

Médicaments de la coagulation

Plan :

I-Hémostatiques et coagulants

1-Hémostatiques

- *Classe 1*
- *Classe 2*
- *Classe 3*

2-Coagulants

2-a- Coagulants symptomatiques

- *Thrombinomimétiques: (replisase*)*
- *Thromboplastine*

2-b- Coagulants étiologiques

2-c- Coagulants neutralisants

II-Antithrombotiques

1-Antiagrégants plaquettaires (AAP)

2-Fibrinolytiques

2-1- Médicaments utilisés

2-1- a- streptokinase (streptase*)

2-1- b-urokinase (actosolv*)

2-1- c- lyse plasminogène (substrène*)

2-2- Indications

3-Anticoagulants

3-1-Héparines

3-1- 1-Héparines standards

3-1-2- Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

3-1-2- a- Indications

3-1-2- b- Effets indésirables

3-1-2- c- Surveillance

3-1-2- e- Contre-indications

3-2-Antivitamines K (AVK)

3-2-a-Classification

3-2-b-Cinétique

3-2-c-Indications

3-2-d-Contre-indications

3-2-e-Interactions médicamenteuses

3-2-f-Accidents

L'hémostase correspond à l'ensemble des mécanismes assurant la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire. Un désordre de l'hémostase entraîne un risque de saignement spontané ou provoqué, ou, à l'inverse, de thrombose vasculaire.

I-Hémostatiques et coagulants:

1-Hémostatiques

- Ces médicaments sont capables de réduire le temps de saignement.
- Classification: 3 classes
 - Med agissant sur la lumière vasculaire
 - Med provoquant une vasoconstriction
 - Med qui agissent en augmentant la résistance vasculaire « hémostatiques vasoplaquettaires ».

Classe 1: Med agissant sur la lumière vasculaire

- Ce groupe n'intéresse pas le chirurgien dentiste
- utilisée dans les hémorragies de la délivrance et les hémorragies des varices œsophagiennes
- Exemple: Ocytocine (syntocinon*), méthylergométrine (methergin*)

Classe 2: hémostatiques vasoconstricteurs

- représentés par noradrénaline et adrénaline
- utilisation: dilution à 1/1000 ou 1/10000
- placer localement: mèche imbibées
- permettent de stopper les hémorragies
- Exemple: hémorragies postextractionnelles

Classe 3: hémostatiques vasculoplaquettaires

- substances capables d'augmenter la résistance capillaire de 30 à 40 %.
- résultat: diminution du temps de saignement (de 20 à 30%).
- utilisation:
 - ✓ syndrome hémorragique suite à une fragilité capillaire. Exemple: diabète, hypertension artérielle, fibrome utérin, gastrorragies
 - ✓ hémorragies en pré et post opératoire : Ce groupe est représenté par un seul produit (dicynone*).

2-Coagulants :

- Les coagulants sont des substances capable d'arrêter l'hémorragie en diminuant le temps de coagulation.
- Classification :
 - ✓ dépend de l'étiologie de l'hémorragie
 - ✓ 3 groupes:
 - symptomatiques: utilisés chez les sujets disposants de tous les facteurs de coagulation
 - étiologiques: utilisés en cas d'hémorragies liées à un déficit en un ou plusieurs facteurs de coagulation
 - Neutralisants

2-a- Coagulants symptomatiques :

- 2 groupes: thrombinomimétiques et thromboplastine
 - **Thrombinomimétiques: (replisase*)**
- venin de serpents
- Contient une enzyme thrombinomimétique
- cette enzyme agit comme la thrombine
- action: transformer le fibrinogène en fibrine
- Utilisation: traitement des hémorragies per et postopératoire (non liées à un déficit en facteur de coagulation)

- voie d'administrations : IV, IM et SC.
 - **Thromboplastine :**
- permet de réduire le temps de coagulation
- apporte le facteur III tissulaire
- **2-b- Coagulants étiologiques :**
- il s'agit de substances capables de combattre les hémorragies liées à un déficit en un ou plusieurs facteurs de coagulation
- but du traitement : apporter les facteurs manquants
- les facteurs de coagulation sont :
 - Facteur VIII (antihémophilique A) : utilisé dans les hémorragies chez les hémophiles A et la maladie de Willebrand.
 - facteur I (fibrinogène): utilisé dans les hémorragies par fibrinolyse.
 - Complexe PPSB : 4 facteurs de coagulation vitamine K dépendant (prothrombine (fII), proconvertine (f VII), facteurs de stuart (fX), globuline antihémophilique (fIX).
- Le complexe PPSB est utilisé dans:
 - ✓ états d'hypoprothrombinémie constatés au cours des insuffisances hépatiques graves, cirrhose avancée, cancer hépatique étendu.
 - ✓ **intoxication par les anti vitamines K**
 - ✓ Hémorragies chez les hémophiles.
 - Vitamine K:
 - ✓ Utilisé dans les hémorragies par hypoprothrombinémie relevant d'une carence en vitamine K.
- **2-c- Coagulants neutralisants:**
- substances capables de combattre les hémorragies liées à l'utilisation d'inhibiteurs de coagulation tels que:
 - ✓ anticoagulants hépariques
 - ✓ Fibrinolytiques

II-Antithrombotiques:

La thrombose désigne un caillot formé dans un vaisseau ou dans une cavité cardiaque. Les médicaments utilisés pour le traitement de la thrombose sont divisés en plusieurs classes. Ils ont en commun une action sur les différentes étapes de la physiologie de l'hémostase. On peut distinguer les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires et les fibrinolytiques. Certains sont plus actifs et exposent en cas d'erreur de prescription à des accidents hémorragiques qui peuvent être mortels.

1-Antiagrégants plaquettaires (AAP):

Les AAP sont utilisés dans la prévention des thromboses artérielles, coronaires et cérébrales ainsi que les thromboses dues aux corps étrangers, les microangiopathies diabétiques (altération des petits vaisseaux, artérioles et capillaires fréquentes chez les sujets diabétiques) et les phlébothromboses en association avec les anticoagulants.

- Plusieurs molécules :
 - ✓ acide acétylsalicylique (aspirine*, kardégic*).
 - ✓ Sulfinpyrazone.
 - ✓ Dipyridamole (persantine*).
 - ✓ Molsidomine (corvasal*).
 - ✓ Ticlopidine (ticlid*).
 - ✓ Clodogrel (plavix*)
 - ✓ Flubiprofène (cébutid*).

1-1-Indications :

Les AAP sont utilisés dans la prévention des thromboses artérielles, coronaires et cérébrales ainsi que les thromboses dues aux corps étrangers, les microangiopathies diabétiques (altération des petits vaisseaux, artérioles et capillaires fréquentes chez les sujets diabétiques) et les phlébothromboses en association avec les anticoagulants.

2-Fibrinolytiques :

La fibrinolyse est la disparition spontanée du caillot sanguin et sa lyse complète par une endopeptidase appelée plasmine. Cette enzyme est libérée après activation du plasminogène. Le plasminogène est un précurseur inactif de la plasmine qui devient actif grâce à une enzyme tissulaire : la plasmokinase. Le taux de plasminogène (sanguin) et la présence de l'antiplasmine (l'antiplasmine neutralise la plasmine libérée) régulent l'action de la plasmokinase.

2-1- Médicaments utilisés :

2-1- a- streptokinase: streptase*

- Extrait de streptocoque β hémolytique.
- Administration: IV.
- Perfusion principalement: demi-vie courte (qq minutes).
- Active sur caillot de formation récente (inférieure à 8 heures).

2-1- b-urokinase: actosolv*

- Coût trop élevé.
- Obtenue de l'urine de cellules embryonnaires rénales humaines.
- Présente plus d'avantages: dépourvue d'antigénicité, active directement le plasminogène, son action est dose dépendante.

2-1- c- lyse plasminogène: substrène*

- Utilisé en association aux thrombolytiques classiques dans les embolies pulmonaires graves.
- Pas d'accidents ou incidents.
- L'association de ce produit aux thrombolytiques nécessite les mêmes règles de surveillance.

2-2- Indications :

Le recours aux fibrinolytiques plutôt qu'aux anticoagulants se justifie dans les affections thromboemboliques d'une extrême gravité.

3-Anticoagulants :

Il s'agit des héparines et des antivitamines K.

3-1-Héparines :

3-1- 1-Héparines standards :

Les héparines sont de véritables anticoagulants qui empêchent la coagulation du sang en présence de tous les facteurs de coagulation. Ces molécules ont une action rapide mais brève et sont administrées uniquement par voie intraveineuse ou sous cutanée. Elles sont utilisées pour les affections thromboemboliques urgentes.

3-1- 1-a-Cinétique :

- Ne diffuse pas dans le milieu cellulaire ni à travers la barrière placentaire.
- Seul anticoagulant utilisé chez la femme enceinte.
- Dégradation : enzymatique par les héparinases d'origine hépatique et aussi les macrophages (désulfatation).
- Elimination: rénale.
- Demi-vie : 2 heures.

3-1-2- Héparines de bas poids moléculaire: HBPM :

Divers procédés ont permis de sélectionner à partir de l'héparine standard des héparines de faible poids moléculaire. Ces molécules possèdent, en plus de leurs actions anticoagulantes, une action antithrombotique (l'action antithrombotique est 4 fois plus importante que l'action anticoagulante).

3-1-2- a- Indications :

Les héparines sont utilisées pour le traitement préventif (voie SC) et curatif (voie IV) des thromboses. Elles sont aussi utilisées à faible dose dans le traitement des CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée) et à forte dose dans les circulations extracorporelles, les hémodialyses et la chirurgie cardiaque. Ces molécules ne nécessitent pas une surveillance biologique stricte.

3-1-2- b- Effets indésirables :

Les effets les plus redoutés sont les hémorragies et l'inefficacité. En cas de traitement inefficace le risque est l'extension du processus thrombotique. Par contre, lorsque la dose est trop élevée le risque est hémorragique. De plus, les héparines peuvent causer des allergies (le plus souvent cutanées), l'ostéoporose ou l'alopécie (traitements prolongés) et l'apparition d'une thrombopénie à l'héparine.

3-1-2- c- Surveillance :

Le risque permanent impose une surveillance régulière de l'état d'hypocoagulabilité.

3-1-2- e- Contre indications :

L'administration d'héparines est contre indiquée en cas de troubles préexistants d'hémostases ou de lésions hémorragiques (exp : ulcère digestif), d'hypertension artérielle (non contrôlée) ou d'âge avancé. Ces facteurs favorisent la survenue d'accidents hémorragiques. Certaines interactions médicamenteuses en particulier entre héparines et autres médicaments agissant sur l'hémostase peuvent aussi avoir des complications hémorragiques.

3-2-Antivitamines K (AVK) :

Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K, ils inhibent la dernière étape de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et empêchent la fixation et/ou la réduction de la vitamine K. Ces médicaments, administrés par voie orale, sont très utilisés et permettent un usage plus commode des antithrombotiques. Cependant, cette classe nécessite certaines précautions.

3-2-a-Classification :

Les AVK utilisés en thérapeutique appartiennent à 3 classes : **dérivés monocoumariniques** tels que warfarine sodique (coumadine*), acénocoumarol (sintrom*), tiocloमारol (apegmone*), des **dérivés dicoumariniques** tels que biscoumaracétate d'éthyle (tremoxane*) et des **dérivés indane-diones** tel que phénindione (pindione*) et fluindione (préviscan*).

3-2-b-Cinétique :

- Après administration per os, 50% du PA est résorbé.
- Résorption importante en 6H et presque complète en 12 ou 24 H.
- Liaison à 97% aux protéines plasmatiques (albumine).
- Traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait d'où leur contre-indication.
- Métabolisation: foie.
- Élimination: rénale.

3-2-c-Indications :

Les AVK sont souvent utilisés en relais de l'héparinothérapie au long cours lorsque la voie parentérale devient difficile à maintenir pour des raisons pratiques. Ils sont aussi utilisés en cas de pathologies cardiaques emboligènes (prothèse valvulaire) et chez les sujets déficients en antithrombine III chez lesquels l'héparine s'avère inefficace.

3-2-d-Contre-indications :

Les AVK sont contre indiqués en cas de grossesse, aplasie médullaire, toutes lésions susceptibles de saigner (tuberculose pulmonaire, ulcère, cancer digestif, fibrome utérin) et les affections hémorragiques.

3-2-e-Interactions médicamenteuses :

- *Interactions cinétiques :*

-Au niveau du tube digestif: les tétracyclines, chloramphénicol et néomycine détruisent la flore intestinale source de la vitamine K. Les pansements gastriques peuvent réduire la résorption des AVK.

-au niveau plasmatique: les salicylés (aspirine), pyrazolés (butazolidine), sulfamide (bactrim) augmentent de la fraction libre des AVK.

-au niveau hépatique: avec les macrolides à C14 (érythromycine...), les antifongiques et les antiparasitaires (inhibition de la dégradation hépatique des AVK).

- Entre barbituriques et AVK (inducteur).

- *Interactions dynamiques :*

Avec l'aspirine et les autres inhibiteurs de la coagulation.

3-2-f-Accidents : 2 types :

- Hémorragiques : gingivorragies, épistaxis, hématurie, ménométrorragies, hématémèse, melaena, plus rarement des hémorragies digestives.

Non hémorragiques : des réactions allergiques, alopecie transitoire, ostéoporose (traitement prolongé), thrombocytopenie pour les héparines, des troubles digestifs, hépatite, nécrose cutanée siégeant au niveau du sein pour les AVK.