

# La coagulation - Physiologie et pharmacologie

Dr Annie Rousseau FRCPC  
Université Laval – Mars 2013

# Objectifs

- Revoir les étapes de la coagulation in vivo
- Expliquer les tests de coagulation
- Revoir les drogues utilisées en clinique, leurs mécanismes d' action, leur monitoring et leurs antidotes

# La coagulation

- Le sang est spontanément solide (peu pratique).
- Ce qui le maintient liquide:
  - Un paquet d'enzymes et de cofacteurs déjà présents en circulation, tels que héparines, prostaglandines, etc...

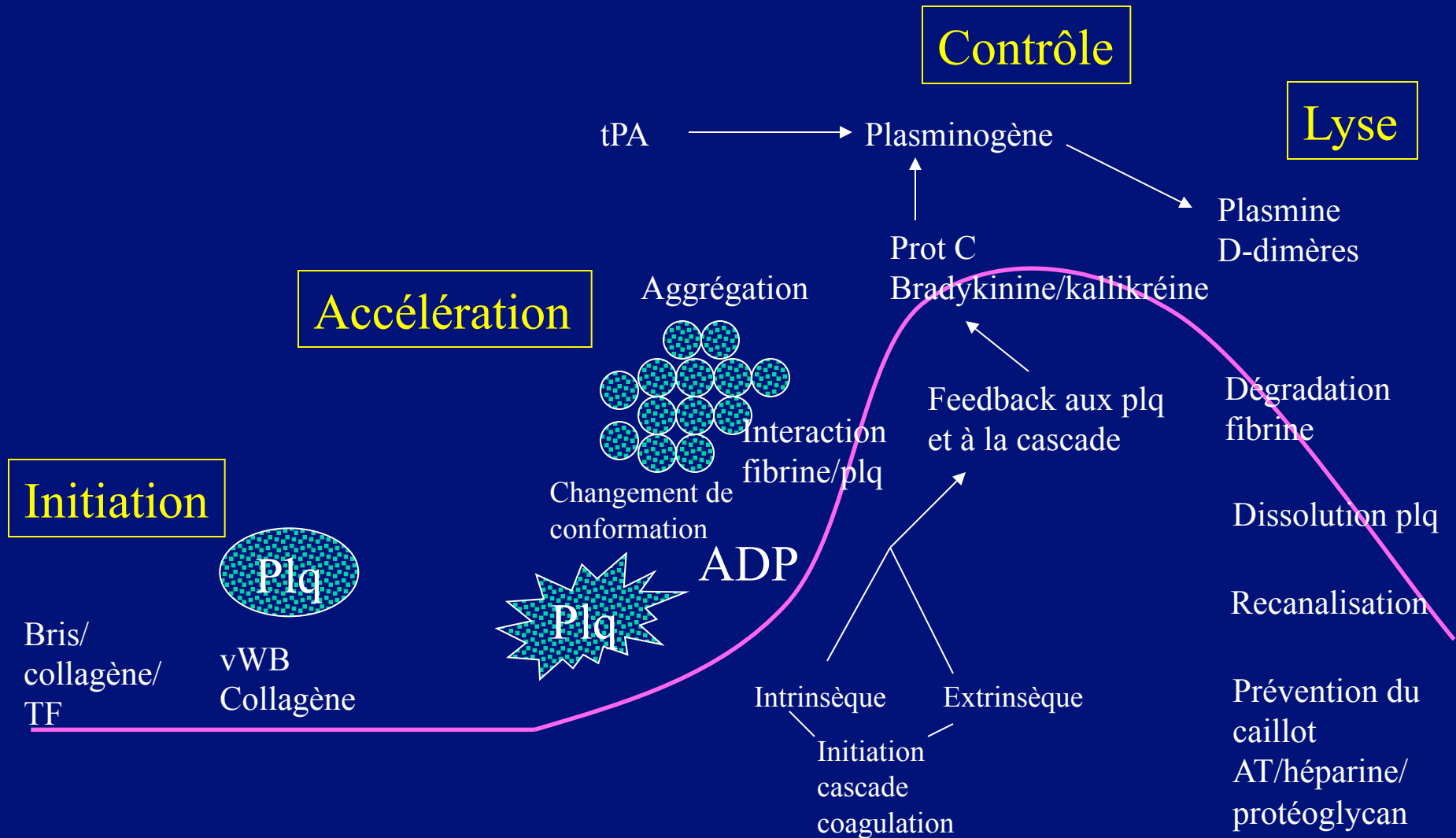
# La coagulation

- Il y a aussi des facteurs inductibles:
  - La plupart produits par l'endothélium
  - La perte de l'endothélium par un dommage quelconque entraîne la perte de l'effet protecteur anti-coagulant local.
- Nous n'avons aucun moyen de mesurer la coagulation ni la fonction endothéliale in situ.

# La coagulation

- Phénomène dynamique; il n' existe pas de monitoring continu.
- La concentration locale des protéines et des lignées cellulaires change à mesure qu' elles sont produites. Elles sont diluées par le flot sanguin. Ce qui est dans le tube ne reflète pas ce qui se passe au site du dommage vasculaire.

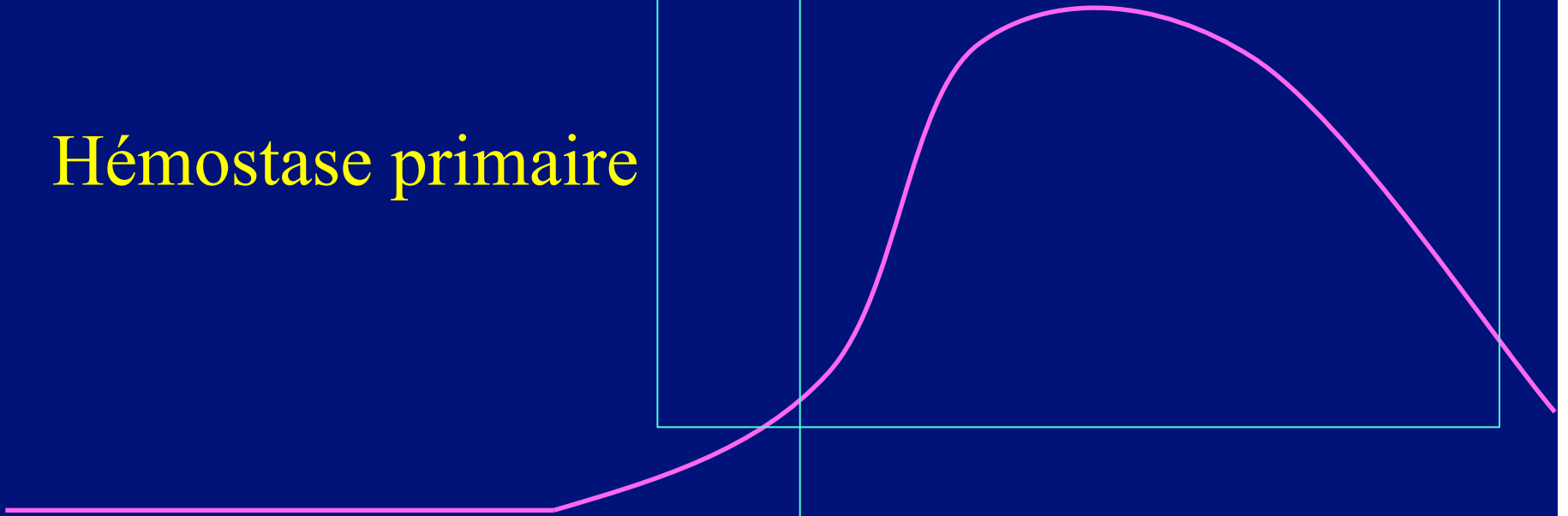
# La coagulation



# La coagulation

Hémostase secondaire

Hémostase primaire



# La coagulation - Phase d'initiation

- Survient à l'interface sang-endothélium
- Déclenchée par le dommage à l'endothélium
- Perte des propriétés anticoagulantes locales et exposition du collagène ou de la membrane basale
- Un dommage extra-vasculaire produit le relargage du TF
- Les cellules endothéliales peuvent augmenter la transcription de leur ARN et produire leur propre facteur tissulaire.



# La coagulation - Phase d'initiation

- Adhésion des plaquettes via gp1b sur vWF de la matrice sous-endothéliale.
- Adhésion du vWF circulant au collagène, agissant comme pont pour les plaquettes.

# La coagulation - Phase d'initiation

- Les phospholipases plaquettaires relâchent la thromboxane, entraînant une vasoconstriction:
  - Shear stress modifié.
  - Diminution de la diffusion des produits de dégranulation plaquettaire.
  - Recrutement et activation d'autres plaquettes

# La coagulation - phase d' accélération

- Rôle essentiel des plaquettes
- Activées par le collagène, facteur tissulaire, autres agents relâchés par tissus ou l' endothélium endommagés
- De discoïdes, elles deviennent sphériques avec pseudopodes, augmentation importante des récepteurs de surface qui peuvent être mesurés pour quantifier le degré d' activation plaquettaire.

# La coagulation - phase d' accélération

- Extériorisation du site sur GPIIb/IIIa qui lie le fibrinogène
- Le fibrinogène lie les plaquettes entre elles et agit comme agent de recrutement.

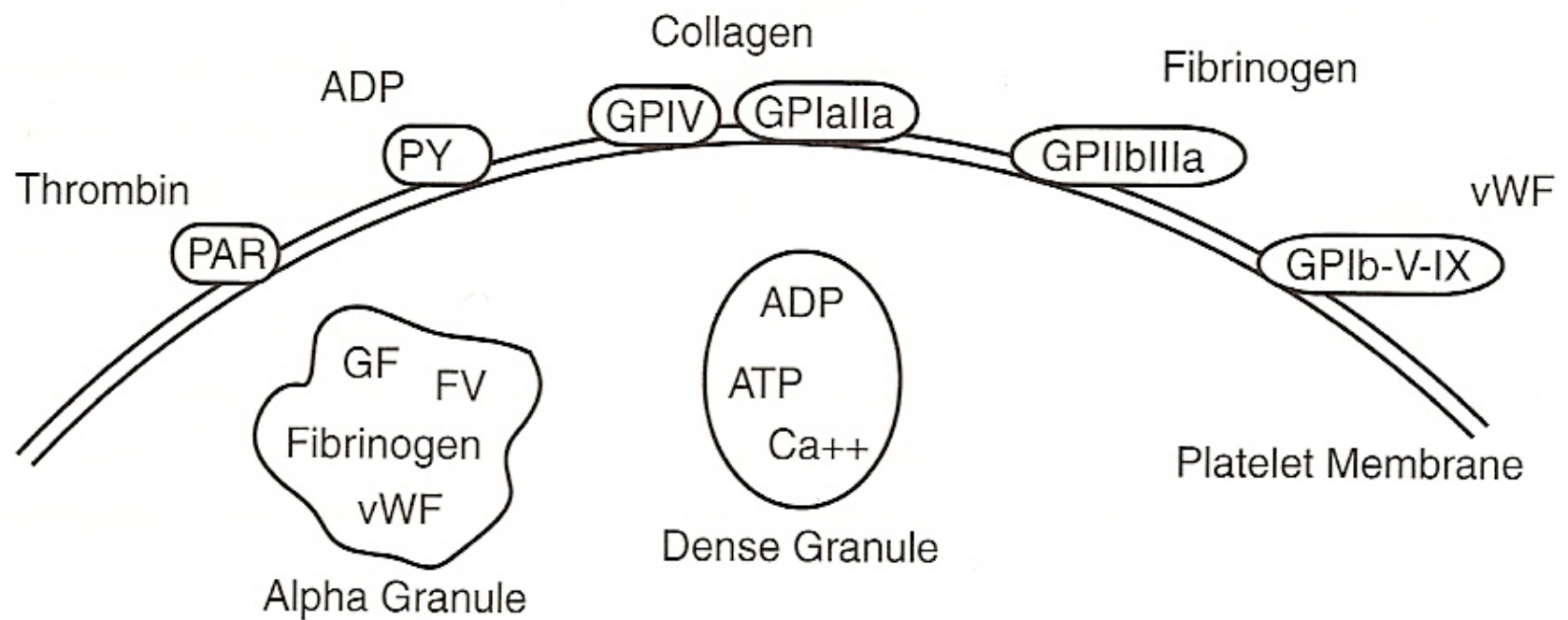
# La coagulation - phase d' accélération

- La plq activée adhère à quasiment tout:
  - Cellules de la membrane basale, leucocytes, autres plaquettes, surfaces non-biologiques (telles que le circuit de CEC)
  - Adhésion médiée par GP1b, qui lie vWB, le collagène et autres ligands circulants et endothéliaux

# La coagulation - phase d'accélération

- Autre changement de conformation:
  - S'étend, devient plus spiculée, moins sphérique, relargage des granules.
  - Requiert de l'ATP et du calcium pour la contraction de l'actine et de la myosine.
- D'autres plaquettes sont attirées et forment le clou plaquettaire.
- Ceci est critique pour stopper le suintement au site chirurgical (vaisseaux de moins de 50  $\mu\text{m}$  de diamètre).

# Les implications de la plaquette



# La coagulation - phase d' accélération

- L' interaction plq-plq est instable et ne durera que 10 minutes, moins longtemps si le type de flot sanguin ou la pression intra-vasculaire l' arrache de son site d' adhésion.



# La coagulation - phase d'accélération

- L'initiation de la coagulation par la plaquette est intimement liée avec la cascade de coagulation
  - Le GP1b lie aussi le XIa → IXa → Xa/  
calcium/PF3
  - Le GPIIb/IIIa lie le fibrinogène/fibrine. Chaque molécule de fibrinogène peut lier jusqu' à 6 sites GPIIb/IIIa.

# (L'hémostase secondaire)

## Voie intrinsèque

Système de contact (kallikréine)

VIII, IX, X, XI, XII

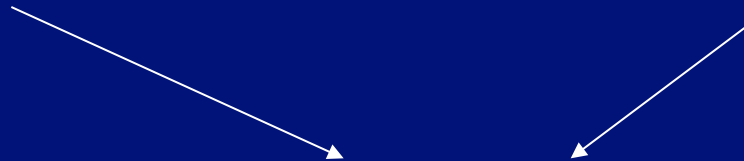
Calcium

## Voie extrinsèque

Domage cellulaire (TF)

VII, X

Calcium



## Voie commune

V, thrombine (II), fibrine, XIII

Phospholipides et calcium

Rétroaction positive sur V et VIII

par thrombine

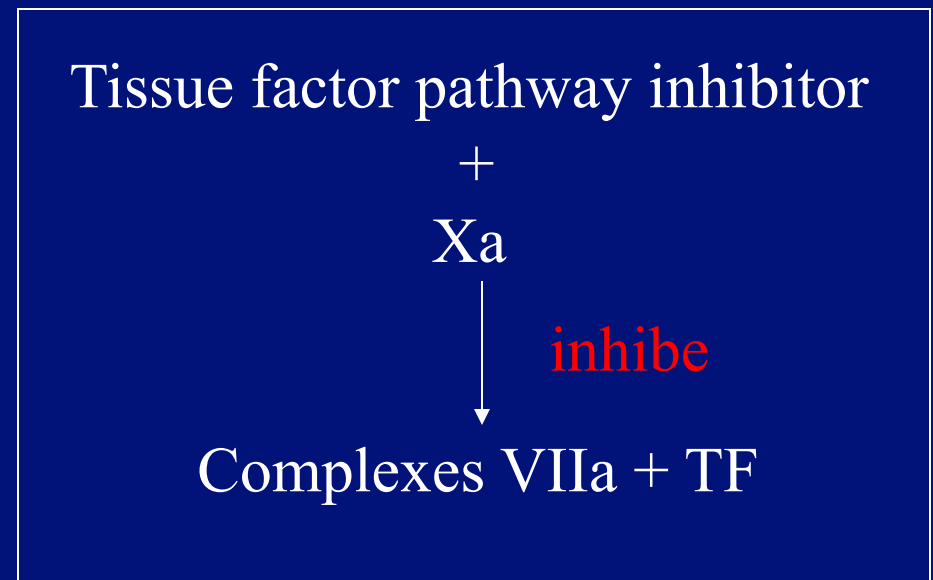
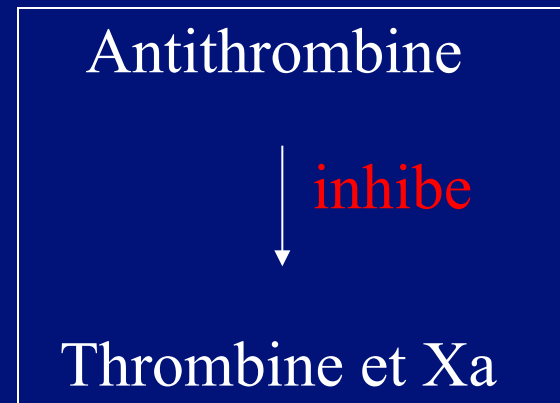
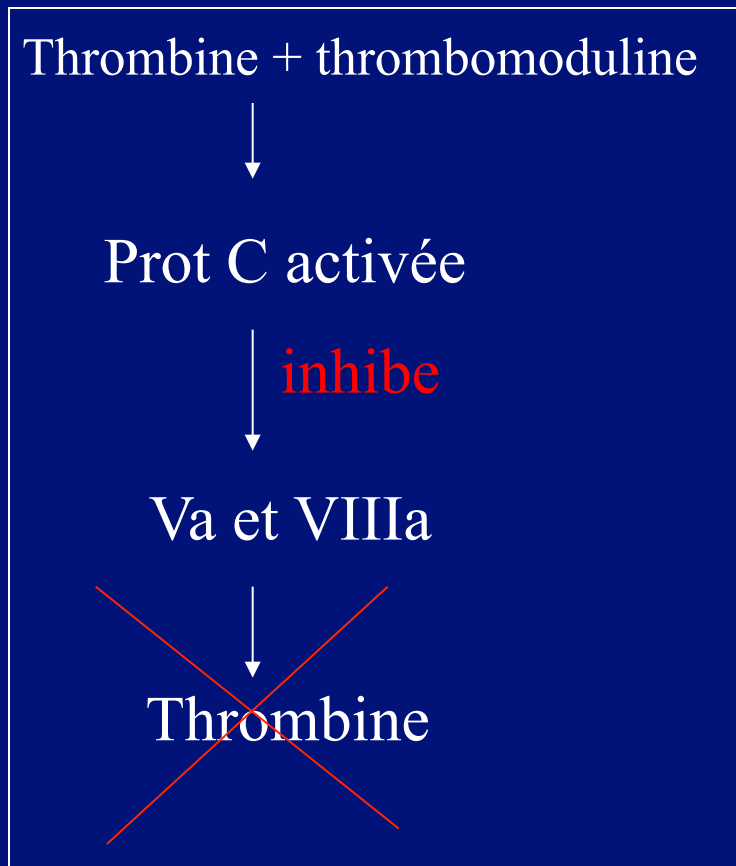
# La coagulation - phase d' accélération

- Le clou est stabilisé par la fibrine attachée aux plaquettes via GPIIb/IIIa
- Le facteur XIIIa relie les fibrines entre elles et y incorpore de l' alpha-2-antiplasmine pour protéger contre la fibrinolyse
- Contraction du cytosquelette plaquettaire
- Quand tout cela s' arrêtera-t-il?

# La coagulation - phase de contrôle

- Certains états pathologiques ne permettent pas cette phase et causent une CIVD:
  - Vasculite
  - Sepsis
  - Intoxication de l'endothélium par certaines drogues
- Les plq activées interagissent avec les protéines de la cascade de coagulation; certaines freinent la coagulation

# La coagulation - phase de contrôle



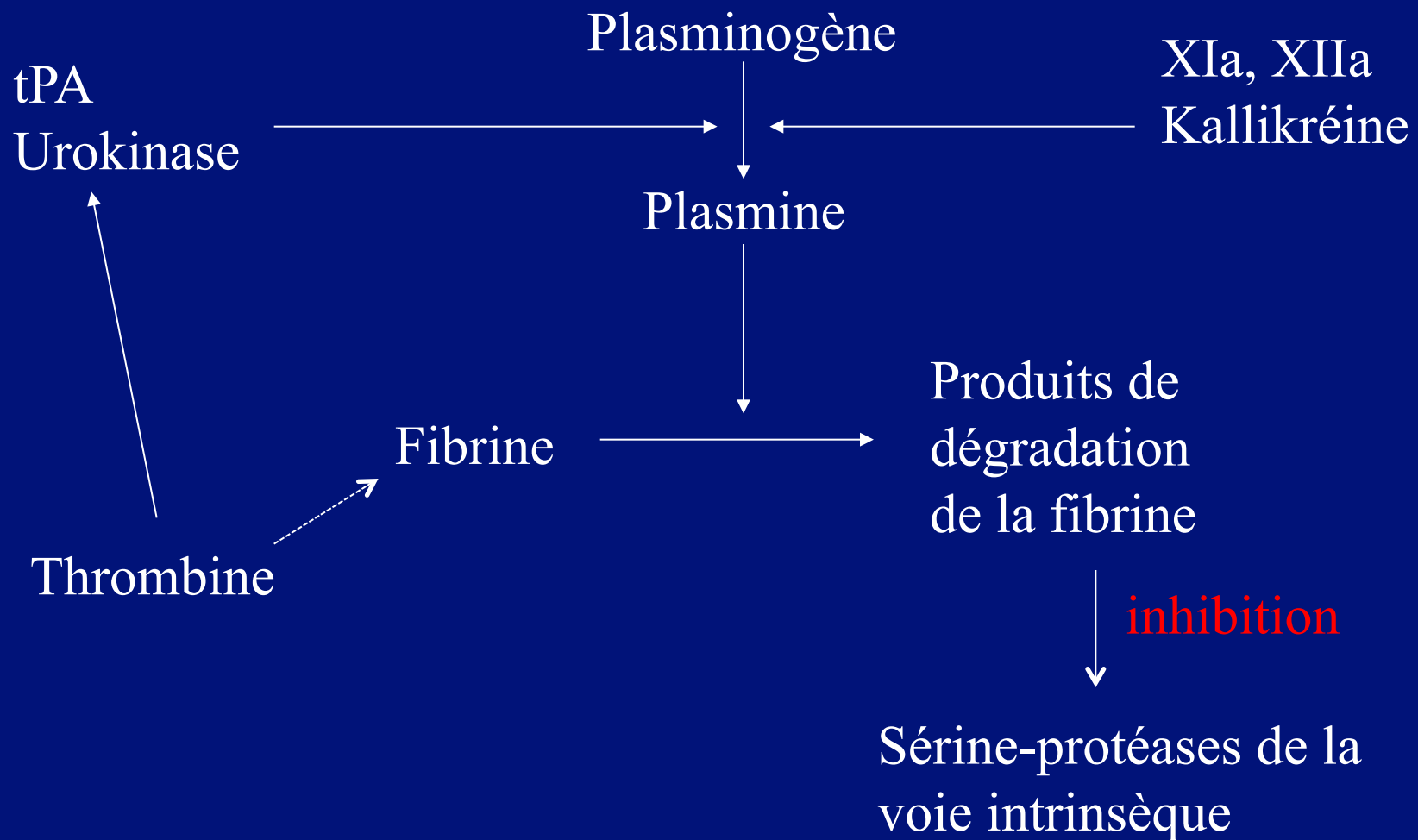
# La coagulation - phase de contrôle

- Mécanismes prévenant l'adhérence des plaquettes à l'endothélium:
  - Héparines
  - Oxyde nitrique (NO)
  - Prostaglandines
  - Thrombomoduline
  - Prostacycline
  - tPA
  - Endonucléotidases

# La coagulation - phase de lyse

- Phase plus lente et longue
- Initialement, le clivage du fibrinogène relâche les fibrinopeptides A et B, qui sont prothrombotiques et activent la thrombine...
- Éventuellement dégradation en D-dimères, anticoagulants en soi, inhibant les sérine-protéases de la voie intrinsèque.

# Le système de fibrinolyse





# La coagulation - phase de lyse

- La thrombine stimule la production du tPA par les cellules endothéliales, catalysant la formation de plasmine.
- La plasmine:
  - Dégradation du fibrinogène/fibrine
  - Détruit les GPIIb/IIIa
  - Clive le vWF et le GPIb

# Les tests de coagulation

# Hémostase secondaire - rappel

## Voie intrinsèque

Système de contact (kallikréine)

VIII, IX, X, XI, XII

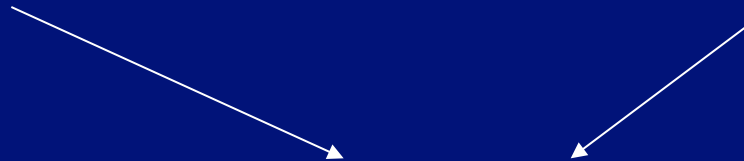
Calcium

## Voie extrinsèque

Domage cellulaire (TF)

VII, X

Calcium



## Voie commune

V, thrombine (II), fibrine, XIII

Phospholipides et calcium

Rétroaction positive sur V et VIII

par thrombine

# Tests de coagulation

- 3 tests classiques:
  - aPTT (ou TCA): voie intrinsèque
  - PT (ou INR si comparé): voie extrinsèque
  - Temps de thrombine: voie finale commune
- N' examinent que la fonction protéinique in vitro.
- Valeur prédictive négative basse en chirurgie.
- Vont toutefois détecter les déficits congénitaux en facteurs et la dysfonction hépatique.

## PT - INR

- Test sur plasma seulement
- Ajout de thromboplastine tissulaire animale pour activer le VII et la voie extrinsèque.
- Mesure le temps avant la formation de fibrine
- Prolongé si moins de 50% de V, VII ou X
- Insensible (relativement) à l'héparine.
- Utile pour suivre le Coumadin

## aPTT - TCA

- Test sur plasma seulement
- Ajout d'un phospholipide et d'un activateur de surface (kaolin ou celite), qui activera le XII et la voie intrinsèque.
- On mesure le temps avant l'apparition de fibrine.

## aPTT - TCA

- Sensible à de faibles doses d'héparine sur la thrombine ou le facteur Xa, mais perd de sa reproductibilité à de plus hautes doses d'héparine.
- Reproductible jusqu' à 120-129 secondes
- Pauvre corrélation avec la concentration d'héparine.
- Facteurs de variabilité:
  - Niveaux de VIII ou AT
  - Type de réactif activateur
  - Réponse individuelle à une dose donnée d'héparine

# aPTT - TCA

- Autres causes de prolongation:
  - Hypofibrinogénémie < 75 mg/dL
  - Dysfibrinogénémie
  - Excès de produits de dégradation de la fibrine, surtout le D-dimère qui inhibe le IX.
  - Anticoagulants lupiques:
    - Ig se lie aux phospholipides dans le tube, retardant le début de la coagulation. Se corrige si on ajoute des phospholipides en excès.



# Failles dans le TCA/INR

- Les voies intrinsèque et extrinsèque sont interreliées in vivo, par exemple:
  - Le VII active le IX, mais à la surface d' une plaquette seulement sur le GPIb
  - Il n' y a de plaquette dans aucun de ces tests...

# ACT

- Peu sensible à de faibles doses d'héparine mais très utile à de hautes concentrations (ie: CEC).
- Sang entier, facile à utiliser au chevet.
- Activation par celite ou kaolin en quantité tellement importante que de faibles à moyennes dose d'héparine sont surpassées
- Relation pas toujours linéaire avec [héparine]

# ACT

- Hémochron:
  - 2 ml sang avec celite et aimant, en rotation
  - Arrêt du test quand l'aimant n'est plus au fond du tube, entraîné par la formation du caillot au centre du tube.
- ACT Plus:
  - 0.4 ml sang avec kaolin, piston.

# ACT

- Variabilité de l' ACT:
  - Hypothermie (activité enzymatique plus lente)
  - Thrombocytopénie sévère (peu de phospholipides plaquettaires)
  - Thrombocytose et activation plaquettaire (neutralise l' héparine par le relargage de PF4)
  - Aprotinine (elle inhibe la kallikréine et retarde donc l' activation par contact)
  - Concentration anormale AT ou fibrinogène, ou activité anormale XII

# ACT

- Si prolongé et qu' on donne protamine pour le corriger, l' ACT devrait diminuer.
- Sinon, effet anticoagulant de la protamine donnée en excès, par inhibition de la thrombine.

# Cas particulier - Chx cardiaque

- Prolongation légère du TCA/ACT post-CEC:
  - Complexes héparine-protamine inhibent partiellement les activateurs dans le tube.
  - L' inhibition plaquettaire post-CEC diminue l' amplification plaquettaire de la voie intrinsèque de la coagulation.
  - TT ou TEG utiles pour détecter la présence persistante d' héparine post-CEC
  - Pas de risque de saignement nécessairement.

# Temps de thrombine

- Mesure l'effet de la thrombine sur le fibrinogène (voie finale commune)
- Utilise le plasma seulement
- Ajout de thrombine bovine qui active directement le fibrinogène pour former de la fibrine, mesure du temps avant la formation de fibrine.
- Très sensible à la présence d'héparine

# Temps de reptilase

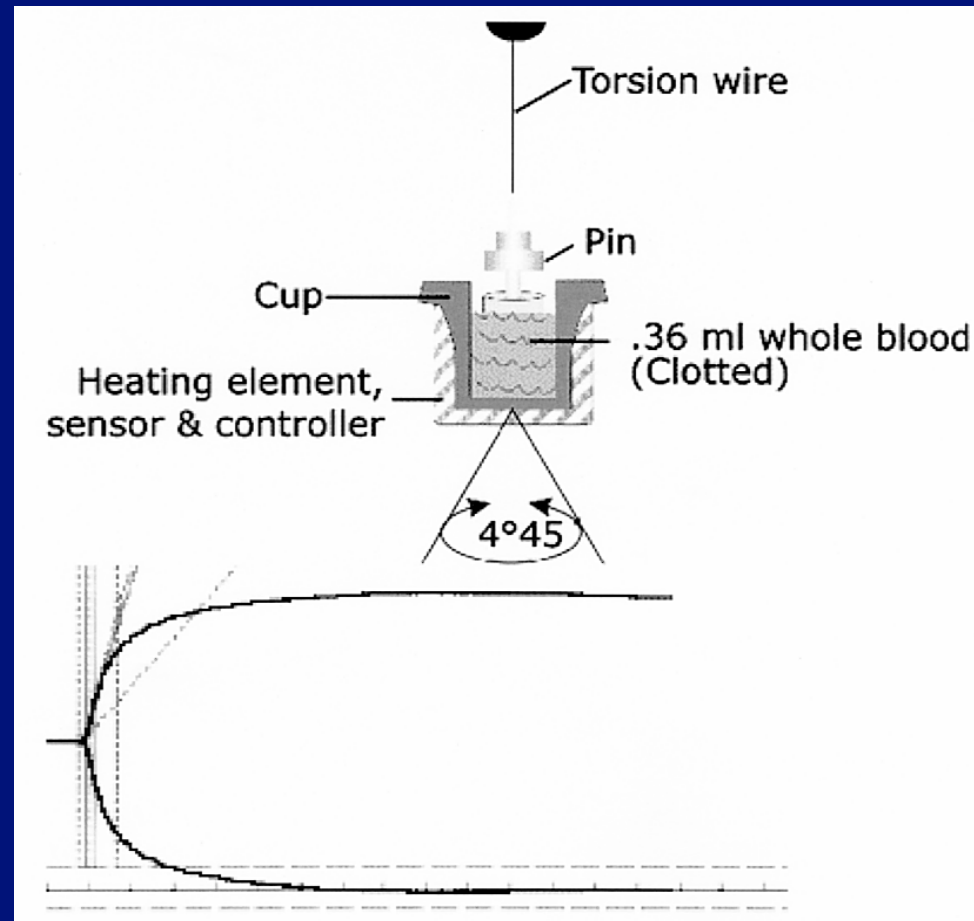
- Utile pour évaluer la voie finale commune en présence d' héparine
- Sérum de vipère active directement le fibrinogène pour former de la fibrine
- Ne peut lier complexes héparine-AT



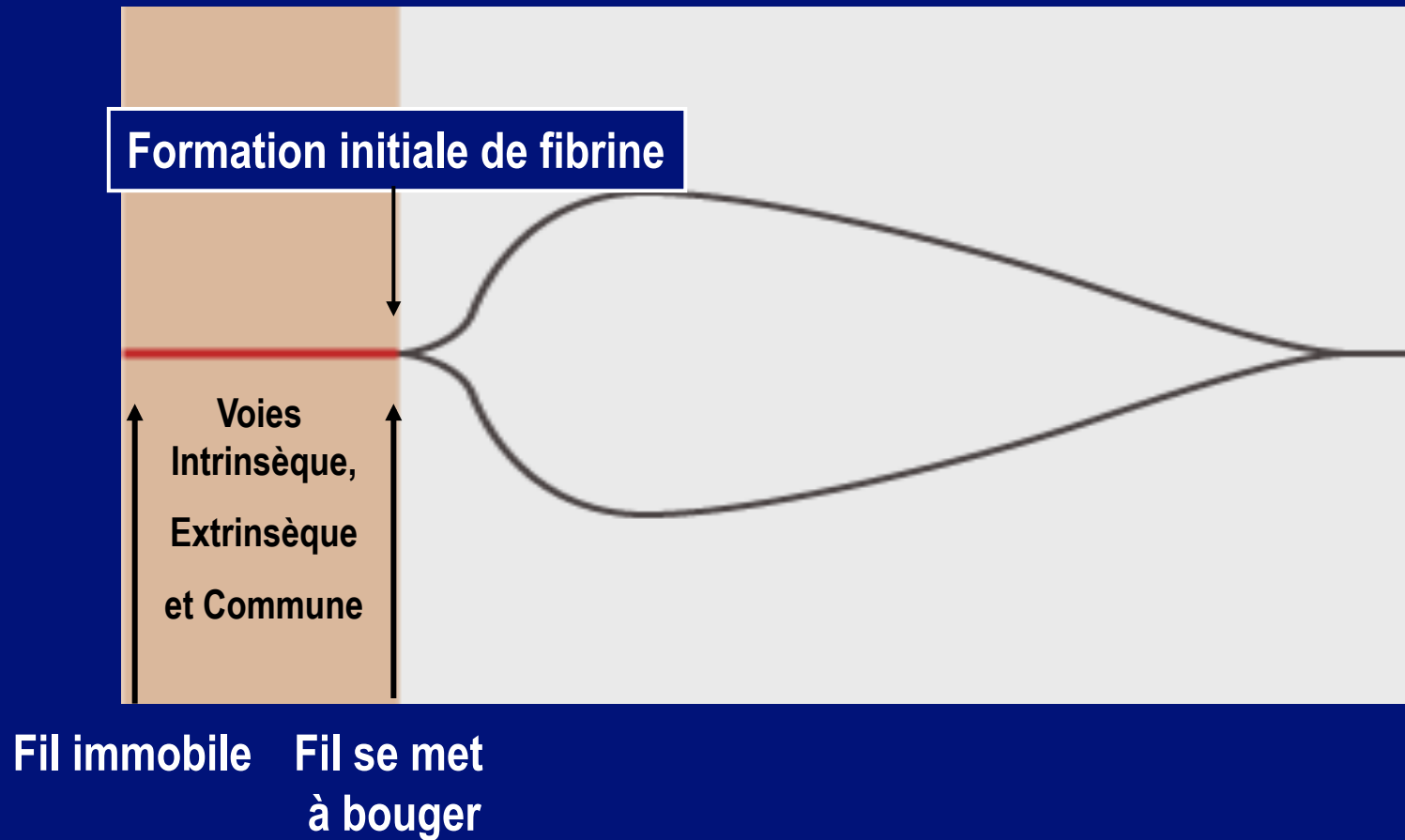
# Thromboélastogramme (TEG)

- Teste la coagulation sur du sang complet, de la phase d'initiation jusqu'à la phase de lyse.
- Donne 4 informations:
  - La rapidité du caillot à se former
  - La vitesse de croissance du caillot
  - La force du caillot
  - Évalue si le caillot se maintient ou s'il est dégradé

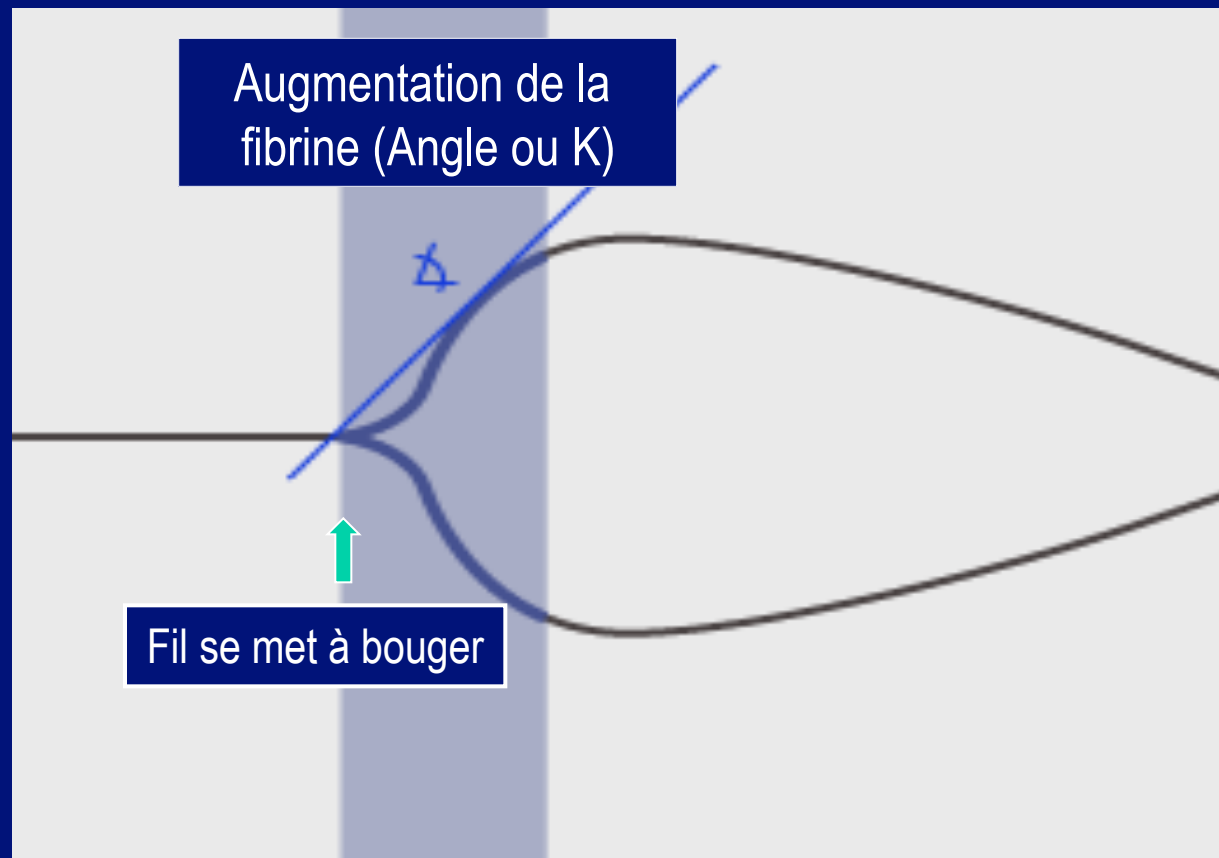
# TEG



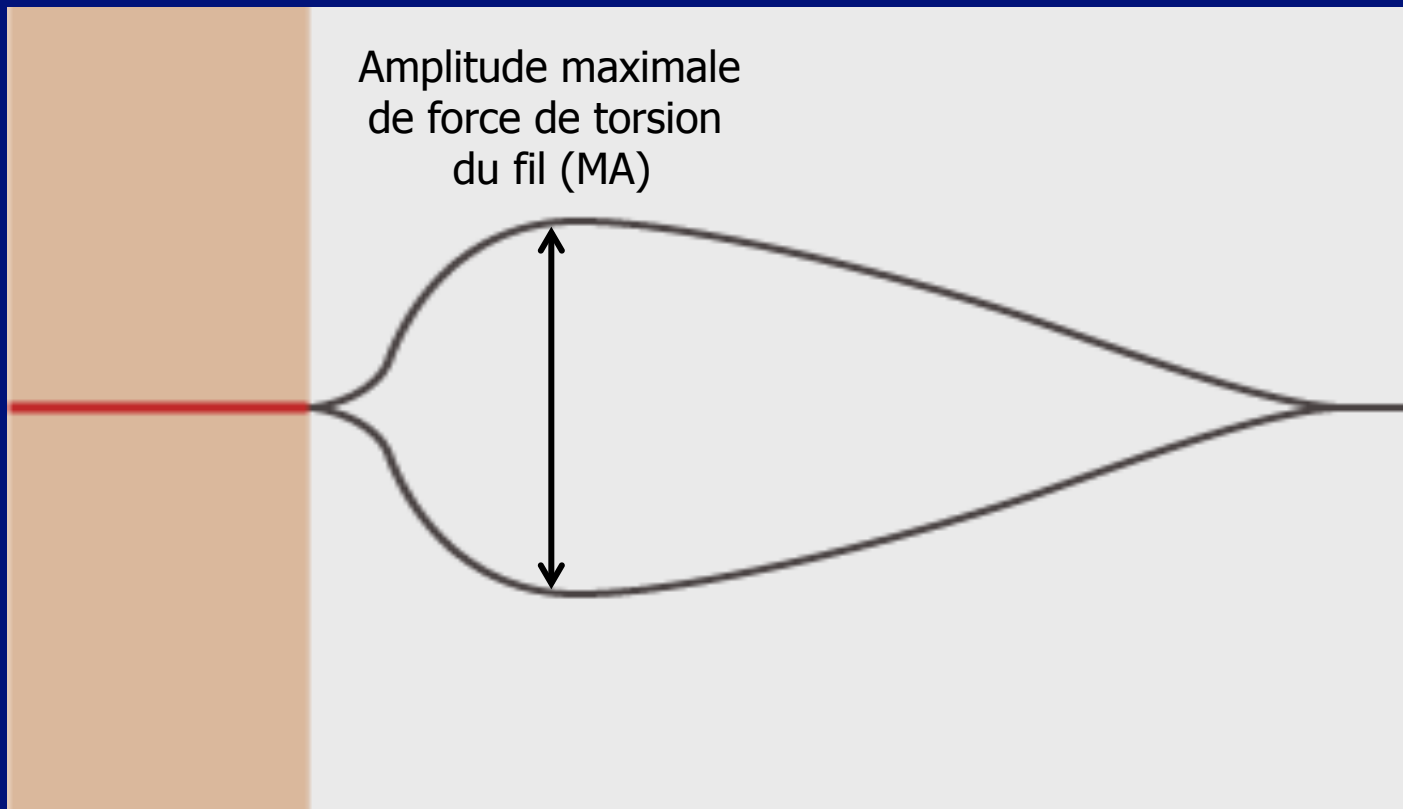
# TEG



# TEG



# TEG



# Thromboélastogramme (TEG)

- Intervalle R: le temps avant que le caillot commence à se former, dépend des facteurs de coagulation
- Angle ou K: la vitesse de développement du caillot
- MA (maximal amplitude):
  - Le plus important cliniquement
  - Les plaquettes contribuent pour 66% de la force du caillot vs 33% pour le fibrinogène

# Thromboélastogramme (TEG)

- Meilleures sensibilité et spécificité que n'importe quel autre test
- La capacité de prédire un saignement chirurgical (TEG N) est de plus de 90%.
- Le meilleur prédicteur d'héparine résiduelle en traces.
- L'appareil doit avoir un contrôle de qualité q 8 à 24 heures.

# TEG

- Inhibiteurs GPIIb/IIIa:
  - Le MA résultant est dû au fibrinogène présent et à la force de celui-ci uniquement.
  - Corrèle fortement avec la concentration en fibrinogène.



# Temps d' écarine (ECT)

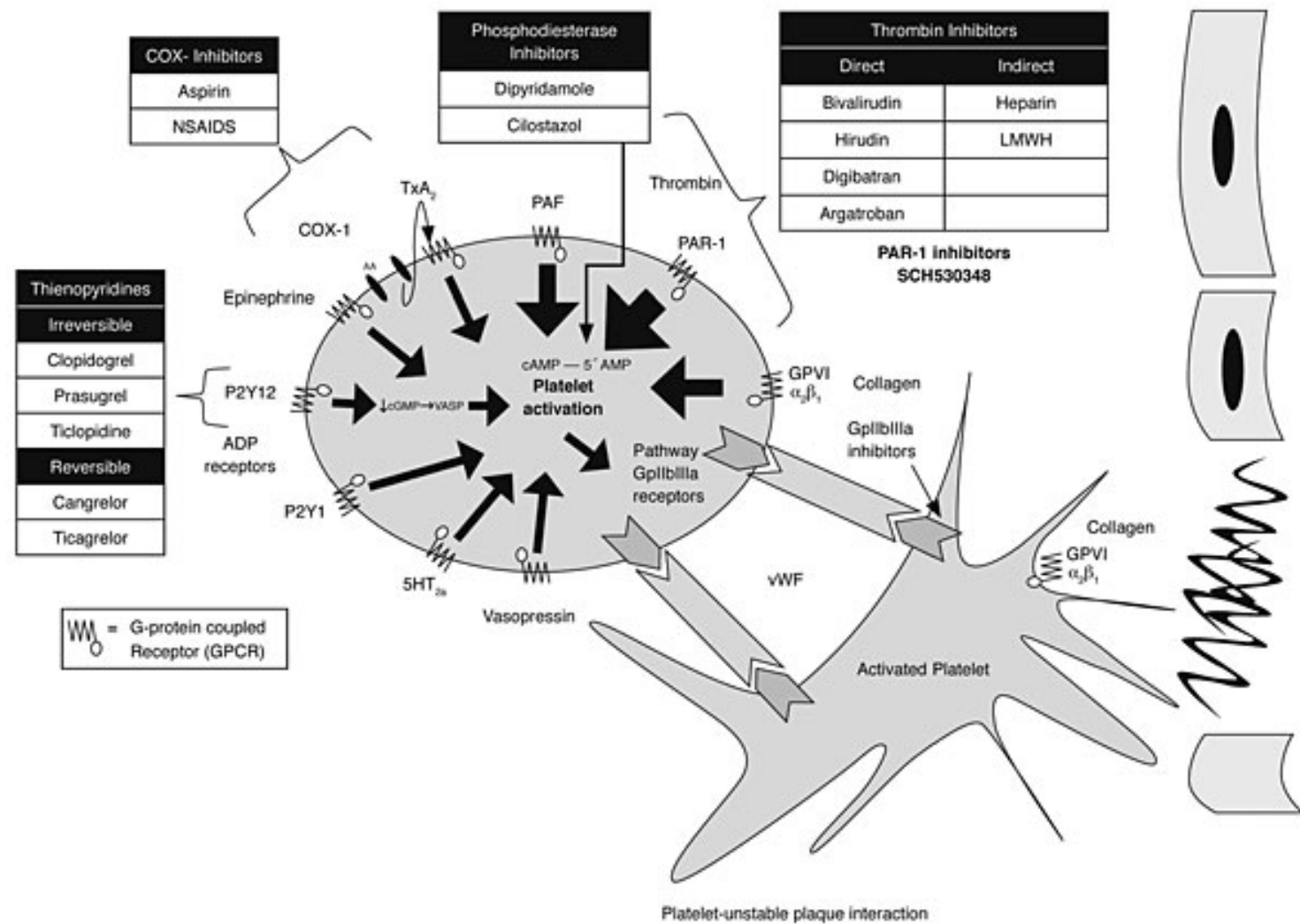
- Utilisé pour le monitoring spécifique de l' hirudine.
- L' Écarine active la prothrombine et produit la meizothrombine, un intermédiaire prothrombine-thrombine qui possède une faible activité procoagulante. Cette activité est inhibée par l' hirudine (ou les autres inhibiteurs directs de la thrombine) mais pas par l' héparine, le coumadin ou les anticoagulants dépendants des phospholipides tels les anticoagulants lupiques.

# Les antithrombotiques

# Les antithrombotiques

Antiplaquettaires	Inhibiteurs GPIIb/IIIa	Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban	
	Inhibiteurs récepteurs ADP/P2Y12	Thienopyridines: Clopidogrel, Ticlopidine, Prasugrel, Ticagrelor	
	Analogues prostaglandins (PGI2)	Prostacycline, Iloprost, Treprostinil, Beraprost	
	Inhibiteurs COX	ASA, AINS	
	Autres	...	
Anticoagulants	Antagonistes de la Vitamine K	Warfarin, ...	
	Inhibiteurs Xa	Groupe des héparines/ glycosaminoglycans (lient AT)	<b>LMWH:</b> dalteparin, enoxaparin <b>Oligosaccharides:</b> Fondaparinux <b>Héparinoïdes:</b> Orgaran
		Inhibiteurs directs de Xa	Dabigatran
	Inhibiteurs directs de thrombine	Bivalent : Hirudine, Bivalirudine, Lepirudine, Univalent : Argatroban	
	Autres	AT, Protéine C (Drotrecogin alpha)	
Thrombolytiques /fibrinolytiques	Activateurs de plasminogènes	tPA (Alteplase, Reteplase, Tenecteplase) UPA (Urokinase)	
	Streptokinase		
	Autres serine-endopeptidases	Ancrod	
Non-médicinal	Citrate EDTA Oxalate		

**Figure 1.** Agonists to platelet activation and antiplatelet drugs. Used with permission, from Gladding P, Webster M, Ormiston J, et al. Antiplatelet drug nonresponsiveness. *Am Heart J.* 2008; 155:591–599. With permission from Elsevier.



COX = cyclooxygenase; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; LMWH = low-molecular-weight heparin; TxA2 = thromboxane A2; PAR-1 = protease-activated receptor 1; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; ADP = adenosine diphosphate; VASP = vasodilator stimulated phosphoprotein; 5HT = 5 hydroxytryptamine; vWF = von Willebrand factor; 5'AMP = 5' adenosine monophosphate; PAF = platelet aggregating factor; GP = glycoprotein; P = purinergic.

# Les anti-plaquettaires

# ASA

- Liaison irréversible COX-1 et COX-2, inhibant la production de thromboxane A2 (et de prostaglandine I2)
- Préviend l'activation des plaquettes, leur aggrégation et leur adhésion aux plaquettes déjà adhérentes à la paroi vasculaire endommagée.

# AINS

- Inhibition réversible COX-1 et COX-2

# Effets de l'ASA/AINS sur le TEG

- Peu d'effet de l'ASA:
  - ASA bloque la production de thromboxane
  - Les plq sont activées par beaucoup d'autres voies, notamment par la voie intrinsèque via la thrombine
- Idem pour bloqueurs récepteurs ADP



# Clopidogrel

- Inhibition sélective de l'aggrégation induite par l'ADP
- Liaison irréversible au récepteur purinergique P2Y<sub>12</sub> (récepteur de l'ADP)
- Requiert un métabolisme hépatique pour que la drogue soit efficace, délai de 4 à 7 jours
- Durée d'action jusqu'à 7 jours

# Prasugrel (Effient)

- Bloqueur irréversible de P2Y12
- Plus rapide et plus efficace que clopidogrel
- Posologie : 10 mg po ID
- Demie-vie du métabolite actif: 7 heures
- Cesser au moins 7 jours pré-op

# Ticagrelor (Brilinta)

- Inhibiteur réversible du récepteur ADP P2Y<sub>12</sub>
- Inhibition plaquettaire plus rapide et plus prononcée que Clopidogrel, pic à 1.5 h
- Demi-vie de 7 heures, cesser au moins 5 jours pré-chirurgie
- Moins de mortalité en SCA de cause vasculaire, IDM, ou AVC, sans augmentation des saignements majeurs, mais plus de saignements non-reliés à une procédure, comparé au Clopidogrel. (NEJM septembre 2009)

# Antagonistes des GPIIb/IIIa

- Lient GPIIb/IIIa directement
- Anticorps monoclonaux: Abciximab (ReoPro)
- Peptidiques: Eptifibatide (Integrilin)
- Non-peptidiques: Tirofiban (Aggrastat)
- Action immédiate
- Demi-vie plus courte que Clopidogrel

# Les héparines

# Héparine

- Inhibiteur indirect de la thrombine
- Se lie à AT pour la convertir en inhibiteur rapide (1000x à 4000x) de la thrombine et surtout du facteur Xa.

# Héparine

- Inactivation de la thrombine: l' héparine doit se lier à la thrombine et AT.
- La chaîne d' héparine doit avoir au moins 18 saccharides de long pour lier la thrombine:
  - fréquent sur l' héparine
  - moins sur HBPM
  - absent sur le fondaparinux.

# Héparine

- Limitations:
  - Réponse-dose très variable nécessitant monitoring:
    - Biodisponibilité variable par voie sous-cutanée
    - Occupation compétitive des sites de liaison par les protéines plasmatiques, le PFA et les cellules endothéliales.
  - N' inactive pas la thrombine liée à la fibrine ni Xa lié aux plaquettes activées, donc le caillot peut continuer à croître.



# Héparine

- Monitoring:
  - TCA (aPTT), 1.5 à 2.5X la limite supérieure normale du TCA
  - Niveau sérique d' héparine
  - Fait avant le début de l' héparine, 4-6 heures après le début et aux 4-6 heures après tout changement.

# Héparine

- Monitoring:
  - Le Coumadin augmente “faussement” le TCA de 16 secondes pour chaque hausse de 1.0 INR, donc l’héparine peut être sous-thérapeutique malgré un TCA thérapeutique.

# Héparine

- Complications
  - Saignements
  - Thrombopénie
  - Ostéoporose:
    - Survient après plus de 6 mois d'héparine non-fractionnée
    - Plus ou moins réversible à l'arrêt de l'héparine

# HBPM

- 2000 à 9000 Daltons, PM 4000 à 5000, environ 15 unités saccharidiques.
- Inactive Xa.
- Peu d' action sur thrombine donc pas de prolongation du TCA.
- Aussi efficace que héparine pour prévention et Tx des thrombo-embolies ou pour remplacement valvulaire mécanique.

# HBPM

- Avantages:
  - Biodisponibilité s-c plus grande.
  - Liaison réduite avec macrophages et cellules endothéliales donc durée plus longue.
  - L' activité anti-Xa est très bien corrélée avec le poids du patient, pas de monitoring nécessaire.
  - Beaucoup moins de HIT
  - N' augmente pas les ostéoclastes ni leur activité, perte osseuse moins importante.

# HBPM

- Protamine:
  - ne renverse pas complètement l'activité anti-Xa des HBPM, neutralise surtout les plus grosses molécules
  - 1 mg/100 U anti-Xa HBPM, réduire la dose si plus de 8h après l'injection

# HBPM

- Personnes âgées: doses idem.
- Obèses morbides: on se fie à leur poids actuel
- Insuffisants rénaux: doser activité anti-Xa régulièrement car accumulation possible.

# Fondaparinux (Arixtra)

- Pentasaccharide
- Se lie à AT et accélère la destruction du Xa, inhibant indirectement la formation de thrombine.
- Beaucoup moins de risque de HIT
- Excrétion rénale
- Ne pas donner moins de 8h avant chirurgie



# Protamine

- Contient 67% résidus arginine +
- Forme un sel stable avec l'héparine, qui est fortement négative
- Neutralisation complète 1.5 mg protamine/ 100 unités d'héparine si immédiatement après injection d'héparine.
- Pas plus de 20 mg/min et pas plus de 50 mg/ 10 min (ouais...)

# Protamine

- Réactions adverses:
  - Type 1: Hypotension
  - Type 2: Réaction anaphylactoïde et anaphylaxie
  - Type 3: Hypertension pulmonaire

# Protamine - Réaction type 1

- Déplace l'histamine des basophiles et mastocytes si injectée rapidement
- Pas besoin d'héparine
- Hypotension par diminution des résistances vasculaires
- Peu d'évidence d'un rôle cardiopresseur chez l'humain

# Protamine - Réaction type 2

- Anaphylaxie:
  - Via IgE
  - Pas besoin d' un complexe héparine-protamine
  - Urticaire, bronchospasme, stridor, œdème, vénéodilatation, hypotension artérielle et décès
  - 1 % chance si a déjà reçu protamine, incluant les diabétiques sous insuline, les patients vasectomisés et ceux allergiques au poisson.

# Protamine - Réaction type 2

- Réaction anaphylactoïde:
  - IgE non impliqués
  - Complexe héparine-protamine nécessaire, qui active le complément
  - C3a et C5a causent urticaire, bronchospasme, perméabilité capillaire augmentée, instabilité hémodynamique

# Protamine - Réaction type 3

- Hypertension pulmonaire sévère:
  - Résistances pulmonaires augmentées, pressions gauches diminuées, défaillance cardiaque droite, hypotension systémique.
  - Complexes héparine-protamine nécessaires
  - Idiosyncrasique
  - Libération de thromboxane A2 par macrophages interstitiels pulmonaires

# Protamine

- Précautions:
  - Rebond héparine: survient 8-9 h après l'arrêt de la protamine, jusqu'à 18h.
- Peut faire saigner si donné en excès:
  - Inhibition directe de l'activité protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène.
  - Diminue le décompte plaquettaire via interactions électrostatiques.
  - Diminue la réponse plaquettaire à l'ADP, l'épinéphrine et la thrombine.

# Danaparoid (Orgaran)

- Héparinoïde: mélange de sulfate d'heparan, sulfate de dermatan et sulfate de chondroïtine
- Inhibiteur de Xa via AT
- Peu de réaction croisée chez patients intolérants à l'héparine



# Les inhibiteurs de Xa

- Dabigatran (Pradax)
- Rivoraxaban (Xarelto)
- Apixaban (Eliquis)

# Dabigatran (Pradox)

- Inhibiteur direct compétitif de la thrombine
- Il n'y a pas d'antidote...
- Indications:
  - Prévention de la TVP post-arthroplastie de la hanche ou de genou
  - Prévention AVC et embolie artérielle chez FA
- Pas d'étude chez porteurs de valve prothétique cardiaque et FA

# Dabigatran (Pradox)

- Contre-indications:
  - Grossesse et allaitement
  - Clairance rénale  $< 30$  ml/min
  - Prise de kétoconazole, cyclosporine, tacrolimus
  - Risque élevé de saignement:
    - AVC cérébral étendu de moins de 6 mois
    - Ulcus gastrique

# Dabigatran (Pradax)

- Posologie:
  - 150 mg PO BID
  - Plus de 80 ans: 110 mg PO BID
  - Plus de 75 ans et facteur de risque de saignement: 110 mg PO BID
  - Risque élevé de saignement: 110 mg PO BID

# Dabigatran (Pradax)

- Pré-chirurgie:
  - Cesser 24 heures avant...
  - Si chirurgie à haut risque de saignement et nécessitant hémostase complète: cesser 2 à 4 jours avant
  - Si clairance moins de 30 ml/min ou IRA: cesser 5 jours avant

# Dabigatran (Pradax)

- Monitoring:
  - TCA: sensibilité limitée
  - INR: aucune utilité

# Les inhibiteurs directs de la thrombine

# Argatroban

- Inhibiteur synthétique de la thrombine
- Liaison directe et réversible au site actif de la thrombine, indépendamment de AT ou autre cofacteur.
- Liaison à la thrombine libre ou liée à un thrombus



# Argatroban

- Demi-vie 40-50 minutes.
- Arrêt de l'effet anti-coagulant en 120-240 minutes.
- Métabolisme hépatique.
- Monitoring via ACT ou TCA (activité de la thrombine)

# Hirudines

- Dérivent de la salive de la sangsue
- Forme recombinante: Lépirudine (Refludan)
- Inhibiteur spécifique de la thrombine, 3 à 5 fois la puissance de l'héparine
- Se lie à la thrombine libre ou liée
- Pas de cofacteur requis
- Éliminée intacte par le rein, demi-vie de 60-80 minutes
- Monitoring ACT ou TCA

# Hirudines

- Bivalirudine (Angiomax):
  - Inhibiteur direct et réversible de la thrombine, en circulation et liée à un thrombus
  - Inhibe aussi l'activation et l'aggrégation plaquettaires médiées par la thrombine
  - Pas de cofacteur nécessaire
  - Dose-réponse prédictible

# Hirudines

- Métabolisme rénal et clivage protéolytique
- Demie-vie 25 minutes avec rein normal, retour à la normale en 1 heure
- Demie-vie de 3.5 heures si dialysé, molécule dialysable à 25%

L' anti-vitamine K

# Warfarine (Coumadin)

- Inhibe la Vitamine K epoxide réductase, qui recycle les vieilles molécules de vitamine K après qu'elles aient servi à carboxyler des facteurs de coagulation (II, VII, IX, X, protéines C, S, Z)
- Initialement procoagulant en diminuant la production de protéine S (dégradation réduite de Va et VIIIa)

# Warfarine (Coumadin)

- Pharmacocinétique pauvrement prédictible.
- Monitoring par INR
- Renversé par plasma frais, concentrés de prothrombine ou vitamine K

# Les anti-fibrinolytiques



# Anti-fibrinolytiques

- Réduisent la dégradation du thrombus et éliminent les substances pro-thrombotiques en circulation
- 2 types: Analogues de la lysine et aprotinine
- Utilité: procédures associées avec une fibrinolyse excessive telles que
  - chirurgie cardiaque avec CEC
  - transplantation hépatique
  - chirurgie impliquant des tissus contenant beaucoup de t-PA (salive, cerveau, muqueuse gastrique, prostate).

# Aprotinine

- Inhibiteur naturel des sérine-protéases, isolé du poumon de bœuf
- Mécanisme compliqué et encore mal compris
  - Anti-fibrinolytique: liaison plasmine
  - Anti-inflammatoire: inhibe kallikréine (qui active XII) et prolonge ACT/TCA
  - Protecteur de la fonction plaquettaire: prévient la dégradation du récepteur gp1B par plasmine

# Aprotinine

- Étude BART, NEJM mai 2008:
  - Malgré la possible diminution modeste du risque de saignement, tendance forte et consistante pour une mortalité plus élevée avec l'aprotinine comparé aux analogues de la lysine (6% vs 3.9%), prévenant l'utilisation de l'aprotinine en chirurgie cardiaque chez les patients à haut risque de saignement.

# Analogues de la lysine

- Acide epsilon-aminocaproïque (Amicar)
- Acide tranexamique (Cyklokapron)
- Liaison réversible au plasminogène et à la plasmine, empêchant la plasmine de se lier au résidu lysine du fibrinogène ou de la fibrine, prévenant ainsi leur digestion protéolytique en produits de dégradation du fibrinogène.

# Acide tranexamique (Cyklokapron)

- Plus puissant et dure plus longtemps que EACA, plus utilisé
- Excrétion rénale 39-95%, dont 95% intact si IV.
- T1/2: 2 heures
- Effets secondaires et complications:
  - Hypotension
  - Thromboses

# Acide epsilon-aminocaproïque (EACA, Amicar)

- Métabolisme hépatique (14-35%),  
élimination rénale 85% dont 65% non-  
métabolisé
- T1/2 1 à 5 heures
- Dialysable

# Acide epsilon-aminocaproïque

- Effets secondaires (surtout à long terme):
  - Rash morbiliforme
  - Hyperkaliémie
  - Diarrhée/dlr abdominale
  - Myopathie/nécrose musculaire/myoglobinurie
  - Céphalée/convulsions/confusion
- Thromboses

# Les procoagulants



## Colle de fibrine (Tisseel)

- Mélange de fibrinogène, de thrombine et de calcium dans 2 seringues distinctes avec une sortie commune
- Bypass de la voie intrinsèque et extrinsèque, mais voie finale commune reproduite
- Facteur XIII inclus
- Formation de caillot de fibrine en 10-60 secondes

# Desmopressine (DDAVP)

- Analogue synthétique de l' arginine-vasopressine, 9 peptides
- Mime l' action de l' hormone antidiurétique
- Pas d' effet vasoconstricteur de la vasopressine, plutôt un vasodilatateur puissant via muscles lisses des vaisseaux

# Desmopressine (DDAVP)

- Augmente les niveaux circulants de VIII et vWF (relargués par l'endothélium)
- Augmente aussi le tPA, qui est cependant rapidement lié par alpha-2-antiplasmine, donc peu de fibrinolyse significative.

# Desmopressine (DDAVP)

- Dose IV: 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  lentement, répéter q 12 heures
- Tachyphylaxie!
- Effets secondaires:
  - Intoxication H<sub>2</sub>O
  - IDM et autres thromboses

# Desmopressine (DDAVP)

- Indications non-approuvées par FDA:
  - Troubles de la coagulation acquis, incluant urémie, cirrhose, ASA, clopidogrel, possiblement GPIIb-IIIa
  - En post-CEC, une fois le saignement bien établi. Le risque de thrombose coronarienne doit être pris en ligne de compte.

## rVIIa

- 2 mécanismes d'action:
  - Via TF: active X puis thrombine
  - Sans TF: active directement IX et X à la surface de la plaquette pour produire thrombine
- Dose 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , T1/2 2.9 heures, 2.3 heures si saignement actif
- C-I relatives: CIVD, athéromatose sévère, sepsis
- C-I absolue: usage d'un autre procoagulant

## rVIIa

- Indications non-approuvées par FDA:
  - Hémorragie cérébrale aiguë
  - Saignement critique chez traumatisé
  - Saignement avec désordre plaquettaire quantitatif ou qualitatif
  - Maladie hépatique avancée ou durant transplantation hépatique
  - Renversement de l' anticoagulation par Coumadin
  - Hémorragie obstétricale

# Concentré de prothrombine (Octaplex)

- Contient IX, mais aussi II, VII et X, protéines C et S, et un peu d'héparine (HIT)
- Dérivé de plasma humain, inactivé à la chaleur/vapeur mais faible risque de transmission virale tout de même
- 20 ml/dose



# Concentré de prothrombine (Octaplex)

- Indications:
  - Saignement sévère/potentiellement fatal ou pré-chirurgie urgente chez un patient recevant un anti-vitamine K
- Rapide 3-10 minutes
- QQ thromboses rapportées

# Concentré de prothrombine (Octaplex)

- Contre-indications:
  - Patients à haut risque de thrombose, incluant IDM récent, angine instable
  - CIVD
  - Sepsis
  - Maladie hépatique, suivre niveaux AT, préférer PFC
  - ATCD HIT
  - Déficit IgA

# Résumé

- Les rôles de la plaquette et ceux de la cascade de la coagulation sont intimement liés in vivo.
- On ne peut que mettre l' emphase sur l' endothélium, la plaquette et la thrombine, qui semblent jouer les premiers rôles dans le maintien de l' homéostasie.

# Résumé

- Il n'existe aucun test pouvant illustrer avec précision et en temps réel ce qui se passe in situ d'un trauma endothélial. Les tests disponibles ont tous leurs failles, certains plus que d'autres.

## Quelques références

- Advances in Cardiovascular Pharmacology, édité par P.R. Housmans et G.A. Nuttall. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. ISBN-10 1605470600.
- Perioperative transfusion medicine, 2e édition. B.D. Spiess, R.K. Spence, A. Shander. Lippincott Williams & Wilkins. 2006. ISBN-10 0781737559.