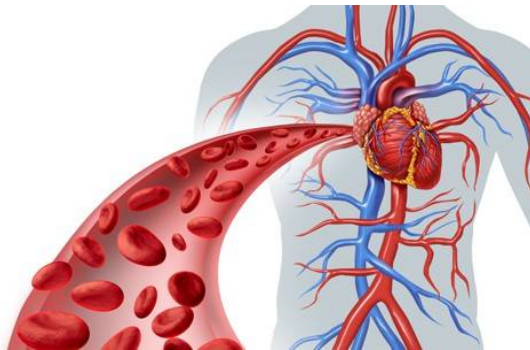


**GRECHUKHIN A.I.**  
**ГРЕЧУХИН А.И.**

**MÉDICAMENTS DU SYSTÈME  
CARDIOVASCULAIRE.  
LES DIURÉTIQUES. LES MÉDICAMENTS  
INFLUANT L'HÉMATOPOÏÈSE.  
LES MÉDICAMENTS AFFECTANT LA  
COAGULATION ET LA THROMBOGÈNESE**

**Лекарственные средства, влияющие на  
сердечно-сосудистую систему.  
Мочегонные средства. Средства, влияю-  
щие на свёртывание крови и тромбообра-  
зование**



**ASTRAKHAN – 2018**  
**Астрахань – 2018**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

MINISTÈRE DE LA SANTÉ DE LA FÉDÉRATION DE RUSSIE  
L'UNIVERSITÉ D'ÉTAT DE MÉDECINE D'ASTRAKHAN

ГРЕЧУХИН А.И.  
GRECHUKHIN A.I.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА СЕР-  
ДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ: МОЧЕГОННЫЕ СРЕД-  
СТВА. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ.  
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И  
ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ

MÉDICAMENTS DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE :  
LES DIURÉTIQUES. LES MÉDICAMENTS INFLUANT  
L'HÉMATOPOÏÈSE. LES MÉDICAMENTS AFFECTANT LA  
COAGULATION ET LA THROMBOGENÈSE

Учебное пособие для иностранных студентов

Manuel de formation en pharmacologie  
pour les étudiants étrangers

АСТРАХАНЬ – 2018  
ASTRAKHAN – 2018

УДК: 615.03(07)

ББК: 52.81

Г81

**Grechukhin A.I.** Médicaments du système cardiovasculaire. Les diurétiques. Les médicaments influant l'hématopoïèse. Les médicaments affectant la coagulation et la thrombogénèse. Manuel de formation en pharmacologie pour les étudiants étrangers. – Astrakhan : Université d'état de médecine d'Astrakhan, 2018. – 76 p.

Ce manuel est destiné aux étudiants de la faculté des étudiants étrangers en français. Il est établi en conformité avec les exigences éducatives de l'État.

Des considérations modernes concernant les bases de la pharmacothérapie des maladies du système cardiovasculaire sont discutées. Les mécanismes d'action des médicaments sont examinés selon les dernières réalisations de la pharmacologie fondamentaux.

Le manuel est destiné pour les étudiants de spécialités « Pharmacie », « Stomatologie », « Médecine générale ».

Данное пособие предназначено для студентов ФИС, обучающихся на французском языке. Оно составлено в соответствии с Федеральными государственными образовательными стандартами.

В нём обсуждаются современные тенденции, касающиеся основ фармако-терапии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Механизмы действия лекарств даются в соответствии с последними достижениями базовой фармакологии.

Пособие предназначено для студентов специальностей «Фармация», «Стоматология», «Лечебное дело».

*Réviseurs :*

Professeur agrégé de département de la pharmacologie clinique d'Université d'Etat de médecine d'Astrakhan, candidate des sciences médicales **Dorfman I.P.**

Chef du Département de chimie de faculté de pharmacie d'Université d'Etat de médecine d'Astrakhan, docteur en sciences biologiques, professeur agrégé **Mazhitova M.V.**

Professeur agrégé de département de la philologie romane de la Faculté des langues étrangères d'Université d'Etat d'Astrakhan, candidat en sciences philologiques, professeur agrégé **Chudinova Y.V.**

Publié par la décision du Comité de rédaction de la publication  
de l'Université d'état de médecine d'Astrakhan (protocole N 159 à 28.05.18)

ISBN 978-5-4424-0409-8

© Grechukhin A.I.

© l'Université d'état de médecine d'Astrakhan

## INTRODUCTION

Ce manuel est destiné aux étudiants étrangers des universités de médecines et de pharmacie. Il est établi en conformité avec les exigences éducatives de l'État.

Le manuel comprend un cours théorique en pharmacologie de système cardio-vasculaire : diurétiques, les médicaments influant l'hématopoïèse et les médicaments affectant la coagulation et la thrombogenèse. Chaque thème a un titre et un matériel théorique. Le manuel contient des schémas et des figures pour favoriser et faciliter l'apprentissage du matériel théorique.

L'exposé théorique du ce manuel est base sur un matériel scientifique de niveau haut.

Ce manuel de formation a été rédigé à l'aide des tutoriels et des ouvrages de la Russie et de la France ainsi de sites Internet.

Le manuel devrait aider les étudiants à préparer les travaux pratiques et à passer avec succès l'examen.

## DIURÉTIQUES

Les diurétiques sont des substances qui inhibent la réabsorption rénale du sodium et provoquent donc une élimination urinaire d'eau et de chlorure de sodium.

Un étudiant en médecine viennois de 3<sup>e</sup> année, Alfred Vogl observa le premier, en 1919, les effets diurétiques d'un dérivé mercuriel antisyphilitique ; ultérieurement, les diurétiques furent parmi les tout premiers médicaments synthétiques utilisés en médecine.

Actuellement, ce sont les médicaments les plus largement prescrits en pratique clinique.

Les diurétiques sont prescrits dans deux groupes principaux d'indications :

- l'HTA ;
- les œdèmes, d'origine cardiaque, hépatique ou rénale.

Il s'y ajoute d'autres indications, moins fréquentes et plus spécialisées comme le traitement du glaucome, la prévention de certaines insuffisances rénales aiguës post-anuriques, la réalisation d'explorations radiologiques rénales, l'élimination de l'acide urique ou de toxiques...

Les mécanismes d'action des diurétiques sont divers et portent sur différentes parties du néphron dont nous rappellerons les principales propriétés physiologiques.

Les principales *indications* des diurétiques sont :

Résorption des œdèmes : les œdèmes correspondent à un gonflement des tissus dû à une augmentation de leur contenu en liquide, essentiellement localisé dans l'espace extracellulaire (volume interstitiel). Après administration d'un diurétique, le volume du plasma décroît par suite de l'augmentation de l'élimination rénale d'eau et de sel, le sang est « condensé ». La conséquence est une augmentation de la concentration des protéines du sang et par là-même de la pression osmotique. La

présence dans le lit capillaire de cette force qui attire les liquides, augmente le passage du liquide des tissus dans la circulation. C'est ainsi que le fluide tissulaire décroît et que disparaît l'œdème. La diminution du volume plasmatique et du volume interstitiel conduit à une réduction du volume extracellulaire (VEC). Selon les symptômes de la maladie, on utilisera : les thiazidiques, les diurétiques de l'anse, les antagonistes de l'aldostérone, les osmodiurétiques.

Baisse de la tension artérielle : les diurétiques constituent les médicaments de choix pour diminuer une pression artérielle élevée. Déjà à doses faibles, ils diminuent les résistances périphériques (sans diminution notable de l'espace extracellulaire) et diminuent ainsi la pression sanguine.

Traitement d'une insuffisance cardiaque : la baisse des résistances périphériques provoquée par les diurétiques facilite l'éjection du sang par le cœur (diminution de la post-charge), le débit cardiaque et la capacité de travail de l'organisme augmentent. L'élimination accrue des liquides entraîne une réduction des volumes extracellulaires et par là-même une diminution de l'apport sanguin au cœur (réduction de la pré-charge). Les symptômes de la stase veineuse en amont du cœur, tel gonflement du foie et un œdème des chevilles disparaissent. On utilise principalement les thiazidiques (parfois en association avec des diurétiques épargnant le potassium) ou des diurétiques de l'anse

Prévention d'une insuffisance rénale : en cas de défaillance circulatoire (choc), par exemple à la suite d'un saignement massif, existe le danger d'une interruption de la production d'urine par les reins (anurie). À l'aide de diurétique, on cherchera à rétablir le flux urinaire. On utilisera dans ce cas les osmodiurétiques ou les diurétiques de l'anse.

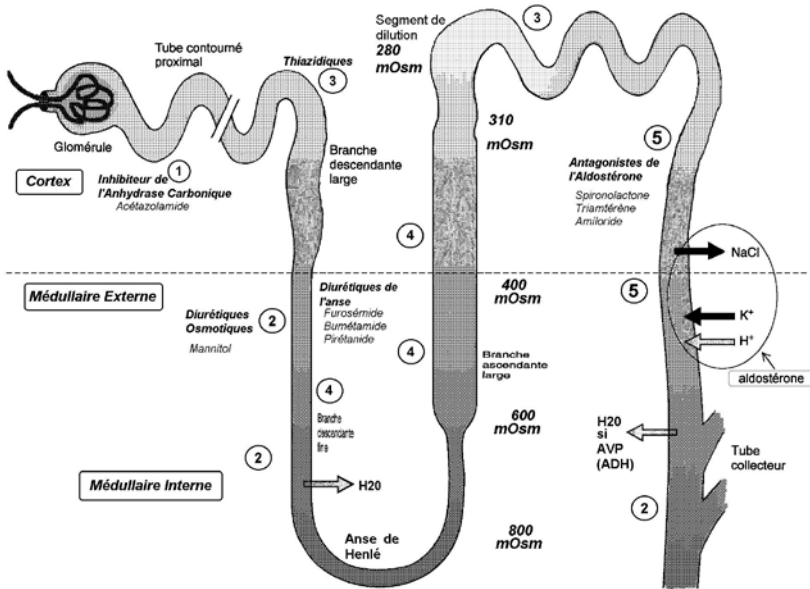
### Rappel physiologique

La plus petite unité fonctionnelle du rein est le néphron. Dans le réseau glomérulaire, le liquide plasmatique est filtré dans la capsule de Bowman d'un néphron pour donner naissance à l'urine primitive. Au niveau du tubule proximal, environ 70 % du volume filtré sont réabsorbés, avec une réabsorption simultanée d'eau et de NaCl. Dans la partie épaisse de la branche ascendante de l'anse de Henle, seul le NaCl est réabsorbé, l'eau ne peut pas suivre. Ce phénomène est la condition de l'existence d'une circulation à contre-courant qui permet l'accumulation d'une concentration importante de NaCl dans la médulla rénale. Dans le tubule distal, l'eau et le NaCl seront de nouveau réabsorbés de façon simultanée. A la fin du néphron, cette réabsorption s'effectue sous le contrôle de l'aldostérone, avec échange de  $\text{Na}^+$  contre  $\text{K}^+$  et  $\text{H}^+$ . Dans le tubule collecteur, la vasopressine augmente la perméabilité à l'eau de la paroi. L'eau, attirée par la concentration élevée de NaCl dans la médulla, diffuse dans cette direction et demeure donc dans l'organisme. C'est ainsi qu'une urine concentrée parvient finalement dans le bassinet.

Le transport de  $\text{Na}^+$  à travers les cellules du tubule s'effectue pratiquement de façon identique dans tous les segments du néphron. La concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$  est nettement plus faible que celle de l'urine primitive. Ce gradient de concentration est donc la force motrice pour l'entrée de  $\text{Na}^+$  dans le cytosol de la cellule tubulaire. Un système de transport inclus dans la membrane (porteur) assure l'entrée du  $\text{Na}^+$ . L'énergie libérée par cet influx peut être utilisée pour exporter en même temps une autre molécule contre son gradient. Le sodium sera expulsé dans l'espace extracellulaire sous l'action d'une Na-K ATPase consommant de l'énergie (hydrolyse de l'ATP). Les molécules d'enzymes sont situées uniquement sur la partie de la membrane dirigée vers l'interstitium

(basolatérale), et non sur la partie luminale, de telle sorte que le  $\text{Na}^+$  ne puisse plus s'échapper vers l'urine.

Les diurétiques inhibent toute la réabsorption de  $\text{Na}^+$ . Les principales possibilités d'action sont au niveau de l'influx et du transport de  $\text{Na}^+$  vers l'extérieur.



**Fig. 1. Principaux points d'impact des différents médicaments diurétiques**

(1) inhibition de l'anhydrase carbonique ; (2) diurétiques osmotiques ; (3) diurétiques thiazidiques et apparentés ; (4) diurétiques de l'anse ; (5) diurétiques épargneurs de  $\text{K}^+$ -antagonistes de l'aldostérone

### Classification des diurétiques

Il existe plusieurs classifications de diurétiques.

#### I. Diurétiques agissant au niveau des cellules épithéliales des tubes rénaux

- *thiazidiques et apparentés* : Hydrochlorothiazide, Indapamide, Chlorthalidone



- *diurétiques de l'anse* : Furosémide, Torasémide, Acide étacrynique
- II. Diurétiques antihypertenseurs (« épargneurs de potassium »)
  - *antialdostérones* : Spironolactone, Éplérénone
  - *pseudo-antialdostérones* : Triamtérène
- III. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : Acétazolamide
- IV. Diurétiques osmotiques : Mannitol
- V. Xanthines : Aminophylline

Les diurétiques peuvent également être divisés en groupes selon leur site d'action.

- *Les composés agissant dans le glomérule* : Xanthines
- *Les composés agissant dans la branche ascendante large de l'anse de Henle* : diurétiques de l'anse
- *Les composés agissant principalement dans la partie proximale de tubes contournés distales* : thiazidiques et apparentés
- *Les composés agissant dans la partie terminale des tubes contournés distales et dans les tubes collecteurs* : diurétiques épargneurs de potassium et de magnésium
- *Les composés affectant la plupart des segments de la tubules rénaux (tube contourné proximal, branche descendante de l'anse d'Henle, tubes collecteurs)* : diurétiques osmotiques

Selon l'efficacité de l'activité diurétique, tous les médicaments peuvent être classés dans les groupes suivants :

- *Diurétiques à haute efficacité* : Furosémide, Torasémide, Acide étacrynique, Mannitol
- *Diurétiques d'efficacité moyenne* : Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, Indapamide

- *Diurétiques à faible efficacité* : Acétazolamide, Spironolactone, Triamterene, Aminophylline, drogues d'origine végétale.

En fonction de la vitesse de développement d'effet, les diurétiques sont classés en :

- *Diurétiques avec la vitesse rapide du développement d'effet (dans les 30 à 40 minutes)* : Furosémide, Acide étacrynique, Mannitol, Bumétanide, Torasémide.
- *Diurétiques ayant une vitesse modérée du développement d'effet (l'apparition de l'action est de 1 à 4 heures après l'administration du médicament et la durée de l'action est de 9 à 24 heures)* : Hydrochlorothiazide, Acétazolamide, Aminophylline, Clopamide, Triamterène, Indapamide.
- *Diurétiques avec la vitesse lent du développement d'effet (l'apparition d'action se situe dans les 2 à 5 jours après la prise de médicaments et la durée de l'action est de 5 à 7 jours)* : Spironolactone.

## **I. Diurétiques agissant au niveau des cellules épithéliales des tubes rénaux**

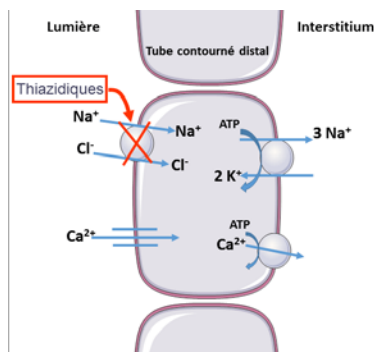
Le mécanisme d'action de ce groupe de composés inhibe la fonction des protéines de transport spécifiques de l'épithélium des tubes rénaux. Elle se manifeste principalement par une diminution de la réabsorption d'ions de sodium et d'ions de chlore ainsi que d'une quantité proportionnelle de l'eau.

### **Thiazidiques et apparentés**

Le site d'action des thiazides se situe principalement au niveau du segment initial du tubule distal.

Mécanisme d'action. Ils inhibent la réabsorption de NaCl en se liant aux symports responsables du cotransport

électriquement neutre de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Cl}^-$ . L'excrétion de  $\text{Cl}^-$ , de  $\text{Na}^+$  et d'eau est augmentée. L'effet natriurétique est moins puissant que celui des diurétiques de l'anse de Henlé. Cette augmentation de la concentration de  $\text{Na}^+$  traversant le tube contourné distal et le tube collecteur va entraîner une production d'aldostérone responsable d'une hypokaliémie et une alcalose métabolique.



**Fig. 2.** Le mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques

L'**Hydrochlorothiazide** est un médicament à activité diurétique modérée. Elle est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal et est excrétée par les reins. Début de l'action de diurétique est de 30 à 60 minutes après l'ingestion du médicament. La durée d'action est de 8 à 12 heures.

Les indications thérapeutiques sont : une maladie hypertensive ; œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et néphrotique (par ex., dans l'insuffisance cardiaque chronique) ; le diabète insipide. Il faut considérer que le traitement prolongé par Hydrochlorothiazide retarde l'excrétion rénale d'ions calcium. Ce dernier risque d'avoir un effet favorable chez les patients présentant des calculs rénaux contenant du calcium (la néphrolithiase). L'Hydrochlorothiazide n'a pas seulement un diurétique, mais aussi un effet hypotenseur.

Elle est utilisée dans le traitement du glaucome et aussi dans le traitement du diabète insipide car il diminue le volume urinaire.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une faiblesse, une impotence et parfois un rash cutané. Les réactions allergiques graves (ex. thrombocytopenie) sont rarement

observées. Des effets métaboliques sont également fréquemment rencontrés :

- *hypokaliémie*. Une hypokaliémie peut provoquer une arythmie cardiaque. En cas de besoin, cet effet peut être prévenu par l'administration supplémentaire de potassium ou par une thérapie combinée (« Asparcam », « Panangin ») avec un diurétique d'épargne potassique
- *hyperuricémie*. Les thiazides sécrétés au niveau du tube proximal (via le système de sécrétion des acides organiques) entrent en compétition pour la sécrétion d'acide urique. Les taux sanguins d'acide urique sont ainsi souvent augmentés ce qui peut provoquer des crises de *goutte*
- *tolérance au glucose*. La tolérance au glucose pouvant être affectée, les thiazides sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'un diabète non insulino-dépendant
- *lipides*. Les thiazides augmentent les taux plasmatiques de cholestérol pendant au moins les 6 premiers mois de traitement mais les conséquences cliniques de ces effets ne sont pas clairement établies.

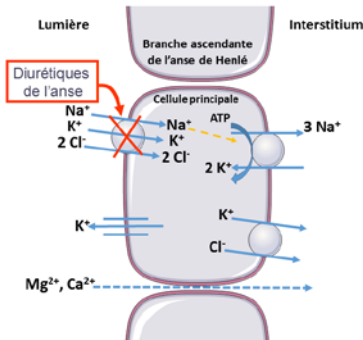
L'**Indapamide** est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal ;  $T_{1/2} \sim 18$  h. La durée d'action est de 1 à 2 jours.

Il est principalement utilisé pour diminuer la pression artérielle. Les *effets secondaires* possibles comprennent l'hypokaliémie et l'hypotension orthostatique.

La **Chlortalidone** est un analogue thiazidique d'action longue (l'effet dure environ 3 jours). Elle n'est généralement pas utilisée comme médicament individuel (OXODOLINE®). Les préparations complexes contenant de la Chlorthalidone comprennent TENORIC®, TENORETIC®, TENONORM® etc. Ils sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.

## Diurétiques de l'anse

Le site d'action. Ils inhibent la réabsorption de sodium et de chlore dans la partie épaissie de la branche ascendante de l'anse de Henlé.



**Fig. 3.** Le mécanisme d'action des diurétiques de l'anse

Mécanisme d'action. Les diurétiques de l'anse agissent sur la membrane luménale où ils inhibent le cotransport de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ . (Le  $\text{Na}^+$  est exporté de la cellule dans l'interstitium via un mécanisme actif faisant intervenir une ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  de la membrane basolatérale). La spécificité des diurétiques de l'anse s'explique par les

concentrations locales élevées qu'ils atteignent dans les tubules rénaux. Toutefois, à fortes doses, ils peuvent induire des modifications dans la composition des électrolytes de l'endolymphe et causer une surdité.

Ils améliorent l'excrétion de calcium et de magnésium.

Les diurétiques de ce groupe augmentent la synthèse des prostaglandines et des kinines qui relaxent les vaisseaux rénaux et augmentent l'excrétion de sodium.

Les indications thérapeutiques sont : réduire les oedèmes périphériques et pulmonaires dans les insuffisances cardiaques modérées à sévères. Ils sont administrés par voie intraveineuse chez les patients présentant un oedème pulmonaire suite à une détresse ventriculaire aiguë.

Le **Furosémide** (LASIX<sup>®</sup>) a été introduit dans la pratique médicale en 1963. Le médicament a marqué un effet diurétique à la fois dans l'administration parentérale et orale. En cas

d'administration orale, l'effet se développe en 30 à 60 minutes et dure de 3 à 4 heures. En cas d'administration intraveineuse, l'effet se développe en 10 à 15 minutes et dure de 2 à 4 heures.

Les indications thérapeutiques pour le Furosémide sont des œdèmes chroniques d'origine cardiaque, rénale et hépatique ; l'insuffisance cardiaque aiguë, œdème pulmonaire, œdème cérébral, l'insuffisance rénale aiguë et chronique, diurese forcée, traitement de la maladie hypertensive et le traitement de la crise hypertensive.

Les effets secondaires du Furosémide sont l'hypokaliémie, l'alcalose métabolique hypokalémique, l'hyperglycémie (le Furosémide réduit la sécrétion d'insuline par le pancréas), l'hyperuricémie, l'hypomagnésémie, l'augmentation de l'activité de la rénine, l'ototoxicité (dans le cas d'une administration intraveineuse de doses élevées de Furosémide).

Le *Torasémide* agit plus longtemps que le Furosémide. Il est prescrit une fois par jour.

Par rapport au Furosémide, l'*Acide étacrynique* provoque un peu moins d'effet diurétique. Après administration intraveineuse, son effet se développe en 15 minutes et dure 3 à 4 heures. Lorsqu'il est administré par voie orale, le médicament commence à agir 1 h après avoir pris le médicament ; la durée de son effet est d'environ 6 à 8 heures.

Les effets secondaires possibles sont l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'alcalose, la faiblesse, les étourdissements, la diarrhée, une diminution de l'audition (parfois en bonne place).

## **II. Diurétiques antikalurétiques** **(« épargneurs de potassium »)**

Le site d'action. Diurétiques antikalurétiques agissent à la partie terminale du tubule distal ou à la partie proximale du

tube collecteur, où  $\text{Na}^+$  est réabsorbé et échangé contre  $\text{K}^+$  ou  $\text{H}^+$ .

L'activité diurétique est relativement faible. Au contraire des diurétiques de type sulfonamide ceux-ci n'entraînent pas de perte de  $\text{K}^+$  ; bien plus, il existe un danger d'hyperkaliémie.

### Mécanisme d'action.

- Antialdostérones.

L'aldostérone stimule la réabsorption de  $\text{Na}^+$  générant un potentiel intraluminal négatif qui transporte les ions  $\text{K}^+$  et  $\text{H}^+$  dans la lumière (et facilite leur excrétion).

La Spironolactone bloque de manière compétitive la liaison de l'aldostérone à son récepteur cytoplasmique. Ceci augmente l'excrétion de  $\text{Na}^+$  ( $\text{Cl}^-$  et  $\text{H}_2\text{O}$ ) et diminue la sécrétion « électriquement liée » de  $\text{K}^+$ .

La Spironolactone épargne également le magnésium.

De la même mécanisme d'action a l'Eplérénone.

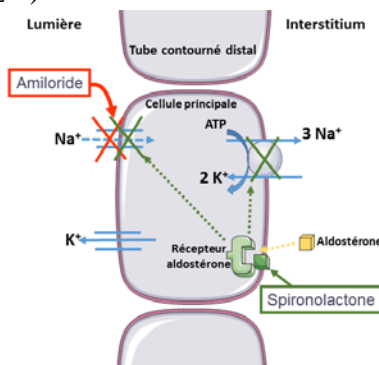
- Pseudo-antialdostérones.

Le Triamtérène diminue la perméabilité luminale au  $\text{Na}^+$  dans le néphron distal en se combinant aux canaux  $\text{Na}^+$  et en les bloquant dans un rapport 1:1. Ceci augmente l'excrétion de  $\text{Na}^+$  ( $\text{Cl}^-$  et  $\text{H}_2\text{O}$ ) et diminue l'excrétion de  $\text{K}^+$ .

La **Spironolactone** est relativement diurétique faible.

Ce médicament n'affecte pas l'équilibre acide-base. Habituellement, elle ne cause pas de cumul d'acide urique dans la organisme.

L'effet diurétique de la Spironolactone se développe dans les 2 à 3 jours après le début de la prise du médicament et dure



**Fig. 3.** Le mécanisme d'action des diurétiques antialdostérones

jusqu'à 2 à 3 jours après avoir terminé l'administration du médicament.

Sa efficacité principale est observée dans les cas d'œdème résultant de la surproduction d'aldostérone (hyperaldostéronisme). La Spironolactone est souvent administrée conjointement avec d'autres agents diurétiques en particulier avec ceux qui provoquent une hypokaliémie. Le médicament a des propriétés hypotensives.

Effets indésirables :

- En cas d'insuffisance rénale et, surtout, de supplémentation malencontreuse de  $K^+$ , il y a risque d'hyperkaliémie sévère.
- L'effet indésirable le plus fréquent est la survenue d'une gynécomastie (avec impuissance) chez l'homme et d'une aménorrhée chez la femme.
- Ils peuvent, comme les thiazidiques, aggraver une insuffisance rénale, ou provoquer des accidents cutanés.
- Leur usage est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.
- Ils peuvent causer des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la gastrite, des ulcères d'estomac.

L'***Eplérénone***, contrairement à la Spironolactone, bloque sélectivement les récepteurs de l'aldostérone. Par conséquent, elle ne viole pas la fonction des hormones humaines (ne provoque pas de gynécomastie et d'aménorrhée).

Le ***Triamtérène*** est administré par voie orale. L'effet se développe dans 15 à 20 minutes après la prise et dure jusqu'à 12 heures. Actuellement, le Triamtérène est utilisé uniquement comme un médicament complexe (par ex., TRIAMPUR COMPOSITUM® : Triamtérène + Hydrochlorothiazide) qui est utilisé pour l'hypertension artérielle et le syndrome œdémateux de diverses origines.



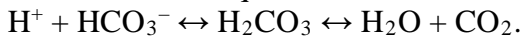
### Effets indésirables :

- L'effet indésirable le plus préoccupant est la survenue d'hyperkaliémie : en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'hyperglycémie.
- Des cas d'anémie macrocytaire et même de pancytopenie ont été rapportés avec le Triamtérene.

### III. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

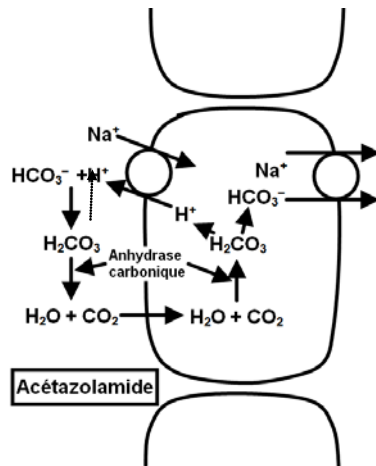
L'*Acétazolamide* agit essentiellement dans le tubule proximal.

Mécanisme d'action. L'enzyme anhydrase carbonique accélère l'établissement de l'équilibre de la réaction :



Elle favorise dans les cellules tubulaires l'apparition d'ions  $\text{H}^+$ , qui sont ensuite éliminés dans l'urine en échange de l'entrée d'un  $\text{Na}^+$ . Ces  $\text{H}^+$  se combinent alors dans l'urine à des anions  $\text{HCO}_3^-$  et le  $\text{CO}_2$  peut pénétrer à travers la membrane de la cellule tubulaire. La cellule contient alors de nouveau  $\text{H}^+$  et  $\text{HCO}_3^-$ .

En cas d'inhibition de l'enzyme, cette réaction a lieu trop lentement et la quantité de  $\text{Na}^+$ , de  $\text{HCO}_3^-$  et d'eau réabsorbée de cette urine primitive, dont l'écoulement est rapide, sera plus faible. La perte de  $\text{HCO}_3^-$  conduit à une acidose.



**Fig. 4.** Le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Sur le rein, l'**Acétazolamide** provoque une diurèse aqueuse avec accroissement de l'élimination du sodium, du potassium, des bicarbonates. L'urine est alcaline.

Sur l'oeil, son effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique réduit la pression intraoculaire dans le glaucome chronique.

Sur le système nerveux central, il est anticonvulsivant, il réduit l'oedème cérébral, il régularise l'influx nerveux dans les aires corticales et sous-corticales.

Il diminue l'hypercapnie.

L'Acétazolamide est un diurétique pour l'administration par voie orale. Les indications thérapeutiques sont : l'alcalose, la crise glaucomateuse, l'hypertension intracrânienne, l'épilepsie et le traitement symptomatique du « mal des montagnes ».

L'effet se développe dans 40 à 60 minutes après la prise de médicament et dure jusqu'à 10 à 12 heures.

Les Effets indésirables. L'Acétazolamide provoque une alcalinisation de l'urine à la suite de l'élimination du bicarbonate à la place des protons hydrogène. L'alcalinisation des urines s'accompagne d'une acidification du plasma par perte de bicarbonate (acidose). D'autre part il provoque une élimination de potassium, ce qui provoque une kaliurie et peut entraîner une hypokaliémie si on ne recourt pas à une supplémentation potassique.

#### **IV. Diurétiques osmotiques**

Le site d'action : principalement le tubule proximal.

Mécanisme d'action. Un diurétique osmotique est une substance hydrosoluble (mannitol, urée, isosorbide...), qui, introduite en solution dans le sang, filtre à travers le glomérule sans avoir été métabolisée, et n'est pas réabsorbée : elle entraîne avec elle de l'eau et un peu de  $\text{Na}^+$ , augmentant ainsi la diurèse.

Lorsque les ions  $\text{Na}^+$  sont transportés dans les cellules tubulaires, l'eau ne peut plus suivre en quantités normales. La concentration de  $\text{Na}^+$  dans l'urine diminue. Ceci diminue la réabsorption du  $\text{Na}^+$ . Le résultat d'une diurèse osmotique est l'émission d'un volume important d'urine diluée.

Le ***Mannitol*** a une action diurétique prononcée et un faible effet salurétique.

L'administration se fait, en vue d'un effet diurétique, par perfusion IV continue : la diurèse est instantanée, très abondante (10 mL/mn) et dure tant que dure l'injection.

#### Indications :

Les indications sont précises et limitées à la réanimation :

- Prévention des accidents d'insuffisance rénale aiguë :
  - en chirurgie cardio-vasculaire ;
  - en traumatologie chez les choqués ;
  - pour le traitement des accidents transfusionnels ;
  - en cas d'intervention chez les ictériques.
- Maintien d'une diurèse « forcée » toutes les fois que la filtration glomérulaire est brutalement ralentie (hémorragie importante et brutale, choc, syndrome d'écrasement) en association au traitement étiologique.
- Réduction de la pression intracérébrale (oedème cérébral) et de la pression intraoculaire (glaucome).

#### Effets indésirables :

Les dangers des diurétiques osmotiques sont sérieux :

- expansion du secteur extracellulaire avec risque de surcharge cardiaque, d'aggravation des oedèmes périphériques et d'oedème aigu du poumon ;
- élévation de la kaliémie avec ses risques cardiaques.
- secondairement : risque de déshydratation.

## **V. Xanthines**

La *Théobromine* et la *Théophylline* sont des diurétiques faibles, peu toxiques. Ils augmentent la filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal, améliorant ainsi l'irrigation sanguine.

Cela se produit en raison de la capacité des xanthines à stimuler les récepteurs de la purine (adénosine) et à inhiber l'activité de la phosphodiesterase. Il en résulte une accumulation d'AMPc et une diminution de l'activité vasopressine.

Ces médicaments sont prescrits aux patients âgés pour la réduction de l'œdème insignifiant causé par des maladies chroniques.

Les enfants sont particulièrement sensibles aux xanthines. L'administration intraveineuse des médicaments peut provoquer des intoxications graves. Par conséquent, les xanthines sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 2 ans.

## **Diurétiques d'origine végétale**

Les diurétiques à base de plantes occupent une position particulière chez les diurétiques. Ces agents sont utilisés sous la forme de infusions et de décoctions.

Les agents à base de plantes suivants sont utilisés comme diurétiques : feuilles de moutarde, feuilles d'orthosiphon stamineus, feuilles et bourgeons de bouleau, herbes à queue de cheval, fleurs de cornflower, etc.

Ces médicaments ont une faible activité diurétique. Les diurétiques à base de plantes sont prescrits aux enfants et aux patients âgés atteints d'œdèmes causés par des maladies rénales cardio-vasculaires, hépatiques et inflammatoires. Ces médicaments sont pris 3-4 fois par jour. La thérapie avec des

diurétiques à base de plantes n'entraîne pas de perturbations de l'équilibre électrolytique.

### **Principes de l'utilisation combinée de diurétiques**

Les diurétiques sont généralement combinés les uns avec les autres ainsi qu'avec les agents d'autres groupes. De telles combinaisons sont utilisées pour traiter une insuffisance cardiaque chronique, une insuffisance rénale, une maladie hypertensive, etc.

Pour gonfler l'excrétion de sodium et d'eau de l'organisme, les diurétiques avec différents mécanismes d'action sont communément combinés. Par exemple, le diurétique osmotique (Mannitol) est combiné avec des diurétiques de l'ance (Furosémide, Acide étacrynique). Cette combinaison est utilisée dans les situations d'urgence : pour la diurese « forcée » en cas d'empoisonnement, chez les patients souffrant d'un œdème cérébral ou pulmonaire aigu.

La combinaison des diurétiques agissant au niveau de la membrane basale (Furosémide, Hydrochlorothiazide, etc.) avec des diurétiques agissant au niveau de la membrane apicale (Spironolactone, Triamtèrene, etc.) est souvent utilisée dans la pratique. Une telle combinaison augmente l'efficacité des diurétiques et empêche l'hypokaliémie.

L'industrie pharmaceutique fabrique des médicaments combinés prêts à l'emploi, tels que « *Triampur Compositum*<sup>®</sup> » (Triamtèrene + Hydrochlorothiazide), « *Moduretic*<sup>®</sup> » (Amiloride + Hydrochlorothiazide) etc.

La combinaison de diurétiques avec des agents hypotensifs est également largement utilisée dans le traitement de la maladie hypertensive. Il existe les médicaments combinés prêts à l'emploi suivants :

- « **Tenoric** » (Atenolol, antagoniste  $\beta$ -adrénergique + Chlortalidone, diurétique tiazidique) ;
- « **Enap<sup>®</sup>-H** » (Enalapril, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine + Hydrochlorothiazide) ;
- « **Adelphane<sup>®</sup>** » (Résérpine, sympatholytique + Dihydralazine, vasodilatateur artériel) ;
- « **Crystepin<sup>®</sup>** » (Résérpine, sympatholytique + Clopamide + Dihydroergocristine,  $\alpha$ -adrenobloquant), etc.

Les diurétiques « épargneurs de potassium » (Spironolactone, Triamtérène) sont utilisés avec des glycosides cardiaques pour prévenir l'hypokaliémie.

Mais il faut remarquer que certains diurétiques peuvent améliorer la toxicité d'autres drogues. Par exemple, le Furosémide et l'Acide étacrynique augmentent l'ototoxicité de certains antibiotiques (gentamycine, etc.).

### L'effet des diurétiques sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes

| Efficacité | Mdt et groupes             | Localisation d'action  | Degré d'excrétion des reins |                 |                 |                |                  |                  |                               |
|------------|----------------------------|--|-----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|-------------------------------|
|            |                            |  | H <sub>2</sub> O            | Na <sup>+</sup> | Cl <sup>-</sup> | K <sup>+</sup> | Ca <sup>2+</sup> | Mg <sup>2+</sup> | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> |
| Haute      | D. osmotiques              | Tube contourné proximal  | +++                         | ++              | ++              | +              | +                | +                | +                             |
|            | D. de l'anse               | Branche ascendante large de l'anse de Henle                                  | +++                         | +++             | +++             | ++             | +                | +                | -/+                           |
| Moyenne    | Thiazidiques et apparentés | Partie proximale de tubes contournés distales                                | ++                          | ++              | ++              | ++             | -                | +                | -/+                           |
| Faible     | Acétazolamide              | Tube contourné proximal  | +                           | +               | +               | ++             | +                | -/+              | +++                           |
|            | Antikaliurétiques          | Partie terminale des tubes contournés distales et dans les tubes collecteurs | +                           | +               | -/+             | -              | -/+              | -                | +                             |

## LES MÉDICAMENTS INFLUANT L'HÉMATOPOÏÈSE

L'*hématopoïèse* est l'ensemble des mécanismes que assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui a pour but d'ajuster précisément la production cellulaire aux besoins de base et aux différentes agressions extérieures (infections, hémorragies...). Le siège de l'hématopoïèse est la moelle osseuse.

A l'issue de l'ensemble de ces mécanismes sont produites 8 lignées différentes de cellules sanguines : les globules rouges ou érythrocytes, les globules blancs, représentés par 5 familles : les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires basophiles, les lymphocytes B et T, les monocytes, et les plaquettes.

La durée de vie de ces cellules est courte : quelques heures pour les polynucléaires, 7 jours pour les plaquettes et 21 jours pour les globules rouges. Leur nombre pourtant très élevé dans le sang est lié à une production quantitative très importante. La numération formule sanguine normale chez l'adulte est la suivante :

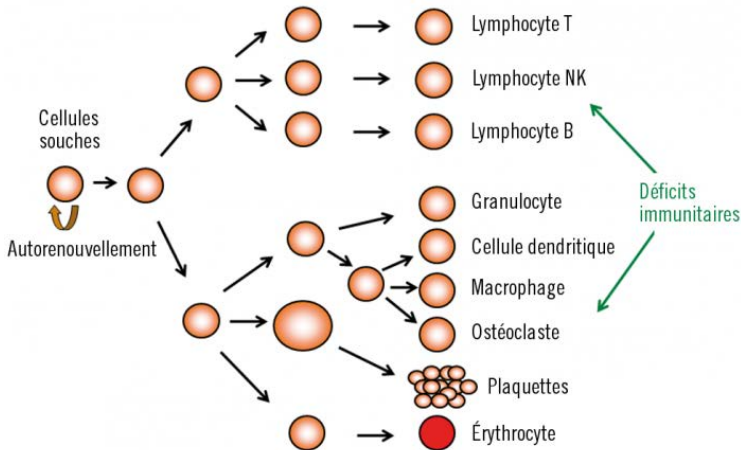
- globules rouges :
  - 4,5 à 5,9 millions/mm<sup>3</sup> chez l'homme ;
  - 4 à 5,4 millions/mm<sup>3</sup> chez la femme ;
- globules blancs : 4 000 à 10 000/mm<sup>3</sup>, dont :
  - polynucléaires neutrophiles : 45 à 70% (4,5 à 8,8 × 10<sup>9</sup>/l);
  - polynucléaires éosinophiles : 1 à 3% ;
  - polynucléaires basophiles : 0 à 0,5% ;
  - lymphocytes : 20 à 40 % ;
  - monocytes : 3 à 7% ;
- plaquettes : 150 000 à 400 000 /mm<sup>3</sup>.



## Étapes de l'hématopoïèse

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée, dite cellule souche totipotente ou cellule souche primitive, qui possède une capacité d'autorenouvellement et de différenciation importante. Sous l'influence de facteurs stimulants, cette cellule souche va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors une cellule progénitrice. Après plusieurs divisions de ces cellules progénitrices, on obtient des cellules précurseurs spécifiques d'une seule lignée et identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle.

Ces cellules précurseurs se divisent de nouveau et mûrissent. La maturation terminale aboutit aux cellules fonctionnelles, qui passent dans le compartiment sanguin.



**Fig. 5. Étapes et régulation de l'hématopoïèse**

Il y a deux groupes de médicaments qui régulent de l'hématopoïèse :

- les médicaments influant sur l'érythropoïèse ;
- les médicaments influant sur la leucopoïèse.

## I. Les médicaments influant sur l'érythropoïèse

**Erythropoïèse.** Les érythrocytes se forment à partir des cellules souches par de multiples divisions. Ensuite viennent la synthèse d'hémoglobine et finalement l'expulsion du noyau cellulaire. L'érythropoïèse est stimulée par une hormone, l'*érythropoïétine*, une glycoprotéine sécrétée par les reins lorsque la pression partielle en O<sub>2</sub> du tissu diminue.

Lorsque la production d'érythropoïétine est suffisante, une altération de l'érythropoïèse peut avoir en principe deux origines :

1. L'inhibition de la multiplication cellulaire liée à une synthèse d'ADN insuffisante. Ceci peut se produire en cas de *carence en vitamine B<sub>12</sub> ou en acide folique* (anémie macrocytaire hyperchrome).

2. La synthèse d'hémoglobine est perturbée. Ceci se produit en cas de *carence en fer* car l'hémoglobine contient du fer (anémie microcytaire hypochrome).

L'*anémie* est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dl et 12g/dl respectivement chez les hommes et les femmes.

L'anémie peut être la conséquence de pertes sanguines chroniques (digestives hautes ou basses ou gynécologiques), de destruction périphérique excessive (hémolyse) ou par insuffisance de production médullaire (carences en fer, folates ou B<sub>12</sub>).

Nous ne traiterons ici que les anémies les plus fréquentes par carence en fer, folates ou vitamine B<sub>12</sub> de même que le traitement par érythropoïétine (principal facteur de croissance érythroblastique) dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique ou des cancers.

L'*indice de coloration* reflète le contenu de l'hémoglobine dans les érythrocytes.

La valeur de l'*indice de coloration* taux est égal est 0,85 à 1.

Les anémies peuvent être classées selon caractéristiques sur la numération globulaire (l'indice de coloration) :

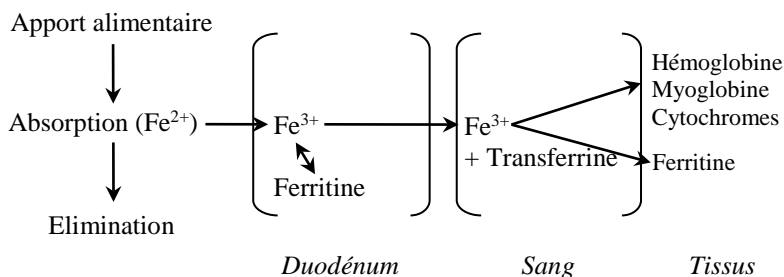
- anémie hypochrome : la teneur des hématies en hémoglobine est inférieur à la norme, par carence en fer par exemple ; l'indice de coloration est donc inférieur à 1 ;
- anémie hyperchrome : la teneur des hématies en hémoglobine est plus à la norme, par carence en vitamine B<sub>12</sub> ou en folates par exemple ; l'indice de coloration est donc supérieur à 1.

## **1. Les médicaments utilisés lors des anémies hypochromes**

Le fer est nécessaire à la production d'hémoglobine et une déficience en fer est responsable de la présence de globules rouges de petite taille avec une teneur trop faible en hémoglobine (anémie microcytaire hypochrome). L'administration de préparations de fer (supérieur droit) est alors nécessaire. La déficience en fer peut être causée par une perte chronique de sang (ex les ménorragies), par une grossesse (le fœtus capte le fer de la mère), ou rencontrée en cas d'anomalies intestinales (l'absorption de fer peut être ainsi réduite) ou chez les enfants nés prématurément (ces bébés naissent avec des réserves en fer très pauvres).

Le noyau de l'hème se compose de fer qui, combiné avec les chaînes de globine, forme l'hémoglobine. Plus de 90 % du fer non stocké de l'organisme se trouve dans l'hémoglobine (environ 2,3 g). Une partie du fer (environ 1 g) est stocké sous forme de ferritine et d'hémosidérine dans les macrophages, la rate, le foie et la moelle osseuse.

Le fer est normalement absorbé dans le duodénum et le jéjunum proximal. Normalement, 5-10 % du fer alimentaire est absorbé (environ  $0.5-1\text{mg jour}^{-1}$ ) mais ce chiffre peut augmenter si les stocks de fer sont faibles. Pour être absorbé par un mécanisme de transport actif, le fer doit être sous forme ferreux. Dans le plasma, le fer est transporté lié à la transferrine, une  $\beta$ -globuline. Il n'existe pas de mécanisme pour l'excrétion du fer et la régulation de la balance du fer se fait par modifications de son absorption.



**Fig. 6. Devenir du fer dans l'organisme**

Les préparations de fer utilisés dans l'anémie ferriprive hypochrome.

- ***préparations de fer sont administrés par voie orale.***

Le traitement de première intention de l'anémie ferriprive demeure le fer par voie orale en raison de son faible coût et de sa grande efficacité lorsqu'il est pris correctement.

Seul le fer ionisé (mieux sous forme d'ion divalent  $\text{Fe}^{2+}$ ) est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. L'acide chlorhydrique transforme un fer moléculaire en une forme ionisée. L'acide ascorbique rétablit le fer trivalent en divalent. Par conséquent, l'acide chlorhydrique et l'acide ascorbique sont nécessaires

pour l'absorption normale du fer dans le tractus gastro-intestinal.

Le **Sulfate ferreux** ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. Il fait partie des préparations combinées de fer.

De plus, il y a des suppléments de **Fumarate ferreux**, de **Gluconate ferreux**, de **Lactate ferreux**...

### Classification des préparations de fer

| Par voie orale        |                     |                  |                             | Par voie parentérale    |
|-----------------------|---------------------|------------------|-----------------------------|-------------------------|
| $\text{Fe}^{2+}$      |                     | $\text{Fe}^{3+}$ |                             |                         |
| Sels organiques       | Sels inorganiques   | Sels organiques  | Composés inorganiques       |                         |
| Gluconate<br>Fumarate | Sulfate<br>Chlorure | Succinilate      | Complexe polysaccharide-fer | Venofer®<br>Ferrum Lek® |

Pour la prévention du contact du fer avec une muqueuse de la cavité buccale, les médicaments contenant du fer sont utilisés sous forme de comprimés avec revêtement spécial ou en capsules.

Les préparations combinées de fer sont également utilisés, par exemple, « **Ferroplex** » (il contient du sulfate ferreux et de l'acide ascorbique). Un médicament d'action prolongée, « **Ferrogradumet**® » (comprimés enrobés de sulfate ferreux dans une masse spongieuse polymère, appelée « gradumet » qui fournit une absorption progressive du fer) est également disponible.

Le **Complexe polysaccharide-fer** (« Maltofer® », « Ferrum Lek® ») est caractérisé par effets indésirables gastro-intestinaux moindres qu'avec le sulfate ferreux mais le coût plus élevé.

Il existe des inhibiteurs de l'absorption du fer : tannins du thé et café, l'acide phosphorique, les phytates, le sel de calcium.

Par conséquent, les préparations de fer doit appliquer à jeun (1 heure avant le repas) ou 2 heures après un repas.

### Préparations combinées de fer

| Composition  | Nom du médicament  | Forme galénique  |
|--|--|--|
| Sulfate ferreux  | Hemofer®<br>prolongatum<br>Tardyferon®<br>Ferrogradumet® | Dragée   |
| Chlorure ferreux   | Hemofer  | Gouttes par voie orale,<br>Solution pour injection<br>intramusculaire        |
| Sulfate ferreux + acide ascorbique                               | Sorbifer® Durules®<br>Ferroplex<br>Fenules® 100          | Comprimés enrobés,<br>dragée   |
| Sulfate ferreux + serine   | Aktiferrin®  | Capsules, gouttes par<br>voie orale, sirop                                   |
| Sulfate ferreux + acide folique + cyanocobalamine                | Ferro-Folgamma®  | Capsules   |
| Gluconate ferreux + gluconate de manganèse + gluconate de cuivre | TOT'Hma®   | Solution par voie orale  |
| Complexe polysaccharide-fer                                      | Maltofer®<br>Ferrum Lek®<br>Fer-.Rompharm                | Solution pour injection<br>intramusculaire,<br>comprimés à croquer,<br>sirop |

Les effets indésirables. Les troubles gastro-intestinaux constituent le principal problème rencontré avec les préparations orales de fer. Une thérapie orale est poursuivie jusqu'à ce que la teneur en hémoglobine retourne à des valeurs normales et que les réserves en fer soient reconstituées. Avec des doses faibles de fer, il faut souvent quelques mois de traitement.

En raison de la capacité du fer à lier avec le sulfure d'hydrogène, la coloration des dents noires, le sulfure de fer se forme. En raison de la formation de sulfure ferreux, l'apport de médicaments contenant du fer peut également provoquer une constipation.

### Principaux effets indésirables occasionnés par les suppléments de fer

| Effets indésirables  | Petits trucs pour soulager   |
|--|--|
| Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, dyspepsie, constipation, diarrhée) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Commencer par une faible dose, puis l'augmenter progressivement</li> <li>• Prendre chaque dose avec un repas ou juste après (diminution possible de l'absorption du fer à prévoir)</li> <li>• Remplacer la forme solide par un supplément liquide permettant une augmentation plus progressive de la dose</li> <li>• Changer pour une forme par voie intraveineuse</li> </ul> |
| Coloration de l'urine et des selles  |  |
| Taches sur les dents (préparations liquides seulement)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélanger chaque dose avec de l'eau ou du jus de fruits, puis boire à la paille. Prendre un autre verre d'eau ou de jus de fruits par la suite</li> <li>• Se brosser les dents avec du bicarbonate de soude ou de l'eau oxygénée à 3 % fera généralement disparaître les taches qui persistent</li> </ul>  |

Les antiacides inhibent l'absorption du fer. L'association avec l'acide ascorbique (vitamine C) pour protéger  $Fe^{2+}$  de l'oxydation en  $Fe^{3+}$  est en théorie ingénieuse.

- ***préparations de fer sont administrés par voie parentérale.***

L'administration parentérale sous forme de composés ferriques n'est envisagée que lorsque le *traitement oral n'est pas possible*. Elle présente un danger de surdosage avec dépôt de fer dans les tissus (hémossidérose). La capacité de liaison de

la transferrine est limitée et le fer libre sous forme  $Fe^{3+}$  est toxique. C'est pourquoi on utilisera des formes complexées du fer, les atomes de fer seront transférés à la transferrine soit directement, soit après phagocytose par les macrophages de telle sorte que le fer parvienne jusqu'aux réserves de ferritine.

« *Venofer<sup>®</sup>* » et « *Ferrum Lek<sup>®</sup>* » est du fer sous forme de ***Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose***.

Le fer saccharose, la substance active du « *Venofer<sup>®</sup>* » et « *Ferrum Lek<sup>®</sup>* », est composé d'un noyau polynucléaire d'hydroxyde ferrique (III) entouré d'un grand nombre de molécules de saccharose. Le noyau de fer polynucléaire possède une structure semblable à celle du noyau de la ferritine, protéine de stockage du fer physiologique. Ce complexe vise à fournir, de manière contrôlée, du fer utilisable pour les protéines de transport et de stockage du fer dans l'organisme (à savoir respectivement la transferrine et la ferritine).

Après une administration par voie intraveineuse, le noyau de fer polynucléaire du complexe est en grande partie absorbé par le système du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Dans un second temps, le fer est utilisé dans la synthèse de l'hémoglobine, de la myoglobine et d'autres enzymes contenant du fer, ou stocké principalement dans le foie sous forme de ferritine.

Les effets secondaires possibles sont : en injection i.m. : douleur au site d'injection et coloration de la peau ; en injection i.v. : fièvre, chute de pression et choc anaphylactique.

### Toxicité du fer

Une toxicité aiguë apparaît fréquemment chez les enfants qui ont ingéré des tablettes de fer. On observe alors une gastroentérite nécrosante avec douleur abdominale, des vomissements, une diarrhée sanglante et plus tard un choc. Ces

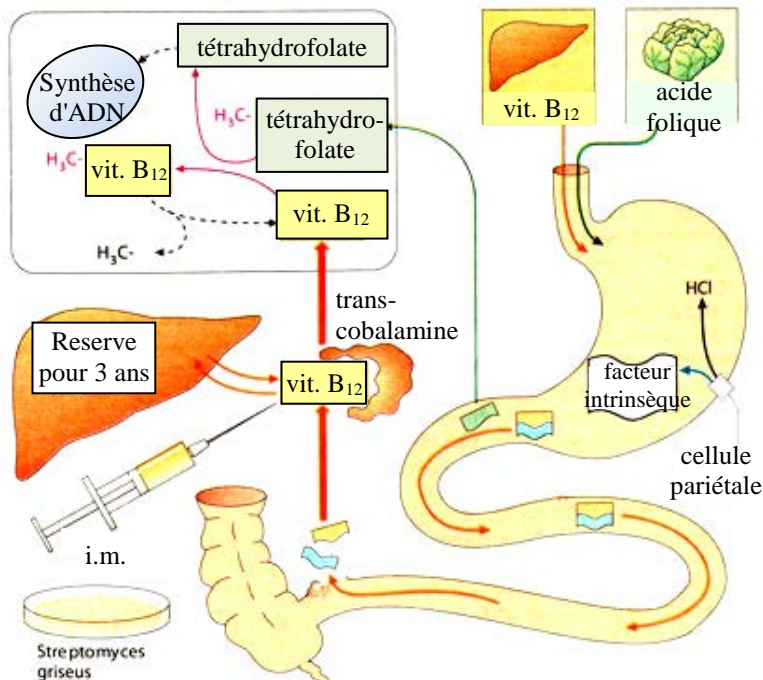


symptômes peuvent conduire, même après une amélioration apparente, à une acidose, un coma et à la mort.

Les enfants présentent une sensibilité particulière à la toxicité du fer et une dose aussi faible que 1 g de sulfate de fer peut être fatale. Un surdosage de fer est traité par une administration orale ou parentérale de *Desferrioxamine*, un chélateur puissant du fer.

## 2. Les médicaments utilisés lors des anémies hyperchromes

La **vitamine B<sub>12</sub>** (*Cyanocobalamine*) est synthétisée par des bactéries. Elle est contenue dans les viandes, laitages et les oeufs. La vitamine B<sub>12</sub> présente dans le gros intestin ne peut cependant pas être absorbée. Le foie, la viande, le poisson, les produits laitiers et les oeufs sont riches en vitamine B<sub>12</sub>. Le *besoin journalier minimal* est d'environ 3-7 µg. Le transport de la vitamine B<sub>12</sub> de l'intestin vers le sang nécessite un facteur appelé facteur intrinsèque produit par les cellules pariétales de l'estomac. Sous forme d'un complexe avec cette glycoprotéine, la vitamine B<sub>12</sub> est en effet transportée par endocytose hors de l'iléum. Liée à une protéine de transport, la transcobalamine, la vitamine B<sub>12</sub> aboutit ensuite dans un organe de réserve, le foie, ou dans les cellules de l'organisme.



**Fig. 7. Métabolisme de la vitamine B<sub>12</sub> et de l'acide foloquo**

La vitamine B<sub>12</sub> est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau (elle participe à la synthèse des neurotransmetteurs), du système nerveux (elle est indispensable au maintien de l'intégrité du système nerveux et tout particulièrement de la gaine de myéline qui protège les nerfs et optimise leur fonctionnement) et à la formation du sang.

À moins d'adopter une alimentation strictement végétale sans complémentation, ou d'être atteint de maladies auto-immunes provoquant de la malabsorption, comme l'anémie pernicieuse ou la maladie cœliaque, ou d'avoir subi une gastrectomie, les réserves font que la carence est rare.

Origine d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Il s'agit dans la plupart des cas d'une anomalie de l'absorption liée à une atrophie gastrique avec une *carence en facteur intrinsèque*. À côté d'une anémie macrocytaire se manifestent des lésions des muqueuses et des altérations neurologiques dues à une dégénérescence de la gaine de myéline (*anémie pernicieuse*). La meilleure thérapeutique consiste en un apport parentéral de Cyanocobalamine. On observe très rarement comme effet secondaire une réaction d'hypersensibilité.

Dans l'anémie pernicieuse, la Cyanocobalamine normalise les comptes sanguins et guérit ou soulage les troubles neurologiques et les lésions des muqueuses de la langue.

Les indications comprennent :

- l'anémie mégalo-blastique (il s'applique également lors de l'anémie ferriprive, l'anémie post-hémorragique, l'anémie aplastique etc.) ;
- les maladies du foie et du système nerveux.

La **vitamine B<sub>9</sub>** (ou foline) est indispensable à la synthèse de l'ADN.

Les légumes verts et le foie sont riches en *Acide folique*. Le *besoin minimal* est d'environ 5-20 µg/jour. L'acide folique sous forme polyglutamate, apporté par la nourriture est transformé en monoglutamate avant l'absorption. L'acide folique est détruit par la chaleur.

L'origine d'une carence peut être : un apport insuffisant, des troubles de l'absorption associés à des maladies intestinales, des besoins accrus pendant la grossesse. Les anti-épileptiques (phénytoïne, primidone, phénobarbital) et les contraceptifs oraux peuvent diminuer l'absorption de l'acide folique vraisemblablement en inhibant la formation de la forme monoglutamate. Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (ex. méthotrexate) ralentissent la synthèse de la forme active, le

tétrahydrofolate. Les *symptômes* de la carence sont une anémie macrocytaire et des lésions des muqueuses.

Le **traitement** consiste en l'**administration orale d'acide folique**.

Les indications.

L'acide folique n'est pas utilisé uniquement pour le traitement de l'anémie pernicieuse, parce que dans ce cas, elle ne dégage pas des problèmes neurologiques, mais ne fait qu'empirer les choses. Seul le sang compte devenir normal. Par conséquent, l'acide folique est combiné avec de la cyanocobalamine pour le traitement de l'anémie pernicieuse.

En cas de grossesse la vitamine B<sub>9</sub> est maintenant administrée préventivement chez toutes les femmes afin de prévenir des malformations foetales comme les anomalies de fermeture du tube neural.

### 3. Érythropoïétine

L'érythropoïétine est le facteur de croissance erythroblastique ; elle est synthétisée par le rein. En cas d'insuffisance rénale chronique sévère, les taux circulants d'érythropoïétine s'abaissent, entraînant une anémie chronique, en l'absence de toute carence en fer ou vitamine.

L'érythropoïétine et ses analogues stimulent la synthèse de réticulocytes médullaires en cas de synthèse insuffisante d'érythropoïétine (insuffisance rénale chronique sévère ou hémodialysée) ou destruction médullaire excessive (cancers avec chimiothérapie).

L'érythropoïétine recombinante est disponible sous forme d'*Époétine alpha* et d'*Époétine beta*. 2 formes qui présentent les mêmes effets cliniques. Elles sont administrées par injections intraveineuse ou sous-cutanée pour corriger l'anémie dans l'insuffisance rénale chronique, qui est principalement

causée par une déficience dans la production de l'hormone. L'époétine est également utilisée pour traiter les anémies induites par les traitements anti-cancéreux à base de platine.

L'effet se développe dans 1 à 2 semaines, l'hématopoïèse se normalise dans 8 à 12 semaines.

Les effets secondaires possibles : la douleur thoracique, les œdèmes, l'augmentation de la pression artérielle, la crise hypertensive (maux de tête, vertige, confusion, convulsions), les thromboses.

#### **4. Les médicaments qui suppriment l'érythropoïèse**

Les médicaments qui suppriment l'érythropoïèse sont utilisés dans la polyglobulie (erythremia).

L'un de ces médicaments est le *Phosphate de sodium marqué par le phosphore-32* ( $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ ).

L'administration de ce médicament entraîne une diminution du nombre d'érythrocytes et de plaquettes. Ce médicament est administré par voie orale et intraveineuse. Les doses sont mesurées en millicurie.

## **II. Les médicaments influant sur la leucopoïèse**

La **leucopoïèse** est la fabrication des leucocytes ou globules blancs.

Chaque type de leucocyte a des mécanismes et une durée de fabrication qui lui sont propres. La granulopoïèse, qui concerne les granulocytes ou polynucléaires, dure environ 10 jours. Les polynucléaires naissent dans la moelle, puis leurs granulations se différencient (neutrophiles, acidophiles ou éosinophiles et basophiles), et le noyau devient multilobé. Les monocytes (gros leucocytes à noyau excentré) sont issus de monoblastes, eux-mêmes transformés en promonocytes. Ils se forment très

rapidement dans la moelle osseuse (environ 24 heures), séjournent deux à trois jours dans le sang, puis passent dans les tissus où ils se modifient pour devenir des histiocytes et des macrophages.

Les lymphocytes ne deviennent fonctionnels qu'après leur passage dans les tissus lymphoïdes : moelle osseuse pour les lymphocytes B, thymus pour les lymphocytes T.

## 1. Les médicaments qui stimulent la leucopoïèse

Divers poisons, rayonnements radioactifs, certains médicaments, etc. peuvent endommager la leucopoïèse. Il en résulte une leucopénie et une agranulocytose.

Les médicaments suivants sont utilisés pour corriger ces perturbations de la leucopoïèse : Nucléinate de sodium, Pentoxylum, Méthyluracyle, Leucogenum, Molgramostime, Filgrastime, Lenograstime etc.

Le *Nucléinate de sodium* est le sel de sodium d'un acide nucléique obtenu à partir de levure. Il est utilisé pour stimuler la production de leucocytes dans la moelle osseuse. L'agent est administré par voie orale et intramusculaire.

Le *Pentoxylum* est un médicament synthétique. Il stimule la leucopoïèse, augmente la guérison des plaies et possède une activité anti-inflammatoire. Le médicament est pris par voie orale.

Le *Méthyluracyle* a des propriétés similaires, mais, contrairement au Pentoxylum, il ne produit pas d'effet irritant local. Le Méthyluracyle est pris par voie orale et appliqué par voie topique dans des onguents. Les indications d'utilisation sont la leucopénie, l'agranulocytose, les ulcères gastro-duodénaux, les plaies, les brûlures, les fractures osseuses et la pancréatite chronique.

**Leukogenum** est prescrit pour le traitement de la leucopénie et de l'agranulocytose. Le médicament potentialise les effets d'autres stimulateurs de leucopoïèse. Leukogenum est pris par voie orale.

Récemment, la régulation des facteurs de croissance de la leucopoïèse est introduite dans la pratique médicale. L'un d'entre eux est un facteur de croissance granulocytaire-monocytaire (GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor).

Le GM-CSF est une glycoprotéine sécrétée par les macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les fibroblastes.

Le GM-CSF est utilisé pour accélérer la récupération du système myéloïde après transplantation de moelle osseuse et traiter les leucopénies induites par la chimiothérapie. Il augmente la production de neutrophiles, d'éosinophiles et de macrophages. L'effet est obtenu assez rapidement, en 3 à 15 jours.

Le GM-CSF existe sous la forme de deux produits obtenus par génie génétique : le **Sargramostime** et le **Molgramostime**, ce dernier est disponible dans certains pays sous le nom de Leucomax<sup>®</sup>.

Les principaux effets indésirables du GM-CSF sont des douleurs osseuses, une splénomégalie, un état grippal, des épanchements pleuraux et péricardiques. Le risque d'augmentation de prolifération tumorale a été également signalé.

Le facteur de croissance granulocytaire (G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor) a également été développé.

Le G-CSF stimule la différenciation, la prolifération et la maturation de la lignée granulocytaire. Il favorise la

transformation des CFU-G (colony forming unit granulocyte) en polynucléaires neutrophiles.

Il augmente aussi la capacité migratrice des polynucléaires neutrophiles, leur activité phagocytaire et leur production d'ions superoxyde.

Le G-CSF est indiqué dans le traitement des neutropénies spontanées ou induites par des chimiothérapies anticancéreuses. La neutropénie qui est un des principaux effets indésirables des traitements antinéoplasiques, diminue la capacité de défense de l'organisme contre les infections. Injecté par voie sous cutanée ou intraveineuse. Une injection quotidienne pendant une dizaine de jours est généralement nécessaire pour obtenir un effet patent.

Le G-CSF est disponible en thérapeutique sous la forme de deux protéines obtenues par génie génétique, chimiquement très proches (se différenciant par un acide aminé et l'existence ou non d'une glycosylation) ayant des effets apparemment identiques, le *Filgrastime* et le *Lénograstime*.

### Caractéristique comparative des facteurs de croissance régulant l'hémoïèse

| Médicament                             | Stimulation de la différenciation et de la prolifération des cellules précurseurs de | Effets indésirables   | Cellules utilisées pour obtenir les médicaments par technique d'ADN recombinant |
|--|--|---|---|
| Erythropoïétine                        | Erythrocytes   | Maux de tête, arthralgie, hyperkaliémie, éruptions cutanées | Escherichia coli  |
| Filgrastime<br>Lénograstime<br>(G-CSF) | Neutrophiles   | Douleurs « osseuses », éruptions cutanées                   | Cellules de levure  |



|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Sargramostime<br>Molgramostime<br>(GM-CSF) | Neutrophiles,<br>éosinophiles,<br>basophiles,<br>érythrocytes,<br>macrophages | Réaction<br>pyrogène,<br>douleurs<br>« osseuses »,<br>dyspepsie,<br>hypotension,<br>éruptions cutanées | Escherichia coli<br>(Molgramostime)<br>Cellules<br>ovariennes du<br>hamster chinois<br>(Sargramostime) |
|--|---|--|--|

## 2. Les médicaments qui inhibent la leucopoïèse

Les médicaments qui inhibent la leucopoïèse sont utilisés pour le traitement de la leucémie et de la lymphogranulomatose. Ils appartiennent à un groupe d'agents anti-cancéreux.

Le *Méthotrexate* et la *Mercaptopurine* sont un antimétabolite. Aussi utilisent des antibiotiques antitumoraux : la *Daunorubicine* ; les cytostatiques d'origine végétale : la *Vinblastine* et la *Vincristine* etc.

## LES MÉDICAMENTS AFFECTANT LA COAGULATION ET LA THROMBOGÈNE

La coagulation (l'hémostase) est ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à l'arrêt du saignement (hémostase primaire et coagulation) et au maintien de la fluidité du sang dans les vaisseaux (contrôle de la coagulation et fibrinolyse).

Les médicaments intervenant avec les processus de l'hémostase représentent une classe très importante de médicaments. Ils visent tous à traiter ou prévenir la formation des phénomènes de thrombose, soit intra-artérielle soit intraveineuse.

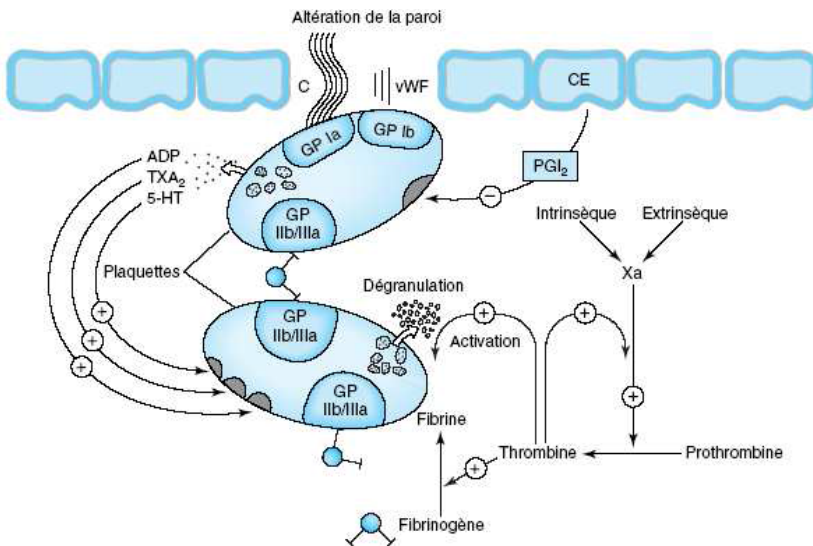
Les processus à l'origine de la formation d'une thrombose sont différents en fonction de la localisation artérielle ou veineuse. Les conséquences sont également très différentes.

Côté veineux, la thrombose veineuse expose principalement au *risque d'embolie pulmonaire* qui peut être grave voire fatale (mais rarement). Côté artériel, les conséquences d'une thrombose sont soit l'occlusion artérielle (à l'origine d'un infarctus du myocarde lorsqu'il s'agit de l'artère coronaire), soit la migration embolique à l'origine d'un accident ischémique cérébral lorsque l'embol vient boucher une artère cérébrale.

Les 2 temps de la coagulation :

**1. Hémostase primaire** = formation d'un amas plaquettaire.

Une lésion endothéliale entraîne un contact entre le sous-endothélium et le sang. Dans un 1er temps il y a vasoconstriction (muscle lisse) et ralentissement du débit ce qui permet aux éléments du sang d'entrer en contact avec les éléments du sous-endothélium.



**Fig. 8. Formation du thrombus au site de la paroi artérielle endommagée**

➤ *Adhésion des plaquettes.*

Les plaquettes, via les glycoprotéines, vont adhérer au niveau du collagène sous-endothélial exposé et au niveau du facteur de Von Willebrand (vWF).

➤ *Activation plaquettaire.*

Changement de configuration des phospholipides membranaires : sécrétion de thromboxane A<sub>2</sub>, d'ADP et de Sérotonine qui activent d'autres plaquettes qui les sécréteront à leur tour... Elles favorisent aussi la vasoconstriction.

➤ *Agrégation plaquettaire.*

L'expression de la glycoprotéine IIb/IIIa permet aux plaquettes de se lier au fibrinogène (liaison inter plaquettaire).

**2. Hémostase secondaire** (cascade de coagulation) = formation du thrombus.

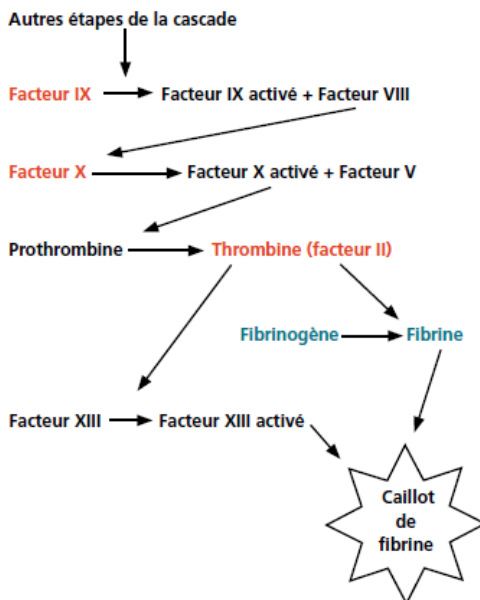
La cascade de coagulation est une cascade de réaction enzymatique impliquant les facteurs de la coagulation et transformant le fibrinogène (FG) en fibrine qui consolide l'amas plaquettaire en thrombus solide.

Cette transformation se fait sous l'influence d'une enzyme, la thrombine. La thrombine est formée par activation de la prothrombine sous l'influence d'une thromboplastine en présence d'ions calcium. La thromboplastine provient du plasma (thromboplastine intrinsèque) ou des tissus (thromboplastine extrinsèque). Cette cascade se fait par deux voies, une voie endogène ( intrinsèque ) lieu d'action des héparines et une voie exogène ( extrinsèque ) lieu d'action des antivitamines K.

Les facteurs de coagulation sont des protéases présentes sous forme de précurseurs inactifs dans le sang qui vont s'activer en cascade.

La **fibrinolyse** permet la dissolution du caillot de fibrine, par une enzyme appelée : plasmine.

La coagulation sanguine et la formation de thrombus doivent être limitées à la zone la plus petite possible. Il faut maintenir l'hémostase locale pour éviter le saignement jusqu'à réparation du vaisseau endommagé mais sans provoquer de coagulation disséminée ni compromettre l'écoulement du sang dans le vaisseau.



**Fig. 9.** La cascade de la coagulation simplifiée

### Classification des médicaments affectant la thrombogénèse

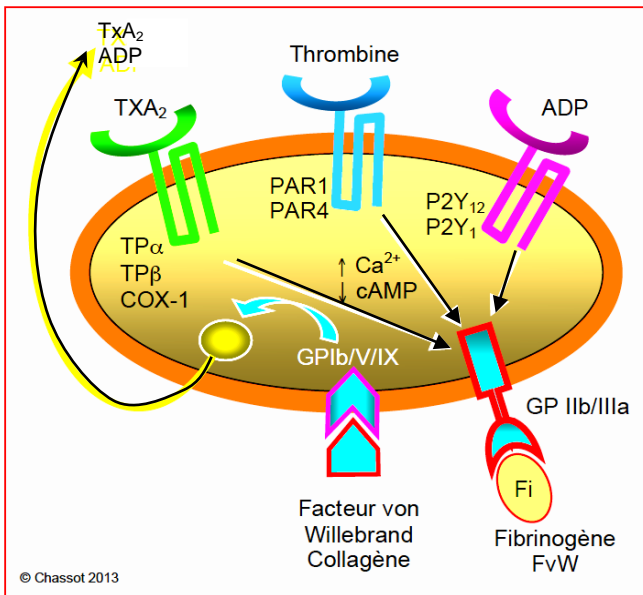
- *Les médicaments réduisant l'agrégation plaquettaire (antiagrégants plaquettaires).*
- *Les médicaments affectant la coagulation du sang :*
  - Les médicaments réduisant la coagulation du sang (anticoagulants) :
    - Anticoagulants d'action directe ;
    - Anticoagulants d'action indirecte ;
  - Les médicaments augmentant la coagulation du sang (coagulants).
- *Les médicaments affectant la fibrinolyse :*
  - Fibrinolytiques ;

- Antifibrinolytiques (inhibiteurs de la fibrinolyse).

## **I. Les médicaments réduisant l'agrégation plaquettaire (antiagrégants plaquettares)**

Les plaquettes et les molécules de fibrinogène circulent fluidement dans le courant sanguin tant que l'endothélium est intact. Le récepteur GP Ib/V/IX rest inactivé ; le facteur von Willebrand est à l'intérieur de la paroi vasculaire. Le sang n'a aucun contact avec les éléments sousendothéliaux tels le collagène ou les lipides.

Lorsque survient une lésion endothéliale, les plaquettes entrent en contact avec les lipides, avec le collagène et avec le facteur von Willebrand, ce qui active le récepteur GP Ib/V/IX

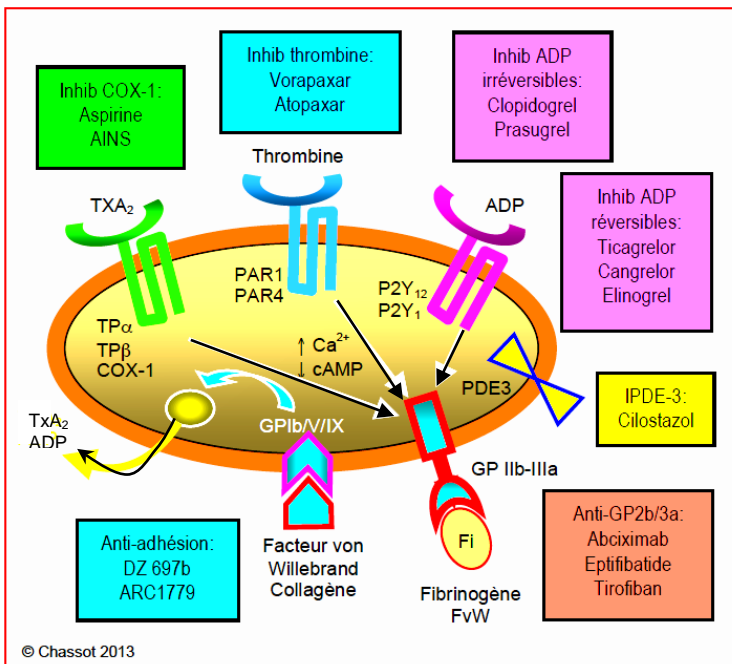


**Fig. 11. Plusieurs types de récepteurs sont localisés à la surface d'une plaquette**

et provoque une dégranulation plaquettaire ; la libération de thromboxane A<sub>2</sub> et d'ADP active les plaquettes, qui adhèrent à l'endothélium lésé. Les plaquettes activées développent des spicules typiques.

La stimulation des récepteurs correspondants par la TXA<sub>2</sub> et l'ADP active le récepteur GP IIb/IIIa plaquettaire qui se lie alors au fibrinogène circulant. Les molécules de fibrinogène forment des ponts entre plusieurs plaquettes et la chaîne ainsi formée amorce le bouchon plaquettaire (thrombus blanc).

Les **antiagrégants plaquettaires** sont des médicaments qui empêchent le fonctionnement des plaquettes, c'est-à-dire leur adhésion aux parois des vaisseaux et leur agrégation, inhibant la formation du clou plaquettaire. Ils prolongent ainsi le temps



**Fig. 12. Les différentes catégories d'agents antiplaquettaires**

de saignement. Ils interviennent sur l'hémostase primaire. Ils sont utilisés pour prévenir et traiter les thromboses artérielles.

Les antiagrégants plaquettaires agissent selon différents mécanismes: en inhibant la synthèse des prostaglandines et du thromboxane, en empêchant l'adhésion des plaquettes sur les parois vasculaires, en agissant sur la phosphorylation des nucléotides cycliques.

Selon le type de récepteur bloqué sur les thrombocytes, on distingue plusieurs classes de substances antiplaquettaires :

- Bloqueurs de la thromboxane A<sub>2</sub> : Acide acétylsalicylique.
- Stimulants des récepteurs de la prostacycline : époprosténol.
- Bloqueurs des récepteurs ADP (P2Y<sub>12</sub>) : irréversibles (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel) ou réversibles (ticagrelor, cangrelor, elinogrel).
- Antagonistes des récepteurs glycoprotéine (GP) IIb/IIIa : abciximab, tirofiban, eptifibatide.
- Inhibiteur des phosphodiésterases : dipyridamole.

### Bloqueurs réversibles de la COX-1

L'*Acide acétylsalicylique* inhibe la cyclooxygénase I (COX-I) plaquettaire. Cette inhibition a pour effet de bloquer la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub> (prostaglandine douée d'une puissante action inductrice de l'agrégation plaquettaire et provoque également une vasoconstriction artérielle) par les plaquettes activées. L'inhibition de la COX-I par l'Aspirine est irréversible, elle affecte les plaquettes exposées et persiste pendant toute leur durée de vie qui est de 7 à 10 jours en moyenne. Une faible dose d'Aspirine (40 mg à 100 mg) suffit pour produire un effet inhibiteur sur la totalité des plaquettes circulantes.

En plus d'inhiber la biosynthèse de la thromboxane A<sub>2</sub> par les plaquettes, l'Aspirine entrave la production de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) par les cellules endothéliales vasculaires.

Comme la prostacycline est l'un des plus puissants antiagrégants plaquettaires et vasodilatateurs, il semble que l'interférence de l'Aspirine avec les processus hémostatiques dépende de l'équilibre thromboxane-prostacycline. En fait, on a avancé que dans certaines conditions, de fortes doses d'Aspirine pourraient être thrombogènes. Cependant, contrairement aux plaquettes, *les cellules endothéliales vasculaires sont capables de régénérer la COX* dans un délai relativement court, de sorte que les doses thérapeutiques d'Aspirine inhibent probablement moins la production vasculaire de prostacycline que la production de thromboxane par les plaquettes.

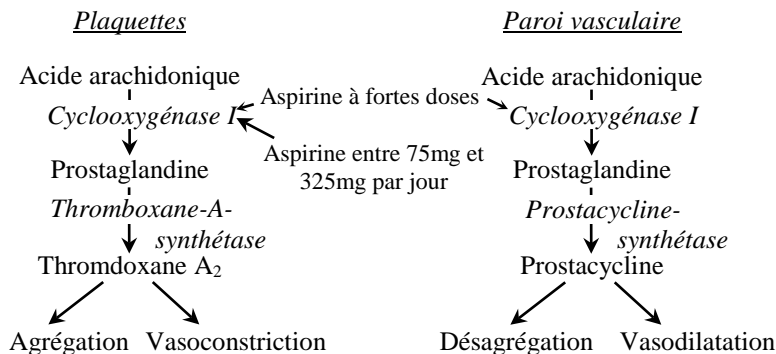
Les plus faibles doses d'Aspirine rendent possible l'inhibition sélective de la synthèse de TxA<sub>2</sub> sans inhibition simultanée de la production de PGI<sub>2</sub>.

Indications : prévention d'un infarctus du myocarde, par ex dans le cas d'une angine de poitrine instable, ou bien après un infarctus (prévention d'une récurrence), prévention d'un accident cérébral en cas d'altérations du débit sanguin cérébral.

En prévention secondaire, l'aspirine diminue le risque d'accident cardiovasculaire de 26% en moyenne.

L'aspirine est un traitement à vie qui ne doit plus être interrompu, sous peine d'augmenter le risque d'infarctus et de décès de 50-60%.





**Fig. 13. Effet antiplaquettaire de l'aspirine**

Effets indésirables de l'aspirine aux doses antiagrégantes :

- Il s'agit essentiellement de la toxicité gastrique. L'aspirine entraîne une toxicité gastrique en inhibant la COX-2 synthétisée par la muqueuse gastrique. Le blocage de la COX-2 par l'aspirine a pour conséquence un défaut de synthèse des prostaglandines vasodilatatrices sécrétées par la muqueuse gastrique. La COX-2 catalyse la transformation des phospholipides membranaires (acide arachidonique) en prostaglandines.
- Le défaut de synthèse des prostaglandines vasodilatatrices supprime l'action cyto-protectrice de celles-ci au niveau de la muqueuse gastroduodénale qui se traduit surtout par une altération de la sécrétion du mucus.
- La toxicité gastrique de l'aspirine s'exerce également directement par irritation de la muqueuse gastrique au contact des comprimés d'aspirine.
- La toxicité gastrique de l'aspirine se traduit par des épigastralgies, par une gastrite érosive ou un ulcère gastroduodénal qui peuvent être révélés par une hémorragie digestive (hématémèse et méléna)

L'*Indobufen* inhibe l'agrégation plaquettaire en inhibant de manière réversible l'enzyme COX plaquettaire, supprimant

ainsi la synthèse du thromboxane. L'Indobufen est bien toléré après administration orale et a été associé à une faible incidence d'effets indésirables nécessitant rarement un retrait du traitement.

L'Indobufen peut être une alternative efficace à l'Aspirine pour le traitement des maladies vasculaires cérébrales, périphériques et coronaires avec l'avantage d'une incidence plus faible d'effets gastro-intestinaux par rapport à une dose élevée d'aspirine, rendant l'indobufène plus approprié pour un traitement à plus long terme.

### Stimulants des récepteurs de la prostacycline

L'**Époprosténol** est une prostaglandine naturellement produite par l'intima des vaisseaux sanguins. L'Époprosténol est le plus puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire connu. C'est également un puissant vasodilatateur.

L'Époprosténol est rapidement hydrolysé au pH neutre dans le sang et est également soumis à une dégradation enzymatique ( $T_{1/2} \sim 2$  min). C'est un sel de sodium stérile pour l'administration intraveineuse.

### Bloqueurs des récepteurs de l'Adénosine Di-Phosphate (ADP)

- ***Bloqueurs irréversibles des récepteurs de l'ADP.***

C'est antagonistes spécifiques de l'adénosine diphosphate qui est le médiateur majeur de l'agrégation plaquettaire. Ils se fixent de manière sélective et irréversible sur les récepteurs thrombocytaires  $P2Y_1$  de l'ADP, inhibant par conséquent l'activation thrombocytaire dépendant de l'ADP.

Les principales molécules sont le ***Clopidogrel*** et la ***Ticlopidine***.

Les plaquettes présentent deux types de récepteurs purinergiques P2Y<sub>1</sub> et P2Y<sub>12</sub>. Tous deux sont des récepteurs à l'ADP. La **Ticlopidine** est une prodrogue d'un principe actif de la classe des thiénopyridines, qui inhibe les récepteurs de type P2Y<sub>12</sub>.

La Ticlopidine est biotransformée par le foie en un métabolite actif. Elle est absorbée rapidement et intensément et est donc fortement biodisponible. Un délai de 8 à 11 jours est nécessaire pour obtenir une inhibition maximale de l'agrégabilité plaquettaire. Cette inhibition persiste quelques jours après l'arrêt du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à la Ticlopidine sont les nausées, vomissements et diarrhées (~20%). Le plus sévère est la neutropénie, qui est apparue chez ~2,5% des patients. Des cas d'agranulocytose sont décrits dans les trois premiers mois de traitement. C'est la raison pour laquelle une surveillance de la formule numération sanguine doit être effectuée dans les premiers mois de traitement, avec arrêt immédiat de la Ticlopidine en cas de chute des neutrophiles. La surveillance des plaquettes est recommandée en raison des thrombopénies observées. De rares cas de purpura thrombotique thrombocytopénique ont été rapportés avec la Ticlopidine.

La Ticlopidine est aussi efficace que l'Acide acétylsalicylique dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux thrombotiques. A cause de sa mauvaise tolérance, elle a été largement remplacée par le Clopidogrel.

Très proche structurellement de la Ticlopidine, le **Clopidogrel** a une action progressive. C'est une thiénopyridine sous forme de pro-droque. Le métabolite actif du Clopidogrel est un inhibiteur irréversible des récepteurs P2Y<sub>12</sub>.

Le Clopidogrel est plus puissant que la Ticlopidine et avec un meilleur profil de tolérance (rares cas de leucopénie et thrombocytopénie).

La dose habituelle est de 75 mg par jour, avec ou sans dose de charge (300 à 600 mg par jour). Le médicament est plus efficace que l'Acide acétylsalicylique dans la prévention secondaire des accidents thromboemboliques cérébraux, et la combinaison « Clopidogrel-Acide acétylsalicylique » est supérieure à l'Acide acétylsalicylique seule pour la prévention de l'ischémie récurrente chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.

L'inhibition de l'agrégation est dose-dépendante et débute 2 h après l'administration. Avec un traitement de 75 mg/jour, l'état stable est atteint en 3 à 7 jours et concerne 40 à 60 % des plaquettes. Le retour à la normale après arrêt du traitement, survient, en 5 jours environ.

- ***Bloqueurs réversibles des récepteurs de l'ADP.***

Le ***Ticagrelor*** est un inhibiteur direct et réversible du récepteur P2Y<sub>12</sub> (ce n'est pas une pro-drogue et il n'a pas besoin d'être métabolisé pour être actif). Ces deux propriétés pharmacologiques le distinguent donc des Ticlopidine et Clopidogrel.

Il est absorbé rapidement ; la concentration maximale de ticagrelor est obtenue au bout d'1,5h après son administration et celle de son principal métabolite actif au bout de 2,5 h. Sa biodisponibilité est de 36% environ. Il doit également être administré deux fois par jour et inhibe l'agrégation plaquettaire plus rapidement et de manière plus régulière que le Clopidogrel. Il est plus efficace pour prévenir la morbi-mortalité cardiovasculaire que le Clopidogrel, à tolérance hémorragique grave identique, bien que les accidents non graves soient supérieurs à ceux du Clopidogrel.

La dyspnée et les pauses ventriculaires sont des effets indésirables apparaissant plus fréquemment sous ticagrélor que sous clopidogrel, probablement à cause de la disponibilité augmentée de l'ADP.

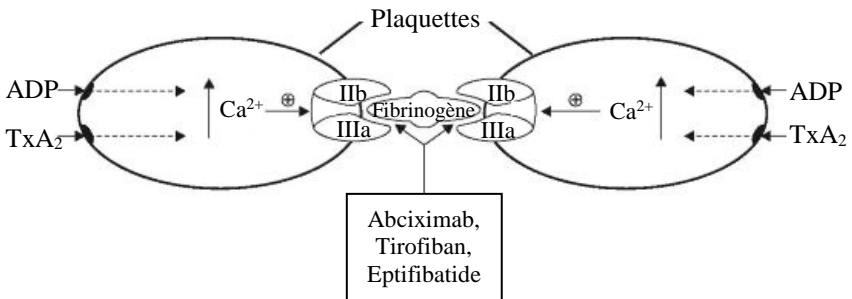
### Antagonistes des récepteurs glycoprotéine IIb/IIIa

Les antagonistes des récepteurs glycoprotéine (GP) IIb/IIIa agissent au point effecteur terminal de la fonction des thrombocytes ; ils bloquent ainsi la liaison avec les molécules de fibrinogène. Ils sont utilisés essentiellement pour la prévention de la thrombose immédiate après PCI (Percutaneous Coronary Intervention) avec pose de stent, et sont prescrits pour 24-48 heures. Après avoir été très largement prescrits, ils sont actuellement cantonnés au rôle de sauvetage dans les cas à risque thrombotique très élevé (diabète, troponines très élevées, stents complexes) mais à risque hémorragique faible, et dans les cas de complications thrombotiques. Leur efficacité dans les angioplasties et poses de stents électives est très douteuse ; ils sont déconseillés chez les patients dont l'anatomie coronarienne n'est pas connue.

Le premier antagoniste commercialisé a été l'**Abciximab**, *fragment Fab de l'anticorps monoclonal*. Il bloque le récepteur de la glycoprotéine GPIIb/IIIa de la membrane plasmique des plaquettes et inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire. Il est utilisé en association avec l'héparine et l'aspirine dans la prévention des thromboses consécutives aux angioplasties coronaires à haut risque thrombotique. Il s'administre par voie intraveineuse, en une fois, dix minutes avant l'intervention. Il s'agit d'un puissant antiagrégant plaquettaire susceptible d'entraîner des hémorragies et dont l'administration doit se faire en milieu spécialisé et être strictement contrôlée. Il peut

également être à l'origine de manifestations allergiques et de thrombopénies.

L'*Eptifibatide* est un heptapeptide cyclique synthétique, inhibiteur du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa. Il inhibe l'agrégation plaquettaire d'une manière dose-dépendante et rapidement réversible. Il est indiqué dans les syndromes coronariens avec menace d'infarctus. Il s'administre en perfusion intraveineuse.



**Fig. 14. Le mécanisme d'action antiplaquettaire des antagonistes des récepteurs glycoprotéine IIb/IIIa**

Le *Tirofiban* est un antagoniste non peptidique du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa. Il est aussi indiqué dans les syndromes coronariens avec menace d'infarctus. Il s'administre en perfusion intraveineuse, sa posologie étant adaptée au poids du malade.

### Inhibiteur des phosphodiesterases

Le *Dipyridamole* est un vasodilatateur coronarien qui a la particularité d'inhiber les fonctions et le comportement plaquettaires sans causer d'hémorragie. Sa puissance antiplaquettaire est faible, ses indications sont rares, et il est toujours utilisé en association avec une antivitamine K ou avec l'aspirine.

Mécanisme d'action. Le Dipyridamole inhibe la phosphodiesterase plaquettaire qui catabolise l'AMP cyclique en AMP. L'augmentation du taux d'AMP cyclique intraplaquettaire inhibe la réponse des plaquettes à plusieurs agonistes. Cette augmentation se produit :

- 1) soit par l'inhibition médicamenteuse de la phosphodiesterase plaquettaire enzyme impliquée dans la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'augmentation de l'AMPc inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaires.
- 2) soit par activation de l'adénylcyclase plaquettaire par la prostacycline ou l'adénosine. Ces deux catégories de substances se potentialisent mutuellement.

Indications. 1) Prévention des complications thromboemboliques chez des patients porteurs de prothèses valvulaires, en association avec de l'Acénocoumarol ; 2) Prévention 2° AVC d'origine ischémique (si aspirine contre indiquée).

Effets secondaires. Ils sont habituellement mineurs. Céphalées, étourdissements, nausées, vomissements, dyspepsie légère, éruptions cutanées s'observent de temps à autre en début de traitement. Ils sont habituellement transitoires et atténués par la prise du médicament avec du lait ou par le recours à une posologie graduellement croissante.

De rares cas d'aggravation de l'angine de poitrine ont été observés habituellement en début de traitement.

Le Dipyridamole ne cause pas de complications hémorragiques par lui-même, ni d'augmentation de celles causées par l'aspirine ou par une antivitamine K.

## **I. Les médicaments affectant la coagulation du sang**

La formation de fibrine se fait après une cascade de transformation faisant intervenir les facteurs de la coagulation. Il est important de noter que pour fabriquer quatre facteurs de la coagulation, notre organisme a besoin de vitamine K. Il s'agit des facteurs II (Prothrombine), VII (Proconvertine), IX (Facteur Christmas) et X (Facteur Stuart). Plus tard ce caillot sera détruit : c'est l'étape de fibrinolyse. L'activation pathologique de l'hémostase dans le compartiment vasculaire s'appelle la thrombose.

### **Les médicaments réduisant la coagulation du sang (anticoagulants)**

Au niveau de la circulation veineuse lente, le thrombus consiste en un amas de plaquettes et de globules rouges enserrés dans un réseau de fibrine. Les anticoagulants sont largement utilisés dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie (ex. thrombose veineuse profonde, prévention de thrombose post-opératoire, fibrillation auriculaire). Les patients avec des valves cardiaques artificielles peuvent également en bénéficier.

### **Classification des anticoagulants**

#### *I. Anticoagulants d'action directe :*

- Heparine standard non fractionnée
- Heparines de bas poids moléculaires
- Héparinoïdes
- Inhibiteurs directs du Facteur Xa
- Inhibiteurs directs de la thrombine
- Hirudines

#### *II. Anticoagulants d'action indirecte :*



- Dérivés de la coumarine
- Dérivés de l'indanedione

### I. Anticoagulants d'action directe

- ***Héparine standard non fractionnée.***

L'**Héparine** est une substance anticoagulante naturelle, présente dans de nombreux tissus de l'organisme (dont le foie, d'où son nom), découverte en 1916 par McLean, alors étudiant en médecine, dans le laboratoire de Howell.

L'Héparine non fractionnée est un groupe hétérogène de mucopolysaccharides à longues chaînes, les « glycosaminoglycanes », de PM 15 000 daltons en moyenne (pour l'Héparine « classique »).

L'Héparine est une substance très acide (la plus acide de l'organisme) en raison de ses nombreux groupements sulfates et carboxylates. La combinaison de l'Héparine avec des protéines très basiques, comme les protamines, donne un complexe stable et inhibe son action anticoagulante.

**Voies d'administration.** Les présentations d'héparines non fractionnées dépendent de la voie d'administration ; les deux principales sont la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée (l'administration buccale ou percutanée est sans effet anticoagulant systémique).

**Dosage.** Le dosage des préparations d'Héparine non fractionnée doit être, en l'absence de méthode chimique d'évaluation, exprimé en unités internationales d'activité biologique.

*Méthodes d'administration :*

**Action anticoagulante.** Le point fondamental est le suivant : l'Héparine exerce une action anticoagulante in vitro et in vivo ; cette action est immédiate.

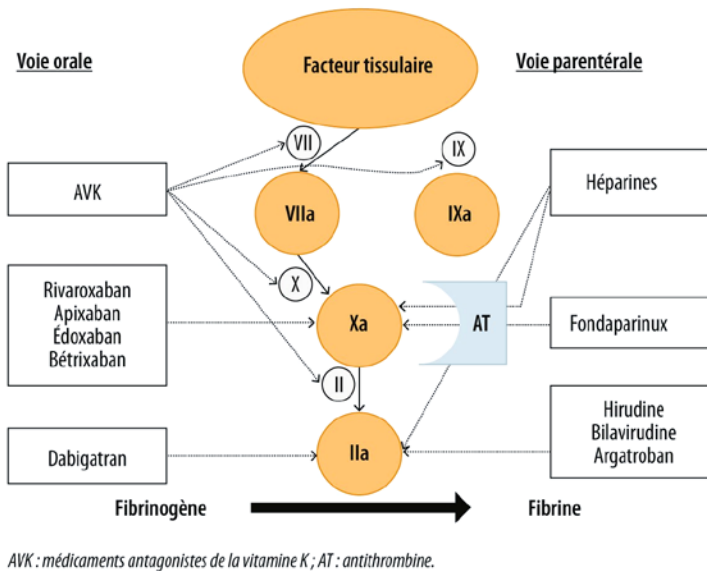
Le mécanisme global de cette action anticoagulante est un effet antagoniste de la thrombine (effet antithrombine) :

- essentiellement, antagonisme de la formation de thrombine ;

- à concentration 30 000 fois plus forte, antagonisme de la thrombine formée (sans intérêt clinique).

L'Héparine agit de façon indirecte, en accélérant les effets de substances protéiques naturelles, présentes dans le sang et dont le rôle est d'inhiber :

- la thrombine (facteur IIa) ;
- les facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa, XIIIa, de Fletcher activé.



**Fig. 15. La cascade de la coagulation et la localisation de l'action des anticoagulants**

L'Héparine possède quelques actions autres qu'anticoagulantes ; ainsi elle :

- provoque la libération à partir de certains tissus (muscle, tissu adipeux) d'une lipoprotéine lipase qui hydrolyse les

lipoprotéines de très basse densité (VLDL) fixées sur l'endothélium vasculaire ;

- inhibe l'action des activateurs de la fibrinolyse ;
- retarde la cicatrisation des blessures, mais accélère celle des brûlures ;
- déprime l'immunité à médiation cellulaire et diminue la réaction greffon contre hôte.

L'Héparine est indiquée dans les maladies thromboemboliques, par voie sous cutanée 5 000 UI, 3 fois par jour, dans les manifestations de l'athérosclérose (angine de poitrine, séquelles d'infarctus, artérites) 2 500 UI, IV 2 ou 3 fois par semaine, et enfin dans la prévention des thromboses veineuses. L'héparine est prescrite chez les femmes enceintes en cas d'accident thrombotique.

L'héparine est bien tolérée. Les réactions allergiques sont rares. Par traitement prolongé elle peut provoquer une ostéoporose. On a rapporté des cas d'alopécie. Elle provoque une hypocoagulabilité avec risque d'hématurie, d'hémorragie, d'ulcères gastriques, d'hémorragies digestives, cérébro-méningées, ou d'hématome rétropéritonéal. En cas d'hémorragie, on administre du *sulfate de protamine* (1 mg de sulfate de protamine neutralise 100 UI d'héparine).

- ***Héparines de bas poids moléculaires.***

La fragmentation de l'héparine (15 000 daltons) en chaînes plus courtes (4 000 daltons) conduit à la dissociation des propriétés anticoagulantes des propriétés antithrombotiques et à une meilleure biodisponibilité. Ainsi la prévention de la formation endovasculaire de caillots est assurée avec un moindre risque de saignements par hypocoagulabilité sanguine.

Les héparines de bas poids moléculaire ont une activité antifacteur Xa (effet antithrombotique) beaucoup plus élevée que l'activité antifacteur IIa (effet antithrombinique). Elles sont

administrées *par voie sous-cutanée* en une dose journalière ou, éventuellement, *par voie intraveineuse* dans la prévention ou le traitement de la maladie thrombo-embolique pouvant survenir après intervention chirurgicale. Elles peuvent être administrées dans la ligne artérielle d'un circuit d'hémodialyse pour éviter la formation de caillots dans le circuit extracorporel d'hémodialysés. On connaît la *Nadroparine*, *Fraxiparine*, injectée uniquement par voie sous-cutanée, l'*Énoxaparine* aux indications et aux dosages légèrement différents les unes par rapport aux autres.

Elle est contre-indiquée dans les ulcères gastro-duodénaux en évolution et dans les thrombocytopénies. Elle présente des risques de thrombopénie et de saignements en cas de surdosage.

- ***Héparinoïdes.***

Le *Danaparoïde* est un mélange de glycosaminoglycanes extraits de la muqueuse intestinale de porc. Il ne contient pas de fragments d'héparine et n'est donc pas chimiquement une héparine de bas poids moléculaire.

La durée d'inhibition de l'activité Xa après une administration de Danaparoïde est de 25 heures, durée aussi appelée demi-vie. Comme les héparines de bas poids moléculaires, il inhibe préférentiellement le Xa et non le IIa.

L'un des intérêts du danaparoïde est de donner un faible pourcentage de réactions croisées avec l'héparine standard et les héparines de bas poids moléculaires au niveau plaquettaire. En cas de thrombocytopénie induite par eux, il peut donc leur être substitué après vérification de l'absence de réactions croisées par un test d'agrégation plaquettaire.

- ***Inhibiteurs directs du Facteur Xa.***

Le ***Fondaparinux*** est un pentasaccharide de synthèse qui inhibe sélectivement le facteur Xa en activant l'antithrombine III. L'indication retenue pour le fondaparinux est la prévention des troubles thrombo-emboliques veineux après les grosses interventions chirurgicales orthopédiques sur le membre inférieur, hanche et genou.

Le ***Rivaroxaban*** est un médicament anticoagulant oral direct, inhibiteur du facteur Xa.

Son délai d'action est court, de l'ordre de une à quatre heures. Il est efficace en prévention des phlébites et en traitement curatif de ces dernières et de l'embolie pulmonaire.

Il constitue une alternative aux antivitamines K dans la prévention des complications emboliques de la fibrillation auriculaire non valvulaire, et ce, sans augmentation du risque hémorragique.

- ***Inhibiteurs directs de la thrombine.***

Le ***Dabigatran*** est un médicament anticoagulant oral direct. Il est donné sous forme de prodrogue, l'étxilate de Dabigatran.

Il se fixe sur la thrombine que cette dernière soit liée à la fibrine ou non (ce qui n'est pas le cas des héparines). Par ce biais, il empêche la transformation du fibrinogène en fibrine.

Sa demi-vie est d'un peu plus de 12 heures, reflétant sa durée d'action.

L'effet secondaire le plus commun est la dyspepsie, retrouvée chez un patient sur 20. Le principal risque est, par essence, le risque hémorragique.

- ***Hirudines.***

Une nouvelle classe d'anticoagulants est arrivée récemment (2000-2001) sur le marché avec l'isolement, l'élucidation de la structure polypeptidique, puis l'obtention par génie génétique

d'analogues recombinants, du principe anticoagulant de la sangsue d'Europe Centrale *Hirudo medicinalis* Linn.

L'Hirudine est un polypeptide de 65 acides aminés, d'un PM de 7 000 daltons environ, de caractère acide, ne comportant pas de tryptophane, d'arginine ni de méthionine.

L'Hirudine inhibe la coagulation *in vitro* et *in vivo* en s'opposant directement à la thrombine, sans intervention d'aucun autre facteur de la coagulation, ni d'aucun facteur plasmatique.

Les indications concernent la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques et de l'infarctus du myocarde, selon des modalités qui restent encore à établir par une expérience prolongée. Une spécificité intéressante est le traitement des coagulopathies disséminées survenant lors d'une thrombocytopénie à l'héparine : l'Hirudine est en effet de structure complètement différente de celle de l'Héparine, excluant, en principe, tout phénomène d'allergie croisée.

Les contre-indications sont celles de tout anticoagulant : existence d'une lésion susceptible de saigner, ou d'un trouble de la coagulation, soit pathologique, soit par interaction médicamenteuse.

Les accidents les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques ont été des hémorragies cérébrales chez des patients âgés.

Ce sont des analogues recombinants : ***Hirudine*** ; ***Lépirudine***.

## II. Anticoagulants d'action indirecte

- *Dérivés de la coumarine* : Dicoumarol, Biscoumacétate d'éthyle, Warfarine, Acénocoumarol.
- *Dérivés de l'indanedione* : Phénindione, Anisindione, Fluindione.

L'action anticoagulante ne se manifeste qu'*in vivo* après un délai de 8 à 12 heures qui suit la prise orale ou intraveineuse d'antivitamine K. L'action anticoagulante *ne se manifeste pas in vitro*.

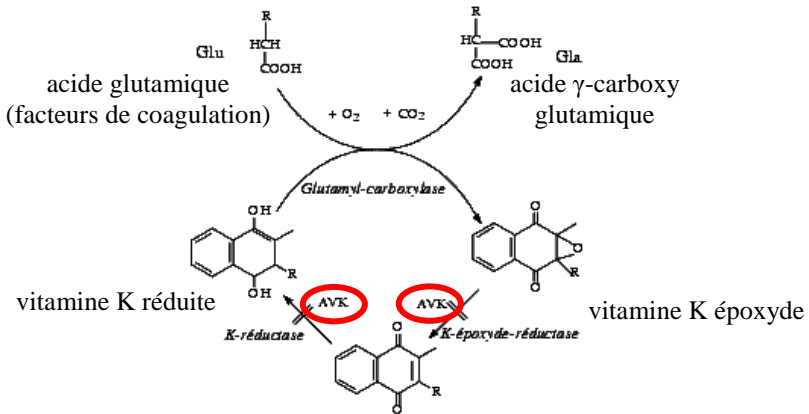
Les antivitamines K agissent en inhibant la synthèse des facteurs II, VII, IX et X, par compétition avec la vitamine K, pour former le groupement prosthétique de systèmes enzymatiques de biosynthèse de ces facteurs. Il en résulte une hypoprothrombinémie.

Après administration orale, les antivitamines K sont rapidement résorbées par le tube digestif. Elles passent dans le sang où elles se trouvent *liées aux protéines plasmatiques*, principalement à l'albumine : **Warfarine** (plus de 97%), **Biscoumacétate d'éthyle** (80%) **Acénocoumarol** (74%), **Phénindione** (70%). Seule la fraction libre est active. Toute substance qui déplacerait une antivitamine K de sa liaison avec l'albumine augmenterait l'action anticoagulante et entraînerait un risque d'hémorragie.

Les antivitamines K sont métabolisées dans le foie.

L'élimination des antivitamines K est principalement urinaire. Les dérivés de l'indanedione colorent en rouge les urines.

La durée de l'action va en s'allongeant du Biscoumacétate d'éthyle (36-48 h) aux Acénocoumarol (48 à 72 h), Phénindione (72-92 h), Warfarine et Dicoumarol (96-120 h).



**Fig. 16. Site d'action de la vitamine K et de ses antagonistes**

Les antivitamines K sont bien tolérées. On a observé des troubles digestifs, de l'urticaire et de l'alopecie (Biscoumacétate d'éthyle et warfarine), des ulcérations buccales (acénocoumarol). La phénindione entraîne des réactions d'hypersensibilité : lésions hépatiques, rénales, diarrhées et provoqué des altérations rénales et hépatiques, des pancréatites aiguës, des agranulocytoses mortelles.

Les accidents hémorragiques surviennent en cas de lésion préexistante : ulcère, accident vasculaire cérébral. Les accidents peuvent être traités par injection intraveineuse de vitamine K<sub>1</sub> (10 à 15 mg) et en cas d'urgence par l'injection des facteurs PPSB (facteurs II, VII, X, IX : prothrombine, proconvertine, facteur de Stuart, facteur antihémophilique B).



## Les médicaments augmentant la coagulation du sang (coagulants)

- **vitamines K.**

La vitamine K active dans le foie la fixation d'un groupement carboxyle sur les résidus glutamiques des précurseurs des facteurs II, VII, IX et X ; les groupements COOH sont indispensables à la fixation aux phospholipides par l'intermédiaire du calcium. Il existe différents dérivés de la vitamine K d'origine distincte : vitamine K<sub>1</sub> (phytoménadione) dans les plantes, vitamine K<sub>2</sub> issue des bactéries de l'intestin, vitamine K<sub>3</sub> (ménadione) produite par synthèse chimique. Toutes sont hydrophobes et nécessitent les acides biliaires pour être absorbées.

Seule la vitamine K<sub>1</sub> est utilisée comme médicament (phytoménadione). La vitamine K est impliquée dans la coagulation car elle intervient dans la synthèse hépatique de certains facteurs de coagulation (II, VII, IX, X et protéine C, S).

Elle intervient comme cofacteur enzymatique dans l'étape de carboxylation qui permet aux facteurs de coagulation d'adhérer aux phospholipides plaquettaires par les groupements carboxyles et d'être activés. Lors de cette étape la vitamine K réduite est oxydée, mais elle est régénérée sous forme réduite grâce à l'action de la vitamine K réductase.

La vitamine K, chez l'homme, provient de l'alimentation (végétaux) et de la synthèse intestinale par la flore bactérienne. Les besoins sont de l'ordre de 50 à 100 microgrammes par jour chez l'adulte. Le tissu le plus riche en vitamine K est le foie.

La vitamine K<sub>1</sub> (Phytoménadione, ). Elle est indiquée dans les troubles hémorragiques liés à une déficience :

- chez le nouveau-né où la déficience en vitamine K est due au mauvais passage transplacentaire de la vitamine, à

l'absence de micro-organismes intestinaux, à l'existence d'un système de synthèse hépatique immature pour permettre la régénération de la vitamine K réduite et aussi aux faibles quantités des vitamines K dans le lait maternel. La vitamine K est administrée par voie orale en prévention systématique du risque hémorragique et par voie intramusculaire si des facteurs de risque particuliers existent.

- chez la femme enceinte traitée par un médicament inducteur enzymatique, où elle est prescrite dans les quinze derniers jours précédant l'accouchement pour éviter chez le nouveau-né les hémorragies par hypothyroïdémie.
- en cas de troubles hépatiques comme l'insuffisance hépatique sévère ou l'ictère par rétention entraînant une absence de sels biliaires dans l'intestin.
- en cas de surdosage en AVK et d'intoxication par les raticides à base d'AVK pour antagoniser leurs effets.

De fortes doses de vitamine E et A ont un effet antivitamine K et peuvent favoriser le saignement.

Les agents hydrosolubles de la vitamine K<sub>3</sub> (*Ménadione bisulfite de sodium, Vikasolum*) sont utilisés par voie intraveineuse et par voie orale pour les mêmes indications.

Les antibiotiques en détruisant partiellement la flore intestinale réduisent la production de vitamine K. Des résines comme la cholestyramine peuvent réduire l'absorption intestinale de vitamine K.

- ***Facteurs de la coagulation.***

Un certain nombre de facteurs de la coagulation extraits du sang humain et constituant des produits sanguins stables ont un statut de médicament ; le contrôle de leur cession, celui des éventuels effets indésirables, et leur traçabilité – c'est-à-dire la tenue à jour rigoureuse de l'identité des patients qui les

reçoivent et des donneurs dont le sang a permis leur fabrication – sont assurés conjointement par le Laboratoire français de fractionnement (LFB), les Centres régionaux de pharmacovigilance et les Pharmacies hospitalières.

Le LFB avait jusqu'alors le monopole en France de la fabrication et de la distribution des facteurs de coagulation obtenus à partir du plasma humain. Comme dans le domaine des facteurs de croissance, on tend à substituer à ces produits des facteurs de coagulation obtenus par génie génétique.

Les produits suivant, disponibles auprès des pharmacies hospitalières :

- Facteur VII humain = FACTEUR VII LFB ;
- Facteur VII recombinant : eptacog = NOVOSEVEN ;
- Facteur VIII humain = FACTEUR VIII LFB ; HÉMOFIL M ; MONOCLATE P ;
- Facteur VIII humain + Facteur von Willebrand = INNOBRAND ;
- Facteur VIII recombinant : Octocog = BIOCLATE ; HELIXATE ; KOGENATE ; RECOMBIMATE ;
- Facteur IX humain = FACTEUR IX LFB ; MONONINE ;
- Facteur von Willebrand humain = FACTEUR WILLEBRAND LFB ;
- PPSB LFB ;

Dans les accidents hémorragiques liés au déficit en facteur VIII (hémophilie A), ou pour les prévenir lors de certains actes médicaux, on peut avoir recours à la *Desmopressine*, analogue de l'hormone antidiurétique. Compte tenu de la complexité et de la gravité des situations cliniques il est recommandé que le prescripteur prenne l'avis d'un spécialiste en hémostase.

En outre, les médicaments sont utilisés pour une application topique (hémostatiques locaux (produits dérivés du sang humain)) :

|                                  |   |             |   |
|----------------------------------|---|-------------|---|
| Colles biologiques               | Bériplast®<br>Contient de l'aprotinine      | Voie locale | Usage local, traitement adjuvant dans toutes les disciplines chirurgicales (y compris en endoscopie) pour l'hémostase   |
|                                  | Tissucol®<br>Contient de l'aprotinine       | Voie locale | Usage local, traitement adjuvant destiné à assurer l'hémostase lors d'une intervention chirurgicale   |
|                                  | Quixil®<br>Contient de l'acide tranéxamique | Voie locale | Traitement d'appoint pour améliorer l'hémostase et réduire les saignements au cours de la chirurgie hépatique (résection et transplantation) et de la chirurgie orthopédique (remplacement total de hanche et de genou) |
| Éponge de gélatine, de collagène | Tachosil®                                   | Voie locale | Traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes  |

*L'Étamsylate* (Dicynone®) est administrée par voie orale et intraveineuse pour traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire et traitement d'appoint des méno-métrorragies.

### **III. Les médicaments affectant la fibrinolyse**

Physiologiquement, il existe dans le sang circulant un équilibre entre :

- le processus de coagulation intravasculaire ;
- le processus de destruction des caillots ou fibrinolyse.

Le système fibrinolytique comporte lui-même des activateurs et des inhibiteurs, équilibrés de telle façon que les

thrombi pathologiques intravasculaires sont détruits, tandis que la fibrine du caillot d'une blessure est protégée pour assurer l'hémostase.

La sanction de tout déséquilibre est simple :

- dans le cas de déficience du système fibrinolytique, c'est la survenue d'une thrombose ;
- dans le cas d'excès de la fibrinolyse, ce sont des hémorragies.

La fibrinolyse consiste en la dissolution des caillots intravasculaires par la plasmine. Par ce mécanisme, elle débarrasse la circulation des déchets de fibrine et facilite la reperméabilisation des vaisseaux obstrués par des caillots de fibrine.

La plasmine, appelée aussi fibrinolyse, est une protéase de 560 acides aminés qui hydrolyse la fibrine en fragments appelés produits de dégradation de la fibrine mais elle hydrolyse également le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation. La plasmine provient de l'hydrolyse du plasminogène au niveau d'un résidu arginine.

Le plasminogène est une glycoprotéine de 791 acides aminés, d'origine hépatique, présent dans le plasma, inactif par lui-même, bien que se fixant sur la fibrine.

Le t-PA (tissue-plasminogen activator) libéré par les cellules endothéliales et l'urokinase, u-PA (urokinase-plasminogen activator), provenant de la pro-urokinase, activent la transformation du plasminogène en plasmine.

La libération de ces activateurs est stimulée par les dépôts de fibrine et par la thrombine. Le t-PA se fixe préférentiellement à la fibrine qui est présente au niveau du caillot et peu au plasminogène qui est présent dans le plasma alors que l'urokinase a peu d'affinité pour la fibrine ; ceci explique la spécificité d'action du t-PA. Par ailleurs, l'urokinase est

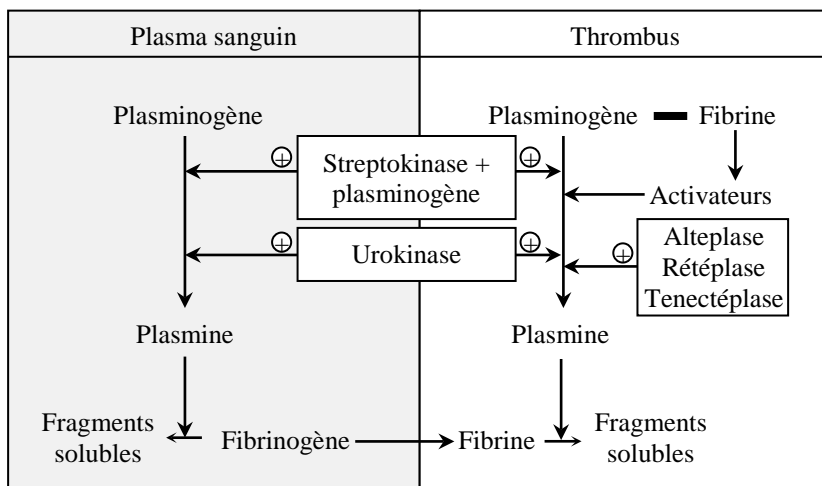
présente à la surface des cellules néoplasiques et favorise leur pouvoir invasif et métastatique.

Il existe des inhibiteurs endogènes du t-PA et de l'u-PA appelés PAI (plasminogen activator inhibitor) qui, en inhibant les activateurs, réduisent la transformation du plasminogène en plasmine et donc l'activité fibrinolytique. Les estrogènes, administrés après la ménopause, réduiraient la concentration plasmatique de cet inhibiteur et augmenteraient la capacité fibrinolytique.

L' $\alpha_2$ -antiplasmine est une glycoprotéine de 452 acides aminés, qui neutralise la plasmine circulante en formant avec elle, par liaison covalente, un complexe inactif. Elle ne neutralise pas la plasmine déjà fixée à la fibrine ou à l'acide tranexamique, ce dernier étant utilisé en thérapeutique comme antifibrinolytique.

Le système fibrinolytique est en équilibre entre deux contraintes détruire les caillots intravasculaires qui se forment et ne pas provoquer d'hémorragies par dissolution de caillots hémostatiques et du fibrinogène.

### Fibrinolytiques (thrombolytiques)



### Classification des fibrinolytiques

- *fibrinolytiques non sélectives* (sont efficaces à la fois dans le thrombus et dans le plasma sanguin) : Streptokinase, Urokinase.
- *fibrinolytiques sélectives* (ils activent le plasminogène dans le trombus) : Alteplase, Rétéplase, Tenecteplase.

Les fibrinolytiques sont utilisés uniquement en cas de pathologies athéro-thrombotiques ou thrombo-embolique engageant le pronostic vital à savoir :

- syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST
- accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique
- embolies pulmonaires avec instabilité hémodynamique
- occlusion artérielle lors de traitement endovasculaire
- thrombose de prothèse valvulaire cardiaque

Dans toutes ces situations, l'efficacité des fibrinolytiques dépend du délai d'administration par rapport au début des symptômes.

Les thrombolytiques agissent en transformant le plasminogène en plasmine, enzyme responsable de la dégradation de la fibrine. On distingue :

- la *streptokinase* et ses dérivés (l'anistreplase), formant un complexe avec le plasminogène, complexe capable d'activer d'autres molécules de plasminogène
- l'urokinase qui agit directement sur le plasminogène
- les dérivés du tissue-type Plasminogen Activator (t-PA) obtenus par recombinaison génétique, qui vont transformer directement le plasminogène en plasmine en mimant l'action du t-PA. Il s'agit du rt-PA (alteplase), du r-PA (reteplase) et du TNK-PA (tenecteplase).

L'utilisation des dérivés du t-PA, molécules plus spécifiques obtenues par recombinaison génétique, permet de réduire le

risque allergique, d'améliorer le rapport bénéfice-risque et de simplifier les protocoles d'administration.

Effets indésirables. Tous les fibrinolytiques exposent à deux types d'effets indésirables, les accidents hémorragiques et les effets indésirables non hémorragiques.

### *I. Effets indésirables hémorragiques.*

En cas d'accidents hémorragiques, menaçant le pronostic vital, outre interrompre le traitement, on peut effectuer une transfusion de cryoprécipités ou de plasma frais congelé afin d'obtenir un taux de fibrinogène d'environ 1 g/l. Les antifibrinolytiques, comme l'acide tranexamique, sont parfois utilisés, sans certitude quant à leur efficacité. L'utilisation des fibrinolytiques se fait systématiquement avec d'autres médicaments de l'hémostase potentialisant ainsi le risque hémorragique cette classe pharmacologique.

### *II. Effets indésirables non hémorragiques.*

En dehors des manifestations hémorragiques, les accidents allergiques notamment avec la streptokinase, représentent le principal effet indésirable des fibrinolytiques.



## Fibrinolytiques

| Médicament   | Origine     | Demi-vie d'élimination          | Voie d'administration | Mécanismes d'action   | Action sur fibrinolytine (plasmine) | Affinité pour la fibrine     |
|--|-------------|---------------------------------|-----------------------|---|-------------------------------------|------------------------------|
| Streptokinase  | naturelle   | 80 minutes                      | IV                    | Forme un complexe avec le plasminogène, capable d'activer d'autres molécules de plasminogène                                  | Indirect                            | Non spécifique de la fibrine |
| Urokinase  | naturelle   | 2 minutes                       | IV                    | Agit directement sur le plasminogène  | Indirect                            | Non spécifique de la fibrine |
| Dérivés du tPA<br>Alteplase<br>Rétéplase<br>Tenecteplase | synthétique | 4 à 5 minutes<br>5 h<br>1 à 3 h | IV                    | Obtenus par recombinaison génétique, qui vont transformer directement le plasminogène en plasmine en mimant l'action du t-PA. | Indirect                            | Spécifique de la fibrine     |

## **Antifibrinolytiques (inhibiteurs de la fibrinolyse).**

Lorsque l'activité fibrinolytique est excessive, elle peut provoquer des hémorragies par attaque des caillots hémostatiques et du fibrinogène. Il peut être nécessaire de la freiner.

L'*Aprotinine*, obtenue à partir du poumon de bœuf, polypeptide d'environ 50 acides aminés présent dans divers organes, est un inhibiteur de certaines enzymes protéolytiques comme la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine, de certains activateurs du plasminogène et de la kallikréine. Cette dernière joue un rôle essentiel dans l'activation du facteur XII, c'est-à-dire dans l'initiation de la coagulation.

L'Aprotinine, présentée en solution injectable par voie intraveineuse, est indiquée dans les syndromes hémorragiques d'origine fibrinolytique où elle antagonise les effets de la plasmine. Elle est également utilisée en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle pour réduire le risque hémorragique par fibrinolyse.

Elle peut aussi être utilisée dans le traitement des pancréatites aiguës et des épidermolyses bulleuses où l'on suspecte une activation de diverses protéases.

En se fixant sur le plasminogène, puis la plasmine, l'*Acide tranexamique* diminue considérablement son activité contre la fibrine. Il est donc indiqué dans les syndromes fibrinolytiques, spontanés ou provoqués par un traitement fibrinolytique.

L'*Acide aminocaproïque* arrête la conversion du plasminogène en plasmine (cela est probablement dû à la suppression de cet activateur de processus) et il produit également un effet de suppression direct sur la plasmine.

Ce médicament est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal. Cette voie d'administration permet d'atteindre les concentrations maximales dans le sang dans les 2-3 heures. Cet

agent a une faible toxicité. Il peut être administré par voie orale ou intraveineuse. Les effets indésirables comprennent les vertiges, les nausées, la diarrhée.

L'Acide aminocaproïque qui était moins efficace n'est plus disponible.

L'*Acide aminométhylbenzoïque* a des propriétés similaires.

### Références bibliographiques

1. Фармакология [Текст] : учеб. для вузов / под ред. Р. Н. Аляутдина. – 3-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008 – 832 с.
2. Фармакология. Ultra light : учеб. пособие / Р. Н. Аляутдин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 584 с.
3. Kharkevitch D.A. Pharmacology: Textbook. – 9A edition, revised and improved. – М.: GEOTAR-Media, 2008. – 672 pages with illustrations.
4. Atlas de poche de pharmacologie, par H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler. 2001, 2<sup>e</sup> édition française, 377 pages.
5. Guide pratique de l'infirmière, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. 2008, 1600 pages.
6. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Société française de pharmacologie et thérapeutique, 2016, 234 pages.
7. Pharmacologie et thérapeutiques, par T. Caruba, E. Jaccoulet. 2015, 2<sup>e</sup> édition, 174 pages.
8. Pharmacologie médicale, par Michael Neal. 1999, 2<sup>e</sup> édition française, 105 pages.
9. Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique, par Y. Landry, J.-P. Gies. 2003, 500 pages.
10. Pharmacologie, par M. Moulin, A. Coquerel. 2002, 2<sup>e</sup> édition entièrement refondue, 845 pages.
11. Pharmacologie, par Y. Cohen, C. Jacquot. 2008, 6<sup>e</sup> édition, 487 pages.

## TABLE DES MATIERES

---

|   |    |
|---|----|
| Introduction .....  | 3  |
| Diurétiques .....   | 4  |
| Les médicaments influant l'hématopoïèse .....                         | 23 |
| Les médicaments affectant La coagulation et la<br>thrombogenèse ..... | 40 |
| Références bibliographiques .....                                     | 74 |

**Гречухин Антон Игоревич** – ассистент кафедры фармакологии  
ФГБОУ ВО Астраханского государственного медицинского  
университета Министерства здравоохранения Российской Феде-  
рации.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ:  
МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА. СРЕДСТВА,  
ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ. СРЕДСТВА,  
ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И  
ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ**

**MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME  
CARDIOVASCULAIRE : LES DIURÉTIQUES.  
LES MÉDICAMENTS INFLUANT L'HÉMATOPOÏÈSE.  
LES MÉDICAMENTS AFFECTANT LA  
COAGULATION ET LA THROMBOGENÈSE**

**ISBN 978-5-4424-0409-8**

Компьютерный набор – авторский  
Технический редактор – В.Б.Нигдыров

Подписано к печати 31.05.18  
Гарнитура Times New Roman Cyr. 60×84 1/16  
Усл.печ.лист – 4.6  
Заказ №4522. Тираж 100 экз.

---

Издательство ФГБОУ ВО  
«Астраханский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

---