/j pour < 50 kg; 7,5 mg 1x/j de 50 à 100 kg; 10 mg 1x/j pour > 100 kg
  - Contre-indications :
    - Hémorragie active et les situations à risque hémorragique
    - Endocardite bactérienne
    - Insuffisance rénale sévère
  - Remboursement belge :
    - Traitement des thromboses superficielles aiguës d'un membre inférieur (prouvée par doppler et TVP exclue)
    - Traitement de l'angor instable et du NSTEMI si PTCI contre-indiquée

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Formes per os
  - Spécialités
    - Rivaroxaban Xarelto®
    - Apixaban Eliquis®
    - Edoxaban Lixiana®

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Rivaroxaban
  - Biodisponibilité de 66% mais de 100% AVEC nourriture (sauf pour le comprimé de 10 mg qui est de 100% sans nourriture)
    - Doit **IMPERATIVEMENT** être pris avec un repas
    - Peut être écrasé dans une compote de pommes (+ repas après)
    - Si sonde naso-gastrique : peut être écrasé et dissous dans 50 mL d'eau + alimentation entérale après
    - **Pas de jéjunostomie** car diminution de la biodisponibilité
  - Elimination rénale (35%) et hépatique (métabolisation par CYP3A4)
    - Clairance > 50 mL/min : 20 mg 1x/j
    - Clairance entre 15 et 49 mL/min pour la FA: 15 mg 1x/j
    - Clairance entre 15 et 29 mL/min pour la TVP-EP : 15 mg 1x/j
    - Clairance < 15 mL/min : CI

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Rivaroxaban
  - Temps de demi-vie de 5 à 9h pour les patients jeunes et de 11 à 13h pour les patients âgés
    - En cas d'oubli, prendre la dose oubliée jusqu'à 12 après la prise prévue. Si plus tard, ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose suivante prévue
    - Prise d'une double dose : prendre la dose suivante comme prévu
  - Liaison aux protéines plasmatiques de 90 à 95%
  - Posologie
    - TVP-EP : 15 mg 2x/j pendant 3 semaines puis 20 mg 1x/j. Phase prolongée : 20 mg 1x/j (15 mg 1x/j)
    - Post-op PTH et PTG : 10 mg 1x/j (35j et 12j)
    - FA : 20 mg 1x/j

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Rivaroxaban
  - Relais
    - AVK vers rivaroxaban : stop AVK et reprendre Xarelto quand INR < 2,5
    - Rivaroxaban vers AVK : perturbation de l'INR... Arrêt du Xarelto et débiter HBPM + AVK au moment de la prochaine dose prévue de Rivaroxaban. Stop HBPM quand 2 INR consécutif > 2
  - Contient du lactose

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Apixaban
  - Biodisponibilité de 50% sans influence de la nourriture
    - Peut être écrasé et dilué dans de l'eau, du jus de pomme ou de la compote
    - Si sonde naso-gastrique, peut être écrasé et dilué dans 60 mL d'eau
  - Elimination rénale (27%) et métabolisation hépatique (CYP3A4)
    - Clairance  $> 30$  mL/min : 5 mg 2x/j sauf si association d'au moins 2 FR ( $> 80$  ans,  $< 60$  kg, créatinine  $> 1,5$  mg/dL) 2,5 mg 2x/j
    - Clairance entre 15 et 29 mL/min : 2,5 mg 2x/j
    - Clairance  $< 15$  mL/min : CI

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Apixaban
  - Temps de demi-vie de 12h
    - En cas d'oubli, prendre la dose oubliée jusqu'à 6h après l'heure prévue. Si plus tard, ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose suivante comme prévue.
    - En cas de double dose : ne pas prendre la dose suivante
  - Liaison aux protéines plasmatiques de 87%
  - Posologie
    - TVP-EP : 10 mg 2x/j pendant 7j puis 5 mg 2x/j. Phase prolongée : 2,5 mg 2x/j
    - FA : 5 mg 2x/j (ou 2,5 mg 2x/j si 2 FR)
    - Post-op PTH et PTG : 2,5 mg 2x/j (35 j ou 12 j)

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Apixaban
  - Relais
    - AVK vers Apixaban : stopper AVK et débiter Apixaban quand INR < 2
    - Apixaban vers AVK : perturbation de l'INR...
      - Stop Apixaban et débiter une HBPM + AVK au moment de la prochaine dose prévue d'Apixaban. Stopper HBPM quand INR > 2 à 2 reprises
      - Bithérapie par Apixaban et AVK jusqu'à INR > 2 (à ne pas doser avant 3 j de bithérapie et à doser juste avant la prochaine dose d'apixaban) puis stop apixaban



# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Edoxaban
  - Biodisponibilité de 62% sans influence de la nourriture
    - Peut être écrasé et mixé avec de la compote ou dilué dans de l'eau
    - En cas de sonde naso-gastrique, peut être écrasé et dilué dans 60 à 90 mL d'eau
  - Elimination rénale (50%) et hépatique par CYP3A4 (<4%)
    - Clairance > 95 mL/min : réduction de l'efficacité donc CI
    - Clairance > 50 mL/min : 60 mg 1x/j, sauf si inhibiteur puissant du P-gp ou poids < 60 kg 30 mg 1x/j
    - Clairance entre 15 et 50 mL/min : 30 mg 1x/j
    - Clairance < 15 mL/min : CI

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Edoxaban
  - Temps de demi-vie de 10 à 14h
    - En cas d'oubli, prendre la dose oubliée jusqu'à 12 après la prise prévue. Si plus tard, ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose suivante prévue
    - En cas de double dose : prendre la dose suivante comme prévu
  - Liaison aux protéines plasmatiques de 55%
  - Posologie
    - TVP-EP : HBPM thérapeutique pendant 7j puis 60 mg 1x/j (remboursement pendant 1 an max) ou 30 mg/j si poids < 60 kg ou utilisation concomitante d'un inhibiteur du P-gp.
    - FA : 60 mg 1x/j

# Inhibiteurs directs du facteur Xa

---

- Edoxaban
  - Relais
    - Relais AVK vers Edoxaban : stop AVK et débiter Edoxaban quand INR < 2,5
    - Relais Edoxaban vers AVK : perturbation INR...
      - Si dose = 60 mg, diminuer à 30 mg 1x/j et débiter AVK. Si dose = 30 mg, diminuer à 15 mg et débiter AVK. Mesure INR juste avant prochaine dose d'Edoxaban. Stopper Edoxaban quand 2 mesures consécutives d'INR > 2
      - Stop Edoxaban et débiter HBPM et AVK à la prochaine dose prévue d'Edoxaban

# Anti-vitamines K

---

- Spécialités
  - Acénocoumarol Sintrom®
  - Phenprocoumone Marcoumar®
  - Warfarine Marevan

# Anti-vitamines K

---

- Acénocoumarol Sintrom®
  - Attention régime alimentaire (foie de bœuf et porc, légumes verts, thé vert, alcool)
    - Eviter l'ingestion de grandes quantités de luzerne, asperge, brocoli, choux de Bruxelles, choux, chou-fleur, chou frisé, laitue, épinard, navet, cresson
  - Purpura fulminans en cas de déficit en protéine C ou S
  - Début action : 36 à 48h
  - Temps de demi-vie : 12h

# Anti-vitamines K

---

- Phenprocoumone Marcoumar®
  - Délai d'action : 48 à 72h
  - Temps de demi-vie : 160h
- Warfarine Marevan®
  - Début action : 24 à 72h
  - Temps de demi-vie : 20 à 60h

# Les NACO en pratique

---

- Avant l'instauration d'un nouveau traitement
  - Contrôle d'un hémogramme et des fonctions rénale (**Cockcroft** et pas MDRD) et hépatique
- Pendant le traitement
  - Contrôle de la fonction rénale et hépatique 1x/an
    - Pour les patients de  $> 75$  ans et les patients fragiles : au moins 2x/an
    - Pour les patients qui ont une clairance  $< 60$  mL/min : doit être contrôlée tous les X mois (X = valeur de la clairance divisée par 10)
  - Pas de contrôle de routine de test de coagulation
    - Activité anti-Xa et IIa si situation exceptionnelle mais interprétation difficile et absence de zone thérapeutique définie...

# Les NACO en pratique

---

- Hémorragies non majeures
  - Interrompre le traitement pendant un ou plusieurs jours
    - Normalisation de la coagulation en +/- 24 heures (insuffisance rénale)
    - **Risque thrombotique très limité** si interruption ne dure qu'un à 2 jours consécutifs et sporadique
  - Prendre en charge la cause de l'hémorragie le plus rapidement possible
    - Compression mécanique
    - Cautérisation endoscopique ou chirurgicale
  - Vérifier les comédications
    - AAS, AINS, SSRI, autres médicaments susceptibles d'interactions (CYP3A4)
  - Redémarrer l'anticoagulation à la dose appropriée le plus rapidement possible



# Les NACO en pratique

---

- Hémorragies majeures
  - Intervention immédiate pour arrêter le saignement
  - Remplissage, plasma frais, transfusion
  - Si menace pour la vie : Praxbind (si Pradaxa) ou concentré de complexe prothrombinique (Octaplex®)
  - Revoir indication du traitement anticoagulant

# Les NACO en pratique

---

- Actes invasifs programmés
  - Attitude dépend
    - Type de NACO
    - Risque hémorragique de l'acte invasif
    - Fonction rénale
    - Indication du NACO
  - Pas de bridging (car majoration du risque hémorragique sauf chez les patients à TRES HAUT risque thrombotique)

# Les NACO en pratique

---

- **Anti-IIa**
  - Risque de saignement faible à modéré : interruption de 48h
  - Risque de saignement haut :
    - Clairance > 50 mL/min : interruption de 72h
    - Clairance entre 30 et 49 mL/min : interruption de 96h
- **Anti-Xa**
  - Risque de saignement faible à modéré
    - Clairance > 30 mL/min : interruption de 24h
    - Clairance entre 15 et 29 mL/min : individualisation
  - Risque de saignement haut :
    - Clairance > 30 mL/min : interruption de 48h
    - Clairance entre 15 et 29 mL/min : individualisation

# NACO ou AVK?

---

- Recommandations internationales
  - Débuter un NACO chez tous les nouveaux patients SAUF
    - Valve mécanique
    - Sténose mitrale modérée à sévère
    - Insuffisance rénale chronique (clairance  $< 15$  mL/min)
    - BMI  $> 40$  ou poids  $> 120$  kg
    - Cancer actif