

UE 13 App. Cardiovasculaire  
04/0/2012 8h30  
Dr. Florentia Kaguelidou

Roneotypeuse : Agathe Bourdieu  
Roneolectrice : Eve Garrigues

# **Cours 22 :**

## **Anticoagulants, Antiagrégants plaquettaires**

### **A. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE**

- a. HEMOSTASE PRIMAIRE ET COAGULATION
- b. CONTRÔLE DE LA COAGULATION ET FIBRINOLYSE
- c. EXPLORATION DE L'HEMOSTASE

### **B. TROUBLE DE L'HEMOSTASE**

### **C. LES MEDICAMENTS DE L'HEMOSTASE**

- a. LES MEDICAMENTS ANTICOAGULANTS
- b. LES MEDICAMENTS ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES
- c. LES THROMBOLYTIQUES

## A. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

### a. **HEMOSTASE PRIMAIRE ET COAGULATION**

Hémostase : 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).

L'hémostase nécessite l'interaction de 3 composants :

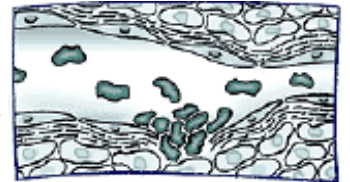
- Les parois de vaisseaux.
- Les plaquettes.
- Des facteurs activateurs/inhibiteurs de l'hémostase qui sont des protéines dissoutes dans le sang.

La Coagulation : c'est la solidification du sang liquide comme mécanisme de protection naturel contre les pertes sanguines. C'est l'arrêt du sang par la formation d'un caillot riche en globule rouge, globule blanc, et plaquettes rassemblés par un réseau de filaments protéiques (fibrine).

Les 2 temps de la coagulation :

→ **Hémostase primaire** = formation d'un amas plaquettaire

Une lésion endothéliale entraîne un contact entre le sous-endothélium et le sang. Dans un 1<sup>er</sup> 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.



① 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).

② Activation plaquettaire

Changement de configuration (↗ des phospholipides membranaires).

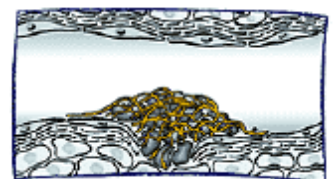
Sécrétion de thromboxane A<sub>2</sub>, d'ADP et de Sérotonine. Qui activent d'autres plaquettes qui les sécréteront à leur tour... Elles favorisent aussi la vasoconstriction.

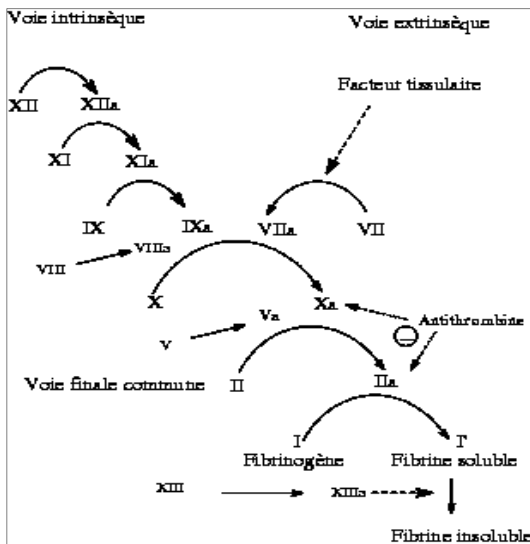
③ Agrégation plaquettaire

L'expression de la glycoprotéine II<sub>b</sub>III<sub>a</sub> permet aux plaquettes de se lier au fibrinogène (liaison inter plaquettaire).

→ **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.





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

Il y a 2 voies d'activation de la coagulation :

- La voie intrinsèque : à partir des facteurs circulants
- La voie extrinsèque : à partir du facteur tissulaire libéré lors de la lésion vasculaire

*C'est surtout la voie extrinsèque qui initie la coagulation.*

Excepté le facteur XIII qui intervient à la fin, tous les facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation (XII, XI, X, IX...).

Le F.X est le carrefour de ces 2 voies qui aboutissent donc au même résultat : l'activation de la prothrombine (F II) en thrombine par le complexe prothrombinase (F.Xa/Ca<sup>2+</sup>/F.Va).

La thrombine a 2 effets antagonistes sur la coagulation :

- Effet procoagulant : Activation du FG en fibrine, Activation XIII en XIIIa qui permet la stabilisation, Activation V et VIII en Va et VIIIa (renforcer la cascade) Activation des plaquettes (par fixation à un messenger) Favorise la prolifération et d'adhésivité de diverses cellules.
- Effet anticoagulant : interagit avec la thrombomoduline (CE), ce qui active la prot. C

## **b. CONTRÔLE DE LA COAGULATION ET FIBRINOLYSE**

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.

Il y a 2 systèmes de contrôle :

→ Inhibition de la formation de la fibrine

- TFP1 (tissue factor pathway inhibitor): inhibe l'action de FVIIa-FT (pas d'activation FX)
- Anti-thrombine (ATIII): inhibe IIa (thrombine), et Xa (+++), et IXa, XIa, XIIa.
- Système protéine C / protéine S (Vit. K dépendant) : la protéine C inhibe FVa et FVIIIa, action potentialisée par la protéine S.

Lorsque la thrombine est activée, elle interagit avec la thrombomoduline (des endothéliales lésées) formant un complexe qui va activer la protéine C.

→ Fibrinolyse : c'est le 3<sup>ème</sup> temps de l'hémostase ; elle permet de dissoudre les caillots intravasculaires par la plasmine.

- ① La plasminogène (PG) est transformé en plasmine grâce à 2 activateurs du PG :  
t-PA (activateur tissulaire sécrété par la  $\varnothing$  endothéliale)  
u-PA (uro-kinase provenant de la pro-urokinase sécrétée par les  $\varnothing$  rénales)
- ② La plasmine hydrolyse la fibrine en produit de dégradation de fibrine (PDF), et dégrade aussi le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation.
- ③ Inhibition de la fibrinolyse pour empêcher l'hémorragie :  
Inhibiteurs endogènes du t-PA et u-PA = PAI (inhibiteurs des activateurs du PG)  
Antiplasmine-a<sub>2</sub> et macroglobuline  $\alpha$  : inhibiteurs de la plasmine.

### c. EXPLORATION DE L'HEMOSTASE

Tests explorant l'hémostase primaire :

- Temps de saignement
- NFS = dosage des plaquettes

Tests explorant la coagulation :

- TCA : temps céphaline + activateur (on active la voie intrinsèque et on utilise la céphaline qui joue le rôle des plaquettes)  
N = 30 – 34 sec      Rapport normal tps du malade/tps témoin <1,2

- TQ : Temps de Quick (M/T N<1,2)
- Taux de prothrombine (TP) >70%  
(= TQ mais en pourcentage)

= Exploration de la voie extrinsèque  
En pratique on utilise l'INR (international normalized ratio) qui correspond au TQ normalisé N=1

Tests explorant la fibrinolyse :

- Dosage des activateurs (t-PA) ou inhibiteurs (PAI)
- Dosage des produits de dégradation de la fibrine : D-dimères

## B. TROUBLES DE L'HEMOSTASE

Si l'équilibre homéostatique est rompu, il peut y avoir :

→ Une activation exagérée de la coagulation sanguine (= hypercoagulabilité) entraînant des thromboses. Elles peuvent être d'origine congénitale ( $\sphericalangle$  facteurs inhibiteurs) ou causées par certaines affections.

Elles se traitent par antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, et thrombotiques.

→ Une tendance aux saignements due à l'insuffisance ou l'absence de production d'un des facteurs de la coagulation. Elle peut être congénitale (hémophilie) ou causée par une autre pathologie (insuffisance hépatique).

### **Formation d'un thrombus :**

La formation d'un thrombus fait intervenir 3 composants, la triade de Virchow :

- Lésion endothéliale
- Stase sanguine
- Hypercoagulabilité ou ↗ viscosité du sang

### **Le thrombus artériel est blanc**

Les artères forment un système à pression élevée donc en cas d'adhérence anormale des plaquettes à l'endothélium, de la fibrine va s'ajouter formant le thrombus mais pas d'hématie (flux trop rapide).

⇒ Risque de migration pouvant entraîner un infarctus du myocarde, un AVC...

### **Le thrombus veineux est rouge**

Les veines conduisent du sang à basse pression, donc en cas de stase les plaquettes vont adhérer à la paroi et viendront s'ajouter de la fibrine et des hématies.

⇒ Risque de thrombose veineuse (phlébite) et d'embolie pulmonaire si migration.

Le thrombus artériel (blanc) est traité principalement avec des antiagrégants plaquettaires (+/- fibrinolytiques et anticoagulants).

Le thrombus veineux (rouge) est traité principalement avec des anticoagulants (+/- fibrinolytiques).

## **C. LES MEDICAMENTS DE L'HEMOSTASE**

### **a. LES MEDICAMENTS ANTICOAGULANTS**

Les anticoagulants agissent par inhibition de l'activité des facteurs procoagulants.

- Inhibiteurs directs de la thrombine (hirudine, dabigatran...)
- Inhibiteurs directs du F.Xa (rivaroxaban...)
- Inhibiteur indirects de la thrombine et du F.Xa (héparines)

#### **1. Les héparines**

= mucopolysaccharides d'origine naturelle présents dans divers tissus.

→ Héparines non fractionnée = HNF (Héparine IV, calciparine sous-cutanée)

Poids moléculaire variable jusqu'à 30 000 Da (pentasaccharide)

→ Héparines de bas poids moléculaire = HBPM (Enoxaparine, tinzaparine, nadroparine...)

Obtenue à partir d'HNF, avec un poids moléculaire inférieur à 10 000 Da (chaîne plus courte, donc passage de la barrière placentaire !)

L'héparine n'est pas absorbée par le tube digestif, elle doit donc être administrée par voie parentérale (IV, SC). Les héparines à elles seules n'ont pas d'action, elles agissent en activant des protéines :

→ L'antithrombine(ATIII) qui inactive IIa, Xa ...

→ Le cofacteur de l'héparine qui inactive IIa

L'ATIII a de façon physiologique une activité inhibitrice sur les facteurs de coagulation, mais l'héparine en se fixant sur l'ATIII modifie la configuration de l'ATIII et accélère l'inactivation des facteurs de coagulation (x1000). Puis elle se détache et se fixe sur une autre ATIII, elle est donc recyclée sans être consommée.

L'activité anti-IIa et/ou anti-Xa dépend de la longueur des chaînes :

HNF a une activité anti-IIa et anti-Xa.

HBPM a une activité anti-Xa uniquement.

### **Pharmacodynamie :**

	<b>HNF</b>	<b>HBPM</b>
Fixation sur d'autres protéines	Oui (F.XIII, vWF...) <i>↗ Action sur la coagulation</i>	Non <i>Donc ↘ risque hémorragique pour une même activité anticoagulante</i>
Efficacité dépendant de l'état du malade	Oui <i>Variable selon fixation aux autres protéines</i>	Non

👉 Il faut surveiller les effets des HNF et adapter les posologies.

👉 En cas de déficience constitutionnelle d'ATIII l'action des héparines est annulé et le risque de thrombose est très important. Il faut donc utiliser d'autres molécules.

### **Pharmacocinétique :**

<b>HNF</b>	<b>HBPM</b>
Cinétique non linéaire Grande variabilité individuelle dose/effet car fixation non spécifique	Effet biologique plus prévisible
Variation de la ½ vie (30 à 90min) selon la dose (IV continu ou 2-3 injections sous-cutanées)	½ vie plus longue (5 à 6h) indépendant de la dose (=moins d'injections SC)

*Lors d'un traitement aux HNF on mesure les effets et non les concentrations pour surveiller le dosage.*

👉 L'HBPM s'élimine par voie rénale ⇒ Adapter le traitement en cas d'insuffisance rénale.

### **Posologies :**

<b>HNF</b>	<b>HBPM</b>
TCA pour surveiller l'activité anticoagulante (reflet de l'activité anti-IIa) et adapter la posologie jusqu'à TCA comprise entre 2 et 3.	Pas de surveillance sauf si sujets âgé, poids anormal, insuffisance rénale → test de l'activité anti-Xa

Les héparines sont prescrites dans le traitement et la prévention de maladie thromboembolique veineuse et artérielle (EP, pathologie coronarienne...).

Chaque spécialité a 2 présentations différente selon l'usage :

→ Traitement préventif faiblement dosé (Ex. Lovenox 2 000 UI anti-Xa/0,2ml)

→ Traitement curatif fortement dosé (Ex. Lovenox 10 000 UI anti-Xa/1ml)

Les HBPM tendent à remplacer les HNF dans les indications curatives et préventives car leur utilisation est plus facile et ils entraînent moins d'effets indésirables.

### **Effets indésirables :**

- Hémorragies (HNF = 5%, risque moindre avec les HBPM (sauf IR))  
Le risque hémorragique est augmenté en cas de lésion préexistante et en cas d'association avec antiagrégants, ou thrombolytiques...
- Thrombopénies induites par l'héparine  
TIH précoces type I : fréquentes, 2<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> jour, par lyse plaquettaire, bénignes.  
TIH tardives type II : rares, >8<sup>ème</sup> jour, origine auto-immune, graves (surveillance NFS !!).  
(On observe des thromboses et des ischémies sévères, mortalité 10-20%)  
+ *Les TIH immuno-allergiques surviennent moins souvent sous HBPM utilisée d'emblée*
- Réactions allergiques (urticaires), réactions cutanées (alopécie...), troubles osseux

### **Mise en route du traitement :**

Avant de débiter le traitement on fait une NFS (plaquettes) et on teste la fonction rénale dans le cas des HBPM. Pendant le traitement on surveille la NFS, on surveille le TCA dans le cas des HNF.

Les héparines ont une action immédiate. Elles constituent le traitement anticoagulant initial et la durée de traitement est généralement <10jours (sauf certaines indications ou le traitement est prolongée >1mois). Elles sont remplacées si nécessaire par les AVK ensuite.

### **Antagoniste de l'héparine :**

Une action anticoagulante excessive de l'héparine nécessite l'arrêt du médicament. Si un saignement survient on utilise de **sulfate de protamine** qui se fixe à l'héparine, formant un complexe stable ce qui neutralise l'action anticoagulante de l'héparine. Elle neutralise plus efficacement l'activité de l'HNF que des HBPM.

## **2. Anti-vitamine K (AVK)**

Les AVK ont été découverts aux Etats-Unis et au Canada vers 1930. On avait constaté un grand nombre d'hémorragies dans les troupeaux de bétails ayant consommé du trèfle doux (mélilot) avarié, contenant de la bishydroxycoumarine. *[ Warfarine (ou coumadine) = dérivé de synthèse de la bishydroxycoumarine. ]*

D'abord utilisé comme raticide, l'idée de son utilisation thérapeutique apparaît après une intoxication involontaire en 1951 (on a pu étudier les effets sur l'Homme sur un sujet ayant fait une TS au raticide). Il y a 2 groupes d'AVK en fonction de leur structure chimique :

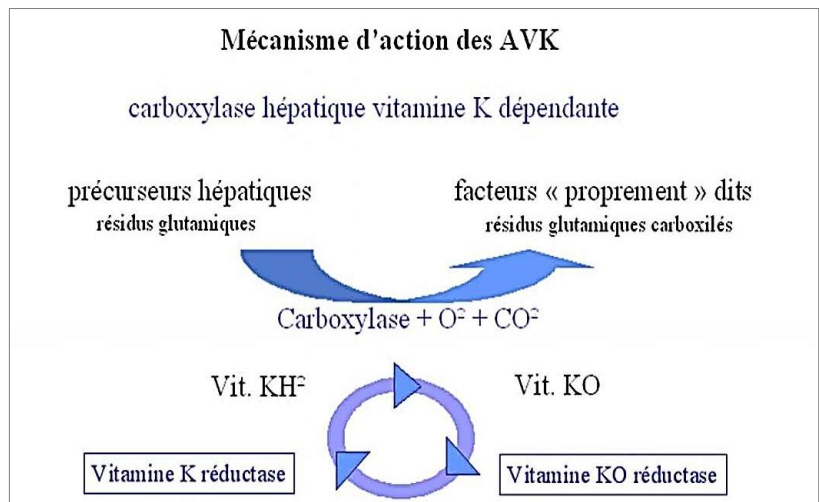
- Les dérivés coumariniques (warfarine, acénocoumarol),
- Les dérivés de l'indane-dione (fluindione),

### La vitamine K :

Seule la vitamine K1 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 Vit. K réduite est oxydée, mais elle est régénérée sous forme réduite grâce à l'action de la vitamine K réductase.



### Mécanisme d'action des AVK :

Ce sont des médicaments modifiant la synthèse des facteurs de coagulation. Ils bloquent la régénération de la vitamine K réduite en **inhibant l'action de la vitamine K réductase**, ce qui entraîne la synthèse de précurseurs inactifs et « inactivables ».

### Pharmacodynamie

L'action anticoagulante des AVK ne se manifeste qu'in vivo et n'atteint son maximum qu'après 2 à 4 jours (empêche la synthèse des facteurs mais n'inhibe pas l'action des facteurs déjà présents), cependant elle persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Ils sont utilisés en relais d'un traitement anticoagulant ou en prévention de complications thrombotiques lorsqu'un risque existe :

- Prévention de rechute des phlébites des membres inférieurs
- Fibrillation auriculaire
- Angioplasties
- Porteurs de valves artificielles...

### Pharmacocinétique :

Les AVK sont généralement bien absorbés par la voie digestive, ils peuvent donc être administrés par voie orale. La  $\frac{1}{2}$  vie est variables selon les molécules, allant de 8 – 9h (courte) à 30h (longue).

Il y a 2 caractéristiques pharmacocinétiques importantes :

- Les AVK se fixent aux protéines plasmatiques (90 - 97%)
  - Ils sont éliminés par le métabolisme hépatique
- | → ☞ Interactions médicamenteuses

☞ Ils traversent la barrière placentaire et passent aussi dans le lait maternel.



- ☞ Toute modification de l'apport de vit. K peut modifier l'importance de l'effet des AVK :
- L'effet  $\nearrow$  si prise d'antibiotiques supprimant la synthèse de vit. K par les bactéries,
  - L'effet  $\searrow$  si alimentation riche en vit K (choux, tomates, épinards, thé vert...),

### **Adaptation des posologies :**

Ce traitement nécessite une surveillance tous les 15 jours ou tous les mois (minimum).

On utilise le TQ ou le taux de prothrombine et le test s'exprime en INR

(En absence d'AVK N=1, l'INR  $\nearrow$  sous AVK).

$$\text{INR} = [\text{TQ malade} / \text{TQ témoin}]^{\text{ISI}}$$

*ISI = indice de sensibilité intrnational des réactifs utilisés*

La posologie doit être adaptée pour atteindre la cible fixée selon la pathologie.

- Niveau moyen d'anticoagulation INR=2,5 (2-3)
- Niveau élevé d'anticoagulation INR=3 (2,5-3,5)

Le risque hémorragique augmente de manière exponentielle si INR>3 (mais peu d'augmentation au niveau de l'efficacité).

☞ Les AVK sont un des traitements les plus dangereux et les plus difficiles à suivre.

☞ Attention aux interférences :

- Métaboliques (alimentation, malabsorption, insuffisance hépatique, alcool...)
- Variations individuelles
- Médicamenteuses : certains médicaments potentialisent l'effet des AVK ( $\searrow$  vit. K,  $\searrow$  métabolisme hépatique,  $\nearrow$  effet anticoagulant sous antiagrégants), d'autres réduisent leurs effets ( $\nearrow$  catabolisme hépatique,  $\searrow$  absorption digestive).

### **Effet indésirable :**

→ Complications hémorragiques (hémorragies graves sous AVK =1-5% par an)

Le risque est augmenté si : lésion préexistante (éviter chirurgie, injection IM), association avec antiagrégants ou thrombolytiques, association avec certains autres médicaments.

⇒ Arrêt des AVK, administration de vit. K et préparation PPSB IV.

→ Réaction immuno-allergiques (éruptions, adénopathies, fièvre...)

Surtout avec les dérivés d'indane-dione.

Tératogène (surtout début de grossesse) : contre-indiqués pendant la grossesse donc nécessité de contraception efficace [+ Risque d'hémorragie pour le nouveau-né]

## **b. LES MÉDICAMENTS ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES**

Les antiagrégants plaquettaires inhibent l'activation et l'agrégation des plaquettes. Ils sont utilisés dans la prévention primaire ou secondaire des complications thromboemboliques artérielles (inutiles dans les thromboses veineuses). Il y a :

- Les inhibiteurs de cyclo-oxygénase 1 (aspirine)
- Les inhibiteurs de la voie de l'ADP (ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole)
- Les antagonistes des récepteurs Gp IIb/IIIa (abciximab)

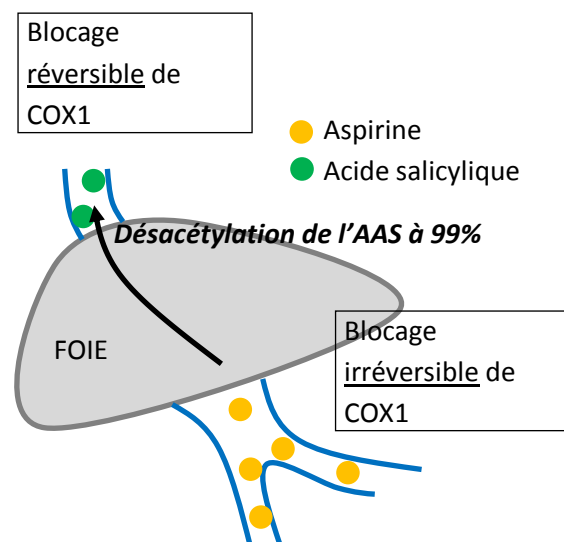
## 1. L'aspirine

Il s'agit d'un inhibiteur de la COX1. Cette inhibition au niveau des plaquettes entraîne une diminution de la production de thromboxane  $a_2$ .

L'aspirine est en fait l'acide acétylsalicylique qui inhibe de façon irréversible COX1, mais après son passage hépatique, l'acide Acétylsalicylique est entièrement métabolisé en acide salicylique qui inhibe de façon réversible COX1.

L'inhibition irréversible de COX1 plaquettaire ne se fait donc qu'au contact des plaquettes au niveau de la circulation porte (avant le passage hépatique). Cette inhibition dure le temps de vie de la plaquette (~7j).

→ Une administration répétée de faibles doses (empêche l'action anti-inflammatoire) permet une inhibition cumulée de l'agrégation plaquettaire. Au bout de quelques jours, toutes les COX1 plaquettaires sont inhibées.



L'aspirine est indiquée en prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose. L'aspirine a moins d'effet indésirables aux doses antiagrégants (faibles) mais potentialise d'autres traitements anticoagulants.

## 2. Inhibiteurs de la voie ADP

### Ticlopidine + clopidogrel :

Ils inhibent la fixation de l'ADP sur son récepteur membranaire. Ce sont des pro-drogues activés par oxydation.

La Clopidogrel est plus actif que la ticlopidine et mieux toléré (la ticlopidine a des EI graves, notamment hépatiques et hématologiques). Ils remplacent la ticlopidine dans la prévention des accidents thrombotiques artériels (angioplastie, IDM...).

### Dipyridamole :

Il agit sur le métabolisme plaquettaire en augmentant la production intracellulaire de GMPc et en inhibant la production d'ADP.

Cependant, il est peu actif in vivo. Il est prescrit uniquement en association avec l'aspirine dans la prévention secondaire des accidents ischémique cérébraux (AIC).

## 3. Antagonistes des récepteurs Gp IIb/IIIa du fibrinogène (FG)

L'abciximab est un Ac monoclonal qui inhibe la fixation du FG sur les plaquettes. Il n'est administré qu'en milieu hospitalier et peut être à l'origine d'hémorragies et d'allergies.

L'éptifibatide est un inhibiteur peptidique du récepteur Gp IIb/IIIa.

Le tirofiban est un antagoniste non peptidique du récepteur Gp IIb/IIIa.

→ Ces 3 inhibiteurs s'utilisent en association avec l'héparine standard et l'aspirine.

Les principales contre-indications et principaux effets indésirables concernent le risque hémorragique associé aux antiplaquettaires. Aucun test biologique n'étant corrélé au risque hémorragique, il n'y a aucune surveillance spécifique recommandée.

Malgré ce risque hémorragique et à cause du risque thrombotique majeur des pathologies pour lesquelles ils sont prescrits, **on a tendance à associer les antiplaquettaires entre eux** pour augmenter l'efficacité anti-thrombotique (aspirine + dipyridamole, aspirine + clopidogrel...).

### **c. LES THROMBOLYTIQUES**

Ce sont des fibrinolytiques. Ils favorisent la formation de plasmine, ce qui accélère la dissolution des caillots intravasculaires.

On utilise 3 médicaments :

- Le t-PA et ses analogues (=activateur tissulaire du PG),
- La streptokinase,
- L'urokinase,

#### **Le t-PA et ses analogues :**

- L'Atéplase est obtenu par génie génétique et est identique au t-PA. Il renforce la sécrétion endogène et favorise la transformation du PG en plasmine.
- Le Rétéplase est un analogue simplifié du t-PA
- Le Ténecteplase est une protéine recombinante avec plus d'affinité à la fibrine que le t-PA, et une plus grande résistance à l'inactivation par le PAI que le t-PA. Administré par IV bolus unique et sans nécessité de perfusion comme les autres.

**La streptokinase** est produite par le streptocoque  $\beta$ -hémolytique.

Elle n'agit pas seule, elle doit être liée au PG pour être active. Elle hydrolyse le PG circulant et celui du caillot en plasmine.

☞ Risque de réactions d'intolérance de type allergique (choc anaphylactique).

**L'urokinase** est d'origine humaine (non allergisante). Elle n'est active qu'en présence d'une concentration suffisante de PG. Elle hydrolyse alors le PG circulant et celui du caillot.

Les thrombolytiques sont administrés par voie intraveineuse u intra-artérielle par bolus suivi d'une perfusion continue de 24 – 72h selon les substances et les indications.

Indications :

- Thromboses veineuses + embolie pulmonaire
- Certains AIC aigus et IDM récents

Les risques majeurs des fibrinolytiques sont hémorragiques (intracérébraux), donc l'intérêt d'une surveillance des fibrinolytiques est limité.

L'héparine et l'aspirine sont généralement associées au traitement par fibrinolytiques.

### **A RETENIR :**

- La physiologie de la coagulation, l'activité des facteurs de coagulation, la fibrinolyse.
- Le mécanisme d'action des médicaments : anticoagulant, antiagrégant, thrombolytiques.  
Retenir que ces médicaments, qui sont utilisés fréquemment, sont difficiles à manier et à surveiller (surtout les posologies). Prendre en compte les interactions médicamenteuses pouvant être fréquentes ! Le danger principal est le risque hémorragique.
- Surtout retenir que les antiagrégants sont utilisés pour les thrombus artériels en association avec les héparines.
- Les fibrinolytiques sont utilisés en traitement aigu en association avec les héparines l'aspirine pour une action rapide sur le thrombus.

### **Petites dédicaces :**

- ☹ à **Etienne**, parce que j'aime les pandas et la danse du crapaud.
- ☹ à **Vincent**, parce que le kyokushin c'est la classe et en souvenir du gers ;)
- ☹ à **Cyrielle**, parce que les bonbons c'est mignon ^^
- ☹ à **Adrien** (le Chaud) parce que le rugby c'est l'école de la vie... XD
- ☹ à **Juliette**, parce que la 2<sup>ème</sup> P1 sans toi c'était horrible.
- ☹ à **Rayan**, parce qu'il est Italien mais qu'il essaie quand même d'apprendre les règles du rugby.
- ☹ à **Adrien D**, en souvenir de la P1.
- ☹ à **Ana, Romain** et **Luca**, parce qu'on rigole bien en stage malgré matescuu.
- ☹ Aux **filles du rugby**, les karabines (et speedy, tu nous as manqué face aux chattes...)
- ☹ à **Mes dames**, parce que HB restera un souvenir précieux, le tarot, taïwan, tout ça...  
Miss you my dears.