

## ANTICOAGULANTS ET HEMOSTATIQUES

### Généralités :

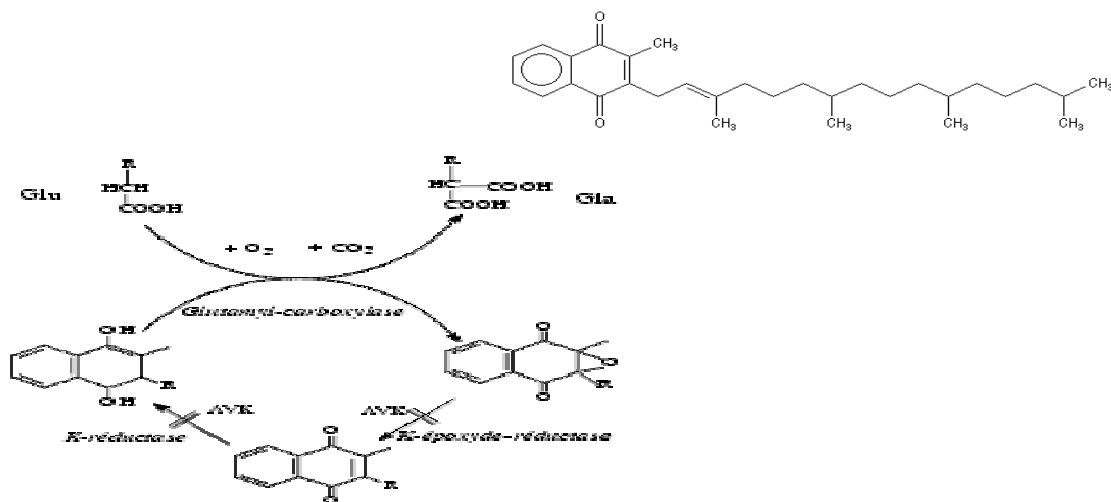
**Hémostase primaire :** lors d'une brèche vasculaire, il y'a vasoconstriction reflexe suivit d'une adhésion plaquettaire à l'endothélium vasculaire et une d'agrégation plaquettaire en présence de l'**ADP** et la glycoprotéine **Iib/IIa** **aboutissant** à la formation du clou plaquettaire

**Coagulation :** vient renforcer l'hémostase, par ses deux voies, endogène et exogène, elle fait intervenir une douzaine de facteurs (facteurs de coagulation) s'activant en cascade pour aboutir à la formation de **thrombine** (à partir de la prothrombine) puis de **fibrine** insoluble (à partir du fibrinogène), obstruant la brèche vasculaire par un caillot sanguin

**Fibrinolyse :** système mis en jeu après réparation de l'endothélium pour hydrolyser le caillot de fibrine formé lors de la coagulation, l'aboutissement final est la transformation du plasminogène en plasmine qui hydrolyse la fibrine

**Vitamine K :** K1 : phytoménadione K2 : ménaquinone K. : ménadione

Jouant un rôle déterminant dans l'activation de certains facteurs de la coagulation dits facteurs vitamine K dépendant (au nombre de 4 : facteurs : II, VII, IX, X). En effet, la forme réduite de la vit K permet de carboxyler les résidus glutamate de ces facteurs les rendant capable de fixer le Ca et de devenir actifs



Les pathologies peuvent être soit thromboemboliques : CIVD, infarctus, dues à une hypercoagulabilité. Soit hémorragiques dues à des déficits en facteurs pro coagulants.

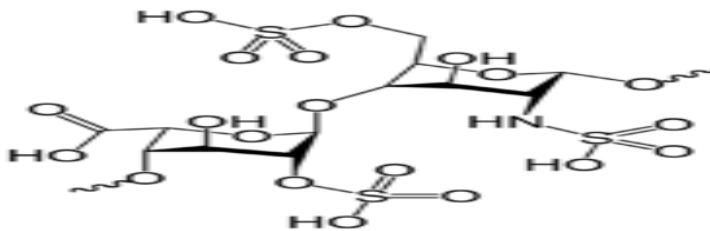
Le traitement des manifestations thrombotiques est conduit par :

- ◆ Les anticoagulants (lit veineux) et les anti agrégants (lit artériel) à titre préventif pour limiter l'extension des thromboses
- ◆ Les fibrinolytiques à titre curatif

Les maladies hémorragiques sont traitées par les hémostatiques ou antihémorragiques

## I- les anticoagulants :

### I-1-anticoagulants directs : Héparine



Mucopolysaccharide sulfaté extrait des poumons de bœuf ou de l'intestin de porc. L'unité fonctionnelle est un pentamère comprenant les groupements So<sub>3</sub> servant à l'encrage.

#### **a-Propriétés et mode d'action :**

Il existe des héparines standard de haut poids moléculaire (HHPM) et des héparines fractionnées de bas poids moléculaire (HBPM), ces dernière sont plus avantageuses est plus utilisées.

L'héparine se lie instantanément à l'anti thrombine exalte son action induisant une inhibition de la thrombine et donc de la coagulation. Elle inhibe aussi les facteurs IX, X, XI, XII. La spécificité d'action sur la thrombine nécessite des héparines d'au moins 18 unités.

L'héparine est utilisée par voie injectable en prophylaxie de la formation des thromboses ou de leur extension dans les maladies cardiovasculaires. En perfusion continue dans les embolies pulmonaires

**b-effets indésirables** : Thrombopénie, allongement du temps de saignement, alopecie, ostéoporose et hypokaliémie (inhibition de la synthèse d'aldostérone)

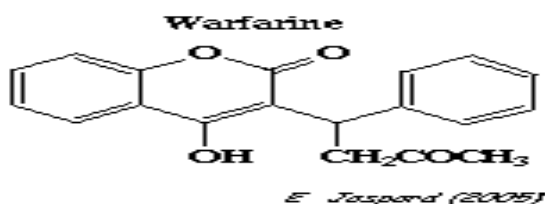
**c- interactions** : La protamine (adjuvant dans certaines préparations d'insuline) dissocie le complexe héparine-anti thrombine. Il existe une incompatibilité chimique avec les aminosides

#### **d-pharmacocinétique**

	HHPM	HBPM
PM	15 KD	6 KD
Quotient d'activité	1	4 Effet rapide
Biodisponibilité	20-30%	90%
Pic sérique	2-3 h	3-4 h
Demi-vie	60-90 mn	60 mn-3 h

**Remarque : danaproide et hirudine** : molécules apparentées à l'héparine inhibant spécifiquement la thrombine et n'induisant pas de thrombopénie. Très puissants produits utilisés en milieu hospitalier.

**I-2-anticoagulants indirects** : anti vitamine K (*Warfarine, acénocoumarol, dicoumarol*)



**a-Propriétés et mode d'action :**

Dérivés hydroxycoumarine qui bloquent le cycle de la vitamine K rendant non disponible la vit K réduite et donc s'opposant à l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX, X.

A fortes doses les anti vit K inhibent directement la carboxylation des facteurs sans interférer avec la vit K

**b-effets indésirables :**

Hémorragies doses dépendantes (faible index thérapeutique)

Chondroplasie fœtale par inhibition de l'ostéocalcine

Cytopénie et réactions cutanées (surtout avec le dicoumarol)

**c- interactions :** les anti vit déplacent la liaison protéique de nombreux mdcts

Contre indication	AINS (hémorragie), cholestyramine (cycle entero hépatique)
↓ effet des anti vit K	Laxatifs (↓résorption), antiépileptiques (induction), macrolides (↓vit K), multivitamines(↑vit K), contraceptifs oraux (↑synthèse de facteurs de coagulation)
↑ effet des anti vit K	Anti agrégants (potentialisation), allopurinol (inhibition enz), clofibrate (compétition pour les prt plasmatiques), thyroxine (↑métabolisme des facteurs coagulants)

**d- contre –indications :** Absence de surveillance, risque hémorragique, maladie rénale et hépatiques graves

**e-pharmacocinétique :**

- Bonne absorption sauf le dicoumarol
- Durée d'action longue (5jrs)

- Forte liaison plasmatique, métabolisme hépatique et rénal avec éventuel cycle entérohépatique

## II- Les anti agrégants plaquettaires :

### II-1- mécanismes d'action :

- 1- Inhibition de l'activation plaquettaire par  $\uparrow$ AMPc par :
  - ♣ Stimulation de l'adénylate cyclase : **prostacycline (iloprost)**
  - ♣ Inhibition des phosphodiesterase : **dipyridamole**
- 2- Interférence avec le métabolisme de l'acide arachidonique:
  - ♣ Inhibition de la COX : **AINS**
  - ♣ Inhibition de la thromboxane synthétase : **Dazoxiben**
  - ♣ Antagonisme des récepteurs du thromboxane A2 : **nidogrel**
- 3- Interférence avec les récepteurs plaquettaires:
  - ♣ Antagonistes de l'ADP : **clopidogrel** et **ticlopidine**
  - ♣ Anti GPIIb/IIIa : **abciximab** (anticorps monoclonaux)

### II-2- utilisation clinique :

Angor	Aspirine/ticlopidine
IDM	Aspirine/dipiridamol
Pontage aortique	Aspirine/dipiridamol
Angioplastie	Aspirine/ticlopidine/Abciximab
Maladies valvulaires	Anti coagulants+aspirine
AVC , prévention en cardiologie, maladies artérielles périphériques	Aspirine / ticlopidine iloprost

## III- Les fibrinolytiques :

**Streptokinase, urokinase, Eminase et Alteplase** : ayant toutes en commun l'activation du plasminogène pour favoriser sa transformation en plasmine et l'hydrolyse de la fibrine.

Molécules de cout élevé, parfois dangereuses réservées aux : thromboses profondes surtout cérébrales. Aux oblitérations artérielles complètes aux embolies pulmonaires et à l'IDM

#### **IV- Les anti hémorragiques :**

##### **IV- 1- Produits de substitution:**

- **Fraction anti hémophilique A**, riche en facteur VIII et en fibrinogène utilisée dans l'hémophilie A et la maladie de Willbrand
- **Super VIII** : concentré de facteur VIII indiqué dans l'hémophilie A
- **PPSB** : concentré en complexe prothrombique riche en facteurs : II, VII, IX, X utilisé dans l'hémophilie B, l'intoxication par les anti vit K et les maladies hémorragiques du nouveau né.

Le risque majeur avec tous ces produits est la transmission de maladies, et l'allergie.

##### **IV-2- Produits de néo synthèse:**

- **Desmopressine** : corrige l'hémophilie A, la maladie de Willbrand et le syndrome hémorragique de l'insuffisant rénal. Analogue de l'ADH il y a risque de rétention hydro sodée.
- **Danazole** : corrige l'hémophilie par inhibition la proteine C inhibitrice de la coagulation. Les effets secondaires sont de natures androgéniques

##### **IV-3- anti fibrinolytiques :**

**Aprotinine et acide tranexamique** : inhibiteurs de la plasmine, utilisés en chirurgie cardiaque et génitale de la femme.

##### **IV-4- antihémorragiques mineurs :**

**Etamsylate** : veinotonique, vasculo-protecteur utilisé dans le traitement d'appoint des hémorragies

Œstrogènes : prévention des ménorragies

