

UNIVERSITE DE BATNA 2
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
MODULE DE PHARMACOLOGIE

Année universitaire : 2020-2021

MÉDICAMENTS DE L'HÉMOSTASE

Dr. ACHACHI.N

PLAN

Introduction

Physiologie de l'hémostase

- L'hémostase primaire
- La coagulation
- La fibrinolyse

Physiopathologie

- Syndromes hémorragiques
- Les thromboses

Les médicaments de l'hémostase

I. Les antithrombotiques

Les antiagrégants plaquettaires

Les anticoagulants

- Les héparines
- Les AVK
- Les nouveaux anticoagulants

Les fibrinolytiques

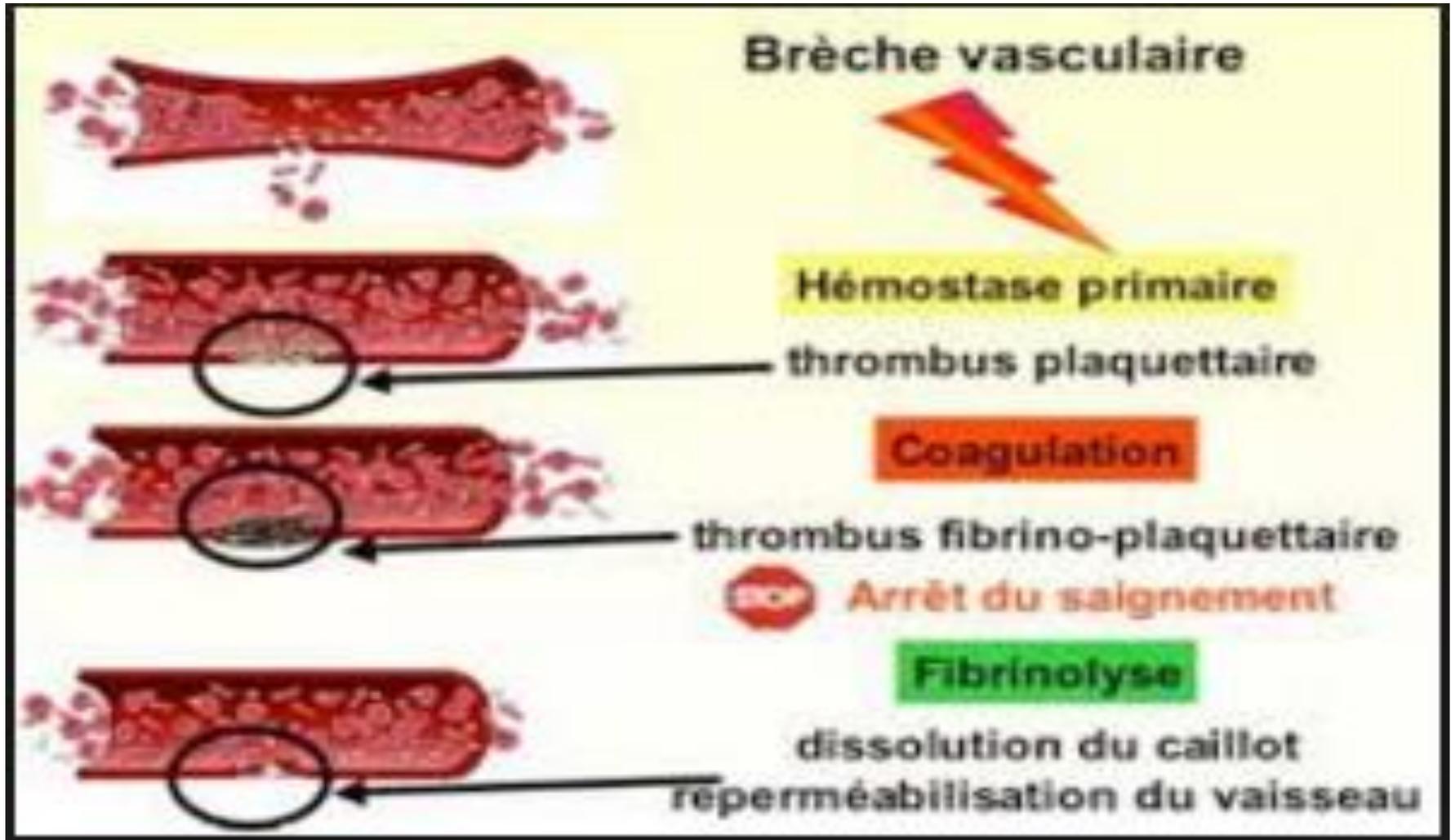
- Fibrinolytiques de 1^{ere} génération
- Fibrinolytiques de 2^{eme} génération
- Fibrinolytiques de 3^{eme} génération

II. Les antihémorragiques = hémostatiques

Introduction

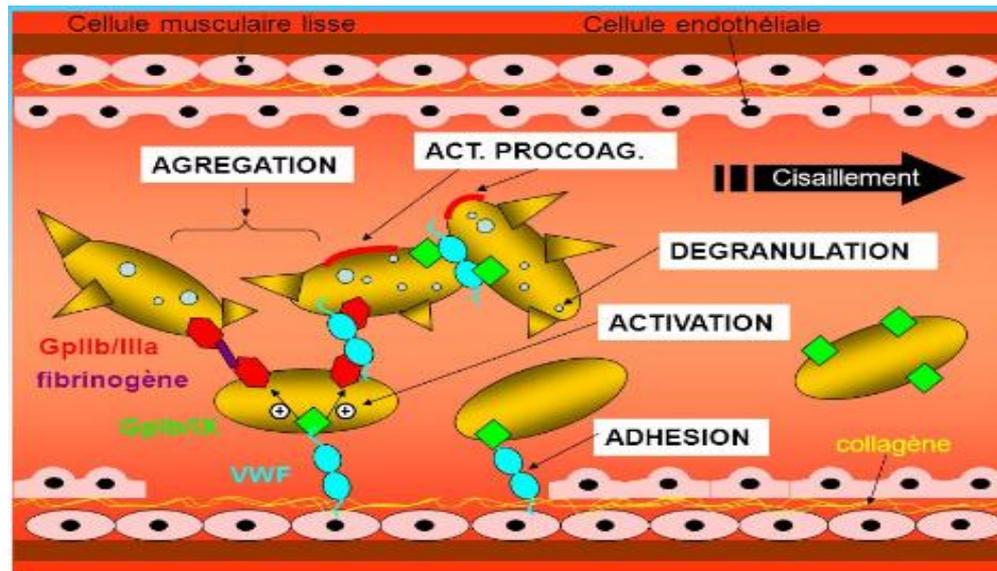
- L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux.
- Le processus d'hémostase, vise donc à arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses.

Physiologie de l'hémostase

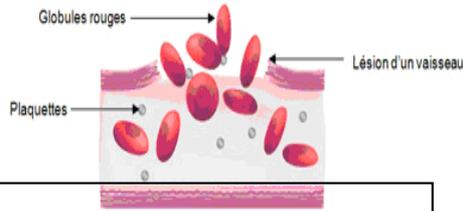


I. L'hémostase primaire

- C'est l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines plasmatiques, qui aboutissent à la formation d'un thrombus blanc = clou plaquettaire



Le mécanisme de l'hémostase primaire



Lésion vasculaire

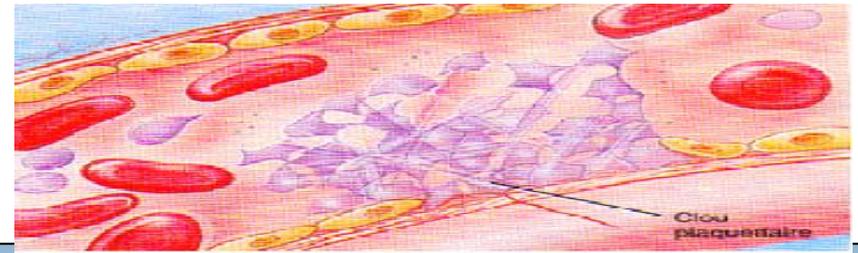
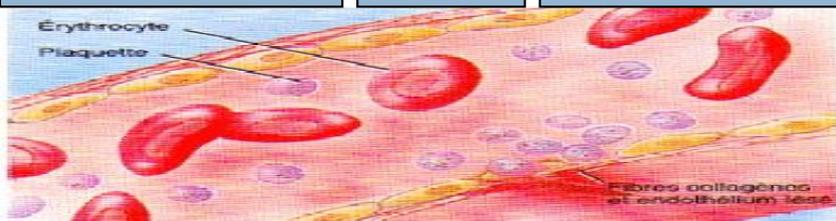
Vasoconstriction

Adhésion plaquettaire

GP **IbIX de la
plaquette**

FV W

**Sous
endothélium**



GP **Ib IIIa de la
plaquette**

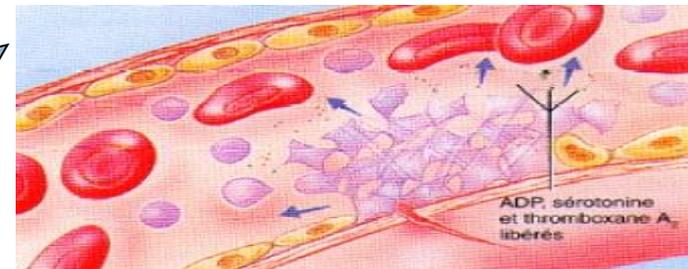
fibrinogène

GP **Ib IIIa d'autre
plaquette**

Agrégation plaquettaire

Activation plaquettaire

✓ **Sécrétion : ADP, Sérotonine,
TXA2**



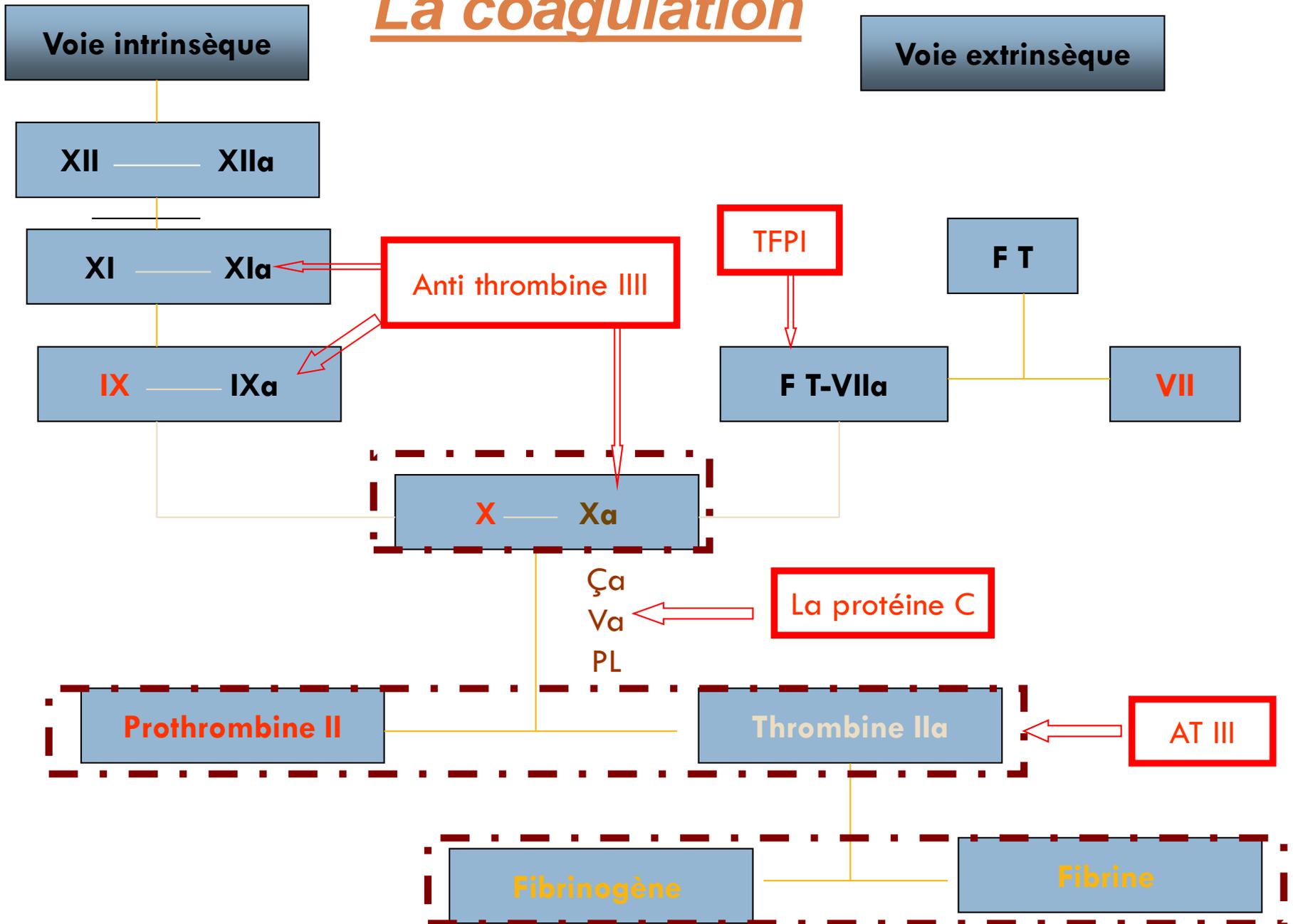
II. La coagulation

- C'est le phénomène par lequel le sang passe de l'état **liquide** à l'état de **gel**

fibrinogène (soluble) → **fibrine (insoluble)**

- Cette conversion est la conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation.

La coagulation



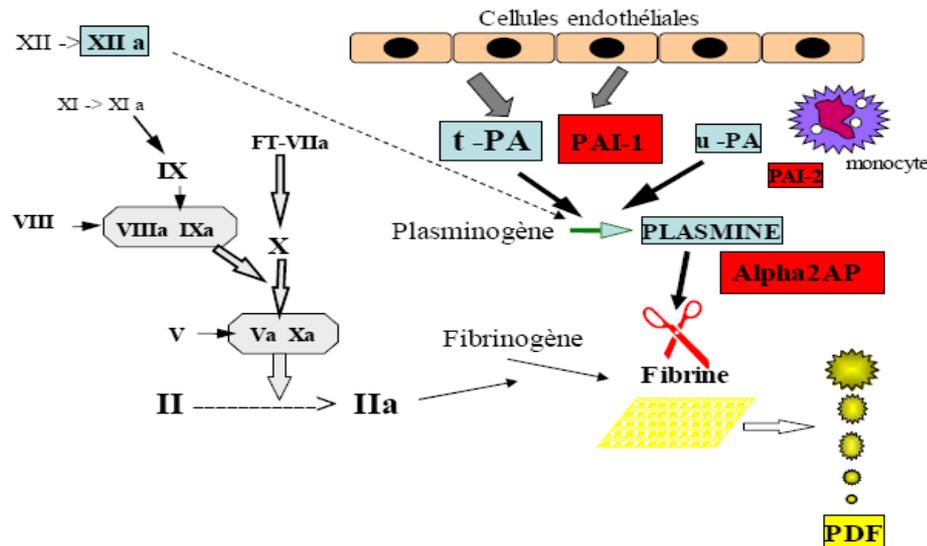
Régulation de la coagulation

- Systeme réticulo-endothélial et le foie
- L'anti-thrombine : inactive la thrombine, les facteurs Xa, IXa, XIa
- La protéine C : inhibe les facteurs VIIIa, Va.
- fibrinolyse

III. La fibrinolyse

Processus physiologique qui tend à empêcher l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine ce qui permet la reperméabilisation du vaisseau sanguin.

- Transformation du **plasminogène** en **plasmine** par des protéines appelées : activateurs du plasminogène.
- Dégradation de la fibrine par la plasmine.



Les troubles de l'hémostase

**Hypocoagulabilité sanguine
=
Syndrome hémorragique**



**Hypercoagulabilité sanguine
=
thrombose**



Hypocoagulabilité sanguine

Thrombocytopénie

- Envahissement de la moelle par des cellules anormales.
- Purpura thrombopénique auto-immun

Thrombocytopathie

- Déficit en complexe GPIIb/IIIa :
Thrombasthénie de Glanzmann

Déficit en facteurs de coagulation

- Congénital :
hémophilie
Maladie de von Willebrand
- Acquis :
Avitaminose,
CIVD

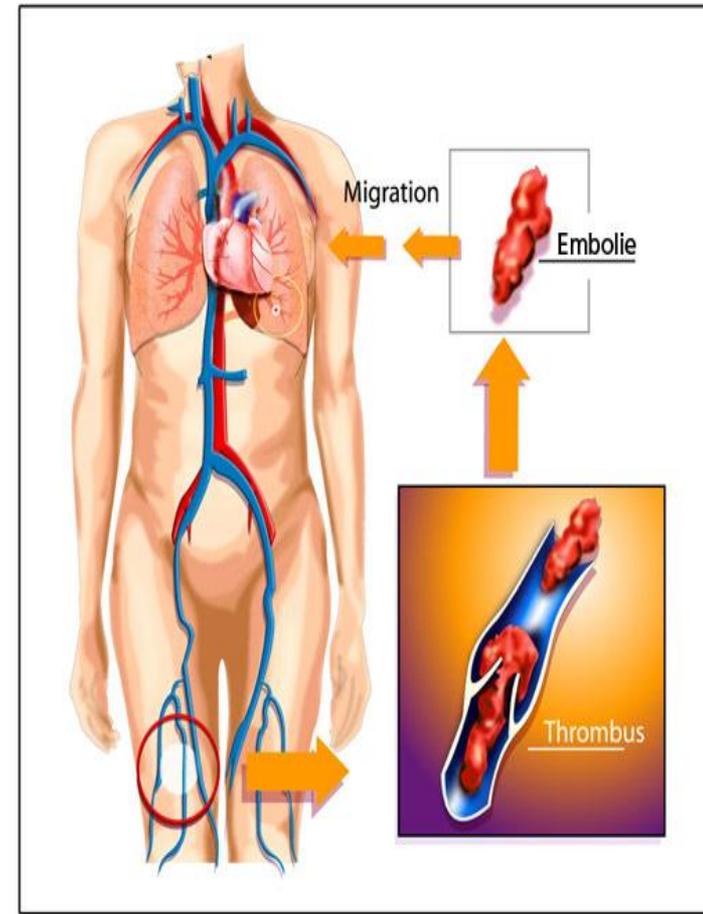
Hypercoagulabilité sanguine

- **Les thromboses veineuses TV** : Formation d'un **thrombus** dans une veine.

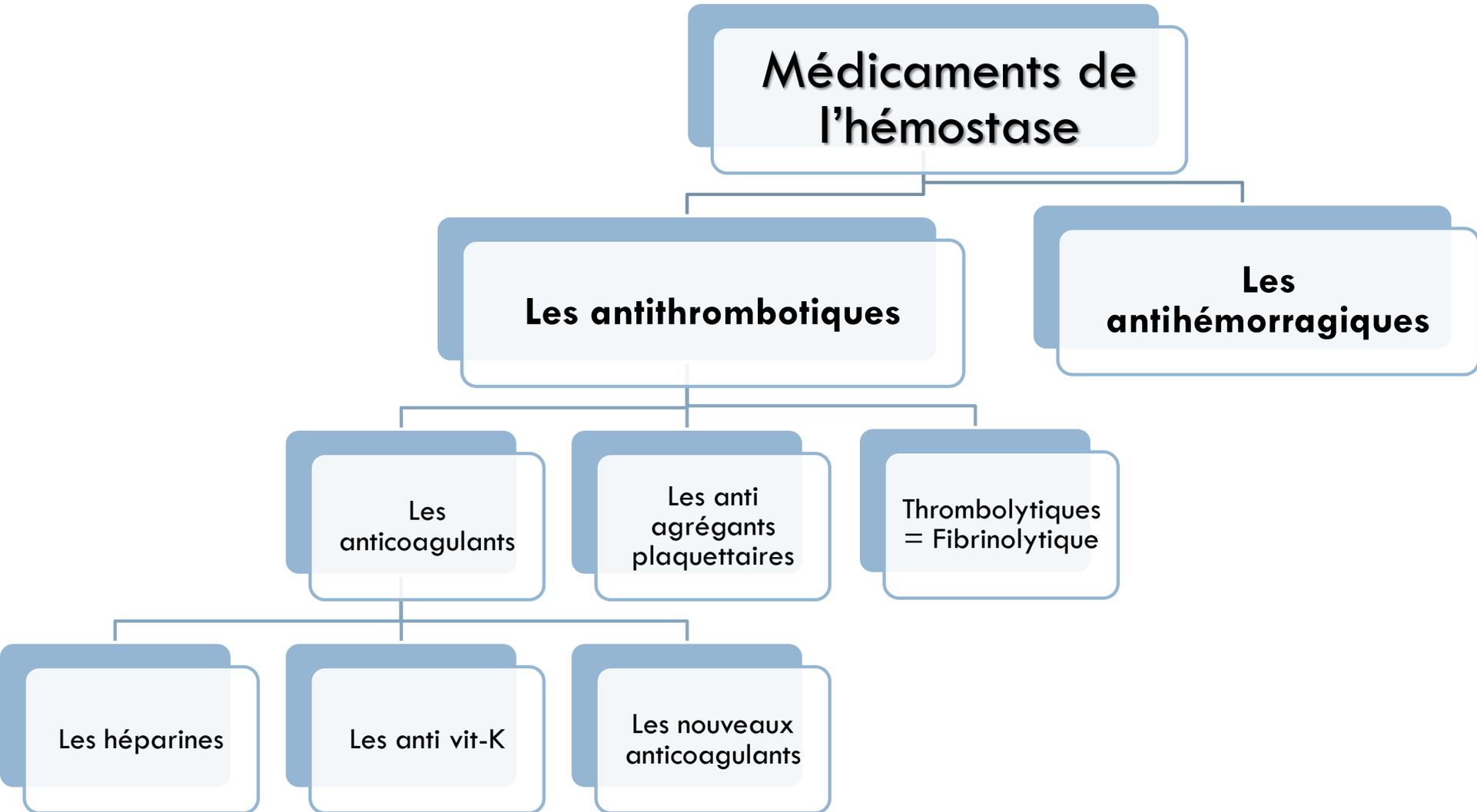
Facteurs de risque :

- Stase veineuse, immobilisation longue : plâtre ou long voyage...
- Lésions de la paroi veineuse.
- Insuffisance cardiaque, athérosclérose, l'obésité, l'âge avancé, le tabagisme , la grossesse et l'accouchement, cancer...
- Déficit congénital ou acquis en anti – thrombine III, et/ou protéine C.

Évolution : **Embolie pulmonaire**



Les médicaments de l'hémostase



Les antiagrégants plaquettaires

Les inhibiteurs de
la cox-1

Inhibiteurs des
récepteurs à l'ADP

Inhibiteurs de la
recapture de
l'adénosine et des
phosphodiésterase

Inhibiteurs des
interactions
fibrinogène-GP
IIb/IIIa

Analogues stables
de la
prostacyclines

Médicaments	Mécanisme d'action	Effets	Pharmacocinétique
Aspirine (faible doses) Flubiprofène	Inhibiteur irréversible de la cox1 : Inh la synthèse du Thromboxane A2 Inhibiteur compétitif réversible de la COX1 : Inh la synthèse du Thromboxane A2	Effet disparaît en 8 à 10 Effet disparaît en 24H	Voir cour AINS
Ticlopidine TICLID® Clopidogrel PLAVIX® (Meilleure tolérance)	Inhibiteurs du Rc à l'ADP	Annulation de l'effet agrégeant de l'ADP	Prodrogues Ticlopidine : Demi-vie: ≈ 30 h Clopidogrel : Demi-vie: ≈ 8 h Elim. Urine, selles
Dipyridamol PERSANTINE®	-Inh de la recapture de l'adénosine dans les plaquettes, et les cellules endothéliales = ↑ Adénosine : ↑ AMPc -Inh de la phosphodiesterase dans différents tissus -Stimulation de la biosynthèse et le relargage de prostacycline par l'endothélium	Effet antiagrégant + coronarodilatateur	T1/2 ≈ 12 h Élimination biliaire

Médicament	Mécanisme d'action	Effets	Pharmacocinétique
Abciximab Aptifibatide Tirofiban	Inhibition du Rc au Fg : la Gp IIb/IIIa	Inhibition de l'agrégation par action directe	$T_{1/2} = 10 \text{ min}$ $T_{1/2} = 2 \text{ h}$ $T_{1/2} = 2 \text{ h } 30 \text{ min}$
Iloprost	Analogue stable de la prostaglandine (prostacycline)	Antiagrégant + dilatation du lit vasculaire et pulmonaire	$T_{1/2} = 30 \text{ min}$ Elimi. Urinaire et hépatique

Indications thérapeutiques des antiagrégants plaquettaires

- **Prévention primaire d'accidents ischémiques** : Aspirine : réduit le risque d'IDM d'environ 45%.

Attention si HTA mal contrôlée : risque accru d'accidents vasculaires cérébraux de type hémorragique.

- **Traitement et prévention des rechutes d'accident ischémique.**
- **Pathologie ischémique myocardique** : Aspirine : antiagrégant de choix

Anti GpIIb/IIIa + aspirine + héparine (syndromes coronariens aigus)

Aspirine + clopidogrel : suite à un IDM

- **Pathologie ischémique cérébrale** :

Aspirine prévention de récurrences

Clopidogrel/Ticlopidine +++

Aspirine + Dipyridamol +++

- **Artériopathie chronique des membres inférieurs** : Clopidogrel, ticlopidine , Aspirine
- **Maladie veineuse thromboembolique** : utilisation des antiagrégants reste exceptionnelle (héparine+++)

Effets indésirables communs aux antiagrégants plaquetaires

Ticlopidine

- * Atteinte des lignées granuleuses et mégacaryocytaire
- * Troubles gastrointestinaux
- * Troubles hépatiques (BRB, ASAT, ALAT, PAL)
- * VLDL, HDL, LDL, TG après 1 - 4 mois de trt

Clopidogrel

- * Absence de trouble hématologique de la ticlopidine
- * Troubles gastrointestinaux
- Relativement moindre P/P à la ticlopidine

Dipyridamol

- * céphalées, étourdissements
- * Troubles GI très fréquents: douleurs épigastriques, dyspepsie
- * hypotension, bouffées de chaleur et tachycardie

Effets indésirables Abciximab , eptifibatide, tirofiban

Saignement dans les 36 premières heures

- Rétropéritonéaux, pulmonaires, digestifs

Thrombocytopénie

- Numération plaquettaire avant traitement, 2 - 4 h après le bolus, et 24 h après

Anticorps antichimériques 5-6%

- Réaction d'hypersensibilité du style anaphylaxie

Précautions d'emploi communes aux antiagrégants plaquettaires

Antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal,
d'hémorragies digestives

- Anémie ferriprive

Prévenir le patient des risques hémorragiques pouvant
survenir en cas de geste chirurgical même mineur

- Ex : extraction dentaire

Surveillance des patients

- TS (temps de saignement)
- NFS au début du trt et ttes les 2 semaines
- Tests de la fonction plaquettaire (ADP)

Interactions médicamenteuses avec les antiagrégants plaquettaires

Association aux antivitamines K, héparine, AINS

Ticlopidine

- Théophilline, aminophilline = aug. Théophillinémie dim. Clairance hépatique
- Phénytoïne
- Ciclosporine

Clopidogrel

- Pas d'interaction
- Augmentation du risque d'hémorragie avec l'aspirine chez les AVC

Dipyridamol

- Pas d'interactions

Tirofiban

- Furosémide

Les anticoagulants

Les héparines : HNF et HBPM

Les anciens anticoagulants oraux : AVK

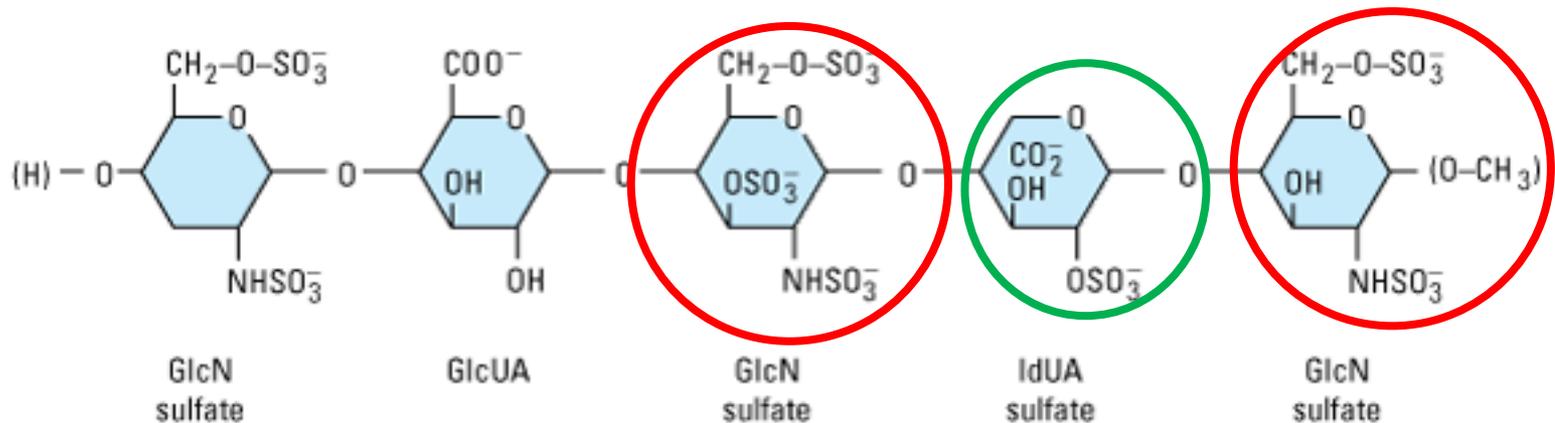
Fondaparinux : Inhibiteur indirect du fact Xa

Les nouveaux anticoagulants oraux : Inhibiteurs directs du fact IIa et Inhibiteurs directs du fact Xa

Les héparines

Origine et structure

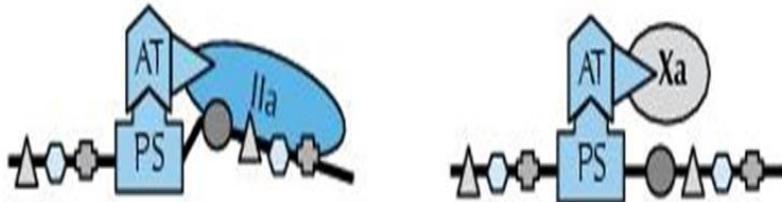
- Polysaccharide sulfaté : D glucosamine + acide uronique
- H.S (héparine standard)
 - PM= 15000 D (chaîne hétérogène)
 - Pentasaccharide (PS) => action
 - pH physiologique => forme anionique



Les héparines

	HS ou HNF	HBPM ou HF
Origine	Animale (extraite de la muqueuse intestinale de porc ou de poumon de bœuf) PM: 5-30 KD	Dépolymérisation, hydrolyse chimique ou enzymatique de l'HS PM: 2-10 KD
Mécanisme d'action	Potentialisation de l'action de l'ATIII et inactivation de plusieurs facteurs de la coagulation (Xa, IIa, IXa, XIa)	Moindre action sur l'ATIII et effet prépondérant sur le facteur Xa
Pharmacocinétique	IV, S/cut: BD = 30% 2-3 inj/j T_{1/2} = 2h Ne traverse pas la BP	S/cut: BD = 100% 1^e à 2 inj/j T_{1/2} = 4h Traverse la BP
Variabilité interindividuelle	Grande	Moindre

Les héparines

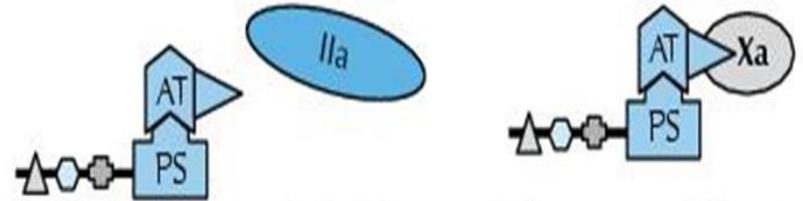


Chaînes longues > 5 400 Da : anti-Xa = anti-IIa

18 saccharides

**Changement de
Conformation**

Effet 1000 supérieur



Chaînes courtes < 5 400 Da : anti-Xa +++ ; anti-IIa = 0

**inf à 18
saccharides**

**Blocage des
Processus de la
coagulation**

Blocage de la génération
De la thrombine

Les spécialités pharmaceutiques

1) Les héparines standards :

- Sel de sodium : HEPARINE PANPHARMA ®, HEPARINE CHOAY ®, HEPARINE LEO ®, HEPARINE ROCHE ®
- Sel de calcium : HEPARINE CALCIQUE ®, CALCIPARINE ®

2) Les HBPM :

- Fraxiparine FRAXIPARINE ®
- Enoxaparine LOVENOX ®
- Dalteparine FRAGRINE ®
- Tinzaparine INNOHEP ®

Indications thérapeutiques des héparines

- 1) Traitement préventif des thromboses chez les malades médicochirurgicaux avec un ou plusieurs facteurs de risques thrombotiques : alitement prolongé, obésité, âge...
- 2) Traitement curatif des thromboses constituées : phlébites, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, oblitérations artérielles aiguës, infarctus myocarde en phase aiguë.
- 3) Autres : traitement initial de l'angor instable, ischémie des membres inférieurs, CIVD, AVC, effet anticoagulant extracorporelle

Traitement de référence chez la femme enceinte

Effets indésirables des héparines

1) Hémorragie

- a) modérée : hématome, hématurie, épistaxis : stop traitement pour une meilleure adaptation du traitement.
- b) grave : si hémorragie sévère administration de l'antidote : **SULFATE DE PROTAMINE** (1 mg neutralise 100 UI d'héparine = 0,1 ml).

2) Thrombopénie TH (baisse du taux de plaquette)

- a) **bénigne** : baisse modérée qui survient dès le début du traitement (aucune conséquence clinique).
- b) sévère : risque hémorragique et thrombotique élevé, sa survenue est retardée : après 10 jours de traitement, baisse importante, plus fréquente avec HS qu'avec HBPM, mécanisme immunoallergique, nécessite l'arrêt immédiat du traitement.

•Attention aux signes de surdosages :

- saignements importants lors du brossage dents, nez,
- hématomes fréquents
- risque d'apparition d'hématurie et mélena

•Attention aux association avec les AINS, l'aspirine, les corticoïdes, et les anticoagulants oraux : majoration du risque hémorragique

Les héparines

Contre indications

- Anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase (maladie hémorragique)
- AVC récent
- Ulcères gastroduodénaux évolutifs
- Période post opératoire (chirurgie cérébrale)
- Allergie

Précautions d'emplois

- Prescription prudente en cas d'HTA sévère
- Insuffisance hépatique ou rénale
- Antécédents d'ulcère digestif
- Grossesse

Surveillance biologique

- **TCA** : temps de céphaline + activateur : c'est un test global mesurant l'activité anticoagulante
- Héparinémie : reflet de l'héparine active circulante
- Numération plaquettaire

Les anciens anticoagulants oraux = anti vitamine K (AVK)

Historique

- 1920 : mort de troupeaux de bétails suite à l'ingestion du melilot (trèfle sucré)
- 1934 : Agent incriminé : hydroxycoumarine
- 1950 : Synthèse de la Warfarine

Dérivés de
Coumarine :
Warfarine
Acenocoumarol
dicoumarol

Dérivés de
l'Indanedione :
Phenindione
fluindione

Mécanisme d'action des AVK

**Facteurs Vit K dépendants : PPSB
(II, VII, X, IX)**

Pour être activés :
Fixation sur les PL Mbiaires + Ca⁺⁺

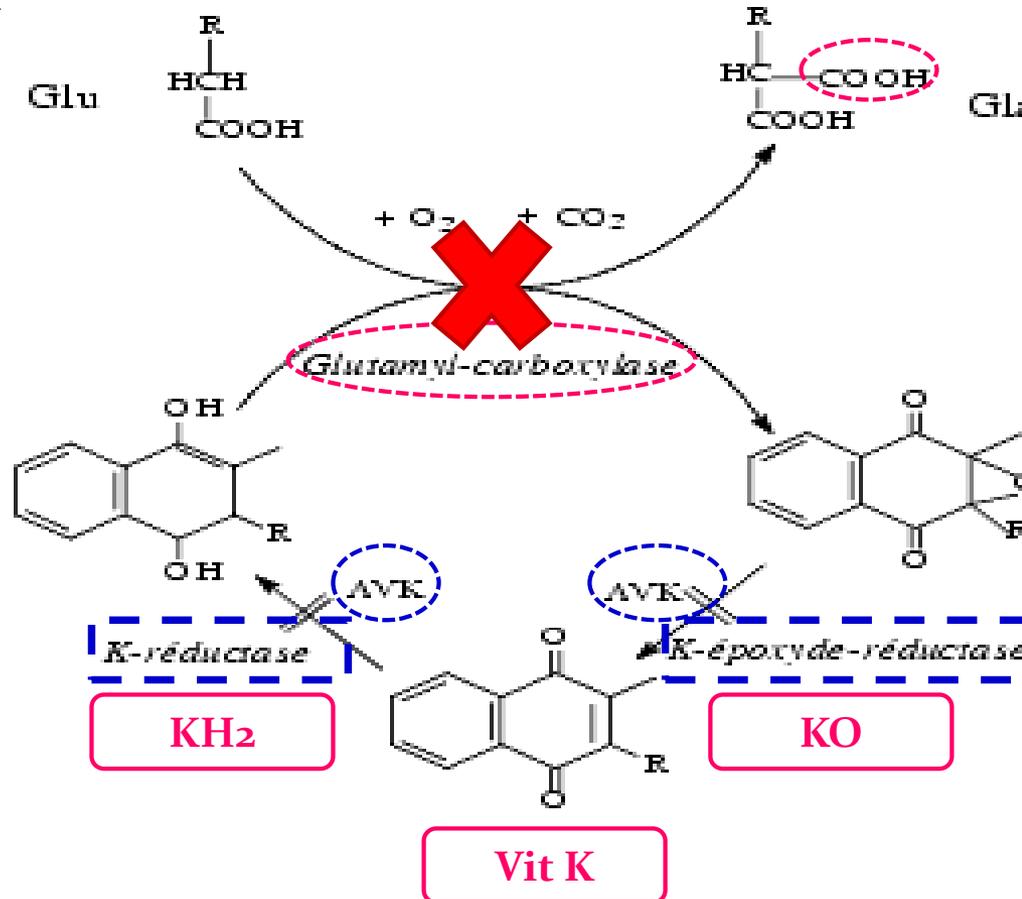
Cette activation nécessite :
**la présence d'1 gpt COOH sur 1 résidu
glutamique**

La vit K est le
cofacteur de la
réaction de
carboxylation

Mécanisme d'action des AVK

Résidu
glutamate

Résidu carboxy
glutamate



Indications des AVK

- Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaire en relais à l'héparinothérapie initiale.
- Prévention secondaire de la maladie thromboembolique récidivante.
- Prévention des embolies systémiques chez les patients atteints de valvulopathies ou porteurs de prothèse cardiaque ou présentant certains troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, IDM.

Pharmacocinétique des AVK

Absorption digestive
Rapide (90%)

Absorption

Cycle entero- hépatique
Polymorphisme génétique
(warfarine)

Métabolisme

Fixation importante
Aux protéines plasmatiques
Ex: warfarine :97%

Distribution

Urinaire

Elimination

Pharmacocinétique des AVK

- Délai d'action long (5 jours) : pas d'action sur les facteurs déjà circulés

$T_{1/2}$
court

- Acénocoumarol (SINTROM®) : 8,7H
- Phénindione (PINDIONE®) : 5-10H

$T_{1/2}$
intermédiaire

- Tiocloमारол (APEGMONE®) : 24H

$T_{1/2}$
long

- Warfarine (COUMADINE®) : 34-35H
- Fluindione (PREVISCAN®) : 31H

Choix entre les AVK:

$T_{1/2}$
court

• $T_{1/2}$:

Arrêt rapide du trt

$T_{1/2}$
long

- Taux plasmatique stable
- Commodité + confort

• Allergie

Latrogénie des AVK

□ Effets indésirables

- Complications hémorragiques.
- Coumarinique : troubles digestifs
- Dérivés Indanedione : réaction de type immunoallergique se traduisant par fièvre, éruption cutanée, prurit pouvant nécessiter l'arrêt immédiat du traitement.

□ Surdosage

- hémorragie grave : injection intraveineuse de vit K1 ou de PPSB (4 facteurs de coagulation)

□ Contre indications

- Syndrome hémorragiques
- Ulcère gastroduodéal évolutif
- HTA grave non contrôlée, AVC récent
- Intervention neurochirurgicale ou oculaire récente
- IH ou IR grave
- Grossesse (risque tératogène)
- Anévrysme

Interactions médicamenteuse avec les AVK

- Forte liaison aux PP
- Métabolisme / CYP 450
- Action compétitive avec la vit K

□ ↑ Effet AVK → ↑ Risque hémorragique

- Aspirine
- AINS
- Antifongiques azolés
- ATB large spectre

□ ↓ Effet AVK → ↑ Risque thrombotique

- Antiépileptiques
- Rifampicine
- Antiacides
- Millepertuis



Caractéristiques du trt /AVK

- **Action indirecte et non spécifique**
- **Iatrogène médicamenteuse**
- **Variabilité inter et intra-individuelle**
- **Marge thérapeutique étroite**
- **Forte LPP: risque hémorragique**
- **Suivi biologique régulier**

Surveillance d'un traitement avec les AVK

□ Taux de prothrombine ou temps de Quick

Temps de Quick
(TQ)

- Mesurer in vitro le Tps de formation du caillot

□ le résultat est exprimé en INR (international normalized ratio)

$$\text{INR} = (\text{TQ du malade} / \text{TQ du témoin})^{\text{ISI}}$$

ISI: index de calibration du réactif utilisé par rapport a un standard de référence

Surveillance et choix d'un traitement avec les AVK

Premiers contrôles : 2 à 3 j

Posologie adaptée selon l'INR

- Sujet non anti coagulé : 1,2
- **Entre 2 et 3** Traitement et Préventions secondaire des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, Trouble du rythme cardiaque, valvulopathie, IDM,
- **Entre 3 et 4.5** pour une personne ayant subi une intervention Prothèse valvulaire mécanique (haut risque) et Embolies systémiques récidivantes
- **au-delà de 5**, le risque hémorragique est important.

👉 **Règles de relais à une héparinothérapie :**

- AVK débuté dès le 3^e j après héparinothérapie
- Association AVK + Héparine \geq 4 j
- Contrôle biologique indispensable (TQ, TP, et INR) : tous les jours pdt le relais, puis tous les 2 jours jusqu'à l'équilibre
- Lorsque 2 INR à 24h d'[] \in IT : Héparine arrêtée

Fondaparinux (ARIXTRA®) :

(s/cut)

- Précurseur d'une nouvelle classe d'antithrombotiques : NACO
- Voie sous cutanée
- Liaison exclusive et réversible à l'AT III : effet anti Xa \times 300
- Inhibiteur Indirect du facteur Xa
- Prévention et TRT des thromboses veineuses
- Risque de TH moindre / héparine

Les nouveaux anticoagulants oraux

Dabigatran PRADAXA®

- Inhibiteur direct et sélectif de la **thrombine (IIa)**

Apixabran et Rivaroxaban

- Inhibiteurs directs et sélectifs du **facteur Xa**

- Actifs / VO : Meilleur rapport Bénéfice/risque
- Bonne BD : Meilleure IT
- Action directe : Spécifique
- Variabilité moindre
- Evitent le suivi biologique
- **Effets indésirables** : complications hémorragiques
- Pas d'antidote connu
- **Contre indications** : risque hémorragique, IH et IR sévère



Les fibrinolytiques

Les fibrinolytiques = thrombolytiques

Dissolution de caillot pré-existant

```
graph TD; A[Dissolution de caillot pré-existant] --> B[Molécules se fixant indifféremment sur le plasminogène libre circulant et/ou le plasminogène lié au caillot]; A --> C[Molécules se fixant sélectivement sur le plasminogène lié au caillot];
```

Molécules se fixant indifféremment sur le plasminogène libre circulant et/ou le plasminogène lié au caillot

Molécules se fixant sélectivement sur le plasminogène lié au caillot

Classification des thrombolytiques

- Thrombolytiques de première génération :
Streptokinase, Urokinase
- Thrombolytiques de deuxième génération :
Altéplase
- Thrombolytiques de troisième génération :
Rétéplase, Ténecteplase, Lanotéplase, Montéplase

Les fibrinolytiques (1^{ère} G)

Streptokinase

Produite par le streptocoque hémolytique du groupe C

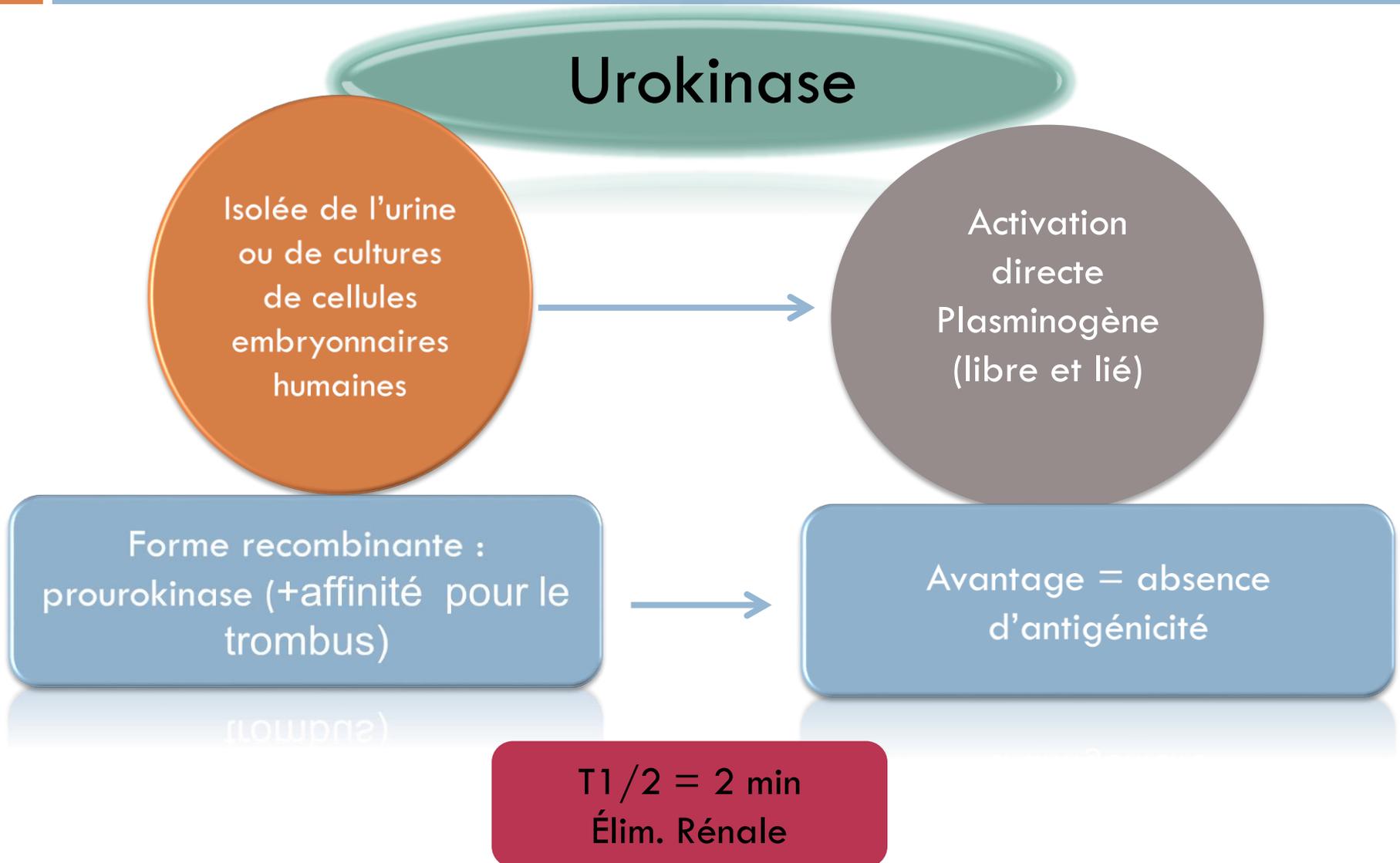
Activation du plasminogène en cascade

Apparition d'anticorps antistreptokinase

2 molécules de plasminogène

$T_{1/2} = 30\text{min}$

Les fibrinolytiques (1^{ère} G)



Les fibrinolytiques (1^{ère} G)

□ Streptokinase, Urokinase

Active aussi bien le plasminogène fixé au caillot de fibrine que le plasminogène circulant => fibrinogénolyse

Cependant, l'origine humaine du produit, son coût et l'arrivée des thrombolytiques de deuxième génération ont limité la diffusion de son utilisation dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

Les fibrinolytiques (2^{ème} G)

Altéplase ACTIVASE®

- Activateur rt-PA (t-PA recombinant)
- Active sur le plasminogène fixé à la fibrine et +/- circulant
- État de fibrinogénolyse, plus modeste
- Demi-vie courte de 5 minutes

Les fibrinolytiques (3^{ème} G)

Rétéplase (RETAVASE®)

- Dérivé du t-PA,
- T1/2 = 18 min, élimination rénale

Ténecteplase (METALYSE®)

- Dérivé t-PA recombinant = 6 AA
- Fibrinosélectif : 14 x+ t-PA, T1/2 = 20 min, résistance à l'inhibition
- Bolus intraveineux unique

(METALYSE®)

- Bolus intraveineux unique

Indications des fibrinolytiques

- IDM très récent (< 6 heures)
- Embolie pulmonaire.
- Thrombose veineuse.
- Certaines AVC ischémiques aigues (< 3 heures).
- Généralement associés à l'aspirine et l'héparine.

Effets indésirables des fibrinolytiques

- hémorragie (en particulier cérébrale) qui peut provenir :

De la lyse du caillot hémostatique.

D'un état de fibrinogénolyse par destruction des facteurs de la coagulation.

De l'effet de l'héparine (si elle est associée).

Les antihémorragiques

Hémostatiques généraux

Hémostatiques locaux

Les hémostatiques généraux

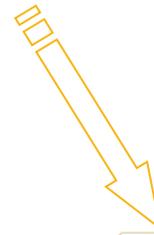
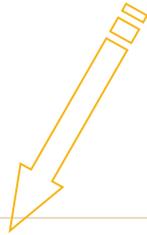
Les facteurs de la coagulation (les produits sanguins)

Les anti fibrinolytique

La vitamine K

Les hémostatiques non spécifiques

**Les produits
Sanguins**



**Les produits
Sanguins **labiles****

**Les produits
Sanguins **stables****

Concentré plaquettaire
PFC

Concentré en F VIII, F IV, FIX.
Concentré en F VW.
Concentré en fibrinogène

Les anti-fibrinolytiques

□ **Acide tranexamique = EXACYL* Cp, Inj**

□ **Activateur du plasminogène**

Plasminogène

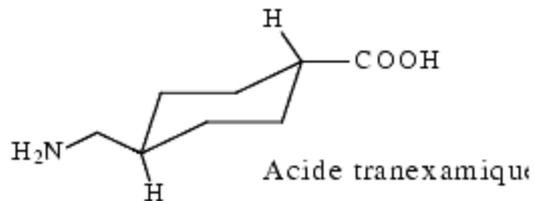
plasmine

fibrine

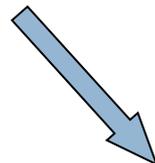
+

Acide tranexamique

produit de dégradation



Complexe inactif



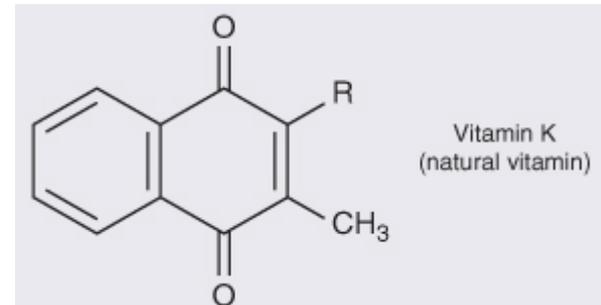
La vitamine K

Hypovitaminose K

- ❖ Perturbation de la flore intestinale.
- ❖ Perturbation de l'absorption
- ❖ Carence d'apport.

Indication

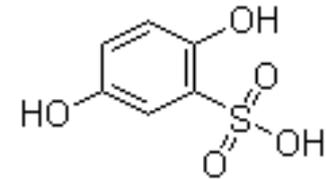
- ❖ Déficit en facteur vit K dépendant.
- ❖ Surdosage aux AVK.



Les hémostatiques non spécifiques

▣ Etamsylate = Dicynone

- ❖ La perméabilité capillaire
- ❖ les résistances vasculaire
- ❖ L'adhésivité des plaquettes



Indications

- ▣ Saignements par fragilité capillaire,
- ▣ Ménorragies
- ▣ Prévenir les hémorragies

Effets indésirables

Fièvre, céphalées, éruptions cutanées, troubles digestifs

Hémostatiques locaux

□ Les agents vasoconstricteurs

- ❖ Adrénaline et Noradrénaline
- ❖ Sérotonine + ergométrine

D'autres

- ❖ **Compresse imprégnées de collagène hémostatique (Pangen*),**
- ❖ **Alginate de calcium (Algostéril*)**
- ❖ **Gazes hémostatiques résorbables (Surgicel*),**