

**Faculté de médecine**

**Département de Médecine**

**Module de pharmacologie spéciale**

**Dr. Guergouri F.Z**



# **MEDICAMENTS DES TROUBLES DU SANG**

visent tous à traiter ou prévenir la formation des phénomènes de **thrombose**, soit intra-artérielle soit intraveineuse.

La plupart représentent l'exemple même des médicaments à faible marge thérapeutique car ils exposent en permanence au risque de **complications hémorragiques**

**On peut distinguer :**

- **Les Anti-coagulants** : héparine, héparines de bas poids moléculaire (HBPM), anti-vitamine K, anti-thrombine (Hirudine)
- **Les Anti-agrégants plaquettaires** : aspirine, ticlopidine, clopidogrel, persantine, anti GPIIb IIIa, inhibiteurs de l'adhésion plaquettaire, anti-thromboxane A<sub>2</sub>, (antagonistes et inhibiteurs de synthèse)
- **Les Thrombolytiques** : streptokinase, urokinase, activateur du plasminogène (t-PA).

**Les Thrombolytiques lysent un caillot préexistant.**

**Les processus à l'origine de la formation d'une thrombose sont différents en fonction de la localisation artérielle ou veineuse. Les conséquences sont également très différentes**

**la thrombose veineuse** → **risque d'embolie pulmonaire**

**La thrombose artérielle** → **occlusion artérielle (IDM)**  
→ **accident ischémique cérébral**

# **I-Anti-coagulants :**

- 1- Inhibiteurs indirects de la thrombine**
- 2- AVK**
- 3- Inhibiteurs directs de la thrombine**
- 4- Fondaparinux (ARIXTRA\*)**

# **I-1- Inhibiteurs indirects de la thrombine:**

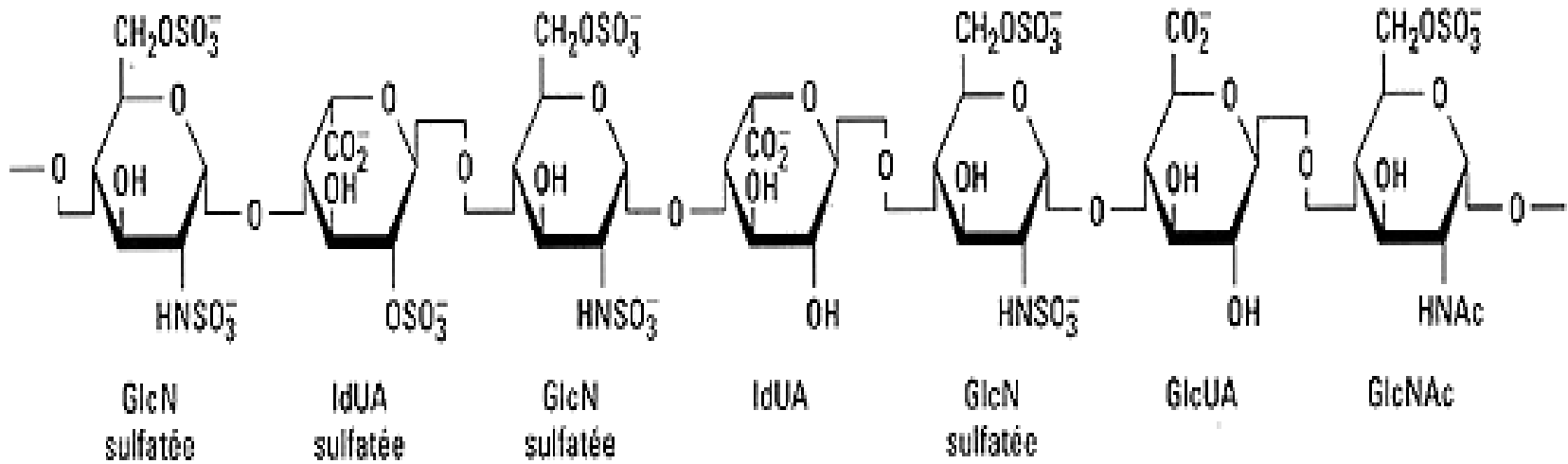
**On distingue:**

- **l'héparine standard (non fractionnée : héparine, calciparine)**
- **héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : enoxaparine (Lovenox\*), tinzaparine (Innohep\*), nadroparine (Fraxiparine\*, Fraxodi\*), daltéparine (Fragmine\*)**

**L'héparine** : substance naturelle de structure  
Glycosaminoglycan, c.à.d. composée de chaînes comportant  
des résidus alternés de D-Glucosamine et d'acide uronique.  
Extraite du poumon du bœuf ou de l'intestin de porc.

**Antagoniste de l'héparine: (protamine)**

- Polypeptide polycationique (charges +) comportant environ 67% d'arginine, neutralise plus efficacement les effets de l'héparine standard que ceux des HBPM.
- Existe sous forme de solution injectable, à administrer lentement par voie intraveineuse
- EI: Réactions allergiques.  
Hypotension transitoire avec bradycardie  
Hypertension pulmonaire



## HBPM:

- En dehors de leur poids moléculaire plus faible que celui de l'héparine standard, les HBPM ont une activité anti-Xa supérieure à celle de l'héparine et une activité anti-IIa plus faible.
- Les HBPM provoquent moins d'hémorragies et de thrombopénies graves que l'héparine standard



## **Propriétés pharmacocinétiques:**

- **L'héparine standard comme les HPBM de par leur structure ne sont pas résorbées par voie digestive. Elles sont administrées soit par voie veineuse (héparine) soit par voie sous cutanée (calciparine et HBPM).**
- **La demi-vie de l'héparine est très courte et augmente ainsi avec les fortes doses : elle passe de 30 min à 150 min avec les fortes doses.**  
**L'héparine est éliminée pour une grande part par fixation sur les protéines et les cellules endothéliales et macrophages et pour le reste par élimination rénale.**

## **Propriétés pharmacodynamiques:**

- **Elle se fixe avec une haute affinité sur l'anti-thrombine III (AT III) → changement conformationnel de l'AT III → accélère sa capacité d'inactivation de la thrombine (IIa), du facteur Xa, et d'autres facteurs de la coagulation (d'où l'effet anti-coagulant).**
- **L'héparine standard est hétérogène en taille moléculaire et en activité anti-coagulante (variabilité de 50 % de l'activité anti-coagulante / unité de poids). Elle est ainsi prescrite en unités anticoagulantes et non par poids. Son activité varie en fonction de la longueur de la chaîne : les chaînes < 18 saccharides ne peuvent fixer à la fois l'anti-thrombine et la thrombine et n'ont qu'une activité anti Xa. C'est la caractéristique des HBPM par rapport à l'héparine : elles n'ont qu'une activité anti X et peu d'activité anti thrombine, alors que l'héparine inhibe les deux.**

## Effets indésirables:

- **Hémorragiques**
- **Thrombopénie:** Les héparines peuvent induire une thrombopénie. Deux formes sont à distinguer. L'une banale par lyse plaquettaire, d'intensité modérée, fréquente, l'autre rare mais particulièrement grave, de mécanisme immuno-allergique. Elle survient dans environ 1 % des cas

## **Indications thérapeutiques:**

- **Prévention des thromboses veineuses et embolies pulmonaires**  
→ **prévention primaire et secondaire (HBPM ++)**
- **Pathologie coronarienne :**  
**angor instable, infarctus du myocarde, angioplastie et stents**
- **Circulation extra-corporelle**
- **Chirurgie vasculaire**
- **Coagulation intra-vasculaire**

## **I-2- anti-vitamines K:**

**Les seuls anticoagulants administrables par voie orale et utilisables en traitement de longue durée. On distingue deux groupes en fonction de leur structure chimique :**

- **les dérivés coumariniques: coumadine (Warfarine dans les pays anglo-saxons), l'acenocoumarol (Sintrom\*)**
- **les dérivés de l'indane – dione: la fluindione (Préviscan\*).**

## Demi-vie courte

DCI	Nom commercial	T ½ plasmatique (h)	Durée d'action (h)
ACENOCOUMAROL	Sintrom	8-9	48-96
PHENINDIONE	Pindione	5-10	24-48

## Demi-vie longue

DCI	Nom commercial	T ½ plasmatique (h)	Durée d'action (h)
TIOCLOMAROL	Apegmone	24	48-72
FLUINDIONE	Previscan	31	48
WARFARINE	Coumadine	34-45	96-120

## **Propriétés pharmacocinétiques:**

- **Bien résorbés par voie digestive permettant l'administration orale.**
- **La fixation aux protéines plasmatiques est importante (> 95 %) et l'élimination principalement par métabolisme hépatique (nombreuses interactions médicamenteuses).**
- **La demi-vie d'élimination est variable : courte avec l'acenocoumarol (8-10h), longue avec la coumadine (35h) et la fluindione (30h).**

## **Propriétés pharmacodynamiques:**

### **Mécanisme d'action:**

**Les AVK bloquent le cycle d'oxydation réduction de la vitamine K. Ils inhibent de manière compétitive les vitamines K réductases qui réduisent la vitamine K après son oxydation lors de la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de coagulation II, VII, IX et X (carboxylation indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs actifs de la coagulation). Synthèse de précurseurs inactifs.**

**Les AVK ont ainsi un délai d'action, délai nécessaire à la décroissance des facteurs actifs de coagulation dont la synthèse dépend de la vitamine K : facteurs II, VII, IX et X. Ce délai est en compris entre 2 et 4 jours.**



## **Effets indésirables:**

### **Complications hémorragiques:**

**Elles représentent le principal risque du traitement anti-coagulant. Ce risque augmente avec l'intensité de l'anticoagulation, la durée du traitement.**

**Les hémorragies sont favorisées par la présence de lésions sous-jacentes susceptibles de saigner (cancers digestifs, ulcère gastro-duodéal) et les associations médicamenteuses avec les substances anti-agrégantes plaquettaires et avec les différentes substances qui peuvent augmenter l'effet des antivitamines K**

## **Interactions:**

**Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont multiples.**

**Certaines associations sont contre-indiquées formellement :**

- **miconazole**
- **salicylés à dose forte |  $\Rightarrow$  Potentialisation de l'AVK**
- **phénylbutazone**

## **Indications thérapeutiques:**

**Prévention des complications thrombotiques  
lorsqu'un risque thrombotique existe : patients  
en fibrillation auriculaire, patients porteurs de  
valves cardiaques artificielles, états  
thrombotiques des cancers**

## **Contre-indications:**

- **impossibilité de surveillance du traitement**
- **risque hémorragique trop élevé a priori**
- **grossesse (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre)**

**Les AVK exposent au risque de certaines malformations (donc contre-indication durant le premier trimestre) et aux complications hémorragiques fœtales (donc contre-indications pendant le dernier trimestre).**

## **I-3- Inhibiteurs directs de la thrombine:**

### **1- Hirudine et dérivés: Lépirudine, Désirudine, Bivalirudine**

**Développée en 2001, c'est un polypeptide de 65 AA (7KDa), synthétisé par génie génétique. Inhibe directement la thrombine sans intervention d'aucun autre facteur de coagulation.**

**Utilisation: IDM, accidents thromboemboliques**

### **2- Dabigatran (PRADAXA\*)**

**Inhibiteur direct de la thrombine. Anticoagulant oral**

**Destiné au traitement et à la prévention des troubles thromboemboliques**

## **I-4- Fondaparinux (ARIXTRA\*)**

**injectable, S.C : pentasaccharide de synthèse qui inhibe sélectivement le facteur Xa en activant l'antithrombine III.**

**Le Fondaparinux n'inactive pas la thrombine et n'a pas d'effet sur les plaquettes.**

**EI: risque hémorragique**

## **II- Anti-agrégants plaquettaires:**

- 1- Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire**
- 2- Inhibiteurs de la voie de l'ADP**
- 3- Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa du fibrinogène sur les plaquettes**
- 4- Antagonistes des récepteurs EP3**

## **II- 1- Inhibiteurs de la cyclo-oxygenase plaquettaire:**

- **L'aspirine induit une inhibition irréversible de la cyclooxygénase par acétylation.**
- **Cette action est à l'origine de l'ensemble des propriétés pharmacologiques de l'aspirine : propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques.**
- **Au niveau des plaquettes, cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire. Comme les plaquettes sont dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase, l'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 jours en moyenne**





## **Indications thérapeutiques:**

**Prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose : prévention secondaire après un infarctus du myocarde (prévention des récurrences d'infarctus), prévention des accidents ischémiques cérébraux en cas de lésions athérosclérotiques des vaisseaux cérébraux .**

**Les doses préconisées sont comprises entre 75 mg et 325 mg / J.**

## **Interaction et association:**

**Aux faibles doses utilisées pour l'effet antiagrégant, les seules interactions à considérer sont les suivantes :Augmentation du risque hémorragique en association avec les Héparines et les AVK.**

## II- 2- Inhibiteurs de la voie de l'ADP:

Dipyridamole (Persantine\*)

ticlopidine (ticlid\*)

clopidogrel (plavix\*)

**Le dipyridamole** inhibe la production d'ADP par les plaquettes, ce qui inhibe l'une des voies de l'agrégation plaquettaire.

Une association de dipyridamole 200 mg et d'aspirine 25 mg est indiquée dans la prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux.

## **Ticlopidine et clopidogrel**

- **Inhibent la fixation de l'ADP sur son récepteur plaquettaire. La ticlopidine, exposant au risque très grave mais rare d'agranulocytose est progressivement remplacée actuellement par le clopidogrel qui exposerait moins à un tel risque.**
- **Le clopidogrel s'est avéré d'efficacité légèrement supérieure à l'aspirine dans la prévention secondaire des complications de l'athérosclérose. La ticlopidine et le clopidogrel sont particulièrement utilisés au cours des interventions d'angioplastie coronaire avec mise en place des stents intracoronaires pour éviter les complications thrombotiques.**
- **Pro-drogues, nécessitant leur transformation en métabolites actifs par oxydation**

## **II- 3- Inhibiteurs des récepteurs GPIIbIIIa du fibrinogène sur les plaquettes:**

### **Abciximab (Reopro\*)**

- **anticorps monoclonal inhibant la fixation du fibrinogène sur les plaquettes, bloquant ainsi la dernière étape essentielle de l'agrégation plaquettaire.**
- **administré (en association à l'héparine et à l'aspirine) en bolus iv suivi d'une perfusion iv au cours des angioplasties coronaires à haut risque de complications thrombotiques en particulier lors d'implantation complémentaire de stent. indiqué au cours des syndromes d'angor instables chez lesquels une angioplastie coronaire est programmée, pour réduire la survenue d'IDM.**
- **Le principal risque rencontré avec son utilisation est le risque hémorragique.**

## **II- 4- Antagonistes des récepteurs EP3:**

**EP3, un récepteur à la prostaglandine E2, un métabolite de la COX.**

**Une nouvelle molécule appelée DG-041 a été récemment utilisée dans les études précliniques pour le traitement des maladies liées à l'athérombose des artères périphériques.**

**Il inhibe in-vitro l'agrégation des plaquettes humaine induite par la PGE2.**

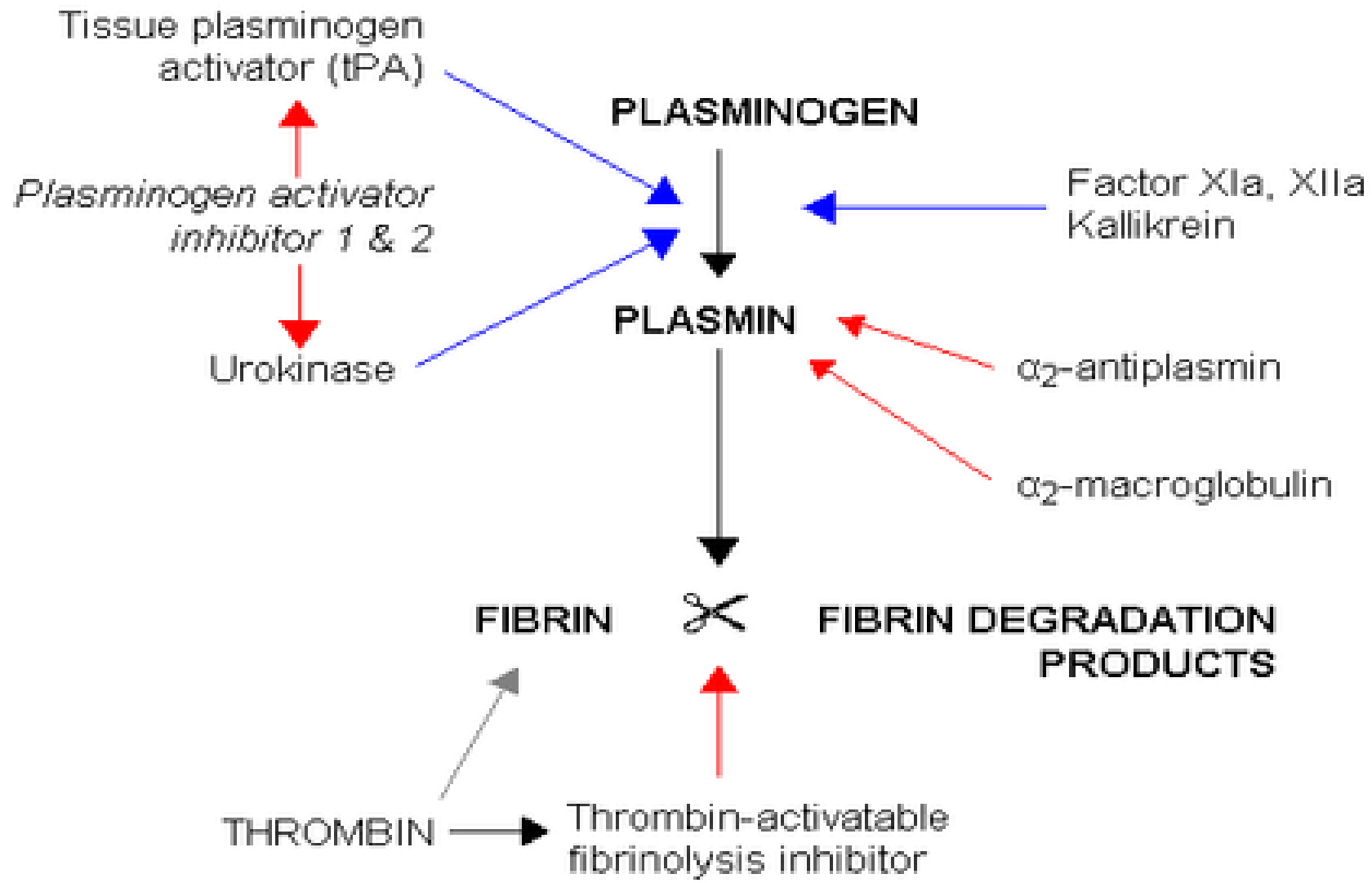
## **III- Thrombolytiques:**

**1- Streptokinase**

**2- Activateur du plasminogène tissulaire (t-PA)**

**3- Urokinase**





## **Propriétés pharmacocinétiques:**

**Ces substances ne sont administrées que par voie intraveineuse ou intra-artérielle par bolus suivi d'une perfusion continue de 24 à 72 heures selon les substances et les indications.**

## **Effets indésirables:**

- **Le risque hémorragique est le principal risque de leur utilisation, avec tout particulièrement un risque d'hémorragie intracérébrale (Utilisation d'Exacyl)**
- **Allergies**

## **Contre-indications:**

**Antécédent d'AVC ou de lésion sévère du SNC. Hémorragie en cours ou risque hémorragique, HTA sévère, traumatisme ou intervention chirurgicale récente.**

## **III- 1- Streptokinase:**

**Protéine produite par le streptocoque  $\beta$ -hémolytique (origine exogène, formation d'anticorps)**

**Mécanisme d'action: transforme le plasminogène en plasmine, principale enzyme fibrinolytique.**

### **Indications thérapeutiques:**

- **Embolie pulmonaire**
- **Thrombose veineuse**
- **Thrombose artérielle aiguë**
- **Thrombose des prothèses valvulaires**

## **III-2- Activateur du plasminogène tissulaire:**

**Altéplase (Actilyse)**

**Rétéplase (Rapilysin)**

**Mécanisme d'action:** catalysent du plasminogène en plasmine qui dégrade ensuite le fibrine.

**Fabriqué par génie génétique.**

**Indications thérapeutiques:**

- **Infarctus du myocarde**
- **Embolie pulmonaire massive**

## **III-3- Urokinase:**

- **Enzyme humaine synthétisée par le rein qui transforme directement le plasminogène en plasmine active.**
- **Utilisation limitée car pouvoir fibrinolytique élevé**
- **A l'avantage de ne pas être antigénique**

**Merci de votre attention**