

Fibrinolytiques

La fibrinolyse, consistant en la dissolution des filaments de fibrinogène, peut être obtenue par des agents fibrinolytiques indiqués dans les pathologies coronariennes. Les fibrinolytiques constituent une classe médicamenteuse nécessitant des précautions. Leur utilisation entre dans un schéma thérapeutique qui dépend du délai d'apparition des symptômes. La place des fibrinolytiques tend à diminuer dans la prise en charge des accidents thrombo-emboliques, au profit de nouvelles pratiques, notamment en raison de leur risque hémorragique. Pour autant, ces médicaments ne sont pas obsolètes. L'optimisation de leur utilisation et la découverte de nouvelles molécules devraient améliorer la prise en charge cardiologique.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS

Mots clés - altéplase ; fibrine ; fibrinolyse ; plasmine ; streptokinase ; urokinase

La fibrinolyse se définit comme le processus de dégradation du réseau de fibrine, constituant essentiel du thrombus, par la plasmine. Lorsqu'un caillot se forme, un mécanisme physiologique de fibrinolyse se met en œuvre afin de détruire le réseau de fibrine et restaurer un débit vasculaire aussi rapide et complet que possible. Elle repose sur l'hydrolyse de la liaison peptidique qui relie les deux chaînes du plasminogène, proenzyme inactive d'origine hépatique, en plasmine, démasquant le site catalytique de cette puissante enzyme protéolytique. En effet, le plasminogène possède une forte affinité pour les polymères de fibrine, ce qui lui confère, lors de sa transformation en plasmine, la capacité de dissoudre préférentiellement la fibrine. Cependant, cette enzyme n'est pas sélective et peut aussi bien dégrader la fibrine que le fibrinogène, ainsi que certains facteurs de coagulation (V, VIII).

Ce processus physiologique fait intervenir des modulateurs (figure 1) :

- des activateurs du plasminogène comme le t-PA (synthétisé par les cellules endothéliales et libéré lors de la formation d'un thrombus) et l'u-PA (urokinase, produite par le rein à partir du scu-PA, ou pro-urokinase, et excrétée dans les urines) ;
- des inhibiteurs tels que les inhibiteurs plasmatiques de la plasmine (α_2 -antiplasmine, antiplasmine rapide, et α_2 -macroglobuline) ainsi que le PAI-1 inhibant les activateurs du plasminogène (t-PA, u-PA).

Mode d'action – Propriétés pharmacologiques Molécules de 1^{re} génération

La streptokinase est une protéine hautement purifiée, obtenue à partir de filtrats de culture de streptocoques β -hémolytiques du groupe C. En s'associant au plasminogène, la streptokinase (comme l'urokinase)

forme un complexe activateur métabolisant le plasminogène en plasmine, permettant la fibrinolyse et la fibrinogénolyse.

Molécules de 2^e génération

L'altéplase est une glycoprotéine responsable de la dégradation du plasminogène en plasmine en se fixant de manière sélective à la fibrine, permettant ainsi une fibrinolyse sélective.

Molécules de 3^e génération

Le rétéplase et le ténecteplase sont des protéines recombinantes dérivant du t-PA qui catalysent, sélectivement, en présence de fibrine, la réaction de clivage du plasminogène lié au thrombus en plasmine, laquelle dégrade la matrice fibrineuse du thrombus. Par rapport au t-PA endogène, le ténecteplase possède une plus grande spécificité pour la fibrine et une plus grande résistance à l'inactivation par son inhibiteur endogène (PAI-1).

Pharmacocinétique

Les fibrinolytiques sont administrés par voie intraveineuse (ou intra-artérielle).

Le temps de demi-vie (tableau 1) est un paramètre à prendre en compte dans la mesure où il reflète la durée du bénéfice, mais également des risques liés à l'utilisation du produit et intervient donc dans le choix d'une molécule vis-à-vis d'une indication précise. Ainsi, la streptokinase possède un temps de demi-vie élevé à l'origine d'un risque hémorragique majoré, tandis que l'urokinase dispose d'un temps de demi-vie extrêmement court qui nécessite le recours à la perfusion (encadré 1).

Indications

Les fibrinolytiques sont utilisés dans différentes indications.

Série non classées

- Médicaments de l'ostéoporose
- Fibrinolytiques
- Médicaments dérivés du sang 1/2

Sébastien FAURE
Maître de conférences
des Universités

Faculté de pharmacie,
Université d'Angers,
16 bd Daviers, 49045 Angers,
France

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

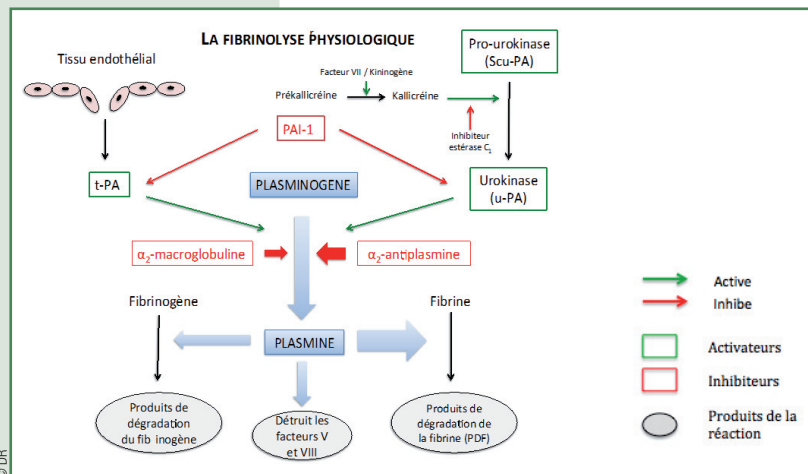


Figure 1. Activateurs et inhibiteurs physiologiques de la fibrinolyse.

- ◆ **Traitement endovasculaire** (streptokinase).
- ◆ **Désobstruction des shunts artérioveineux** chez les patients hémodialysés et porteurs de cathéters à demeure (streptokinase).
- ◆ **Embolie pulmonaire** (urokinase, altéplase).
- ◆ **Occlusions artérielles ou veineuses** récentes (urokinase).
- ◆ **Infarctus du myocarde (IDM)** à la phase aiguë (< 6 heures : ténecteplase ; < 12 heures : altéplase, rétéplase).
- ◆ **Accident vasculaire cérébral (AVC)** à la phase aiguë (< 3 heures : altéplase).

Contre-indications

◆ **Les contre-indications des fibrinolytiques sont centrées sur la prévention du risque hémorragique :**

- ulcère digestif (inférieur à 3 mois) ;
- traumatisme récent (inférieur à 10 jours) ;
- tumeur à potentiel hémorragique ;
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, actuelle ou récente ;
- intervention chirurgicale majeure (inférieure à 3 semaines) ;
- intervention intracérébrale ou intrarachidienne (inférieure à 2 mois) ;
- AVC d'origine ischémique (inférieur à 6 mois) ou suspicion d'hémorragie intracrânienne ;
- hypertension artérielle (HTA) sévère mal contrôlée (systolique > 200 mmHg ou diastolique > 120 mmHg) ;
- massage cardiaque externe traumatique ;
- péricardite et endocardite bactériennes, pancréatite aiguë ;
- atteinte hépatocellulaire ou rénale sévère.

◆ **Certaines précautions d'emploi relatives aux fibrinolytiques doivent être respectées :**

- l'utilisation de cathéters rigides ou les injections intramusculaires récentes (dans les 48 heures) doivent être évitées ;
- la surveillance doit être accrue lors de l'administration d'un fibrinolytique chez un sujet âgé (> 75 ans), ainsi que chez les femmes hypertendues de faible poids (pression artérielle > 160 mmHg) ;
- lors de l'administration, il est nécessaire de disposer

Tableau 1. Principaux fibrinolytiques.

Génération	Molécule	Spécialités	Formes galéniques	Posologie	Demi-vie (minutes)	Conservation
Première	Streptokinase	Streptase®	Poudre pour sol. inj. 250 000, 750 000 et 1 500 000 UI	IDM récent : 1 500 000 UI en perfusion IV pendant 30 à 60 min Autres indications : 250 000 à 500 000 UI en 30 min, puis 100 000 UI/h pendant 24 à 96 h	80	15-25 °C
	Urokinase	Actosolv® Ukidan®	Poudre pour sol. inj. 100 000 et 600 000 UI Lyoph/sol. pour us. parentérale 1 MUI	1 000 à 5 000 UI/kg/h	2-3 9-16	2-8 °C -
Seconde	Altéplase	Actilyse®	Poudre pour sol. inj. 2, 10, 20 et 50 mg	Phase aiguë de l'IDM : • dans les 6 premières heures : 15 mg en bolus ; puis 50 mg en perfusion sur 30 min (< 65 kg : 0,75 mg/kg) ; puis 35 mg en perfusion sur 60 min (< 65 kg : 0,5 mg/kg) ; • entre 6 et 12 heures : 10 mg en bolus IV ; puis 50 mg en perfusion sur 60 min ; puis 10 mg en perfusion sur 30 min à renouveler si besoin (dose maximale de 100 mg) Embolie pulmonaire : bolus IV de 10 mg en 1 à 2 min ; puis perfusion IV de 90 mg en 2 h AVC : 0,9 mg/kg en perfusion IV sur 60 min, avec 10 % de la dose en bolus initial	4-5	15-25 °C À l'abri de la lumière
Troisième	Rétéplase	Rapilysin®	Poudre pour sol. inj. 10 UI	Phase aiguë de l'IDM : bolus IV de 10 U en 2 min, suivi d'un 2 ^e bolus de 10 U, 30 min plus tard	15	2-25 °C À l'abri de la lumière
	Ténecteplase	Métalyse®	Poudre/solv. pour sol. inj. 10 000 UI (50 mg)/10 mL	En phase aiguë de l'IDM : bolus IV unique (5 à 10 secondes) de 30 à 50 mg (6 000 à 10 000 U) en fonction du poids	129	15-25 °C

AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus du myocarde ; IV : intraveineuse.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2475677>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2475677>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)