

## La coagulation

### La Petite École Vasculaire de la SSVQ 2014

- Comprendre les bases pratiques de l'hémostase
- Saisir les différences entre les divers antiplaquettaires
- Intégrer le fonctionnement des AC parentéraux et oraux

André Roussin MD, FRCP

CHUM et ICM

Professeur agrégé

Université de Montréal

Président de la SSVQ et vice-président de TC



Thrombosis Canada

Thrombose Canada

# **André Roussin MD**

## **Conflits d'intérêts potentiels 2012 à 2014**

### **Comités aviseurs ou aviseur expert:**

**Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Novartis, Pendopharm, Pfizer et Roche**

### **Fonds de recherche:**

**Bayer HealthCare, Bristol-Myers Squibb et Sanofi**

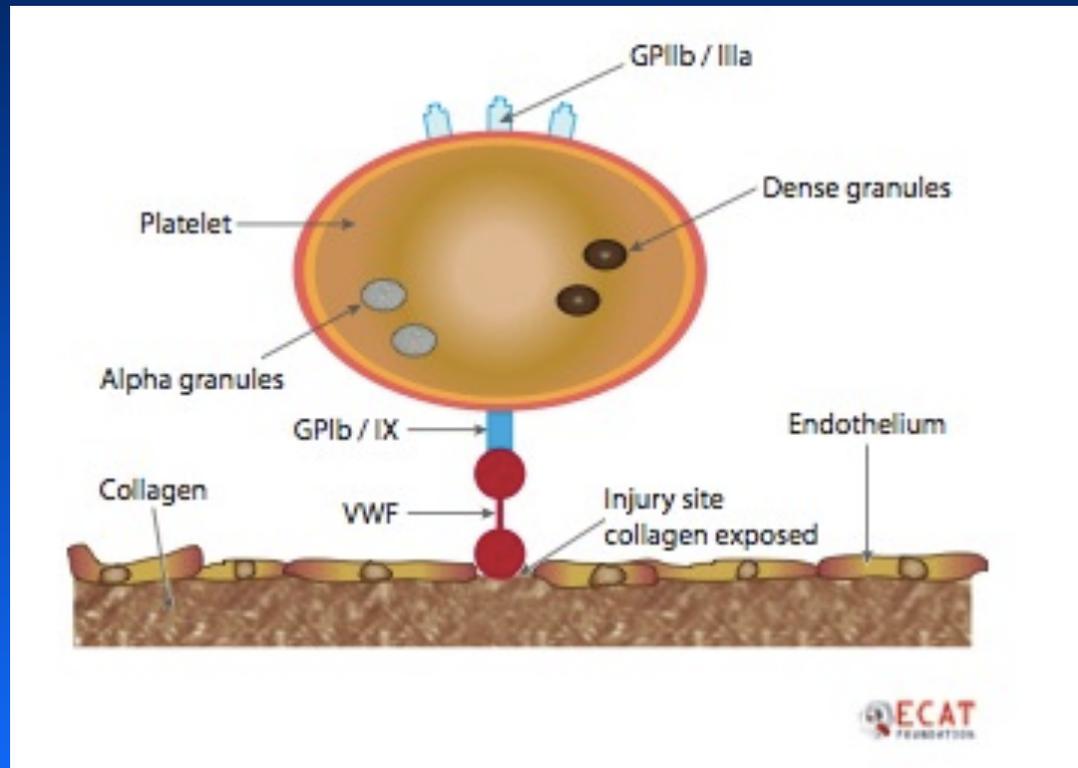
### **Conférencier:**

**Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Covidien, Leo, Merck, Pfizer et Sanofi**

# HÉMOSTASE PRIMAIRE

## 1. Vasoconstriction et 2. adhésion plaquettaire

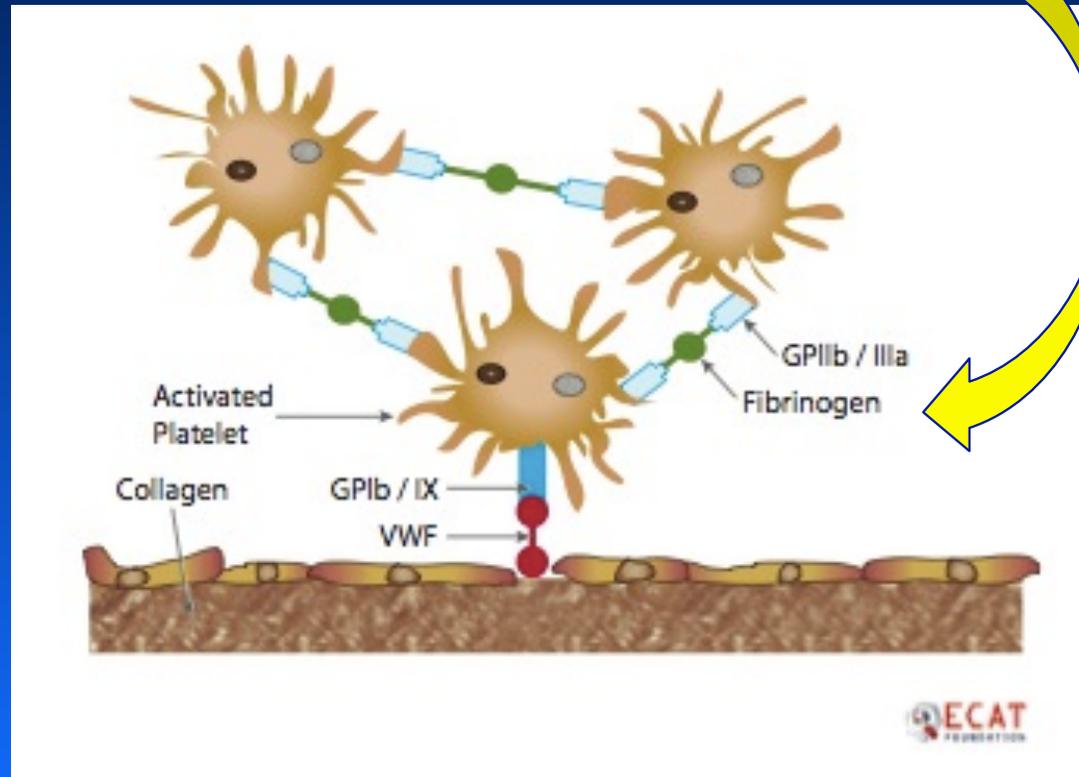
- ◆ Vasoconstriction
- ◆ Adhésion plaquettaire: facteur de von Willebrand (VWF)



# HÉMOSTASE PRIMAIRE

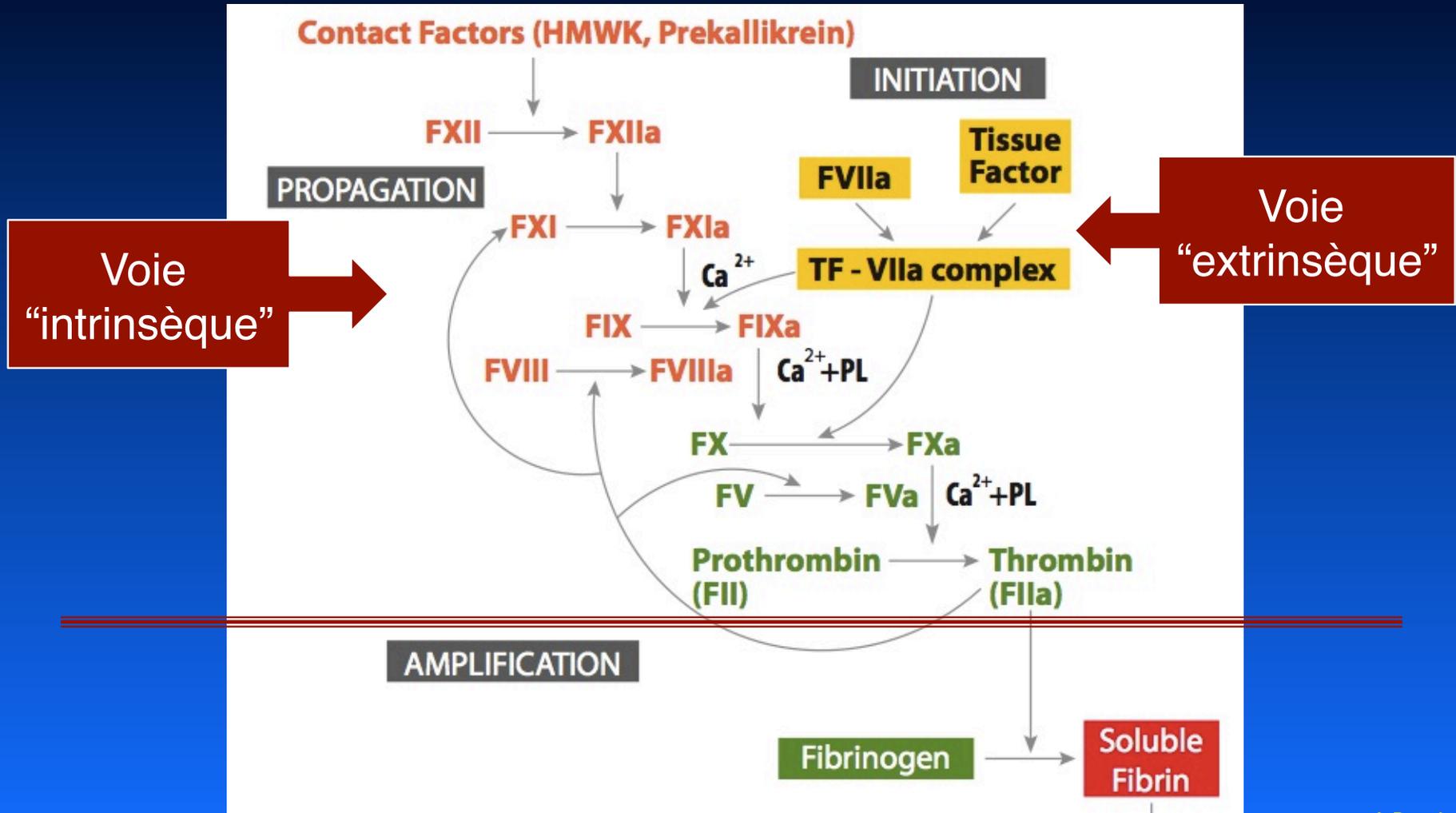
## 3. Aggégation plaquettaire

- ◆ Aggégation plaquettaire:
  - ➔ Récepteur GPIIb/IIIa et fibrinogène

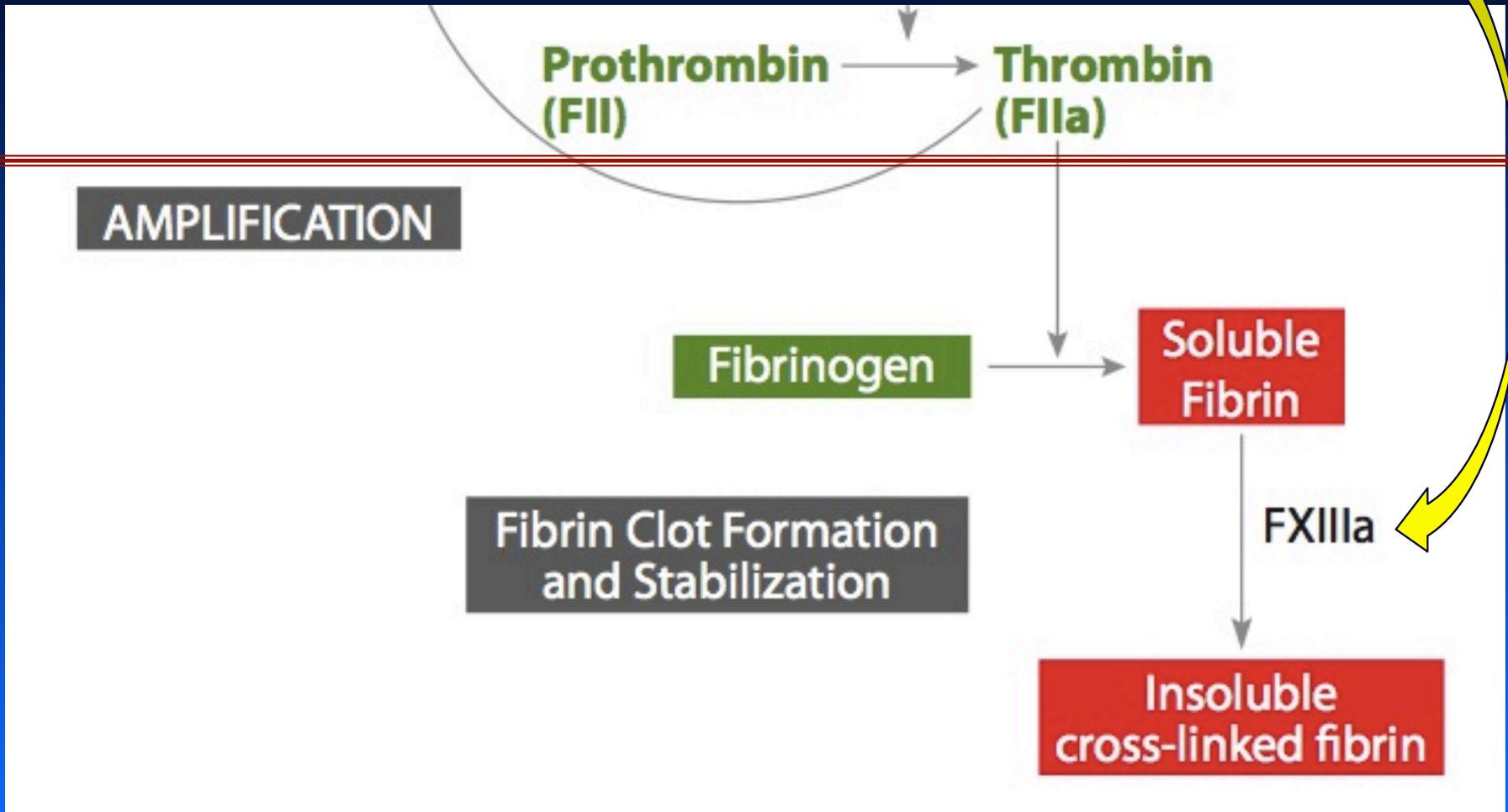


# HÉMOSTASE SECONDAIRE

## Coagulation et génération de thrombine (FIIa)



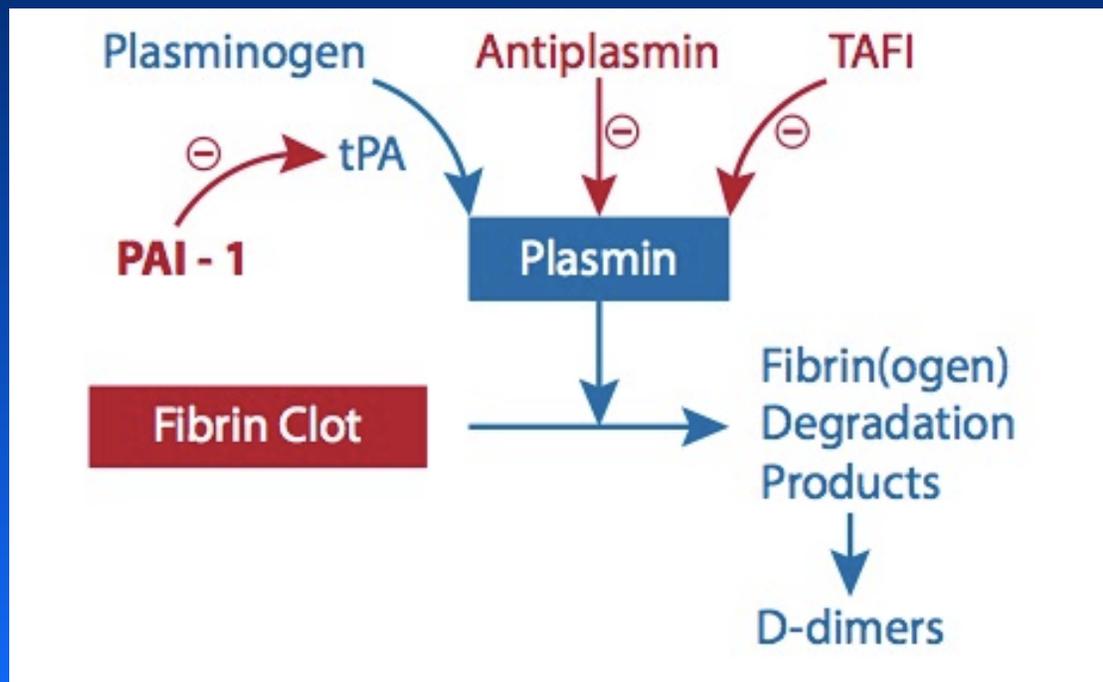
# HÉMOSTASE SECONDAIRE, la suite: Caillot de fibrine et consolidation par FXIII



# FIBRINOLYSE

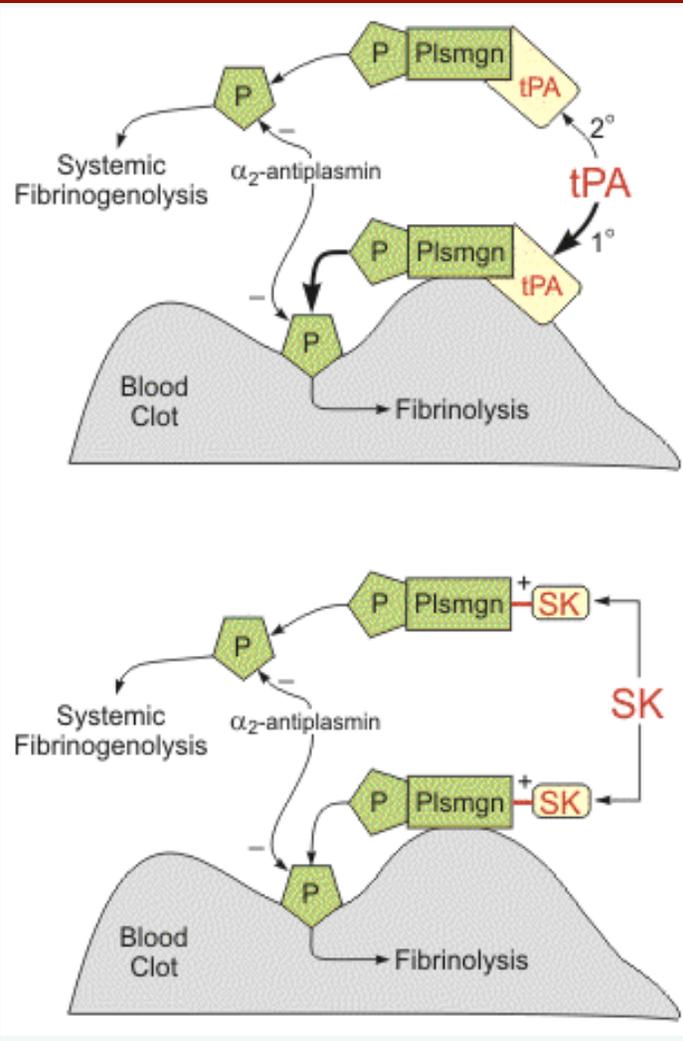
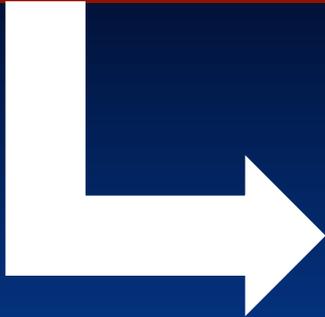
## Limitation puis lyse du caillot

- ◆ Inhibition de la génération de Thrombine (FIIa)
  - ➔ Protéines C, S et Antithrombine (AT)
- ◆ Fibrinolyse par la Plasmine

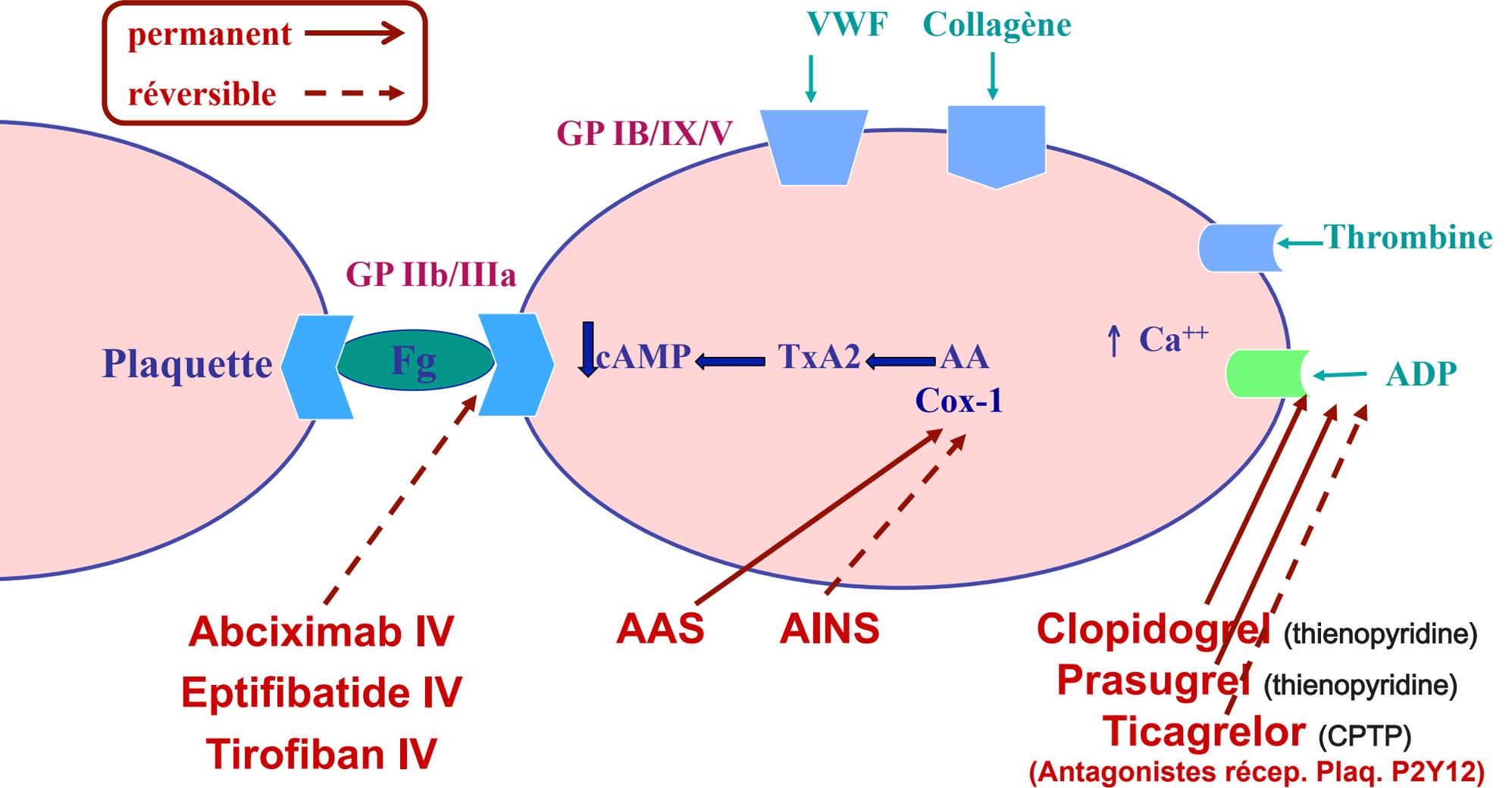


# THROMBOLYSE thérapeutique

tPA (alteplase, reteplase, and tenecteplase) et Streptokinase



# Antiplaquettaires IV et oraux: sites d'action



# Résumés des antiplaquettaires disponibles en 2014 au Québec

## Antagonistes des récepteurs 2PY12

	Clopidogrel (Plavix™)	Prasugrel (Effient™)	Ticagrelor (Brilinta™)
L'activation métabolique doit se faire par CYP2C19	Oui, <b>sensible</b> aux polymorphismes et aux interactions médicamenteuses	Oui, mais <b>moins sensible</b> aux polymorphismes et aux interactions médicamenteuses	Action directe
Indications	SCA, ICP, MAP, MCV	ICP	SCA, ICP
Posologie d'entretien	150 à 600 mg 1ere dose <b>75 mg 1 f.p.j.</b>	<b>10 mg 1 f.p.j</b> 5 mg 1 f.p.j. si: < 60 kg ou > 75 ans	180 mg 1ere dose <b>90 mg 2 f.p.j.</b>
Inhibition réversible	Non	Non	<b>Oui</b>
Efficacité	<b>++</b> • 2 % d'amélioration de la réduction absolue du risque par rapport à la monothérapie avec AAS	<b>+++</b> • 2 % d'amélioration de la réduction absolue du risque par rapport à la clopidogrel + AAS	<b>+++</b> • 2 % d'amélioration de la réduction absolue du risque par rapport à la clopidogrel + AAS
Risque de saignement	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>++</b>
Problèmes	• Rash (rare)	• <b>Risque de saignement et : antécédents d'ICT ou d'AVC &lt; 60 kg ou &gt; 75 ans</b> • Augmentation des saignements mortels	• <b>Dyspnée</b> • <b>Pause ventriculaire</b> • Hyperuricémie • Légère hausse de la créatinine

# Survol des inhibiteurs P2Y12 en cardiologie

*CURRENT*

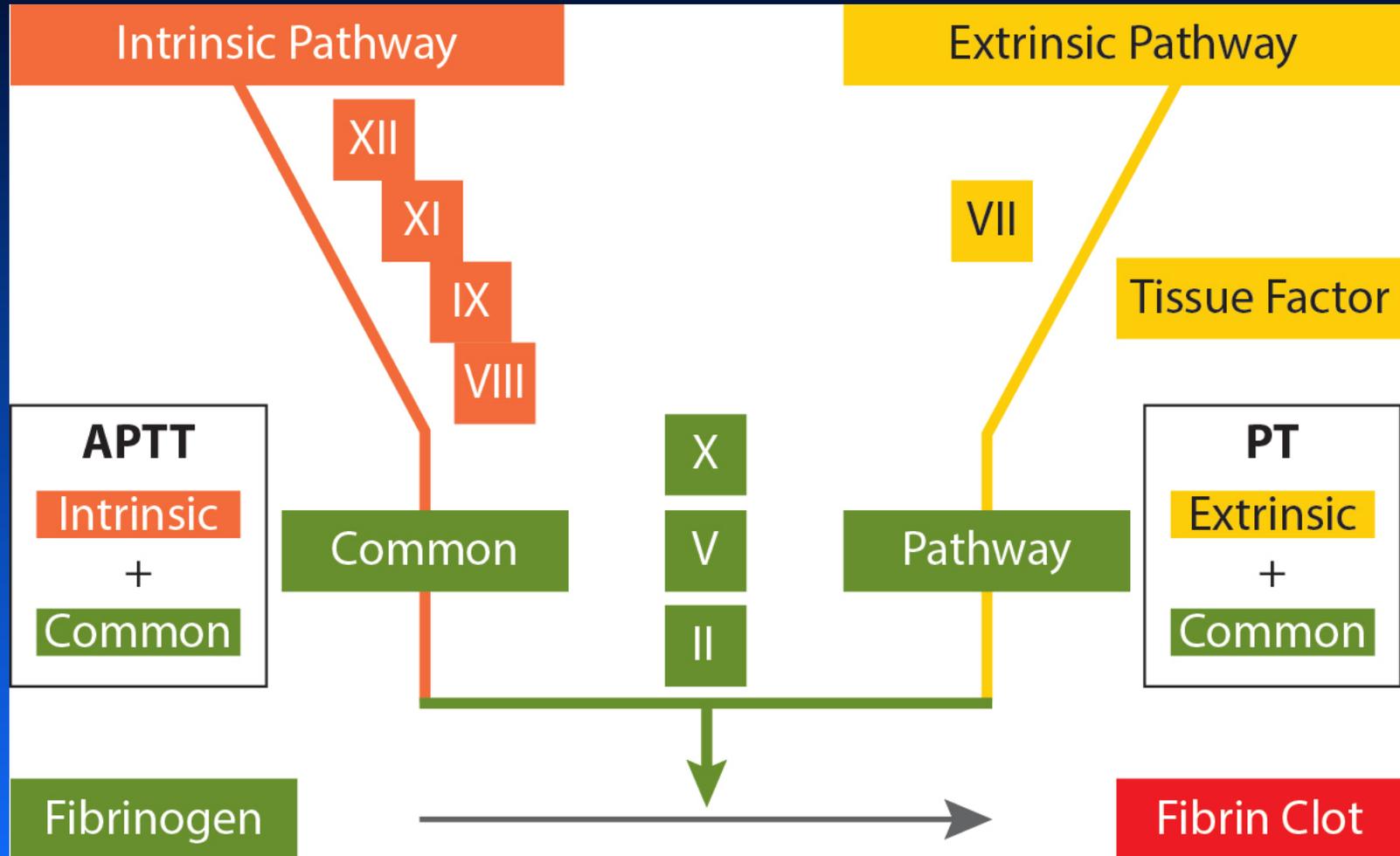
 TRITON TIMI-38

 PLATO

	<b>Clopidogrel double dose</b>	<b>Prasugrel</b>	<b>Ticagrelor</b>
<b>Début d'action</b>	2 hrs	30 minutes	30 minutes
<b>Liaison P2Y12</b>	Irréversible	Irréversible	Réversible
<b>Puissance</b>	assez	beaucoup	beaucoup
<b>Variabilité inter-sujets</b>	+++	Non	Non
<b>Réduction mortalité</b>	Non	Non	Oui
<b>Saignement</b>	++	+++	++
<b>Effets 2nd</b>	Non	Non	Oui
<b>Posologie</b>	Die	Die	Bid

# COAGULATION

## Tests de l'hémostase secondaire

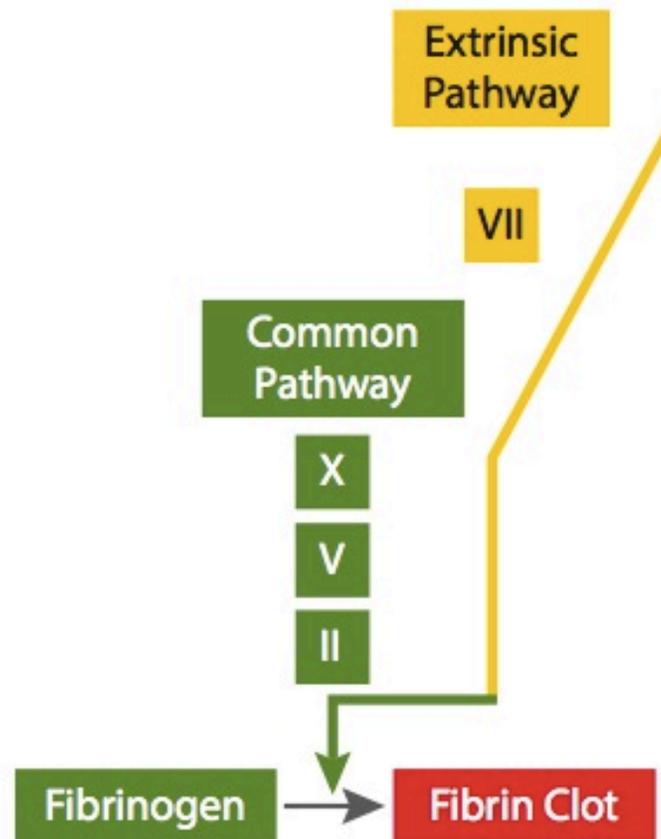


# VOIE EXTRINSÈQUE

## Temps de Prothrombine (temps de Quick)

### Prothrombin Time (PT)

- ▲ The PT is used to assess deficiencies or inhibitors of the extrinsic pathway factors (Factor VII) and common pathway factors (Factors X, V, II, Fibrinogen).



# TEMPS DE PROTHROMBINE (PT) INR

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{Patient PT}}{\text{Mean Normal PT}} \right)^{\text{ISI}}$$



**Sang normal:**

**INR est 1**

**Sang anticoagulé avec AVK comme la warfarine:**

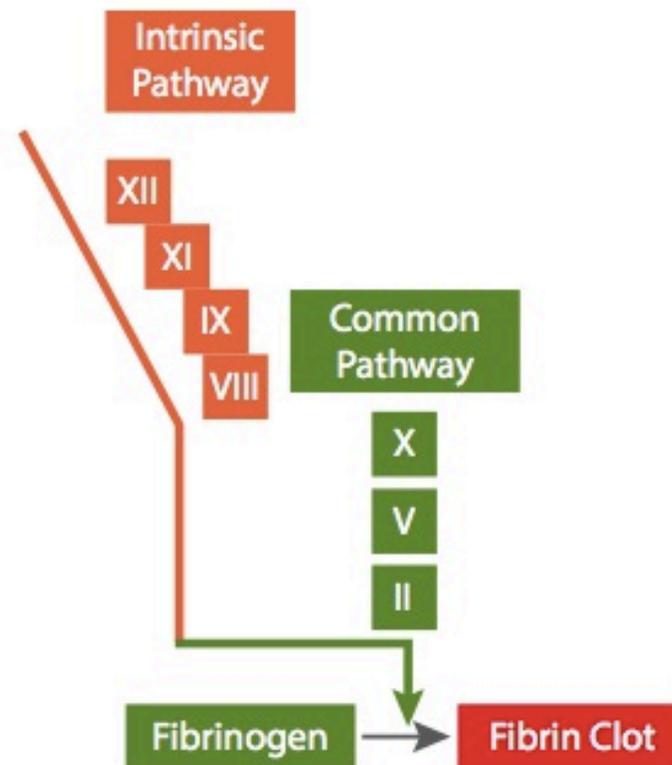
**INR cible est 2 à 3**

# VOIE INTRINSÈQUE

## PTT ou Temps de Céphaline activée (TCA)

### Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)

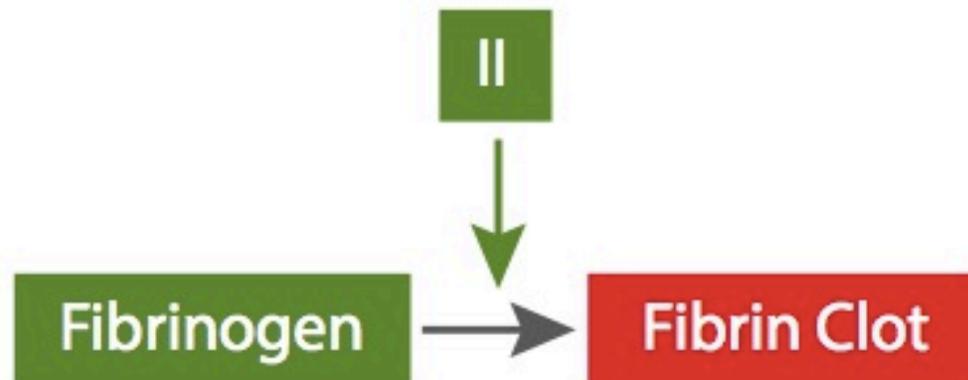
- ▲ The APTT is used to assess deficiencies or inhibitors of the intrinsic pathway factors (Factors XII, XI, IX, VIII) and common pathway factors (Factors X, V, II, Fibrinogen).



# TEMPS de THROMBINE (TT)

## Thrombin Time (TT)

- ▲ The TT is used to assess deficiencies or dysfunction of fibrinogen or the presence of an inhibitor of thrombin (Factor IIa). The most common cause for TT prolongation is anticoagulant drug therapy (e.g. heparin or direct thrombin inhibitor). Other causes include quantitative or qualitative fibrinogen abnormalities and increased products of clot breakdown (e.g. fibrin degradation products in disseminated intravascular coagulation).

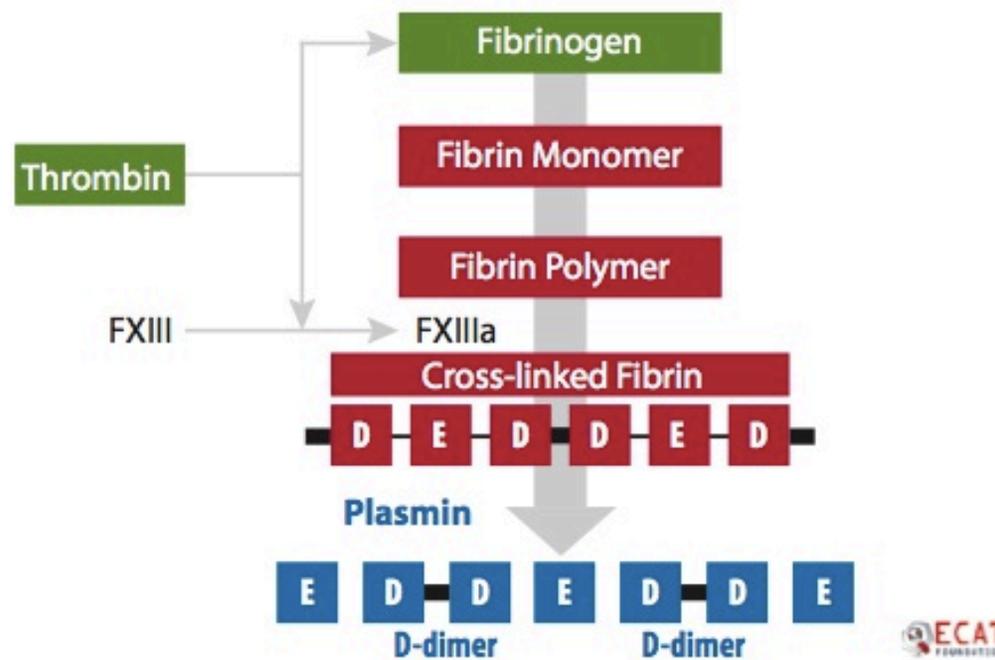


# D-Dimères

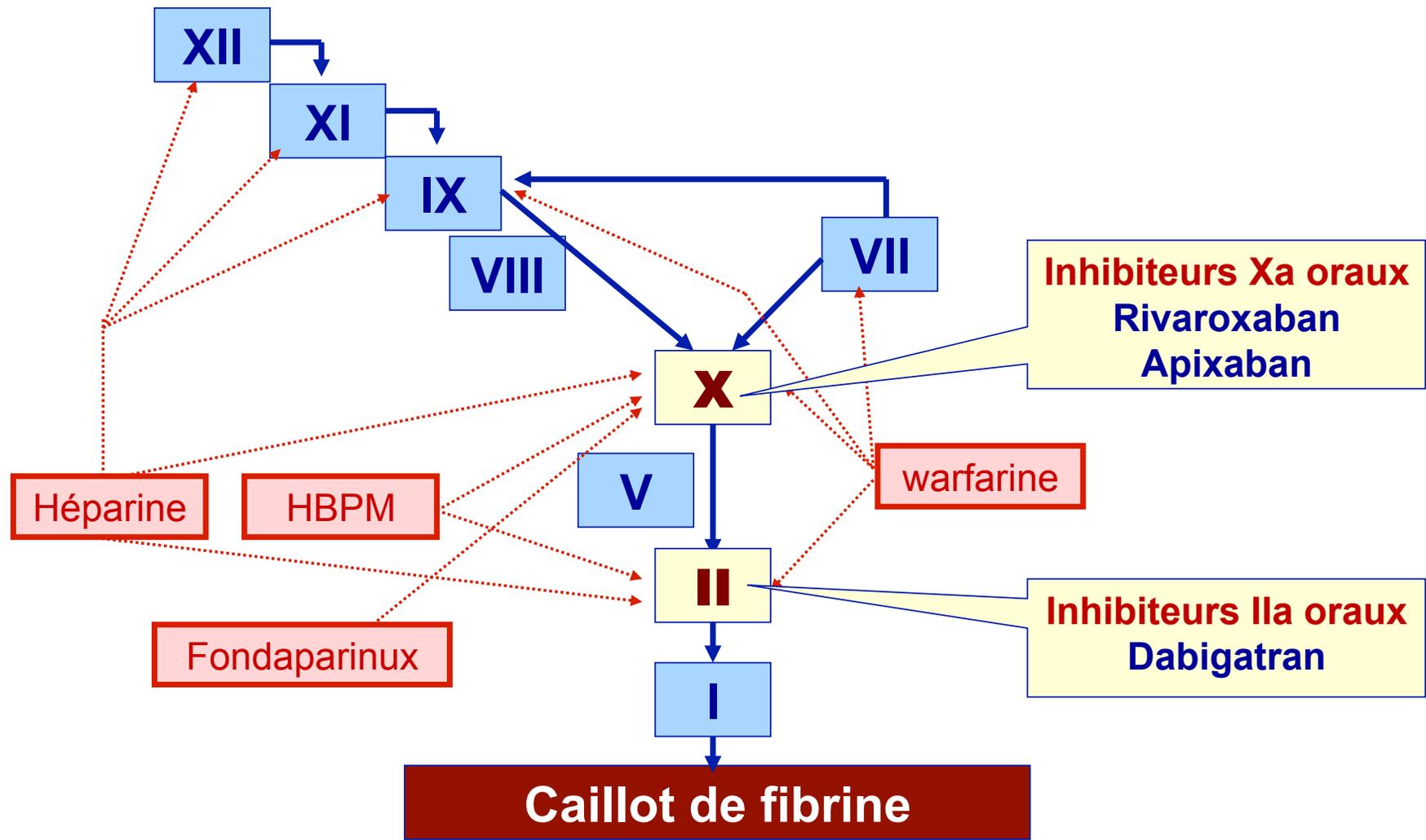
## Reflets de la présence de caillots

### D-Dimer

- ▲ D-dimers are breakdown products generated by the action of plasmin on cross-linked fibrin. A D-dimer contains two cross-linked D fragments.

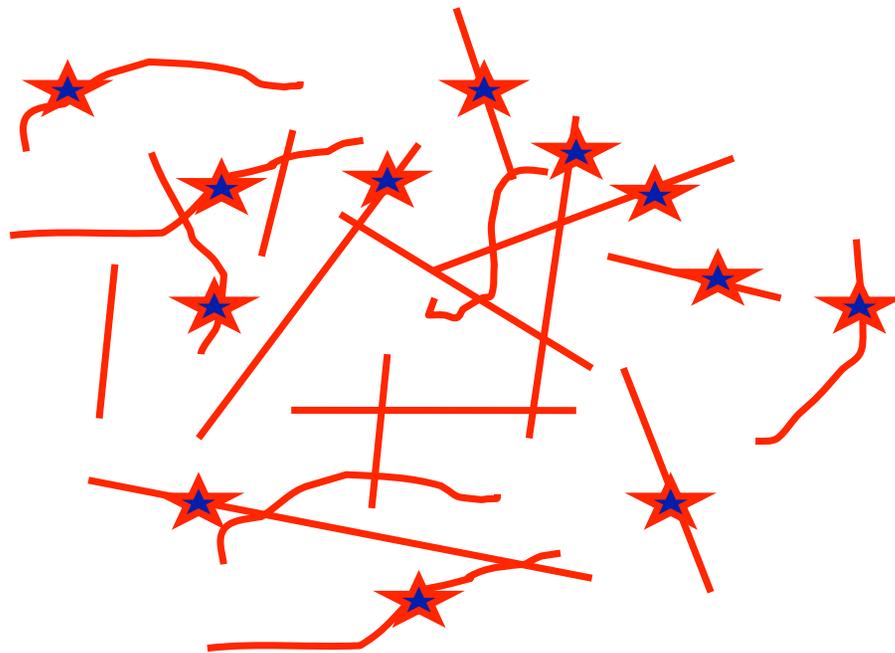


# Anticoagulants IV-SC-PO : mécanismes d'action



# Héparine non fractionnée (HNF)

Utilisation IV, SC aussi possible

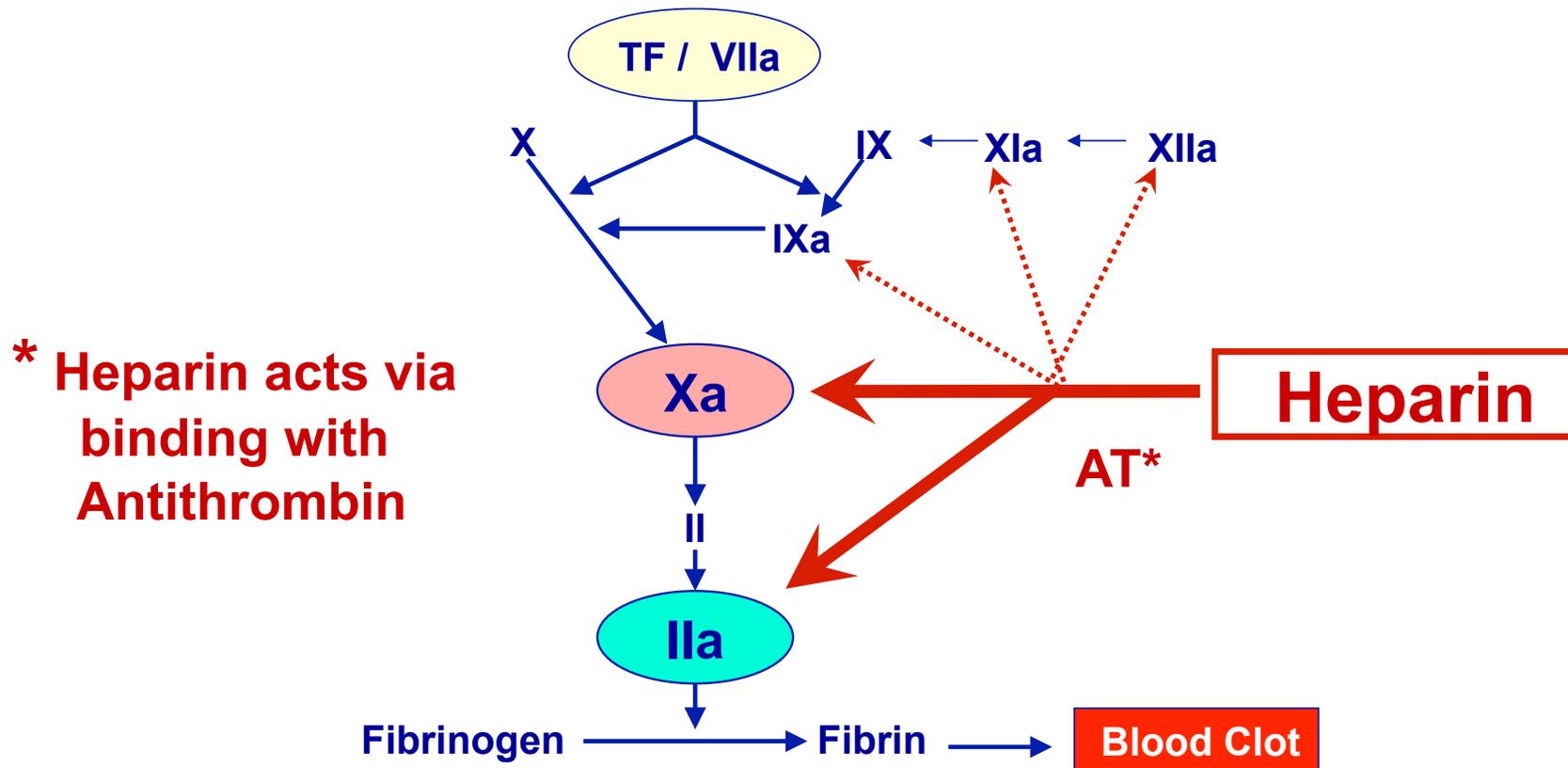


★ Natural  
Antithrombin-  
binding  
pentasaccharide

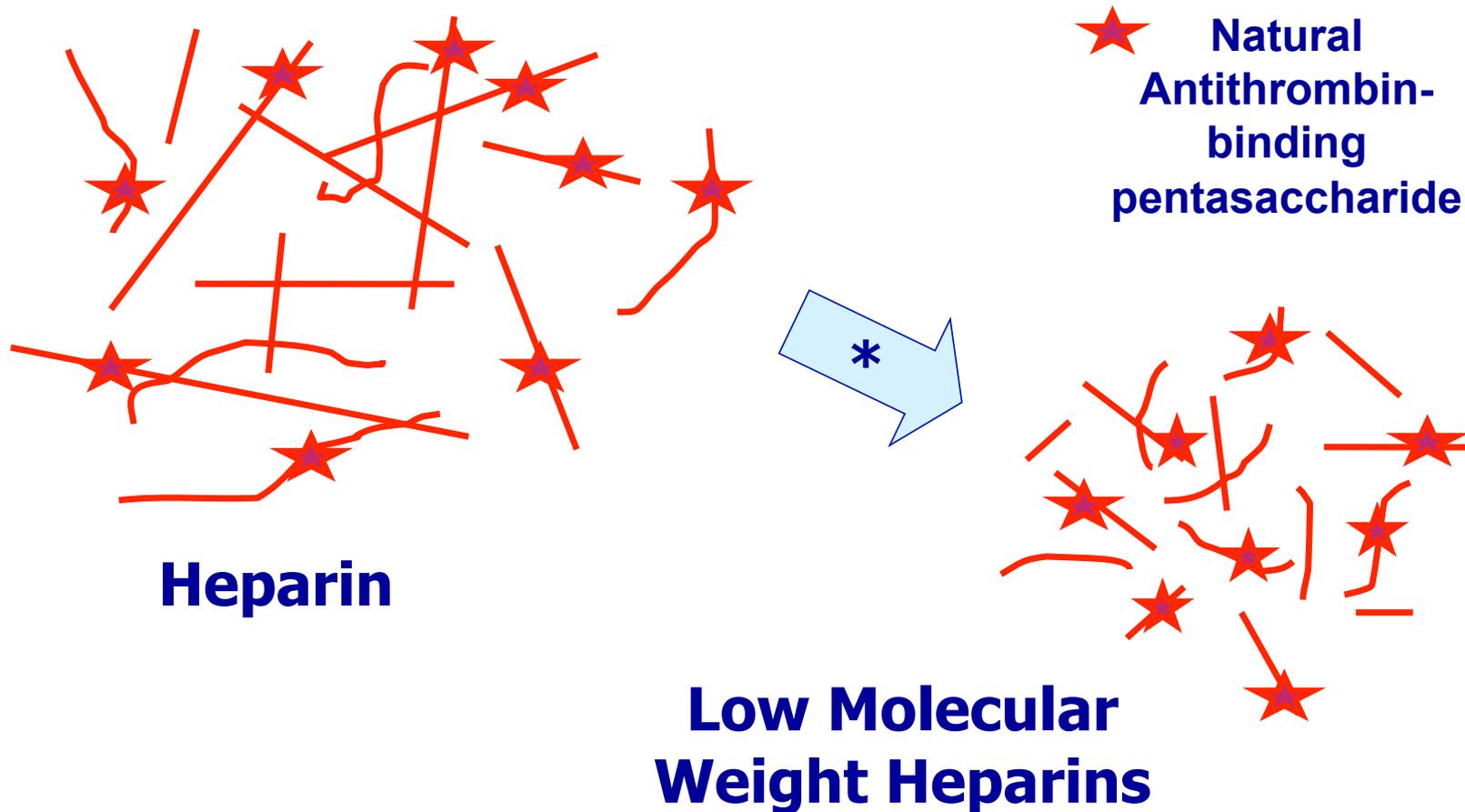
Heparin = mixture of varying  
chain lengths of  
glycosaminoglycans

# Héparine non fractionnée (HNF)

## Sites d'action multiples



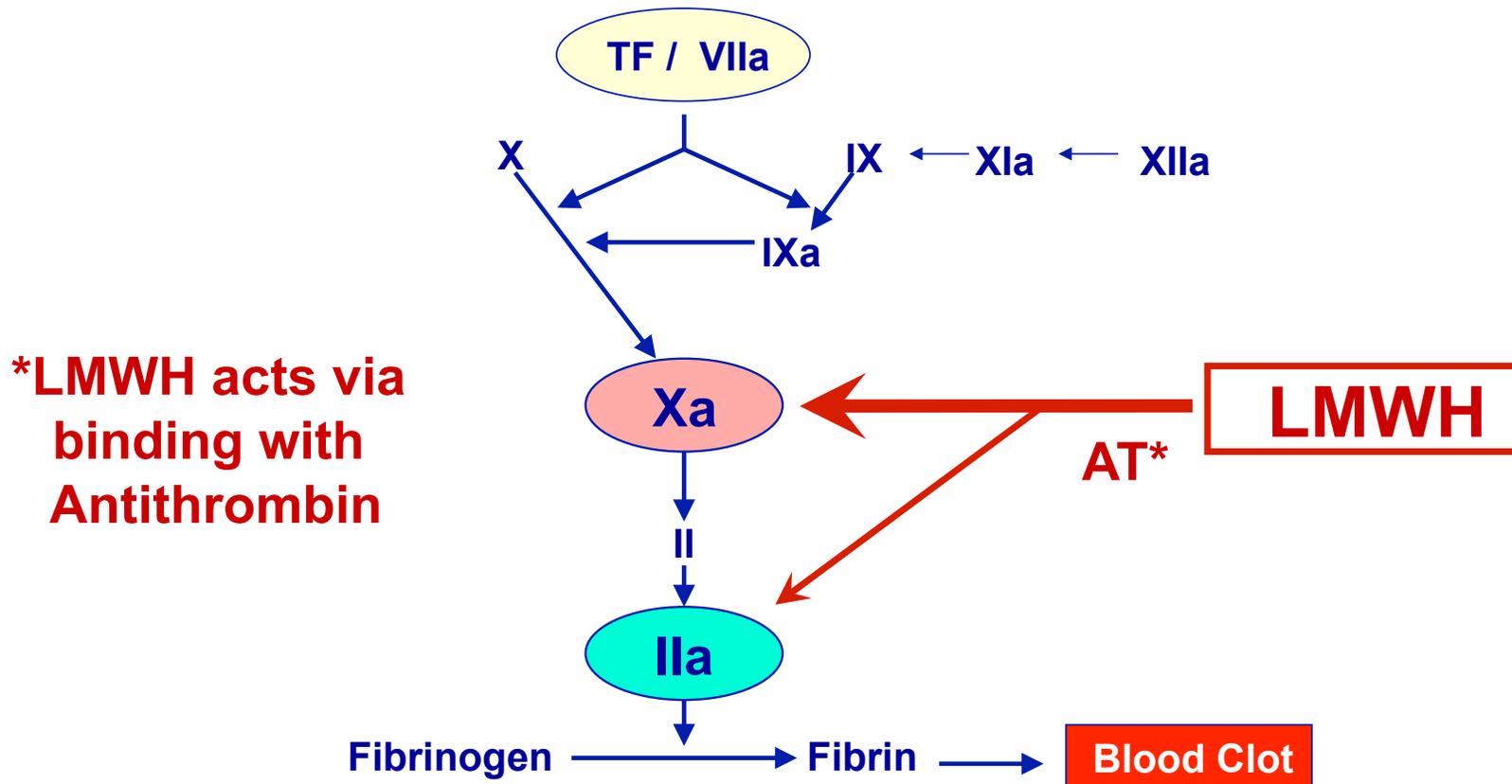
# Héparine à bas poids moléculaire (HBPM)



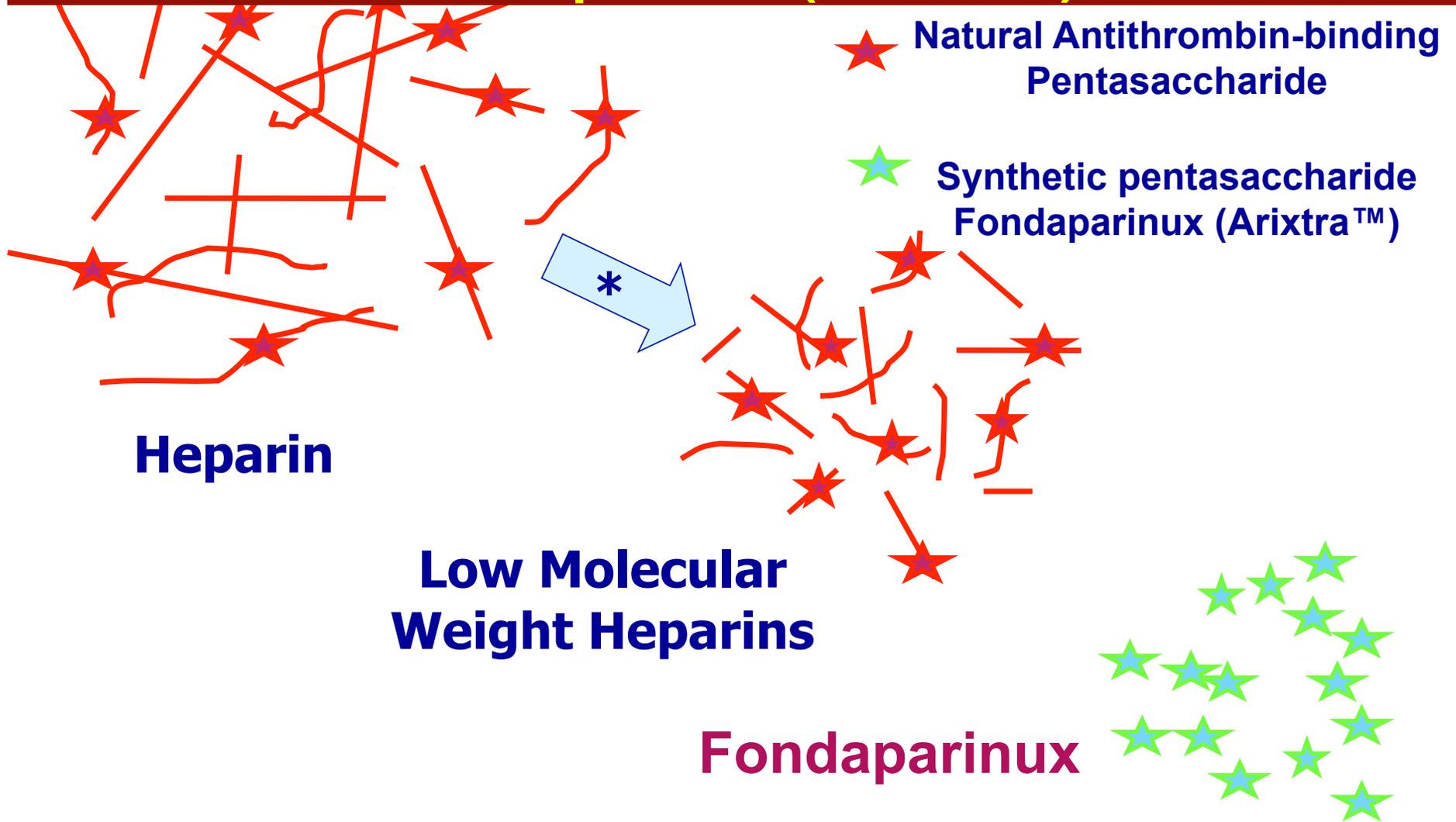
\* Chemical or enzymatic cleavage

# Héparine à bas poids moléculaire (HBPM)

Sites d'action: Xa > IIa



# Fondaparinux (Arixtra™)



**Heparin**

**Low Molecular Weight Heparins**

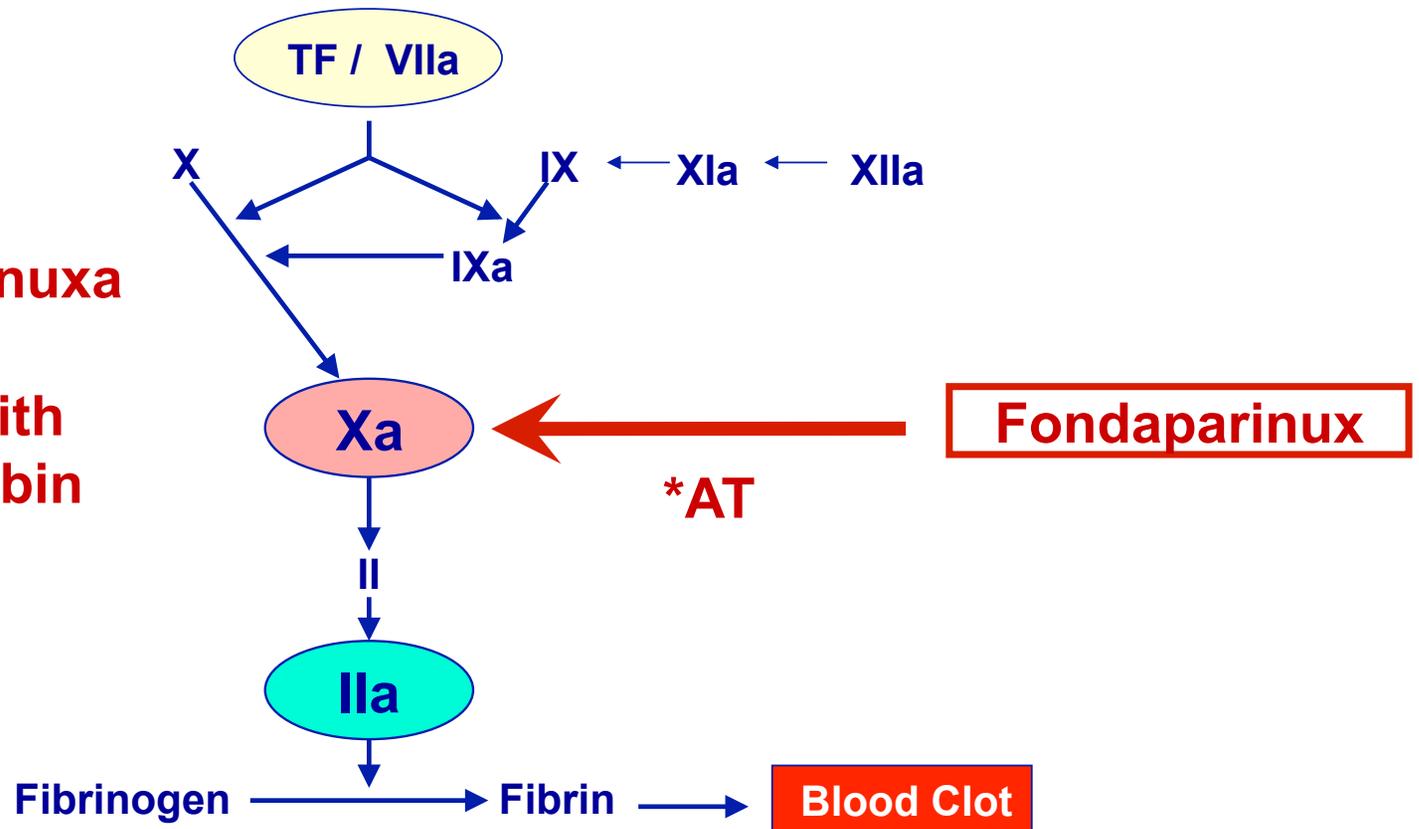
**Fondaparinux**

\* Chemical or enzymatic cleavage

# Fondaparinux (Arixtra™)

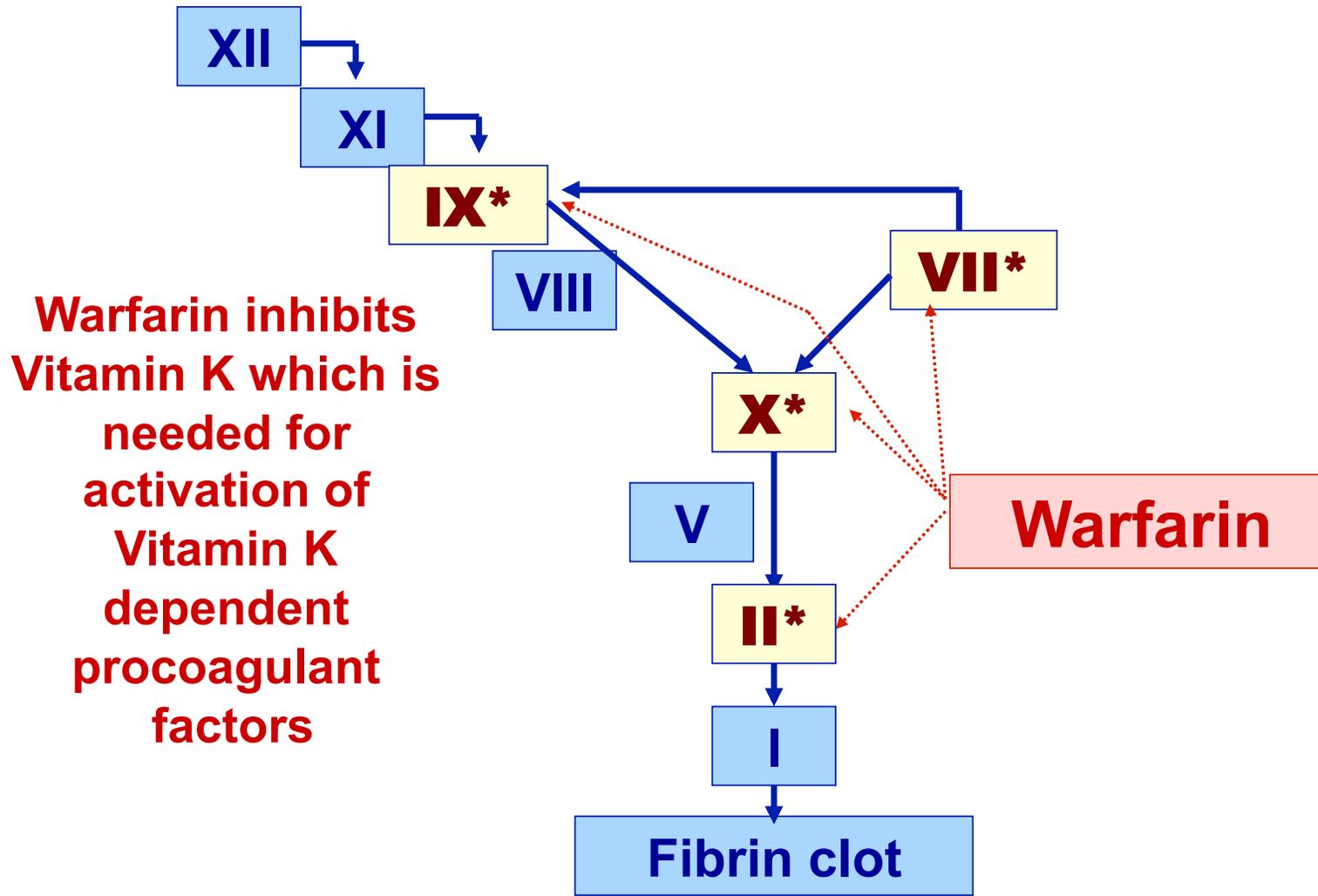
Site d'action: Xa

\*Fondaparinuxa  
cts via  
binding with  
Antithrombin



# Antivitamine K oraux (AVK) – Warfarine

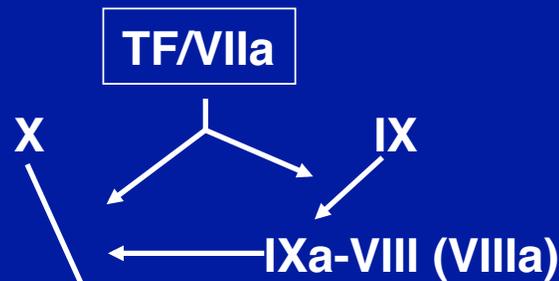
Sites d'action: II, VII, IX, X et Protéine C



# Nouveaux anticoagulants oraux 2014

## Cascade de coagulation

### Initiation



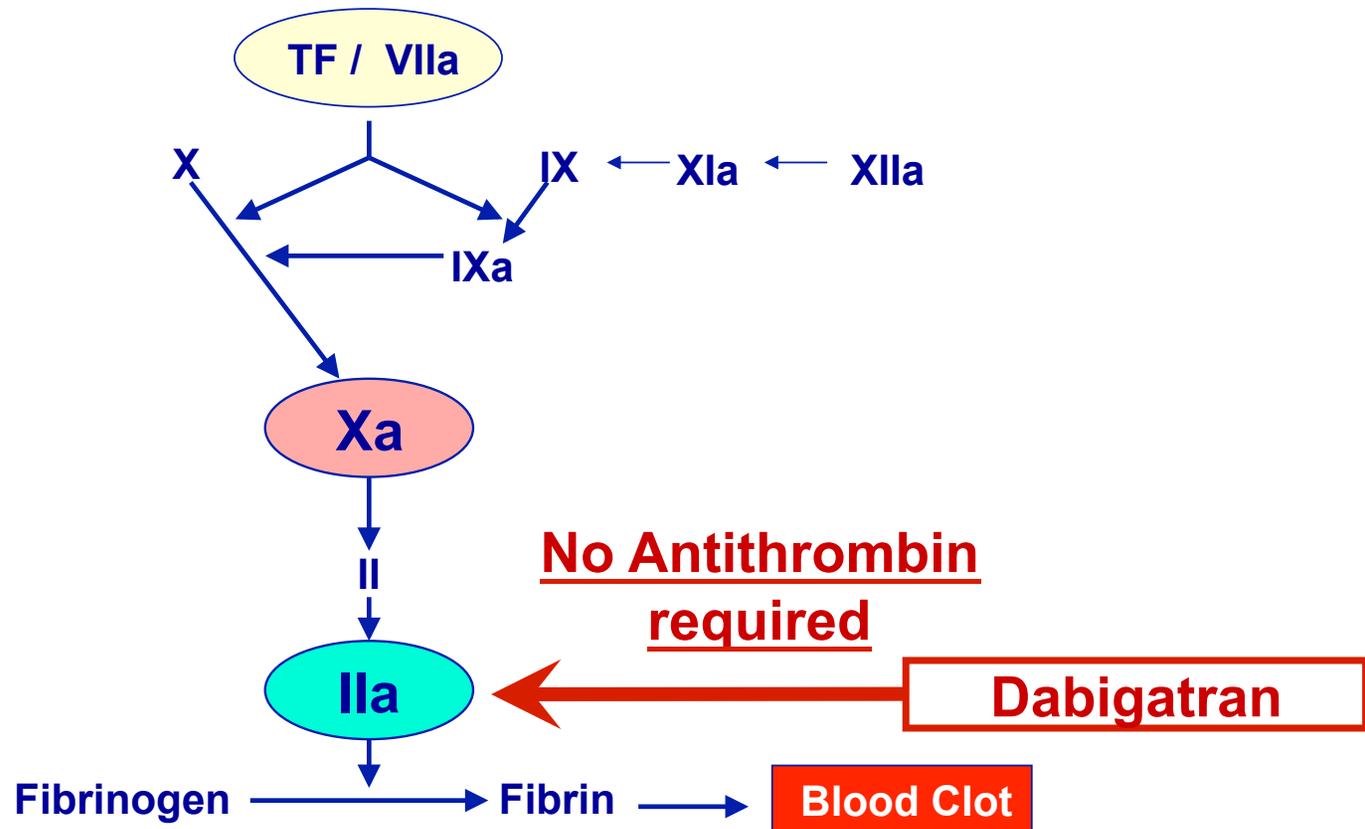
### Production de thrombine



### Thrombine activée

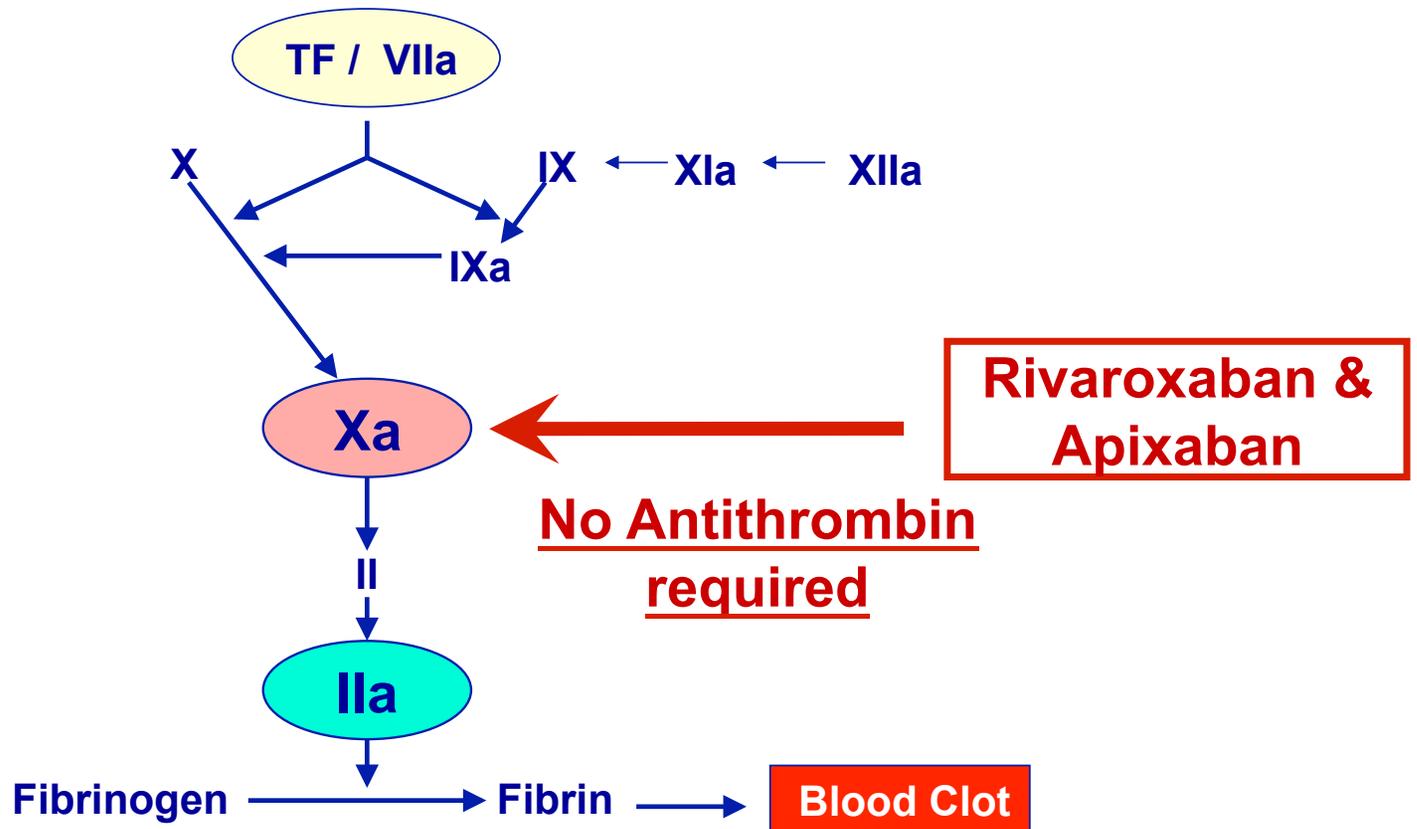


# Inhibiteur oral direct de la Thrombine Dabigatran (Pradaxa™)



# Inhibiteurs oraux directs du FXa

## Rivaroxaban (Xarelto™) & Apixaban (Eliquis™)



# NACO 2014

## Indications selon Santé Canada et INESSS

Rouge

Bleu

	Prévention TEV*	Traitement TEV	FA	SCA - IM
Dabigatran (Pradaxa™)	Approuvé ortho	Phase III (Complétée)	Approuvé (INESSS +)	SCA phase II complétée (saignement)
Rivaroxaban (Xarelto™)	Approuvé ortho (INESSS +)	Approuvé (TVP + EP) (INESSS +)	Approuvé (INESSS +)	SCA phase III complétée (efficace mais saignement)
Apixaban (Eliquis™)	Approuvé ortho; phase II en cancer	Phase III (Complétée)	Approuvé (INESSS +)	SCA phase III cessée (saignement)
Edoxaban	Phase III (Complétée)	Phase III (Complétée)	Phase III (Complétée)	SCA planifiée

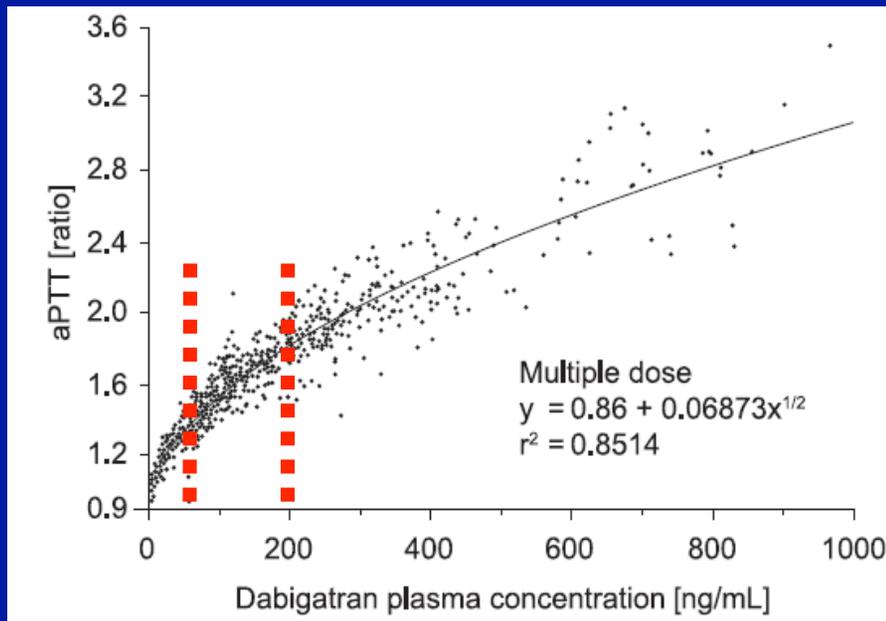
\*Prévention TEV en orthopédie sauf si indiqué autrement

A Roussin MD

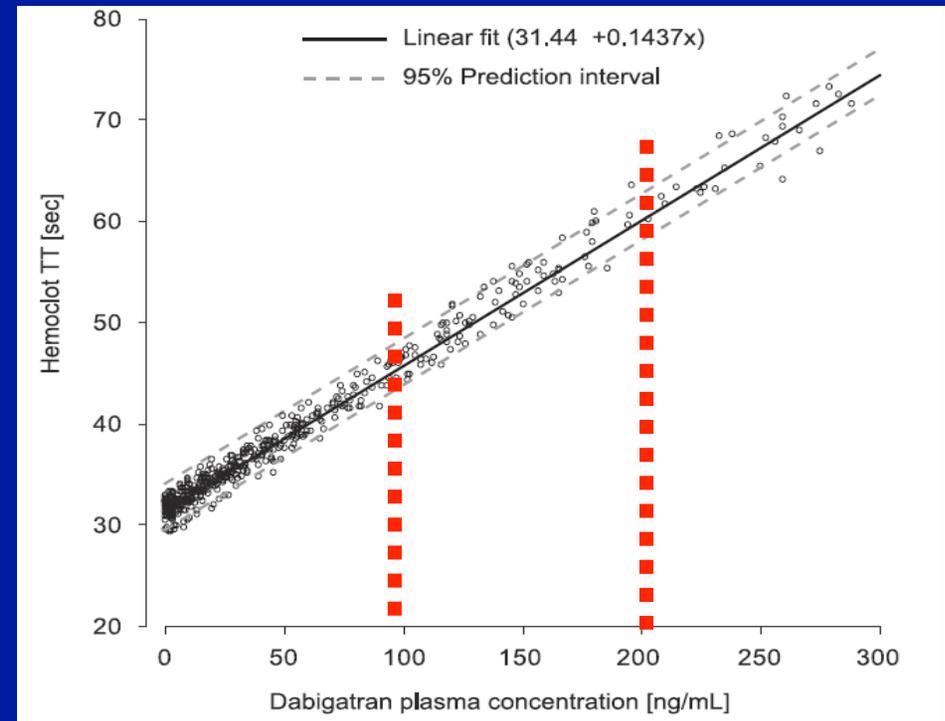
Adapté et modifié de: J.Eikelboom et al. Circulation. 2010;121:1523-1532	<b>Apixaban</b> (Eliquis™)	<b>Rivaroxaban</b> (Xarelto™)	<b>Dabigatran</b> (Pradaxa™)
<b>Mécanisme d'action</b>	Inhibiteurs directs du FXa		Inhibiteur direct du FIIa
<b>Biodisponibilité orale</b>	~50 %	80-100 (alim.) %	6,5 %
<b>Schéma d'administration</b>	Deux fois par jour dans toutes les indications (pETEV, tETEV, FA, SCA)	Une fois par jour (pETEV, tETEV, FA) Deux fois par jour (SCA)	Deux fois par jour dans toutes les indications (pETEV, tETEV, FA)
<b>Effet de l'alimentation</b>	Non	Oui	Non
<b>Clairance rénale</b>	~27 %	33 %	85 %
<b>ASC: CICr 15-29 ml/min</b>	↑ 1,44X	↑ 1,60X	↑ 6X (CICr 10-30ml/min)
<b>Demi-vie moyenne (t1/2)</b>	~12h	7-13 h	14-17 h
<b>tmax</b>	3 h	2-4 h	0,5-2 h
<b>Interactions médicamenteuses</b>	Inhibiteurs de CYP 3A4 et de gp-P Inducteurs de CYP 3A4	Inhibiteurs de CYP 3A4 et de gp-P Inducteurs de CYP 3A4	Inhibiteurs de gp-P Amiodarone

# DABIGATRAN (Pradaxa™): test de coagulation PTT (TCa) et TT (Temps de Thrombine)

PTT: réponse  
curvilinéaire



Hemoclot® TT :  
Réponse linéaire

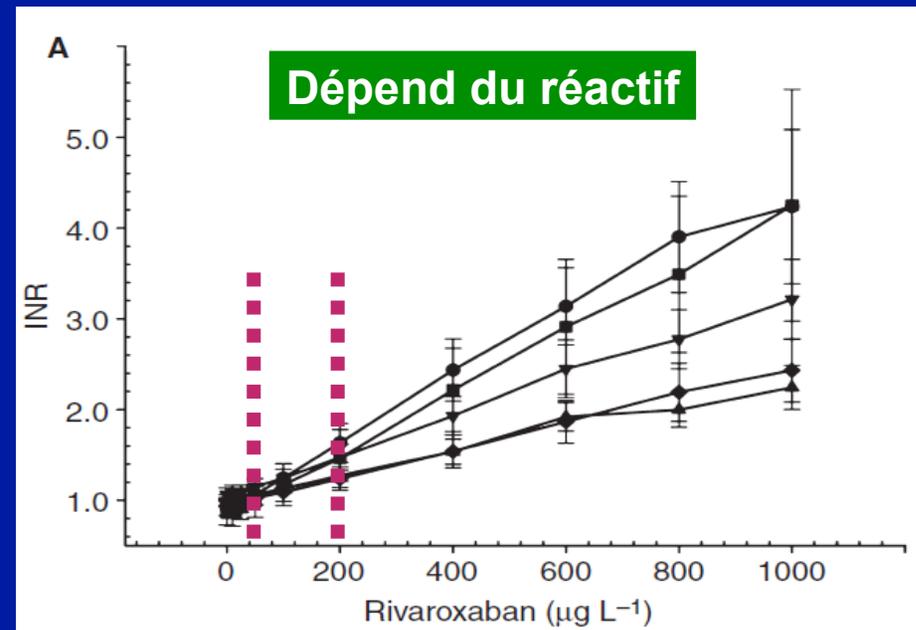
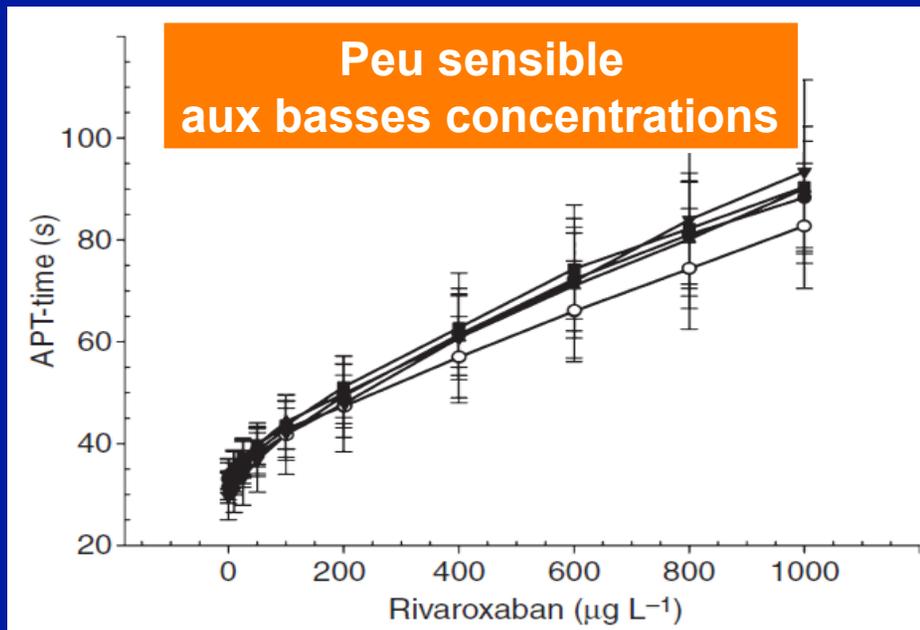


# RIVAROXABAN (Xarelto™): tests de coagulation PTT (TCa) et PT (INR)

**PTT (TCa)**

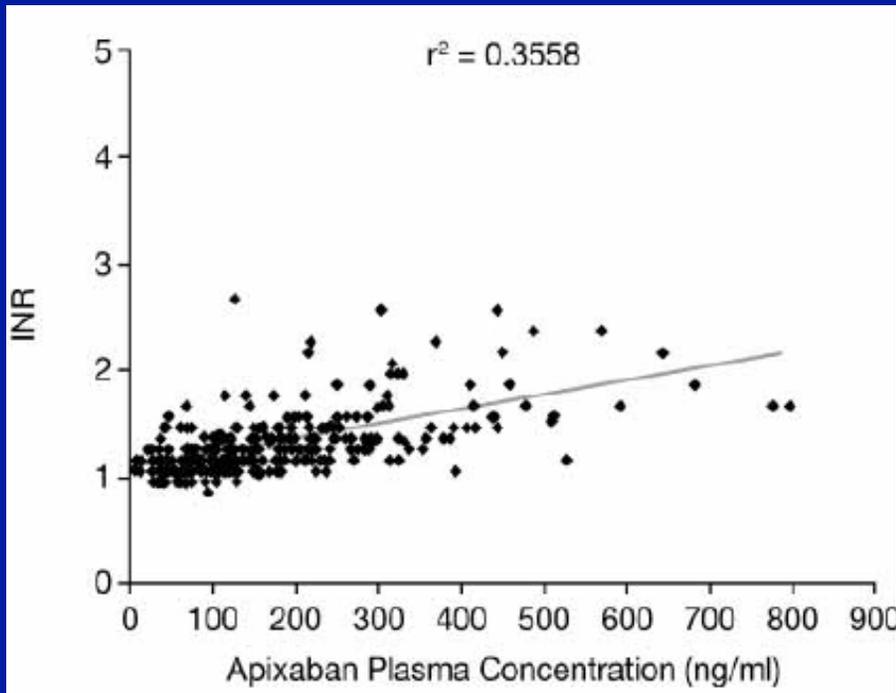
Moins bon  
que...

**PT-INR**



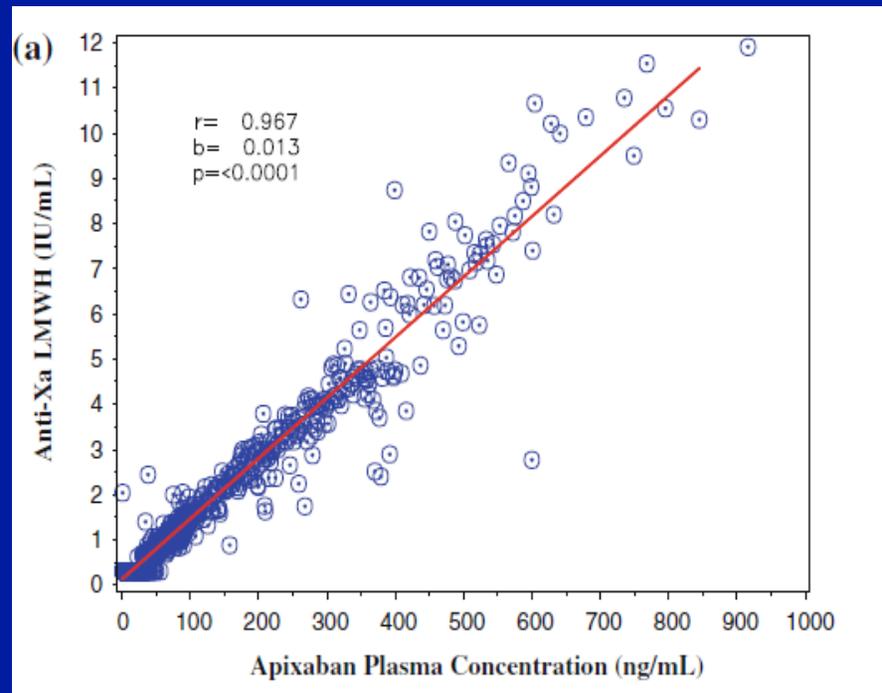
# APIXABAN (Eliquis™): test de coagulation PT et Anti-Xa

PT: inutile



Barrett et al. Thromb Haemost 2010;104:1263-71

Dosage Anti-Xa



Becker et al. J Thromb Thrombolysis 2011;32:183-7

## Référence canadienne



**Thrombosis** Canada

---



**Thrombose** Canada

[www.thrombosiscanada.ca](http://www.thrombosiscanada.ca)

# Référence: "App"

Home

Clinical Guides

Tools

About Us

Resources

Acknowledgements

Search...



Get  
the Mobile App

Clinical Guides Acknowledgements

English

Français

