

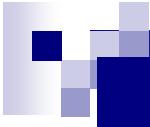


Heparinothérapie en milieu cardiaque



DIAKITE M., DIALLO B A.

Service de Cardiologie CHU du Point G



PLAN

- **Généralités**
 - 1. Définition
 - 2. Historique
 - 3. Intérêt
 - 4. Rappels sur l'hémostase
- **Bases Physiopathologiques**
- **Bases cliniques**
- **Bases pharmacologiques**
- **Hospitalisation & Thrombo-phylaxie**



GENERALITES

Définition

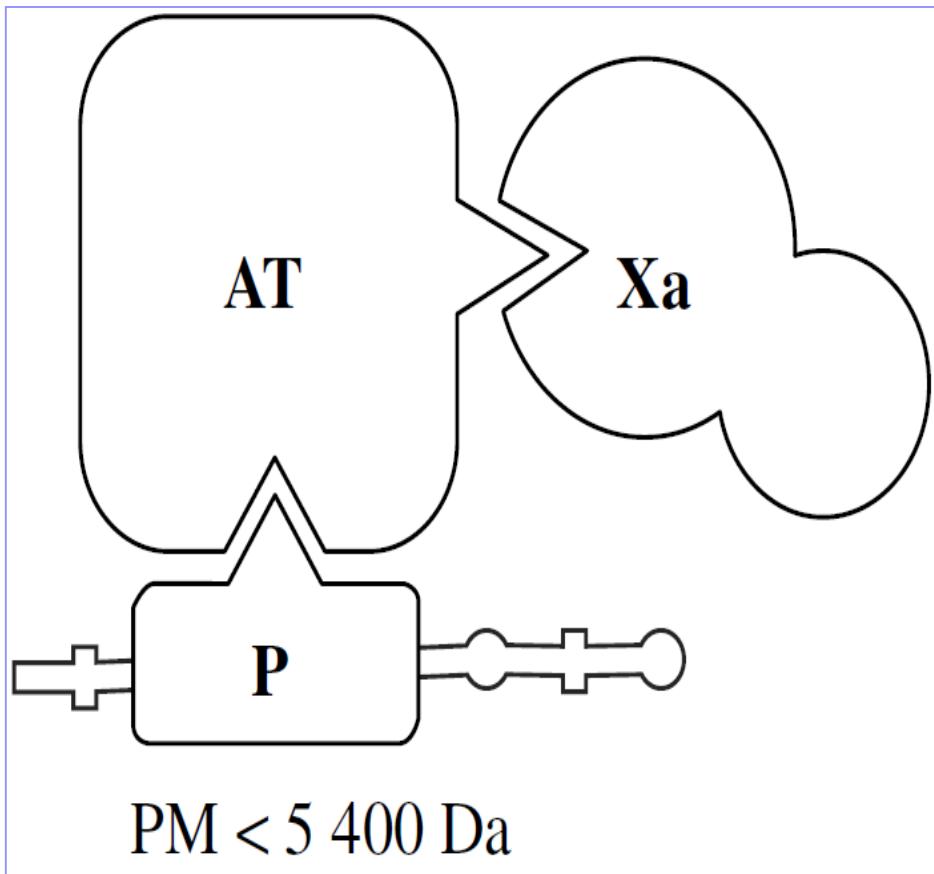
Les Héparines sont des anti thrombotiques = substances qui altèrent le processus de la coagulation dans le but de prévenir ou de limiter la formation ou l'extension du thrombus.

□ En Cardiologie

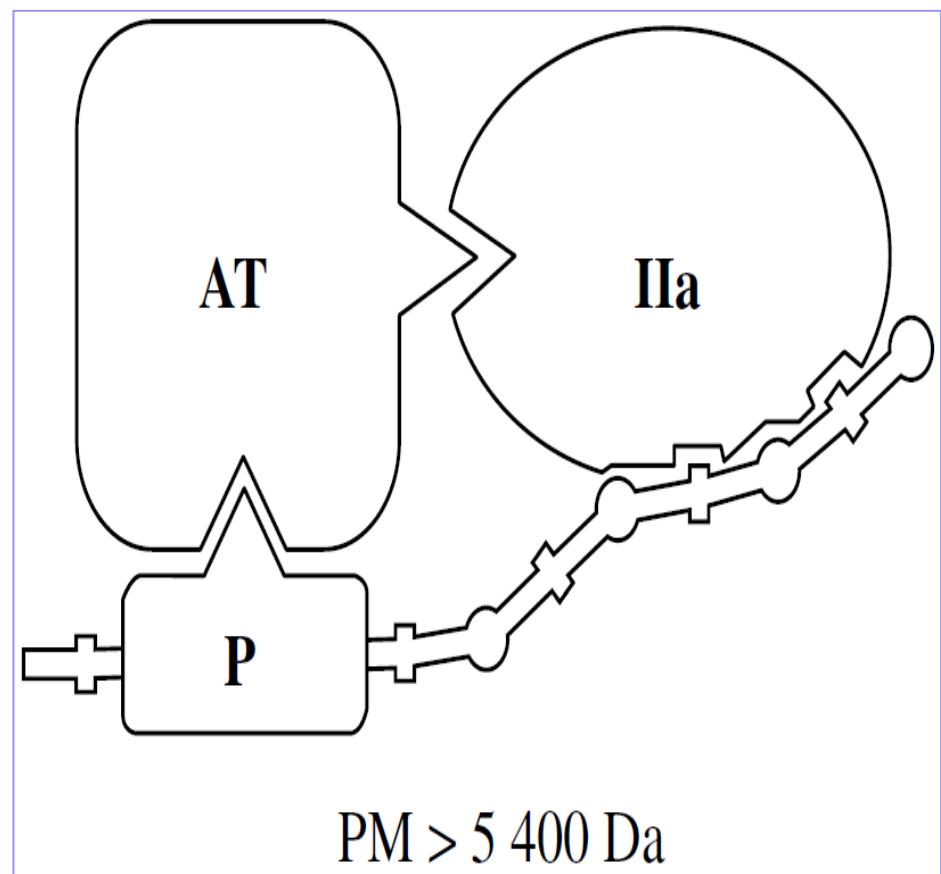
Ils sont largement utilisés en association avec les autres (Antiagrégants plaquettaires, Fibrinolytiques...)

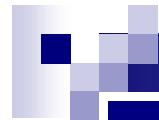
Définition (suite)

HBPM

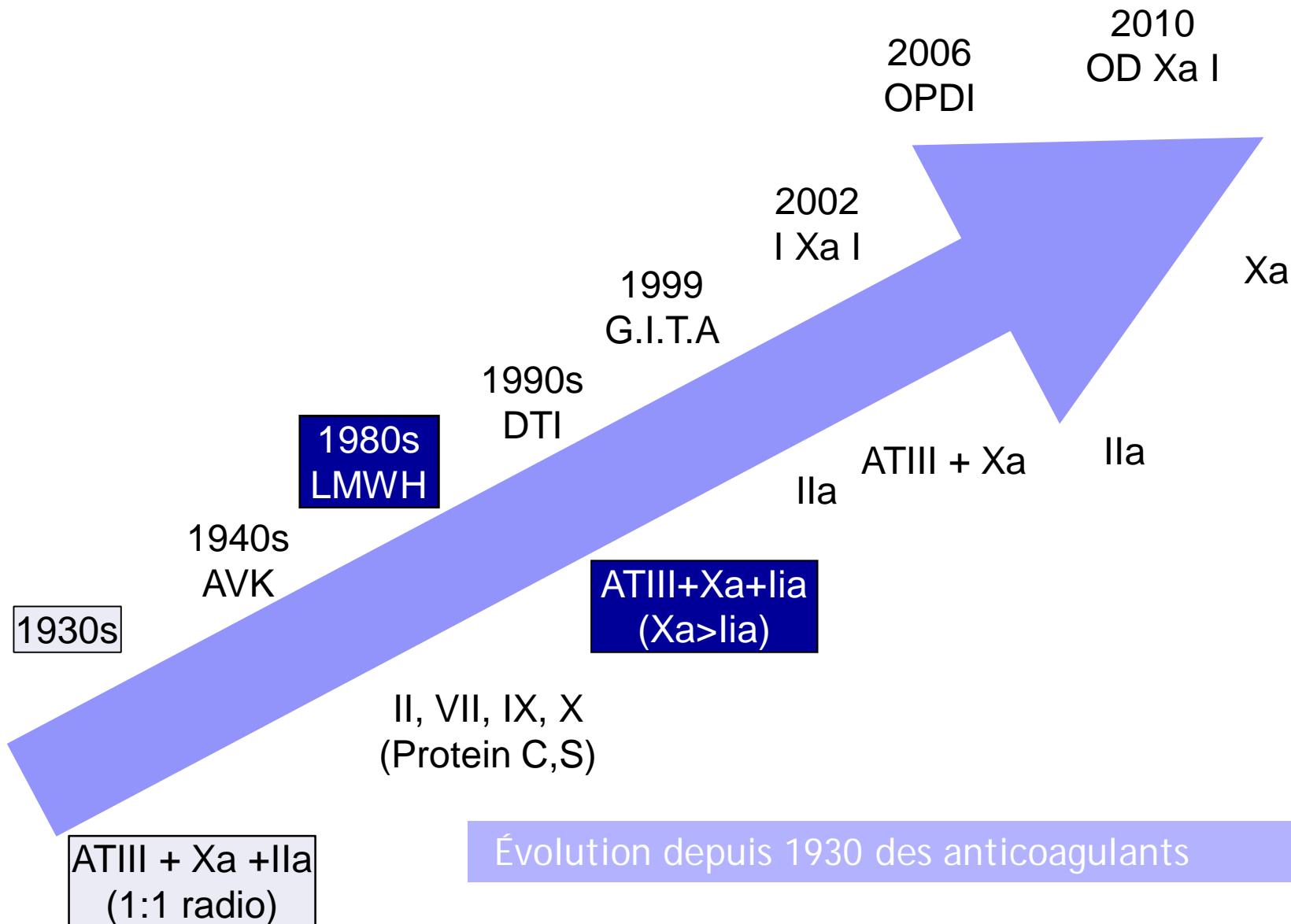


HNF

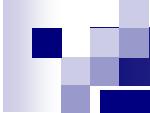




Historique de leur découverte



M.-M. Samama et al 2011

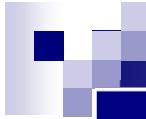


Intérêt

2012 :

- 17,5 Millions de décès (35%),
- 7,4 Millions /cardiopathie ischémique
- 6,7 Millions /AVC

Dans ce contexte, on note une utilisation croissante des antithrombotiques, traitement de référence en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires.



Intérêt

Mbaye, A; Dioum, M; Ngaïdé, AA; Diop, A; Leye, M C B O; et al.. Angéiologie; Paris Vol. 68, N° 3, (Sep/Nov 2016): 47-53.

La MVTE: prévalence, facteurs étiologiques et prise en charge en service de cardiologie à Dakar au Sénégal

Prévalence =4,2%

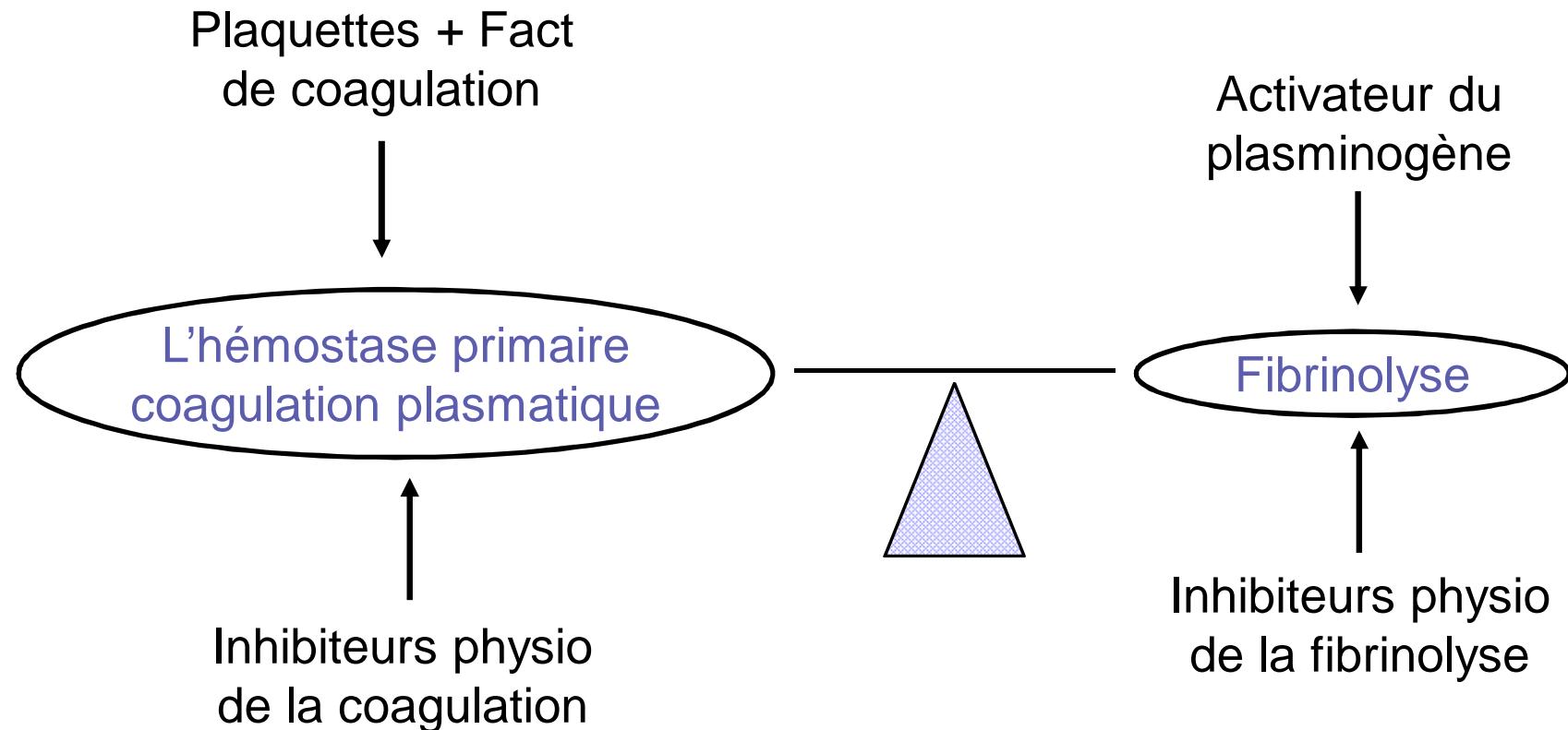


Rappels sur l'hémostase

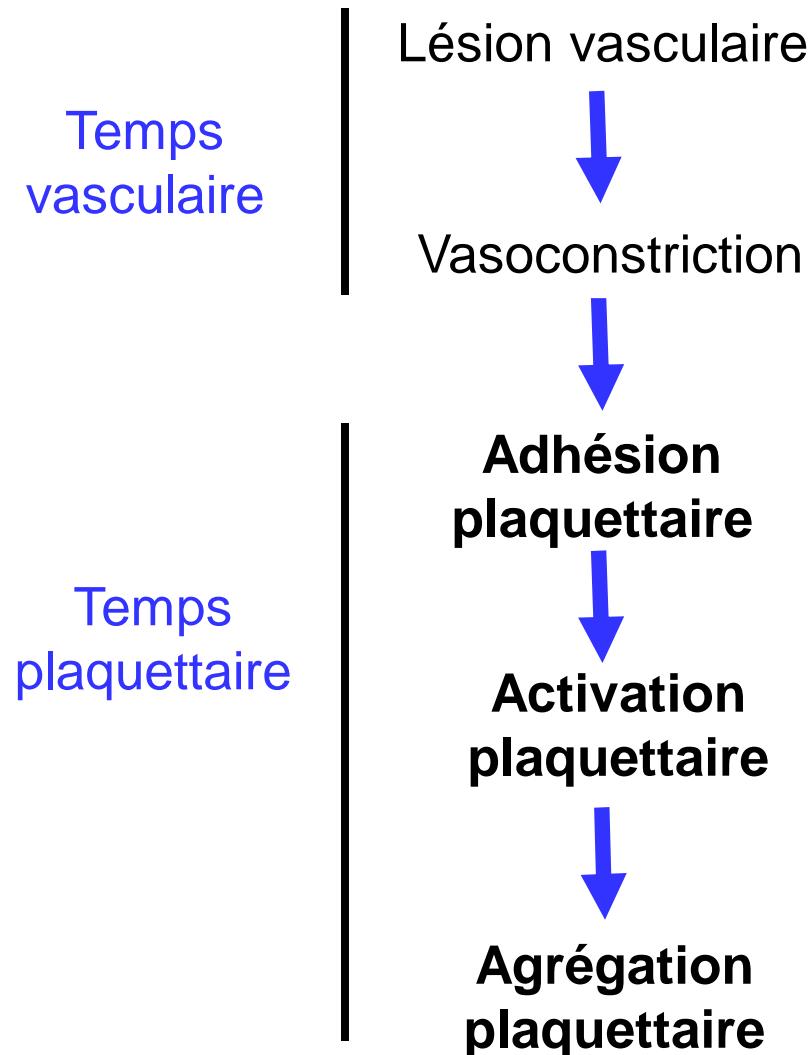
C'est l'ensemble des mécanismes :

- Prévention des saignements spontanés et arrêt des hémorragies en cas de lésions vasculaires
- Prévention des thromboses pour maintenir le sang fluide à l'intérieur des vaisseaux

L'hémostase I (Suite)



Rappels sur l'hémostase I (Suite)



Déroulement de l'hémostase primaire



BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES



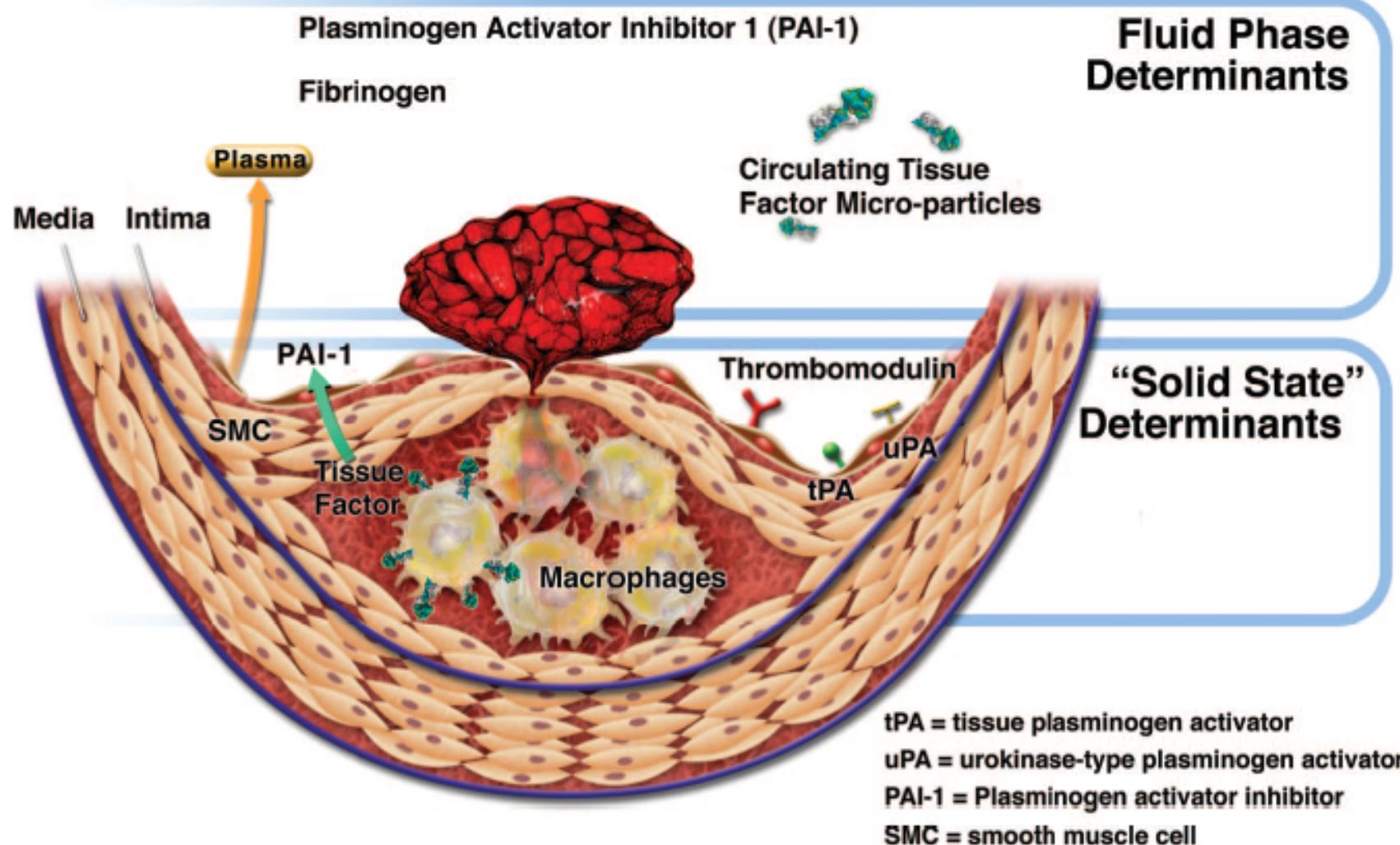
FA Emboligène

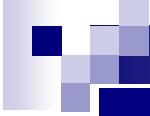
- les anomalies d'écoulement du flux sanguin conduisent à un état pro-thrombotique favorisant la formation d'un thrombus
- le thrombus est localisé dans le plus souvent dans **l'auricule gauche**. Cette structure appendue à l'OG à la forme d'un tube trabéculé, souvent multilobé, c'est un vestige embryonnaire de l'OG

1. *Lancet* 2009;373(9658):155–66.

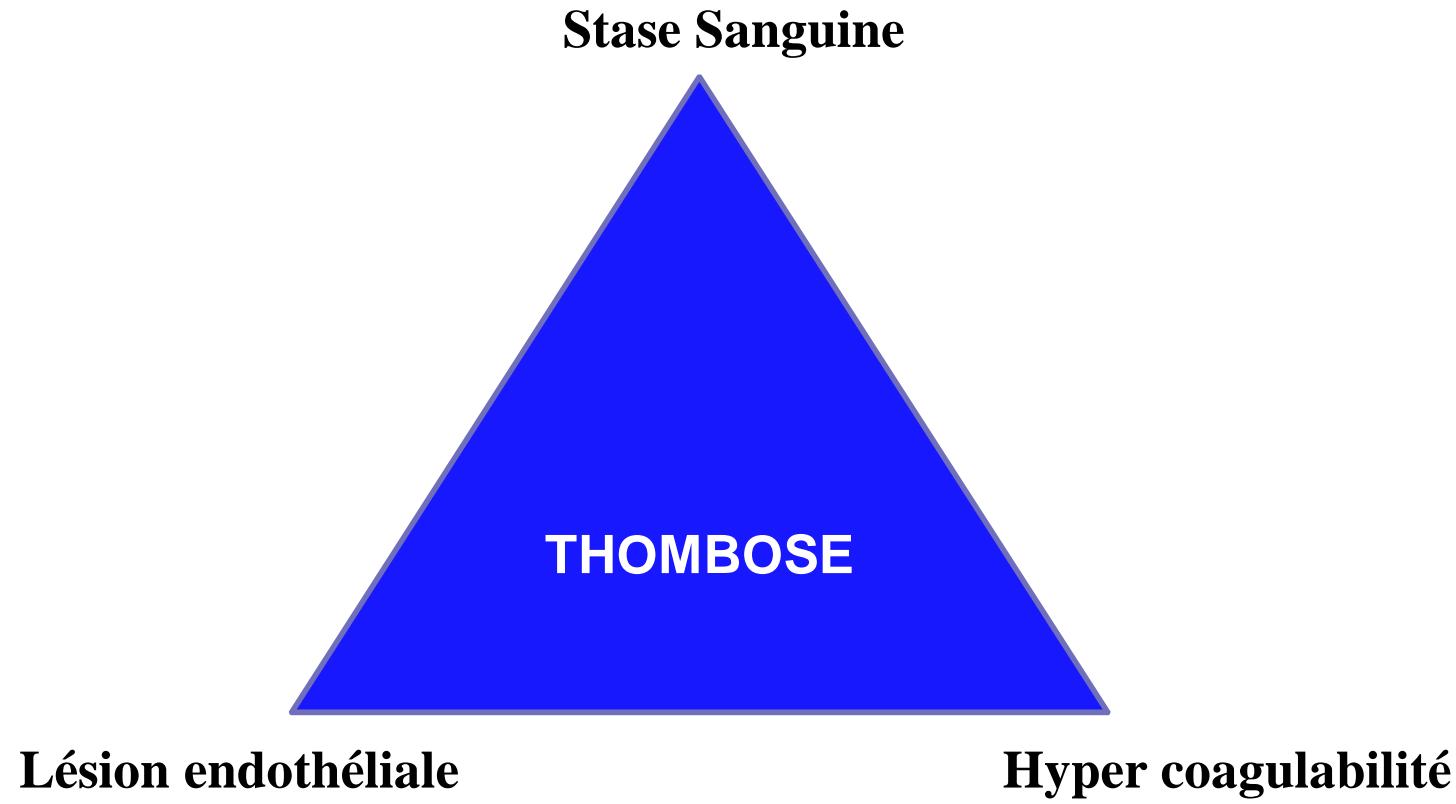
2. *Heart* 1999;82(5):547–54.

Atérothrombose du SCA et de l'AVC ischémique





Insuffisance cardiaque



La triade de Virchow

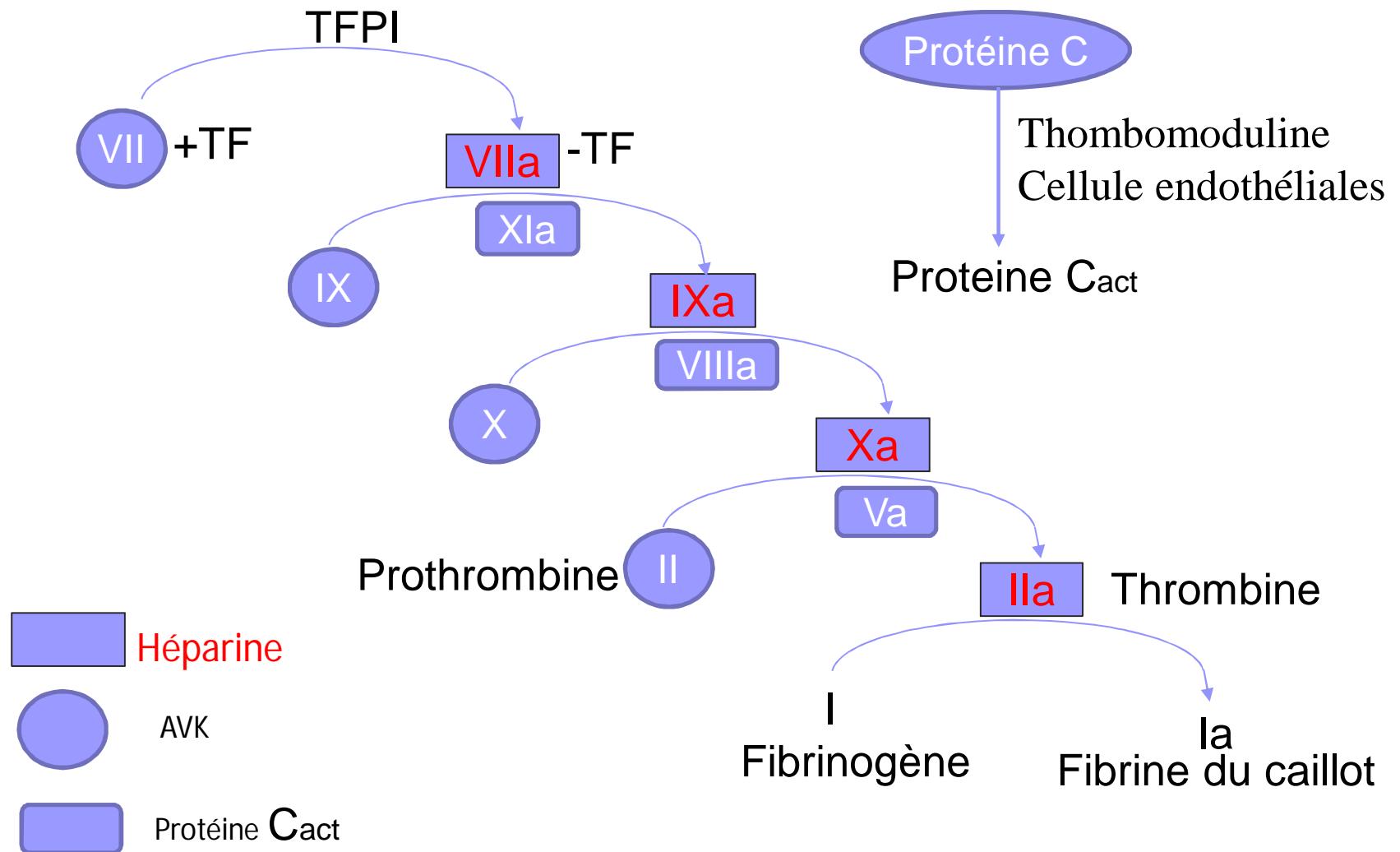


BASES PHARMACOLOGIQUES

Etude comparative HNF ≠ HBPM

Héparines	PM	Activité (Xa/IIa)	Effet thérap	½ vie plasma	Elimination	Surveillance
HNF	> 5400 Da	1	≠ dose	30-90 min	Système réticulo- endothélial	TCA NFS
HBPM	< 5400 Da	2-4	≈ dose	12-24h	Rénale	Xa NFS

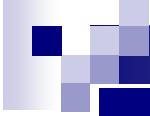
Mécanisme d'action



Mécanisme d'action des anticoagulants



BASES CLINIQUES



Indication SCA ST+

HBPM > HNF au cours d'un traitement fibrinolytique.

Les avantages des HBPM sont :

- Une plus grande sélectivité sur le facteur IIa, une moindre activation plaquettaire, une meilleure biodisponibilité.



SCA ST+ (suite)

- HBPM diminuent le taux de réocclusion, de ré-infarctus mais aussi le risque de saignement
- L'effet de l'énoxaparine passe par une réduction de la libération de facteur von Willebrand, prévenant ainsi les complications thrombotiques à distance.

SCA ST+ Anticoagulant therapy

Recommendations	Class	Level
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy during primary PCI.	I	C
Routine use of UFH is recommended.	I	C
In patients with heparin-induced thrombocytopenia, bivalirudin is recommended as the anticoagulant agent during primary PCI.	I	C
Routine use of enoxaparin i.v. should be considered.	IIa	A
Routine use of bivalirudin should be considered.	IIa	A
Fondaparinux is not recommended for primary PCI.	III	B

SCA ST+ Anticoagulant therapy (suite)

Fibrinolytic therapy, con't

Recommendations	Class	Level
Antithrombin co-therapy with fibrinolysis		
Anticoagulation is recommended in STEMI patients treated with lytics until revascularization (if performed) or for the duration of hospital stay up to 8 days.	I	A
The anticoagulant can be:		
<ul style="list-style-type: none">Enoxaparin i.v followed by s.c. (using the regimen described below) (preferred over UFH).	I	A
<ul style="list-style-type: none">UFH given as a weight-adjusted i.v. bolus and infusion.	I	C
In patients treated with streptokinase, fondaparinux i.v. bolus followed by s.c. dose 24 h later.	IIa	B

UFH = unfractionated heparin.

European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619
doi:10.1093/eurheartj/ehs215

www.escardio.org/guidelines



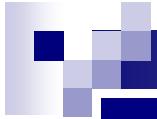
SCA ST+ Anticoagulant therapy (suite)

Doses of anti-thrombin co-therapies

Doses of antithrombin co-therapies	
With primary PCI	
Unfractionated heparin	70-100 U/kg i.v. bolus when no GP IIb/IIIa inhibitor is planned. 50-60 U/kg i.v. bolus with GP IIb/IIIa inhibitors.
Enoxaparin	0.5 mg/kg i.v. bolus.
Bivalirudin	0.75 mg/kg i.v. bolus followed by i.v infusion of 1.75 mg/kg/h for up to 4 h after the procedure as clinically warranted. After cessation of the 1.75 mg/kg/h infusion, a reduced infusion dose of 0.25 mg/kg/h may be continued for 4-12 h as clinically necessary.
With fibrinolytic therapy	
Unfractionated heparin	60 U/kg i.v. bolus with a maximum of 4000 U followed by an i.v. infusion of 12 U/kg with a maximum of 1000 U/h for 24-48 h. Target aPTT: 50-70 s or 1.5 to 2.0 times that of control to be monitored at 3, 6, 12 and 24 h.
Enoxaparin	In patients < 75 years of age: 30 mg i.v. bolus followed 15 min later by 1 mg/kg s.c. every 12 h until hospital discharge for a maximum of 8 days. The first two doses should not exceed 100 mg. In patients > 75 years of age: no i.v. bolus; start with first s.c. dose of 0.75 mg/kg with a maximum of 75 mg for the first two s.c. doses. In patients with creatinine clearance of < 30 mL/min, regardless of age, the s.c. doses are given once every 24 h.
Fondaparinux	2.5 mg i.v. bolus followed by a s.c. dose of 2.5 mg once daily up to 8 days or hospital discharge.
Without reperfusion therapy	
Unfractionated heparin	Same dose as with fibrinolytic therapy.
Enoxaparin	Same dose as with fibrinolytic therapy.
Fondaparinux	Same dose as with fibrinolytic therapy.

SCA ST- Anticoagulant therapy

Recommendations	Class	Level
Parenteral anticoagulation is recommended at the time of diagnosis according to both ischaemic and bleeding risk	I	B
UFH 70-100IU/kg i.v.(50-7IU/kg if concomitant with GPIIbIIa inhibitors)is recommended in patients undergoing PCI who did not receive any anticoagulant.	I	B
Enoxaparin (1mg/kg s.c. twice daily) or UFH are recommended when fondaparinux is not available.	I	B
Enoxaparin should be considered as an anticoagulant for PCI in patients pretreated with s.c. enoxaparin	IIa	B



Anticoagulants dans l'embolie pulmonaire (EP)

- Le traitement de référence actuel associe une héparine puis un relais précoce par AVK.
- Les HBPM sont devenues le traitement de référence de l'embolie pulmonaire. Elles réduisent les récidives thromboemboliques et les hémorragies^[1,2]
- Le traitement “classique” par HNF demeure préféré dans les formes graves d'embolie pulmonaire [3]

1. *Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials.* " Ann Intern Med 004;140:175–83

2. *The Cochrane Database Syst Rev, 2010 Sept 08;(09):CD001100*

3. *Eur Heart J 2008;18:2276–2315*

Anticoagulation à la phase aiguë de l'EP

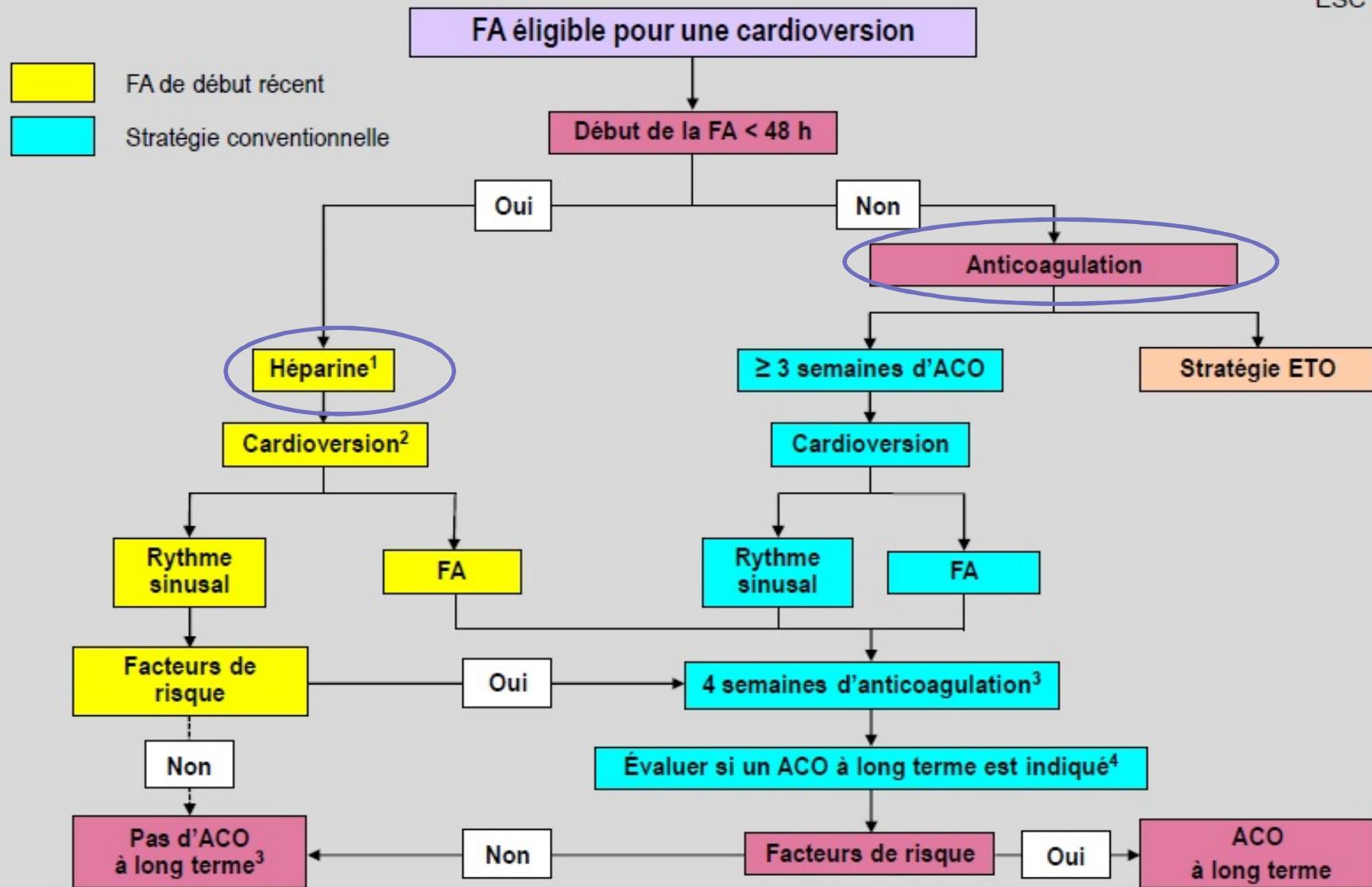
Recommendations	Class	Level
EP with shock or hypotension (high-risk)		
It is recommended that i.v anticoagulation with UFH be initiated without delay in patients with high-risk PE	I	C
Thrombolytic therapy is recommended.	I	B
Surgical pulmonary embolectomy is recommended for patients in whom thrombolysis is contraindicated or has failed	I	C
Percutaneous catheter directed treatment should be considered as an alternative to surgical pulmonary embolectomy for patients in whom ful-dose systemic thrombolysis is contraindicated or has failed	IIa	C

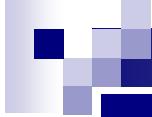
Anticoagulation à la phase aigue EP(suite)

Recommendations	Class	Level
PE with out shock or hypotension		
Anticoagulation : combination of parenteral treatment with VKA		
Initiation of parenteral anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE while diagnostic work-up is in progress.	I	C
LMWH or fondaparinux is the recommended form of acute phase perenteral anticoagulation for most patients.	I	A

Anticoagulation de la FA en urgence

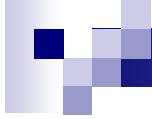
ESC 2010



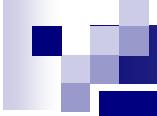


Autres indications cliniques

- Thromboses artérielles
- Circulations extra corporelles
- Chirurgie non cardiaque péri-opératoire
- Cardiopathies emboligènes et grossesse



HOSPITALISATION THROMBOPHYLAXIE

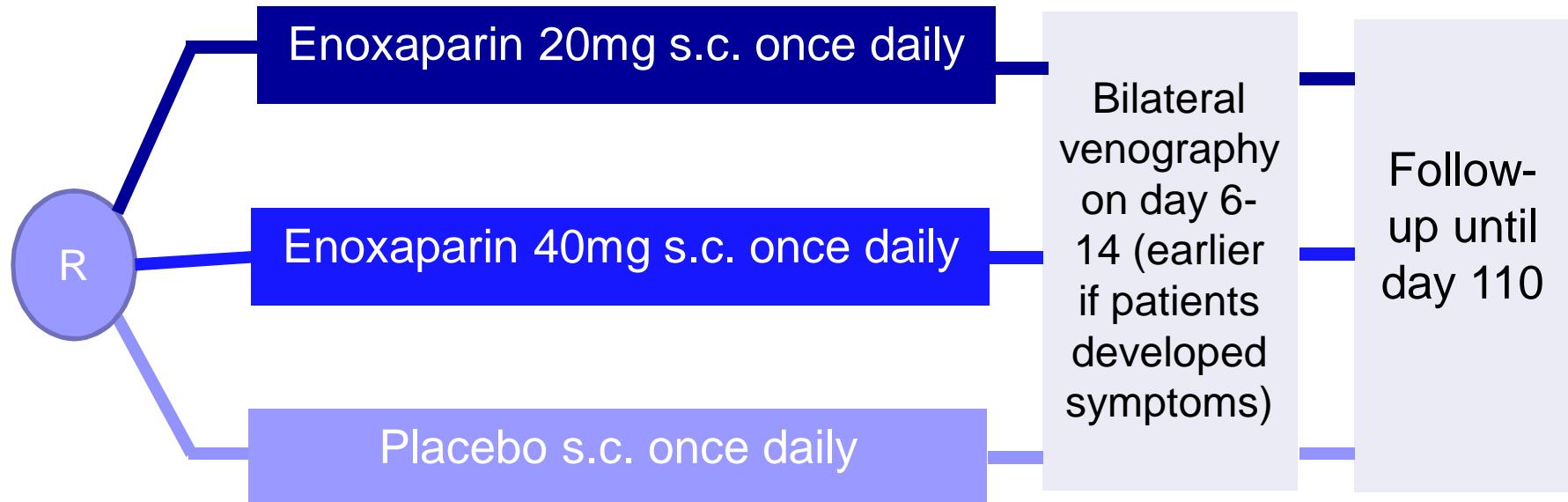


MEDENOX: étude portant sur la prophylaxie en milieu médical

- Randomisée double aveugle, n = 1102
- **ENOXAPARINE** 40mg ou 20mg vs placebo, traités pendant 1 à 14 jours.
- Age > 40ans Hospitalisation \geq 6 jours
Immobilisation \leq 3 jours
- Facteur de risque de MVTE

MEDENOX (suite)

Double-blind treatment period



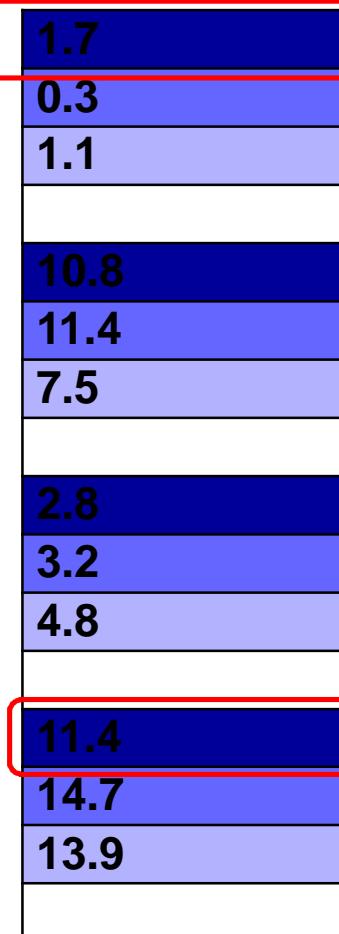
In all groups, the first dose was administered within 24 hours postoperatively. Treatment was continued for 6-14 days

MEDENOX (suite)

Efficacy outcome



Safety outcome



Incidence (%)

* p<0.001 vs placebo

** p=0.04 vs placebo

Incidence (%)

MEDENOX: caractéristique des patients

		Placebo			Enoxaparine (40 mg)				
	N	N	n	%	N	n	%	Risq. relatif (IC)	p
IC aiguë	290	96	14	14,6	99	4	4,0	0,29 (0,10-0,84)	0,02
Classe III	217	73	9	12,3	78	4	5,1	0,42 (0,13-1,29)	0,2
Classe IV	73	23	5	21,7	21	0	0		0,05*
Patho. resp. aiguë	457	153	20	13,1	153	5	3,3	0,25 (0,10-0,65)	0,003
Patho infectieuse	463	155	24	15,5	159	10	6,3	0,41 (0,20-0,82)	0,01
Patho infectieuse et resp.	239	79	13	16,5	88	4	4,6	0,28 (0,09-0,81)	0,02
Patho. rhumatismale	78	29	6	20,7	20	2	10,0	0,48 (0,11-2,16)	0,02
Mdie intestinale inflammatoire	5	1	0	0	3	0	0	-	-

MEDENOX caractéristiques des patients(suite)

		Placebo				Enoxaparine (40 mg)				
	N	N	n	%	N	n	%	Risq. relatif (IC)	p	
Sexe	430	143	17	11,0	140	6	4,3	0,36 (0,15-0,80)	0,03	
Age (75 ans)	448	157	29	18,5	147	6	4,1	0,22 (0,09-0,51)	0,0001	
Périmètre de marche (< 10 m)	358	128	26	20,3	111	10	9,0	0,44 (0,22-0,88)	0,02	
Cancer	118	41	8	19,5	31	3	9,7	0,50 (0,14-1,72)	0,4	
ATCD de MTEV	85	33	8	24,2	25	3	12,0	0,49 (0,15-1,68)	0,4	
Obésité	200	66	10	15,2	67	5	7,5	0,49 (0,18-1,36)	0,3	
Varices	228	80	17	21,3	79	4	5,1	0,24 (0,08-0,68)	0,05	
Hormonothérapie	17	8	1	12,5	4	0	0	-	-	
Insuf. respiratoire chronique	456	149	19	12,8	149	5	3,4	0,26 (0,10-0,68)	0,005	
IC chronique	269	91	11	12,1	94	3	2,2	0,26 (0,08-0,92)	0,04	

N Engl J Med 1999;341:793–800

Score Padoue actuel de risque MVTE

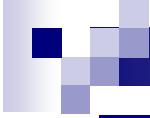
Facteur de risque	Points
Cancer actif	3
Antécédent de MVTE (thrombose superficielle exclue)	3
Mobilité réduite	3
Thrombophilie connue	3
Traumatisme/chirurgie récente (≤ 1 mois)	2
Age ≥ 70 ans	1
Insuffisance cardiaque/respiratoire	1
Infarctus du myocarde aigu ou AVC ischémique	1
Infection aigüe et/ou affection rhumatoïde	1
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²)	1
Traitemennt hormonal	1

Score d'évaluation actuel du risque MVTE (ACCP 2012)

- Depuis 2012, l'ACCP a dégradé le niveau de recommandation (IB) :

Thrombo-prophylaxie: score de Padoue $\geq 4/20$

- Score faible de Padoue; hémorragie et/ou risque hémorragique: **pas de thrombo-prophylaxie.**



CONCLUSION

- L'Héparinothérapie est la pierre angulaire de la prise en charge en cardiologie. Son implantation est corrélée à une réduction de la morbi-mortalité comme attestent de nombreuses études auxquelles nous nous sommes référés.
- Les HBPM sont d'utilisation pratique et simple dans nos conditions .

« The brain is my second favorite organ »
Woody Allen



Merci