



# GESTION DES ANTI COAGULANTS

Professeur Ali Cherif  
Docteur Linda Mhiri  
Service d'Anesthésie-Réanimation CHU La Rabta

# Anticoagulants: Classification

- Anti vitamine K (AVK)
- Héparine sodique
- Héparine calcique (Calciparine)
- Héparine à bas poids moléculaire (HBPM)
- Anti agrégants plaquettaires (AAP)

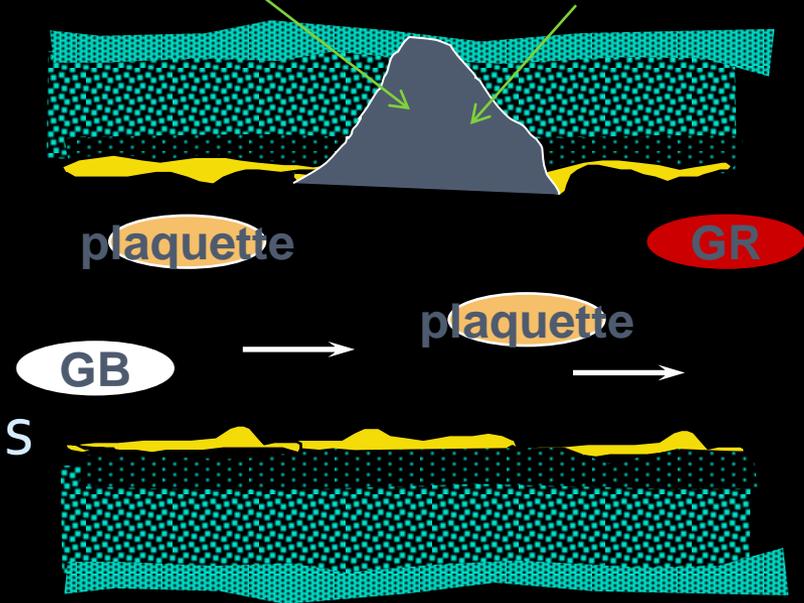
# HEMOSTASE

On distingue 3 étapes :

- **hémostase primaire**
  - rôle essentiel des plaquettes sanguines => agrégat
- **coagulation plasmatique**
  - activation des facteurs de coagulation => caillot
- **fibrinolyse** :
  - dissolution du caillot par une enzyme

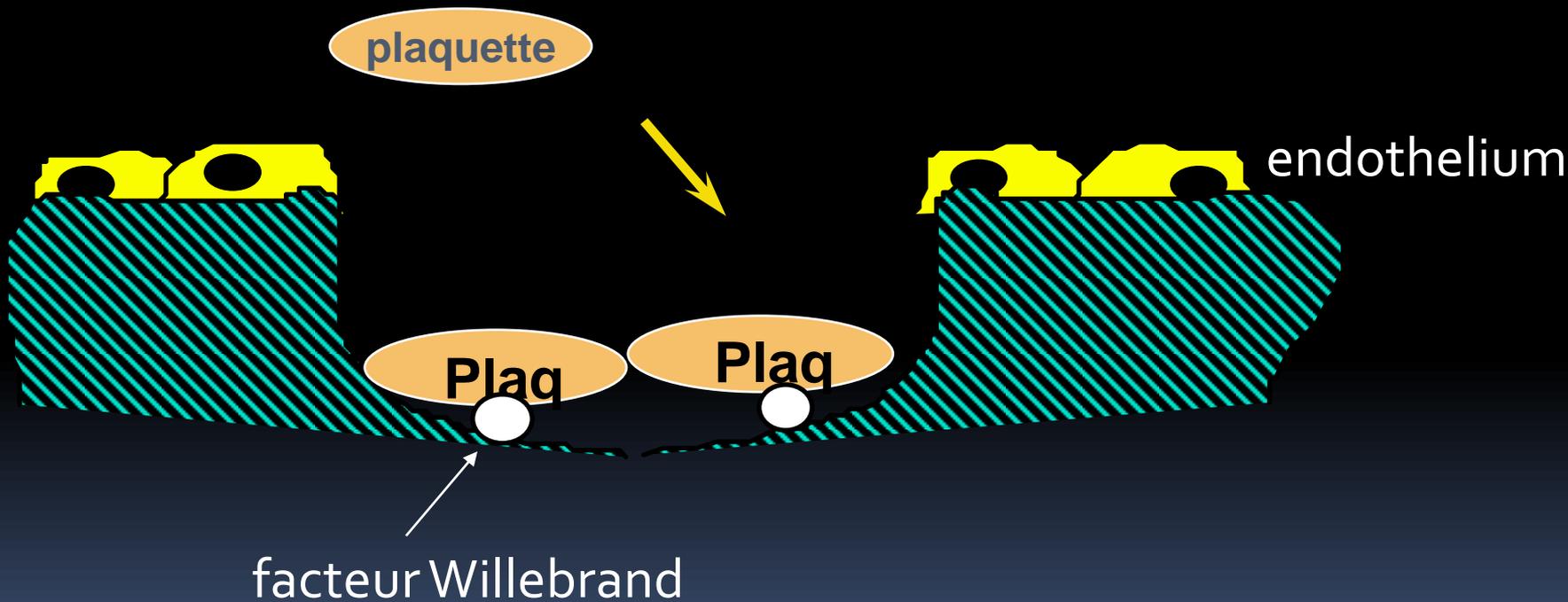
lésion vasculaire

arrêter le saignement  
réparer vaisseau



# HEMOSTASE PRIMAIRE

- adhésion plaquettaire

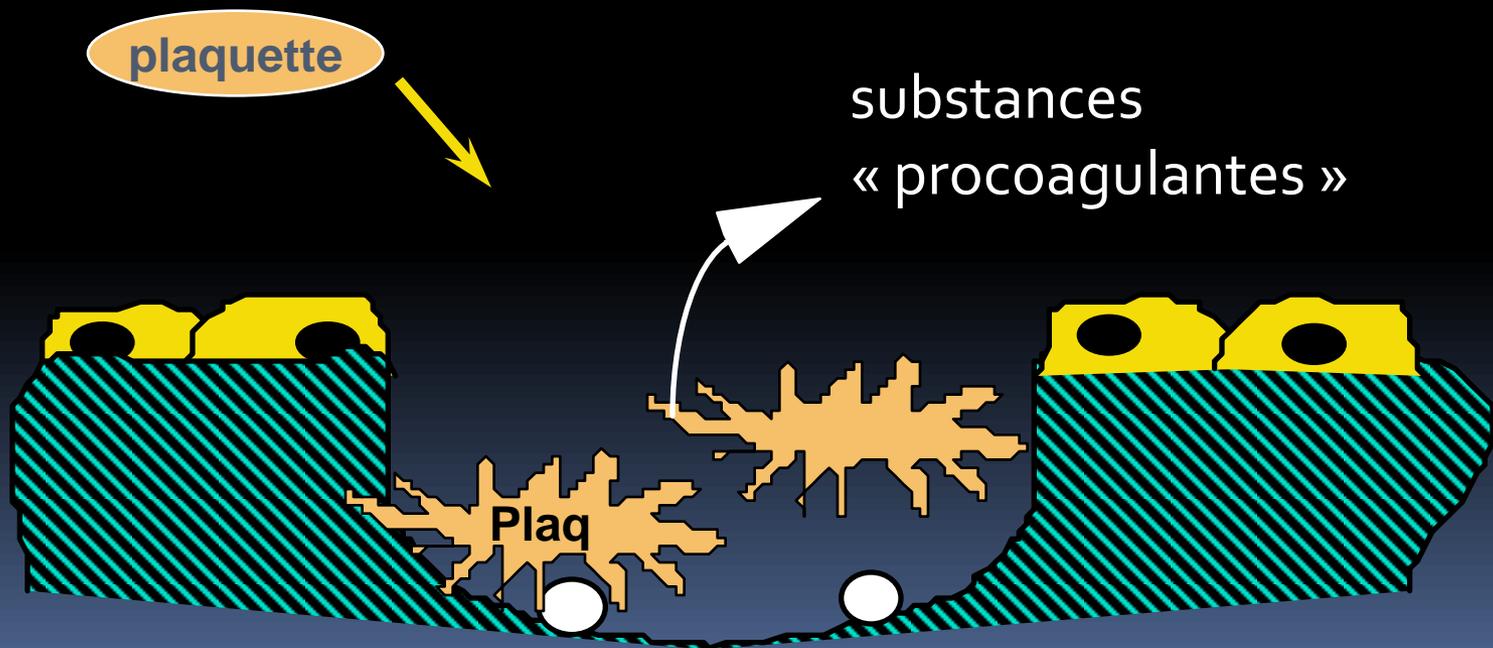


# HEMOSTASE PRIMAIRE

## ACTIVATION

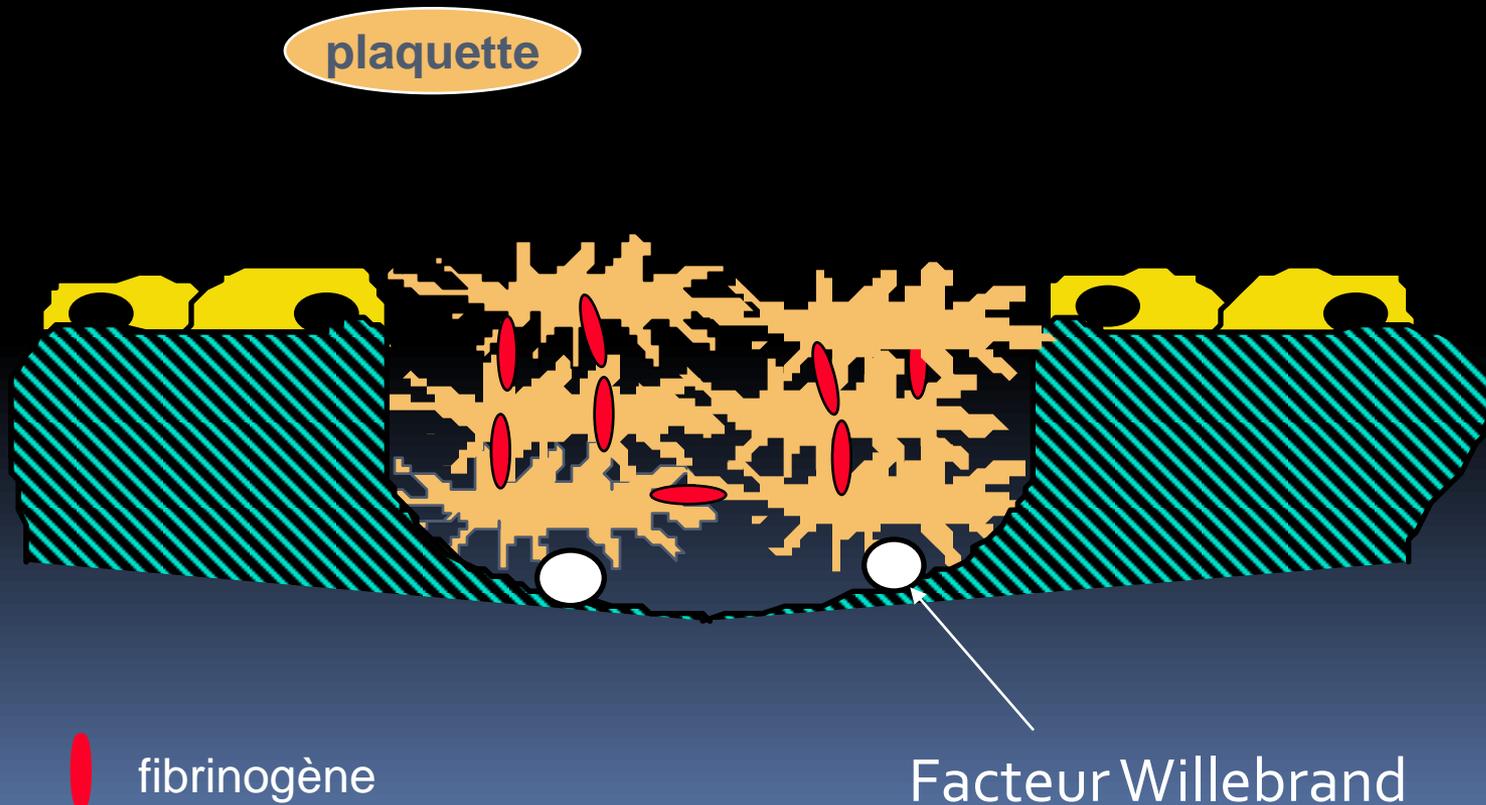
⇒ changement de forme

⇒ libération de substances « pro-coagulantes »



# HEMOSTASE PRIMAIRE

- agrégation des plaquettes entre elles grâce au fibrinogène



# Coagulation plasmatique

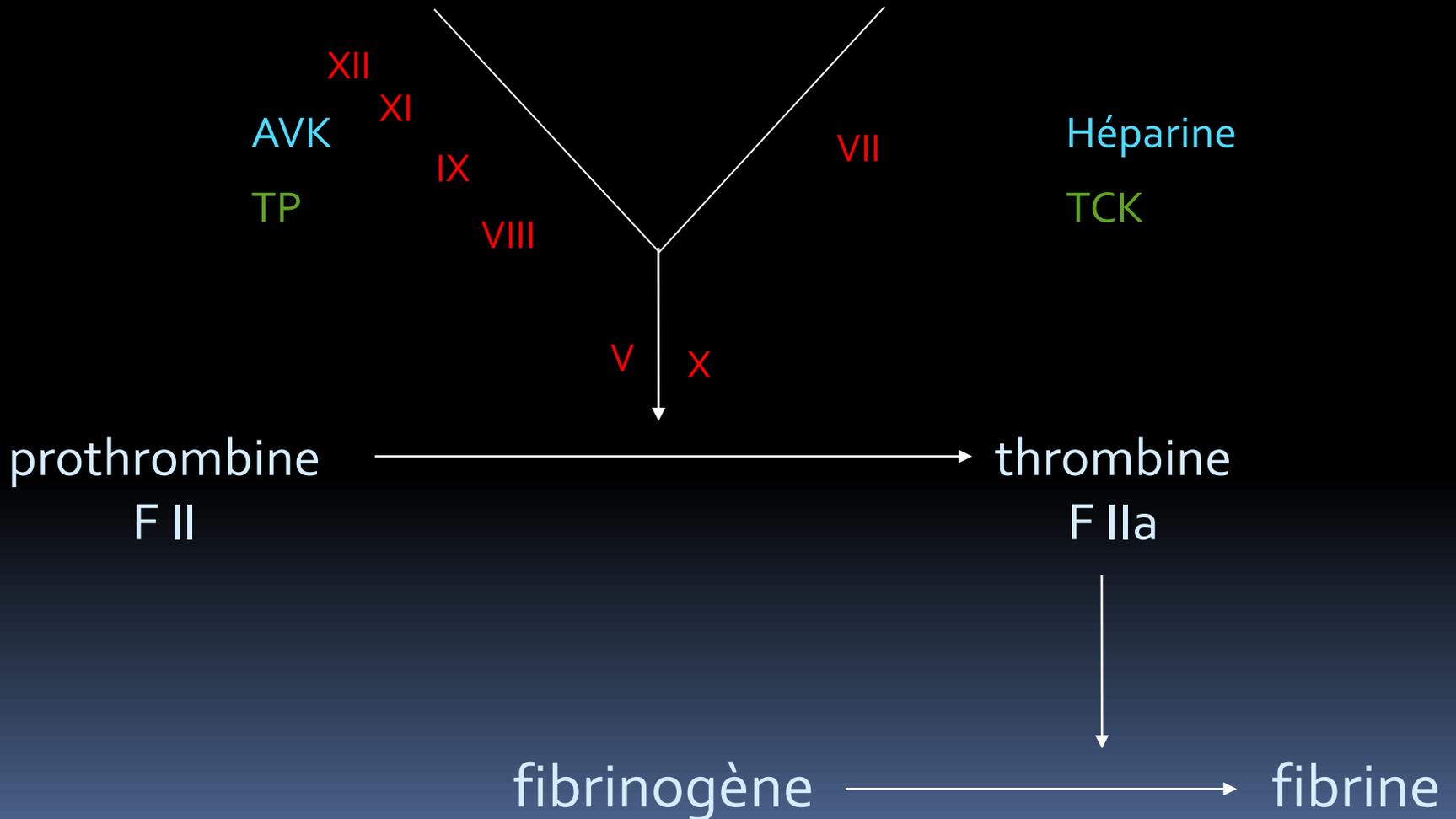
- but de la coagulation plasmatique:
- former un caillot de fibrine : « fibrinoformation »



# Coagulation plasmatique

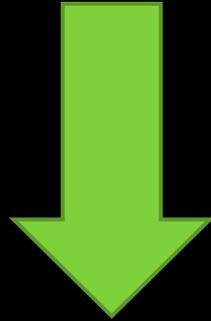
voie endogène

voie exogène



# étape finale : fibrinoformation

- Fibrinogène soluble



- réseau de fibrine insoluble

# Equilibre physiologique

voie intrinsèque

voie extrinsèque

Protéine C  
Protéine S

complexe  
prothrombinase  
Xa-Va-Ca-phospholipides

anti-thrombine

Prothrombine : F II

Thrombine : F IIa

Fibrinolyse

fibrinogène

fibrine

-



-

-

# Fibrinolyse

- caillot : rôle temporaire
- le caillot de fibrine disparaît :  
après réparation du vaisseau = « cicatrisation »  
dégradation enzymatique progressive
- but = rétablir la circulation sanguine

# caillot



# fibrinolyse





ANTICOAGULANTS  $\neq$  FIBRINOLYTIQUES



# Les Anti vitamine K (AVK)

# ROLES DE LA VITAMINE K

14 facteurs vitamines K-dépendants identifiés



- **Coagulation**

- *Facteurs*

II (Prothrombine)

VII (Proconvertine)

IX (Anti-hémophilique B)

X (Stuart)

- *Inhibiteurs*

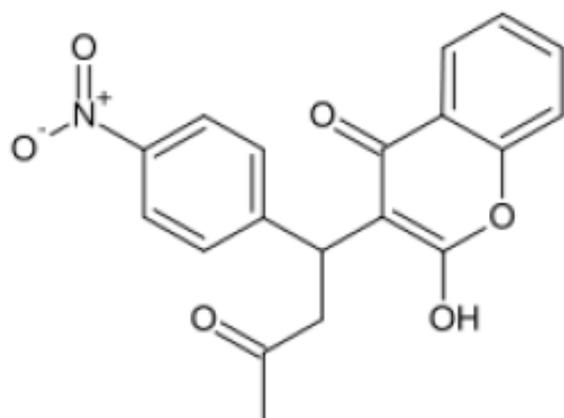
Protéine C

Protéine S

Protéine Z

- **Système osseux**

# ACENOCOUMAROL



- **Sintrom®** (4 mg/comp)
- **Minisintrom®** (1 mg/comp)
- Dérivé coumarinique
- Demi-vie  $\approx$  9 h
- Durée d'action: 24-48 h
- Posologie moyenne: 2-10 mg/jr

# Indications des AVK

- Cardiopathies emboligènes :  
Prévention des complications thromboemboliques en rapport avec les fibrillations auriculaires, les valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires,
- traitement d'entretien d'une thrombose profonde (Phlébite, Embolie Pulmonaire).
- Infarctus du myocarde  
Prévention des complications thromboemboliques des IDM
- Traitement post opératoire de prothèses vasculaires.
- Prévention de complications thrombo embolique post opératoires (situations à très haut risque)

# Contre-indication des AVK

## Risque > bénéfice

- Déficit de la coagulation acquis ou congénital
- Insuffisance hépatocellulaire et rénale
- Accident vasculaire cérébral
- Fibrome utérin hémorragique
- Grossesse: risques tératogènes (de la 6ème à la 12ème semaine d'aménorrhée) et hémorragiques pour l'enfant
  
- Chirurgie récente
- Ulcère gastroduodéal
- Hernie hiatale

Les AVK sont des molécules difficiles à utiliser pour les raisons suivantes :

- la fenêtre thérapeutique est étroite ;
- il existe une grande variabilité de la réponse individuelle en raison de facteurs génétiques
- il existe de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires ;
- les méthodes de contrôles biologiques sont difficiles à standardiser

## DUREE MINIMUM POUR OBTENIR L'EQUILIBRE

- Dépend de la demi-vie plasmatique des facteurs vitamine K-dépendants

	Demi-vie (en heures)	Équilibre
Facteur VII	4 - 6	≈ 30 h
<b>Protéine C</b>	<b>6 - 8</b>	<b>≈ 35 h</b>
Facteur IX	12 - 18	≈ 48 h
Facteur X	40 - 50	≈ 5 jours
Protéine S	40 - 50	≈ 5 jours
<b>Facteur II</b>	<b>60-80</b>	<b>≈ 8 jours</b>

## INR CIBLE EN PATHOLOGIE ARTERIELLE

Pathologie	INR cible (extrêmes)	Durée
• <i>Fibrillations auriculaires (FA)</i>	2,5 (2 - 3)	A vie ou durée des FA
• <i>Valvulopathies mitrales</i>	3,7 (3 - 4,5)	A vie
• <i>Prothèses valvulaires :</i>		
- mécaniques mitrales	3,7 (3 - 4,5)	A vie
- mécaniques aortiques		
avec f. de risque embolique	3,7 (3 - 4,5)	A vie
sans autre facteur de risque	2,5 (2 - 3)	A vie
- mécaniques tricuspides	2,5 (2 - 3)	A vie
- biologiques	2,5 (2 - 3)	3 mois
• <i>Infarctus du myocarde</i>		
- Prévention des complications	2,5 (2 - 3)	2 à 3 mois
- Prévention de la récurrence	2,5 (2 - 3)	A vie

# Surdosage Asymptomatique en AVK

INR Mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible > 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>	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"><li>· <b>saut d'une prise</b></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>· <b>arrêt du traitement par AVK</b></li><li>· 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>· <b>saut d'une prise</b></li><li>· <b>un avis spécialisé</b></li></ul> <p>pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</p>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"><li>· <b>arrêt du traitement par AVK</b></li><li>· 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>· <b>un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</b></li></ul>

# Surdosage Symptomatique en AVK

- Hémorragie non grave:
  - Mesures de correction de l'INR
  - Recherche de la cause du saignement
- Hémorragie grave = Hospitalisation
  - Arrêt des AVK
  - PPSB + Vit K
  - Traitement symptomatique de l'hémorragie (Réanimation)
  - Recherche et traitement de la cause

Reprise des AVK ultérieure ???

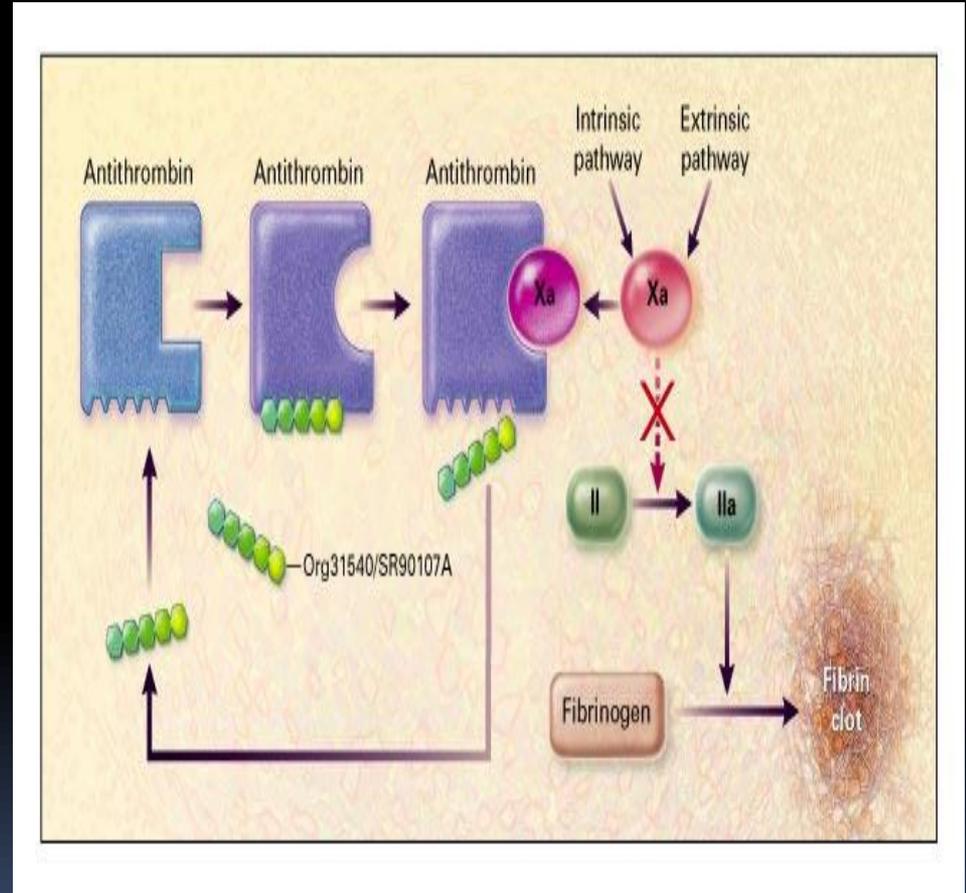


# HEPARINE SODIQUE

# MECANISME D'ACTION

☞ **action anti IIa (anti-thrombine) et anti-Xa**

☞ **potentialise l'action des inhibiteurs naturels de l'organisme**



# Les indications de l'héparine Sodique.

- **Traitement curatif de la maladie thromboembolique.**
- **Indications en cardiologie : elles sont multiples**
  - Traitements de courte durée (bolus) au cours des manœuvres endoluminales (angioplastie, pose d'un stent) .
  - Traitement adjuvant à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde en plus de l'aspirine et du thrombotique.
  - troubles du rythme,
- relais des AVK d'un valvulaire
- Circulation extracorporelle (CEC) pour chirurgie cardiaque
- Traitement préventif

# Héparine sodique: protocole thérapeutique

- 1ml = 50 mg = 5000 ui.
- Doses: Bolus de 0.5 à 1mg/kg puis 3 à 5 mg/kg/j.  
C'est-à-dire: Bolus: 50 à 100u/kg puis 300 à 500 ui/kg/j

# La surveillance biologique



- La surveillance biologique du traitement à l'héparine associe un test qui mesure l'hypocoagulabilité (TCA) et un test qui mesure l'héparinémie.
- En raison de l'effet thrombopéniant imprévisible de l'héparine chez certains malades, il est obligatoire de surveiller la numération des plaquettes deux fois par semaine pendant les trois premières semaines et une fois par semaine ultérieurement

# Les incidents et accidents de l'héparinothérapie

- Les accidents hémorragiques liés à l'héparinothérapie surviennent dans 5 % des traitements même bien conduits.
- Ils sont favorisés par les surdosages, l'âge avancé
- En cas d'incident hémorragique modéré : suspendre transitoirement le traitement
- En cas d'incident hémorragique grave, sulfate de protamine (Protamine Choay®) + Traitement symptomatique (Réanimation)

Thrombopénies acquises et induites par le traitement héparinique:  
0.5 à 1 % des p. t.

Une telle constatation impose l'arrêt immédiat du traitement par l'héparine



# HEPARINE CALCIQUE: CALCIPARINE



# Calciparine

- 0.1 ui/kg/j en 2 à 3 prise en sous cutané
- Indications, Surveillance, incidents: les mêmes que l'Héparine sodique.
- Place particulière pour la prévention de la maladie thrombo embolique chez le vieillard ou l'insuffisant rénal.



# Héparines à bas poids moléculaire HBPM



# Indications du traitement par HBPM

- **Prévention de la maladie thromboembolique en milieu chirurgical et médical.**
- **Traitement curatif de la maladie thromboembolique et de l'embolie pulmonaire.**
- **Indications en cardiologie**  
la seule indication reconnue est le traitement de l'angor instable en association avec un antiagrégant
- **Hémodialyse**

# Surveillance du traitement par HBPM

- Clinique +++
- ~~TP, TCA~~
- Cas particuliers: activité anti-Xa.
- Tout surdosage en HBPM expose à un risque hémorragique.
- En cas d'hémorragie survenant au cours d'un traitement par HBPM: protocole similaire à celui des autres Héparines.

L'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min) constitue une contre-indication

Le dosage sérique de l'Anti Xa n'est pas nécessaire

La surveillance repose sur la NFS à la recherche d'une THROMBOPENIE comme pour l'héparine standard



# Anti- agrégants plaquettaires

## AAP

**STV**

à venir

Sang Thrombose Vaisseaux 2010 ;  
22, n°7 : 1-6

## Anciens et nouveaux agents antiplaquettaires : implications pour l'anesthésiste

**L**a gestion des agents antiplaquettaires (AAP) dans la période périopératoire est fréquente, problématique et risquée. Le nombre de patients traités par AAP et opérés de chirurgie non cardiaque est difficile à estimer pour plusieurs raisons. Ces situations recouvrent des problématiques médicales et chirurgicales très diverses. En ce qui concerne les patients traités par des AAP, plusieurs situations ont été évaluées. Le nombre de nouveaux patients porteurs de stents coronaires est estimé à environ 80 000 par an. La proportion de ces patients traités par antiplaquettaires et devant subir une chirurgie ou un geste invasif est estimée à 33 % dans les deux années suivant la mise en place du stent [1]. Lindenauer *et al.*, dans une cohorte de 782 969 patients opérés de chirurgie non cardiaque, retrouvent une incidence de 10 % de patients traités par AAP [2].

- 
- Aspirine
  - Ticlopidine
  - Clopidogrel
  - Prasugrel
  - Ticagrelor

# Les bases de l'hémostase primaire

## Action des AAP

- À l'état normal, les plaquettes « glissent » sur l'endothélium sain, mais vont s'accrocher (phase d'adhésion) à la moindre irrégularité ou solution de continuité par l'intermédiaire du facteur de Willebrand.
- Deux molécules entre autres, synthétisées par le thrombocyte, vont activer les récepteurs glycoprotéiques de surface de la plaquette, véritables pièges à fibrine, le thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) et l'ADP (phase d'activation).

# Action des AAP

- C'est au stade d'activation plaquettaire qu'agissent les 2 AAP les plus utilisés :
  - l'aspirine inhibe la synthèse de TXA<sub>2</sub>.
  - le clopidogrel (Plavix®) celle de l'ADP
- Ces deux modes d'action différents expliquent que les molécules soient synergiques en association.
- ces 2 AAP ont un effet irréversible sur le thrombocyte et vont le marquer à vie, c'est-à-dire environ 7 jours

## Récupération après arrêt des AAP

- Pour l'Aspirine, à des doses inférieures à 160 mg, l'effet anti-agrégant disparaît en 96 heures.
- avec le Clopidogrel, la fonction plaquettaire est récupérée à 70 % en 5 jours.
- Cela est lié au taux de régénération plaquettaire par jour.



# Indications des AAP

Les AAP sont largement utilisés pour prévenir les récurrences de thromboses artérielles (cerveau, cœur, membres inférieurs...).



# Indications des AAP

- Pathologie cérébrovasculaire
  - Traitement de l'accident vasculaire ischémique
  - Prévention des récurrences d'AVC (aspirine, Plavix, Asasantine)
- Pathologie cardiovasculaire
  - Traitement des syndromes coronariens aigus avec ou sans procédure endoluminale (aspirine + Plavix, aspirine + anti GPIIb-IIIa)
  - Prévention des récurrences d'infarctus (aspirine ou Plavix)
  - Artériopathie des membres inférieurs
- Prévention des thromboses au cours de la thrombocythémie essentielle

# Evaluation de l'activité des Antiagregants plaquettaires

- L'évaluation de la fonction plaquettaire reste difficile : *in vivo*, la mesure du temps de saignement (TS) est trop imprécise.
- analyseur automatique de la fonction plaquettaire  
???



# Gestion des surdosages

- Très difficile:
    - Arrêt du traitement
    - Symptomatique
    - +/- Réanimation
- 



Merci pour votre attention