



HAL
open science

Thrombopathies iatrogènes

Jérôme Vazart

► **To cite this version:**

| Jérôme Vazart. Thrombopathies iatrogènes. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733814

HAL Id: hal-01733814

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733814v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

Thrombopathies iatrogènes

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 15 mars 2013,

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Jérôme VAZART
né le 21 février 1987 à Metz (57)

Membres du Jury

Président :	Mme. Béatrice FAIVRE	Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme. Véronique LATGER-CANNARD	Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie Biologique, CHU Nancy
	Mme. Marie TOUSSAINT-HACQUARD	Praticien Attaché, Service d'Hématologie Biologique, CHU Nancy
	M. Philippe TRECHOT	Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL ☒	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE ☒	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN ☒	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA ☒	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT ☒	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE ☒	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHECAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon directeur de thèse, Madame le Docteur Véronique LATGER-CANNARD

Praticien Hospitalier, service d'Hématologie Biologique, CHU Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail,

Pour votre accueil et votre sympathie,

Pour vos conseils prodigués, le partage de vos connaissances et le temps consacré à ce travail,

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon président et directeur de thèse, madame le Professeur Béatrice FAIVRE

Professeur, Hématologie-Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,

Pour votre engagement dans l'enseignement universitaire,

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marie TOUSSAINT-HACQUARD

Praticien Attaché, service d'Hématologie Biologique, CHU Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,

Pour l'aide que vous m'avez apportée, et vos corrections,

Veillez trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma vive sympathie.

A Monsieur le Docteur Philippe TRECHOT

Praticien Hospitalier, centre de Pharmacovigilance de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury,

Pour votre accueil, votre disponibilité et vos conseils avisés,

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A mes parents,

Pour m’avoir soutenu et encouragé tout au long de mes études,
Pour votre patience et votre amour,
Merci pour tout.

A ma sœur, Delphine

Pour m’avoir supporté pendant ces quatre années de coloc.

A Julie,

Pour ta présence à mes côtés,
Pour ton aide et ta patience tout au long de la réalisation de cette thèse,
Avec tout mon amour.

A ma grand-mère,

A toute ma famille,

A Mireille, Yves et Jessica,

Merci pour votre soutien et vos encouragements.

A mes amis,

David, Anne-Laure, Benjamin, Arnaud, Thibault, Marceau, Delphine, Christelle, Cédric,
Jérôme,

Elodie, Nicolas, Valérie, Sylvie, Alexandre,

Et tous les autres,

Merci pour toutes ces bonnes soirées et bons moments passés ensemble.

A toute l’équipe de la pharmacie CENTRALE de Moyeuivre Grande (57),

Pour leur accueil, leur sympathie et la transmission de leur savoir,
Travailler avec vous fut un réel plaisir.

Table des matières

Liste des figures	15
Liste des tableaux	16
Liste des abréviations	17
Introduction	20
Partie I : Rappels sur la physiologie de l'hémostase primaire et sur son exploration biologique	21
I. Définition de l'hémostase	22
II. L'hémostase primaire	22
II.1. Les acteurs en présence	22
II.1.1. La paroi vasculaire.....	22
II.1.1.1 L'intima	23
II.1.1.1.1 L'endothélium.....	23
II.1.1.1.2 Le sous-endothélium.....	24
II.1.1.2 La média	24
II.1.1.3 L'adventice	25
II.1.2. Les plaquettes	25
II.1.2.1 La membrane plasmique.....	26
II.1.2.2 La charpente sous membranaire	28
II.1.2.3 Le système membranaire intracytoplasmique.....	29
II.1.2.4 Organites et système de granulations intracytoplasmiques	30
II.1.2.4.1 Les granules denses	30
II.1.2.4.2 Les granules alpha	30
II.1.2.4.3 Les lysosomes	30
II.1.3. Le facteur von Willebrand	31
II.1.4. Le fibrinogène.....	33
II.2. Les étapes de l'hémostase primaire	33
II.2.1. Réaction vasculaire : la vasoconstriction.....	34
II.2.2. L'adhésion plaquettaire	34
II.2.3. L'activation plaquettaire	36
II.2.3.1 Les agonistes physiologiques.....	37
II.2.3.1.1 Le collagène.....	37
II.2.3.1.2 L'ADP.....	39
II.2.3.1.3 La thrombine.....	40
II.2.3.1.4 La sérotonine.....	40
II.2.3.2 Modalités de transduction du signal	40

II.2.3.2.1 Le signal inside-out.....	41
II.2.3.2.2 Le signal outside-in.....	42
II.2.3.3 Synthèse des prostaglandines.....	42
II.2.3.4 Activité procoagulante.....	44
II.2.4. La sécrétion plaquettaire.....	44
II.2.4.1 La sécrétion granulaire.....	44
II.2.4.2 Le Platelet Activating Factor.....	44
II.2.5. L'agrégation plaquettaire.....	45
III. Exploration biologique.....	46
III.1. Tests globaux d'exploration de l'hémostase primaire.....	46
III.1.1. L'hémogramme.....	46
III.1.2. Temps de saignement.....	46
III.1.3. Le temps d'occlusion plaquettaire.....	47
III.2. Tests explorant la fonction plaquettaire.....	48
III.2.1. Etude des fonctions plaquettaires par agrégométrie.....	48
III.2.1.1 L'agrégométrie photométrique.....	48
III.2.1.2 L'agrégométrie par d'autres techniques.....	51
III.2.2. Etude des fonctions plaquettaires par cytométrie en flux.....	51
III.2.3. Autres techniques d'exploration plaquettaire.....	52
Partie II : Thrombopathies iatrogènes.....	53
I. Objectif du travail.....	54
II. Méthodologie.....	54
III. Résultats.....	55
III.1. Anesthésie, Réanimation.....	55
III.1.1. Anesthésique.....	55
III.1.1.1 Lidocaine.....	55
III.1.1.2 Propofol.....	55
III.1.1.3 Sévoflurane.....	57
III.2. Anticancéreux.....	57
III.2.1. Inhibiteurs du protéasome.....	57
III.2.1.1 Bortézomib.....	57
III.2.2. Inhibiteur de la tyrosine kinase.....	58
III.2.2.1 Dasatinib.....	58
III.2.2.2 Bosutinib.....	58
III.2.2.3 Imatinib.....	58
III.2.2.4 Nilotinib.....	59

III.2.3. Interféron alpha humain recombinant.....	59
III.2.3.1 Interféron alpha 2b	59
III.3. Cardiologie	60
III.3.1. Antagonistes de l'angiotensine II	60
III.3.1.1 Irbesartan	60
III.3.1.2 Losartan	60
III.3.1.3 Valsartan.....	61
III.3.2. Antihypertenseurs centraux	61
III.3.3. Bêta-bloquants.....	61
III.3.3.1 Carvédilol	62
III.3.3.2 Nébivolol	62
III.3.3.3 Propranolol	62
III.3.4. Dérivés nitrés.....	62
III.3.4.1 Isosorbide dinitrate	62
III.3.4.2 Nitroprusside de sodium.....	63
III.3.5. Diurétiques de l'anse	63
III.3.5.1 Furosémide	63
III.3.6. Diurétique thiazidique	63
III.3.6.1 Chlorthalidone	63
III.3.6.2 Hydrochlorothiazide	64
III.3.7. Inhibiteurs calciques.....	64
III.3.7.1 Amlodipine	64
III.3.7.2 Diltiazem	64
III.3.7.3 Isradipine	65
III.3.7.4 Vérapamil	65
III.3.8. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	65
III.3.9. Inhibiteur de la Phosphodiesterase 3	65
III.3.9.1 Milrinone	65
III.3.10. Inhibiteur de la Phosphodiesterase non sélectif.....	66
III.3.10.1 Pentoxifylline	66
III.3.11. Tonicardiaques	66
III.3.11.1 Lévosimendan	66
III.4. Gastro-entérologie et hépatologie.....	67
III.4.1. Prostaglandines antiulcéreuses	67
III.4.1.1 Misoprostol.....	67
III.5. Gynécologie.....	67

III.5.1. Antiprogestérone	67
III.5.1.1 Mifépristone	67
III.6. Immunologie-Allergologie	67
III.6.1. Corticoïdes de synthèse	67
III.6.2. Immunosuppresseurs	68
III.6.2.1 Ciclosporine.....	68
III.6.2.2 Tacrolimus.....	68
III.6.2.3 Mycophénolate mofétil.....	69
III.7. Infectiologie, parasitologie	69
III.7.1. Antibiotiques	69
III.7.1.1 Bêta-lactamines	69
III.7.1.2 Fluoroquinolones.....	69
III.7.1.2.1 Ciprofloxacine	69
III.7.1.2.2 Loméfloxacin.....	70
III.7.1.2.3 Péfloxacin.....	70
III.7.1.3 Glycopeptides.....	70
III.7.1.3.1 Ristocétine	70
III.7.1.3.2 Téricoplanine	70
III.7.1.3.3 Vancomycine.....	71
III.7.1.4 Nitrofuranes.....	71
III.7.1.4.1 Nitrofurantoïne	71
III.7.2. Antifongiques polyèniques.....	71
III.7.2.1 Amphotéricine B	71
III.7.3. Antipaludéens.....	71
III.7.3.1 Chloroquine	71
III.7.4. Antiviraux.....	72
III.7.4.1 Inhibiteurs de la protéase.....	72
III.8. Neurologie.....	72
III.8.1. Anticholinestérasiques.....	72
III.8.1.1 Pyridostigmine.....	72
III.8.2. Antiépileptiques.....	73
III.8.2.1 Lévétiracétam	73
III.8.2.2 Topiramate.....	73
III.8.2.3 Valproate	74
III.9. Pneumologie.....	74
III.9.1. Antileucotriènes.....	74

III.9.1.1 Montélukast	74
III.9.2. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5	75
III.9.2.1 Sildénafil	75
III.9.3. Mucolytique.....	75
III.9.3.1 N-acétylcystéine	75
III.10. Produits de diagnostic	76
III.10.1. Produits de contraste.....	76
III.11. Psychiatrie	77
III.11.1. Antidépresseurs	77
III.11.2. Antidépresseurs imipraminiques	78
III.11.2.1 Clomipramine	78
III.11.2.2 Imipramine	78
III.11.3. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.....	78
III.11.3.1 Citalopram	78
III.11.3.2 Escitalopram	79
III.11.3.3 Fluoxétine	79
III.11.3.4 Paroxétine	79
III.11.3.5 Sertraline	79
III.11.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.....	80
III.11.4.1 Venlafaxine	80
III.11.5. Neuroleptique	80
III.11.5.1 Clozapine.....	80
III.11.5.2 Rispéridone.....	81
III.12. Rhumatologie	81
III.12.1. Inhibiteurs du TNF-alpha	81
III.13. Toxicologie.....	81
III.13.1. Antagoniste des morphiniques	81
III.13.1.1 Naloxone	81
III.14. Troubles métaboliques.....	82
III.14.1. Hypolipémiants	82
III.14.1.1 Fibrate.....	82
III.14.1.1.1 Fénofibrate.....	82
III.14.1.2 Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	82
III.14.1.2.1 Atorvastatine.....	82
III.14.1.2.2 Fluvastatine.....	83
III.14.1.2.3 Rosuvastatine.....	83

III.14.1.3 Résine chélatrice des acides biliaires.....	84
III.14.1.3.1 Cholestyramine.....	84
III.14.1.4 Sulfamides hypoglycémiants.....	84
III.14.1.4.1 Glibenclamide.....	84
III.15. Autres	84
III.15.1. <i>Allium sativum/ursinum</i>	84
III.15.2. Alcool.....	85
III.15.3. <i>Arbutus unedo</i>	85
III.15.4. Cacao et chocolat.....	86
III.15.5. Café	86
III.15.6. <i>Camellia Sinensis</i>	86
III.15.7. <i>Cistus ladaniferus</i>	87
III.15.8. Cocaïne.....	87
III.15.9. <i>Equisetum arvense</i>	87
III.15.10. Fruits rouges.....	87
III.15.11. <i>Ginkgo biloba</i>	88
III.15.12. Glucosamine.....	88
III.15.13. Huile d'olive.....	88
III.15.14. Oméga-3 (huile de poisson).....	88
III.15.15. <i>Panax ginseng</i>	88
III.15.16. <i>Peumus boldus</i>	89
III.15.17. <i>Petroselinum crispum</i>	89
III.15.18. Le policosanol	89
III.15.19. <i>Salvia miltiorrhiza</i>	89
III.15.20. Tomate.....	89
III.15.21. <i>Urtica dioïca</i>	90
III.15.22. Vitamines.....	90
III.15.22.1 Vitamine E.....	90
III.15.22.2 Vitamine C	90
III.15.23. <i>Zingiber officinalis</i>	90
IV. Synthèse sous forme de tableaux	91
Conclusion.....	117
Bibliographie.....	118

Liste des figures

Figure 1: Structure de la paroi d'un vaisseau.....	23
Figure 2: Les différentes structures de la plaquette.....	25
Figure 3: Principaux récepteurs plaquettaire.....	28
Figure 4: La plaquette au repos et après son changement de forme.....	29
Figure 5: Sous unité du facteur von Willebrand.....	31
Figure 6: L'adhésion plaquettaire.....	32
Figure 7: Etapes de la réponse plaquettaire.....	33
Figure 8: Etapes d'adhésion et début de l'activation plaquettaire.....	34
Figure 9: Les étapes de l'adhésion plaquettaire.....	35
Figure 10: Récepteurs membranaires spécifiques à l'activation de la voie calcique.....	36
Figure 11: Récepteur GPVI/ FcR γ	37
Figure 12: Biochimie de l'activation plaquettaire.....	38
Figure 13: Les récepteurs de l'ADP.....	39
Figure 14: Deux grands modes de transduction du signal.....	41
Figure 15: Synthèse des prostaglandines.....	43
Figure 16: Profil d'agrégation plaquettaire en présence de collagène (1 μ g/ml).....	49
Figure 17: Profils normaux d'agrégation plaquettaire.....	50
Figure 18: Mécanisme d'action du propofol sur la plaquette ne suggérant aucune altération de la voie PLC et IP3.....	56

Liste des tableaux

Tableau I: Les récepteurs protéiques et leurs ligands.....	27
Tableau II: Les différentes voies explorées en fonction de l'agoniste.....	50
Tableau III: AD classés selon leur niveau d'inhibition de la recapture de la sérotonine	78
Tableau IV: Principaux médicaments altérant la fonction plaquettaire (hors médicaments connus)...	92
Tableau V: Récapitulatif des mécanismes d'action des médicaments altérant la fonction plaquettaire et pouvant exposer à un risque hémorragique accru	110
Tableau VI: Médicaments sans action sur la plaquette	116

Liste des abréviations

aa	acide aminé
AA	acide arachidonique
AD	antidépresseur
ADP	adénosine diphosphate
ALP	acide lysophosphatidique
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
ARA II	antagonistes de l'angiotensine II
ATP	adénosine triphosphate
BB	bétabloquant
Ca ²⁺	calcium
CADP	collagène-ADP
CEPI	collagène-épinéphrine
COX	cyclo-oxygénase
DAG	diacylglycérol
DRO	dérivé réactif de l'oxygène
EDTA	éthylène diamine tétra-acétique
FITC	fluoroscein isothiocyanate
GMPc	guanosine monophosphate cyclique
GP	glycoprotéine
HPO	peroxydase
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion

IFN	interferon
INTI	inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	inhibiteur de la protéase
IP3	inositol triphosphate
IPDE	inhibiteur de la phosphodiesterase
IRP	index de réactivité plaquettaire
ITAM	immuno-tyrosine based activation motifs
ITIM	immuno-tyrosine based inhibition motifs
ITK	inhibiteur tyrosine kinase
LOX	lipoxygénase
MAOB	monoamine oxydase B
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MLCK	chaîne légère de myosine
NAC	n-acétylcystéine
NO	monoxyde d'azote
NP	numération plaquettaire
PAF	platelet activating factor
PAI-1	plasminogen activator inhibitor de type I
PC	produit de contacte
PFA	platelet function analyzer
PG	prostaglandine
PGHS	prostaglandine H synthétase
PI-3 kinase	phosphatidyl inositol-3 kinase
PKC	protéine kinase C

PI	phospholipide
PPAR	peroxysome proliferator-activated receptor
PRP	plasma riche en plaquette
PSGL-1	P-sélectin glycoprotein ligand-1
RCPG	récepteur couplé aux protéines G
TFPI	inhibiteur du facteur tissulaire
TL	transmission lumineuse
TO	temps occlusion plaquettaire
tPA	activateur tissulaire du plasminogène
TRAP	thrombin receptor agonist peptide
TS	temps de saignement
TSP	thrombospondine
TXA2	thromboxane A2
TXB2	thromboxane B2
VPM	volume plaquettaire moyen
VWF	facteur von Willebrand

Introduction

Les anomalies fonctionnelles plaquettaires ou thrombopathies sont des causes importantes de syndrome hémorragique. Celles-ci peuvent être acquises ou constitutionnelles. Les thrombopathies acquises les plus communes ont des étiologies diverses, dans lesquelles la iatrogénie est la plus fréquente. Si à l'heure actuelle, les principaux mécanismes d'action et les conséquences cliniques des anti-agrégants plaquettaires sont connus, les autres classes médicamenteuses ayant des effets sur la fonction plaquettaire sont les plus souvent méconnues... Aussi il reste difficile de mesurer les effets secondaires de l'ensemble des médicaments sur la fonction plaquettaire. Leurs conséquences cliniques sont probablement sous estimées entraînant parfois des échecs thérapeutiques ou des retards diagnostiques inhérents à la méconnaissance de ces interactions.

Ce travail regroupera d'une manière non exhaustive les publications relatives aux thrombopathies médicamenteuses.

Dans une première partie, nous rappellerons les principaux éléments relatifs à l'hémostase primaire, en détaillant plus particulièrement la structure de la plaquette et les étapes de la réponse plaquettaire. Nous nous intéresserons également aux principales méthodes permettant l'exploration biologique en abordant les tests globaux de l'hémostase primaire et les tests explorant la fonction plaquettaire.

Dans la deuxième partie, nous aborderons les principales publications relatives aux thrombopathies acquises médicamenteuses. Elles seront synthétisées à l'aide de tableaux.

**Partie I : Rappels sur la physiologie de l'hémostase primaire et
sur son exploration biologique**

I. Définition de l'hémostase

L'hémostase est une suite de mécanismes physiologiques protecteurs concourant à l'interruption de l'hémorragie. Ces mécanismes vont permettre la réparation de la brèche vasculaire et le contrôle de l'hémorragie.

L'hémostase comporte ainsi plusieurs étapes interdépendantes que l'on distingue en 3 phases successives :

- **l'hémostase primaire** est la première étape d'urgence, conduisant à la formation du clou plaquettaire hémostatique en une durée de 3 à 5 minutes ;
- **la coagulation sanguine** aboutit à un réseau protéique de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire en une durée de 5 à 10 minutes ;
- **enfin, la fibrinolyse** dégrade secondairement la masse fibrino-plaquettaire issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures par action de la plasmine (enzyme protéolytique).

(Jobin F, 1999; Revel T, 2004)

II. L'hémostase primaire

On trouve comme acteurs principaux : la paroi vasculaire, les plaquettes, le facteur von Willebrand (VWF), et le fibrinogène.

II.1. Les acteurs en présence

II.1.1. La paroi vasculaire

La paroi du vaisseau comporte 3 tuniques : l'intima, la média et l'adventice (Figure 1).

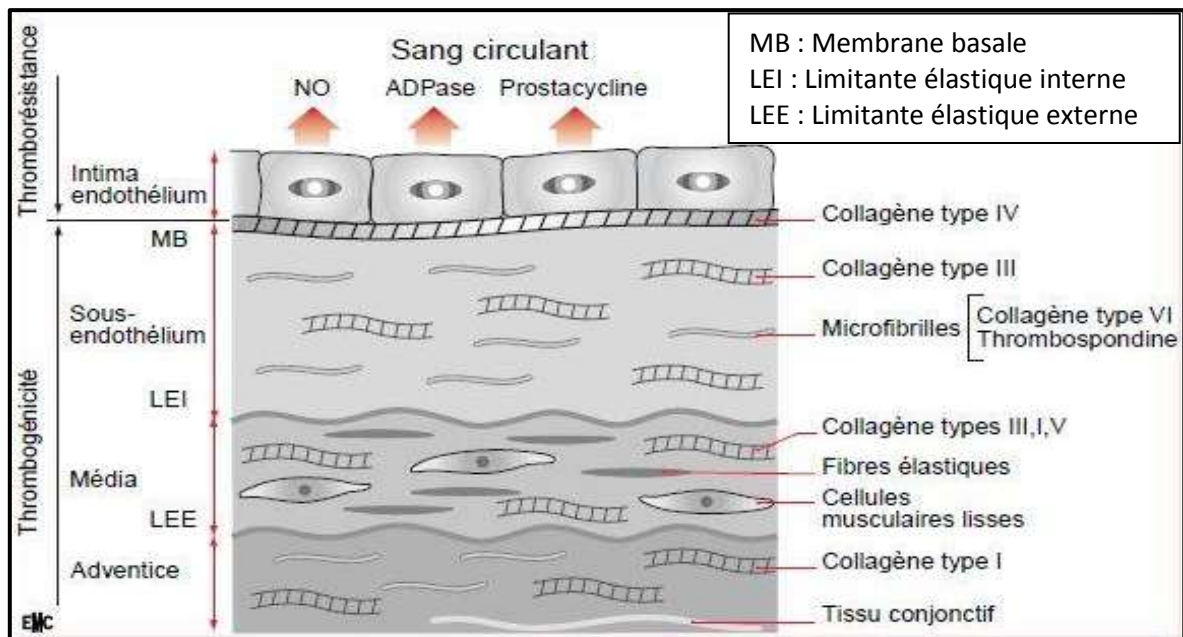


Figure 1: Structure de la paroi d'un vaisseau

(Belluci S, 2002)

II.1.1.1 L'intima

L'intima est formée d'une monocouche de cellules endothéliales séparée du sous-endothélium par la membrane basale.

II.1.1.1.1 L'endothélium

L'endothélium joue un rôle important dans la régulation de l'hémostase. Il intervient également dans l'angiogenèse, l'inflammation ou l'invasion tumorale.

A l'état basal, l'endothélium est thromborésistant. Il empêche l'activation des plaquettes grâce :

- à son pôle luminal chargé négativement. Cette propriété est assurée par son glycocalyx riche en protéoglycanes;
- à l'agencement antiadhésif des protéines de surface dans leur conformation non activée ;

- et à la production locale de médiateurs antiagrégants plaquettaires tels que les prostacyclines (PGI₂), une ecto-ADPase et le monoxyde d'azote (NO).

(Revel T, 2004)

Il permet également :

- de synthétiser la thrombomoduline (glycoprotéine de surface) qui, en présence de thrombine, inhibe les propriétés proagrégantes plaquettaires de cette dernière ;
- d'empêcher l'activation des facteurs V et VIII sous le contrôle de la protéine C activée;
- et de synthétiser les protéines du système fibrinolytique, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et son inhibiteur, le PAI-1 (plasminogen activator inhibitor de type 1).

(Zandecki M, 2011)

II.1.1.1.2 Le sous-endothélium

Le sous-endothélium est hautement thrombogène. Toute rupture de la couche endothéliale va libérer des substances prothrombotiques (facteur tissulaire, VWF...) et entraîner les mécanismes de l'hémostase primaire et de la coagulation.

Il est constitué de collagène de type III et IV, au niveau de la membrane basale qui permettent l'activation plaquettaire et la coagulation. Il est également composé d'un réseau de microfibrilles (constituées de collagène de type IV et de thrombospondine), de fibronectines, de laminines, et de glycosaminoglycanes.

II.1.1.2 La média

Dans la média, on retrouve du collagène de type I, III, V, des fibres élastiques et des cellules musculaires lisses.

II.1.1.3 L'adventice

Au niveau de l'adventice, on trouve également du collagène de type I (Belluci S, 2002 ; Revel T, 2004).

II.1.2. Les plaquettes

Les plaquettes ou thrombocytes sont de petites structures discoïdes, anucléées de 2 à 3 μm de diamètre, et d'un volume moyen de 8-10 fL. Les plaquettes proviennent des fragments du cytoplasme de leurs précurseurs médullaires, les mégacaryocytes. Leur durée de vie est de 7 à 10 jours. Le nombre de plaquettes sanguines varie de 150 à 400 G/L.

Les plaquettes présentent des structures (figure 2) en accord avec leurs fonctions d'adhésion à l'endothélium et d'agrégation entre elles.

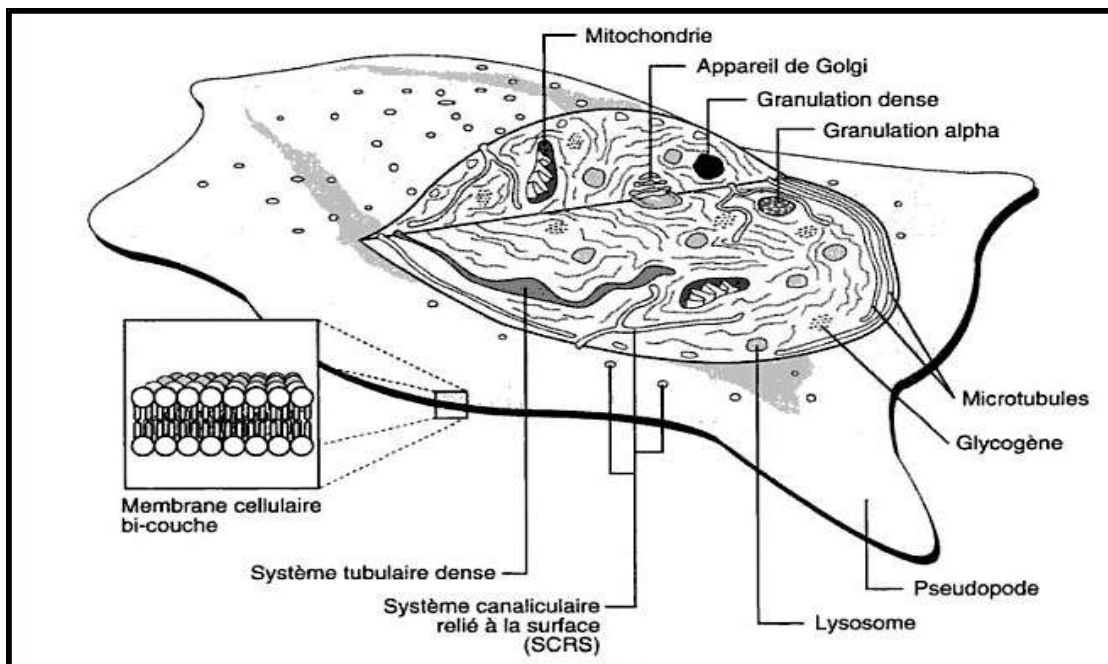


Figure 2: Les différentes structures de la plaquette

(Jobin F, 1999)

II.1.2.1 La membrane plasmique

La membrane contient environ 20% de lipides neutres dont 80% de cholestérol (Elalamy I, 2006 ; Guillet B, 2008). La membrane est composée de phospholipides disposés en bicouche. Le feuillet externe est constitué de sphingomyélines. Le feuillet interne est constitué de phosphatidyléthanolamines particulièrement riche en acide arachidonique, de phosphatidylsérines et de phosphatidylinositols. Les phosphatidylcholines sont réparties entre les deux feuillets.

Le maintien ou la perte de cette asymétrie est sous le contrôle de transporteurs spécifiques responsables de la translocation de ces phospholipides vers l'extérieur ou l'intérieur (flip-flop) de la plaquette. Le maintien de l'asymétrie dans la plaquette au repos, est permis par un transporteur membranaire appelé flippase ou aminophospholipide translocase, qui assure le rapatriement des phosphatidyléthanolamines et phosphatidylsérines vers le feuillet interne.

Lors de l'activation plaquettaire, les aminophospholipides sont transloqués vers le feuillet externe grâce à une diminution de l'activité de la flippase et une augmentation de la floppase, un transporteur unidirectionnel et spécifique de la phosphatidylsérine avec une activité inverse à celle de la flippase.

L'entrée de Ca^{2+} dans le cytoplasme va également jouer un rôle important en inhibant l'aminophospholipide translocase (Mg^{2+} et ATP dépendant) et en augmentant la scramblase, un transporteur bidirectionnel de phospholipides non spécifique (calcium dépendant).

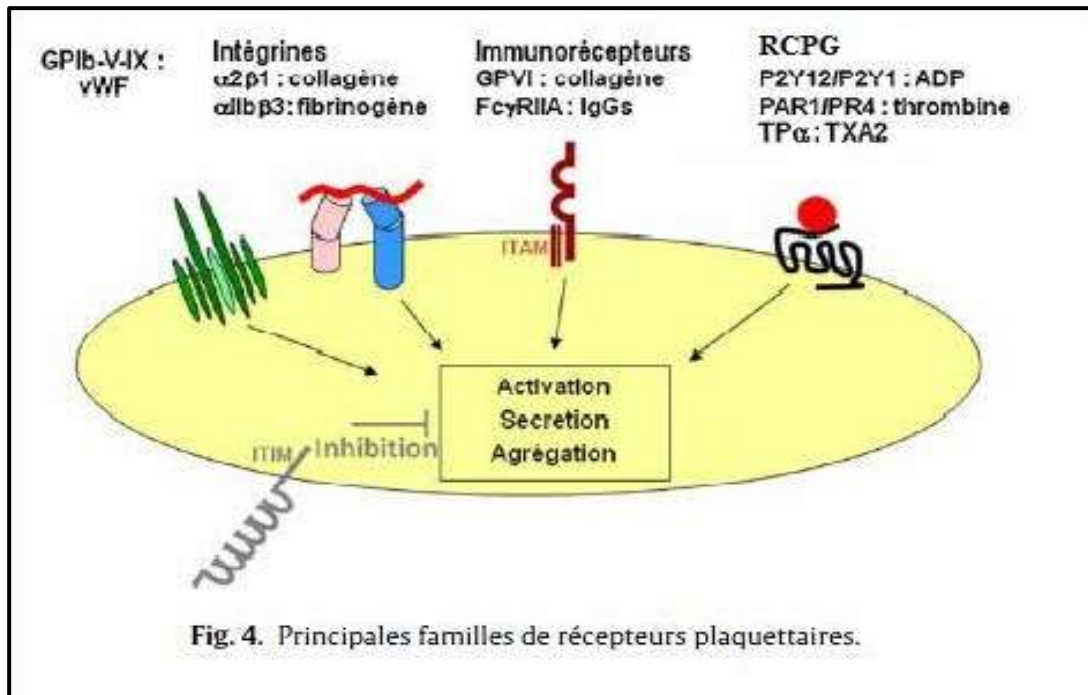
Ces mécanismes vont permettre d'exposer à la surface de la plaquette des aminophospholipides, qui jouent un rôle important dans l'assemblage des complexes de la coagulation, de la formation de la thrombine, et des glycoprotéines (Hugel B, 2006).

La partie périphérique contient des glycoprotéines (GP), qui sont des récepteurs spécifiques de différents ligands (voir tableau I et figure 3).

Tableau I: Les récepteurs protéiques et leurs ligands

(Belluci S, 2002; Elalamy I, 2006; Passquet JM, 2007)

Famille protéique	Récepteurs	Ligands
Protéine riche en leucine	GP Ib-IX-V	VWF, thrombine, et P-sélectine
Intégrines de type VLA	GP Ia-IIa ($\alpha 2\beta 1$) (VLA-2)	Collagènes types I et III
	GP Ic-IIa ($\alpha 5\beta 1$) (VLA-5)	Fibronectine
	GP Ic'-IIa ($\alpha 6\beta 1$) (VLA-6)	Laminine
Intégrines de type $\beta 3$	GP IIb-IIIa ($\alpha IIb\beta 3$)	Fibrinogène, fibronectine, vitronectine et VWF
Autres récepteurs	GP IV	Thrombospondine et collagène type V
Récepteurs contenant des domaines immunoglobulines	GP VI/$Fc\gamma$ (p62)	Collagènes types I et III
	$Fc\gamma RIIa$	IgG
	PECAM (ITIM)	PECAM
	p65	Collagène type I
	THICBP (p85/90), p45	Collagène type III
Récepteurs à sept domaines transmembranaires	P2Y1/P2Y12	ADP
	PAR-1/PAR-4	Thrombine
	TPα	TxA2
	Récepteur du PAF	PAF
Sélectines	P-sélectine	Leucocytes et PSGL 1
Tétraspanines	P2X1	ADP



ITAM : immuno-tyrosine based activation motifs ; ITIM : immuno-tyrosine based inhibition motifs ; RCPG : récepteur couplé aux protéines G

Figure 3: Principaux récepteurs plaquettaires

(Jandrot-perrus M, 2010a)

II.1.2.2 La charpente sous membranaire

Elle est constituée d'un cytosquelette de microtubules et de microfibrilles qui vont assurer le maintien de sa forme discoïde au repos (figure 4: A), ainsi que ses mouvements et changements de forme à l'état activé (figure 4: B) grâce aux deux principales protéines contractiles qui sont l'actine et la myosine.

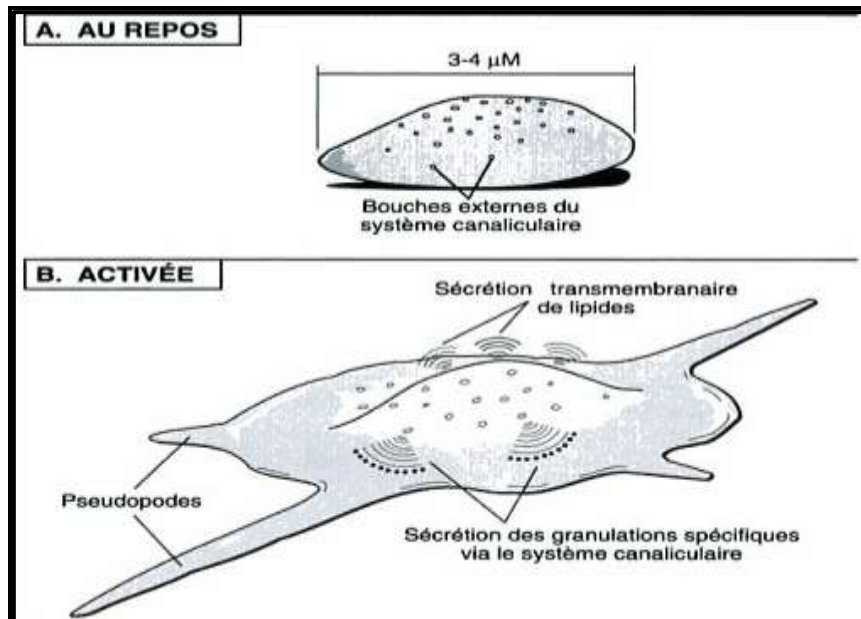


Figure 4: La plaquette au repos et après son changement de forme

(Jobin F, 1999)

II.1.2.3 Le système membranaire intracytoplasmique.

Le système canaliculaire ouvert est formé de nombreuses invaginations de la membrane plasmique reliant ainsi l'intérieur de la plaquette à l'extérieur, à l'aide de canalicules.

Le système canaliculaire permet :

- la sécrétion dans le milieu extracellulaire du contenu des granules de stockage ;
- la formation de pseudopodes ;
- et l'exposition à la surface de récepteurs membranaires enfouis quand la plaquette est au repos.

Le système tubulaire dense, analogue au réticulum endoplasmique permet :

- la synthèse des prostaglandines plaquettaires à partir de l'acide arachidonique provenant des lipides membranaires ;
- et le stockage du calcium (Ca^{2+}) utilisé par les structures contractiles.

II.1.2.4 Organites et système de granulations intracytoplasmiques

On trouve des organites nécessaires au maintien de l'intégrité cellulaire : mitochondrie, appareil de Golgi, glycogène...

On distingue aussi 3 types de granules, dont le rôle réside dans le stockage de nombreuses substances spécifiques.

II.1.2.4.1 Les granules denses

Les granules denses sont les moins nombreux, de l'ordre de 5 à 10 par plaquette. Ils sont appelés ainsi car ils sont denses aux électrons. Ils permettent le stockage et la sécrétion des substances proagrégantes (adénosine diphosphate (ADP), adénosine triphosphate (ATP), sérotonine, histamine, Ca^{2+} , magnésium...) (Belluci S, 2002).

II.1.2.4.2 Les granules alpha

Les granules alpha ont une taille 2 fois supérieure à celle des granules denses. Ils sont les plus abondants, de l'ordre de 20 à 200 par plaquette, et vont permettre le stockage et la sécrétion de facteurs de coagulation (facteur V, VII, XI, XIII, fibrinogène, kininogènes, protéine S, plasminogène), de cytoadhésines (VWF, fibronectine, thrombospondine (TSP), vitronectine), d'inhibiteurs de protéases (PAI-1, l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI)...), de facteurs de croissance cellulaire (platelet derived growth factor...), et de chimioattractants (facteur 4 plaquettaire et bêtathromboglobuline, qui sont deux protéines spécifiques des plaquettes).

La membrane des granules alpha contient une glycoprotéine, la P-sélectine qui est exprimée au niveau de la membrane lors de l'activation plaquettaire.

II.1.2.4.3 Les lysosomes

Les lysosomes ont une taille comprise entre celle des granules alpha et des granules denses. C'est le lieu de stockage de diverses enzymes à activité antibactérienne ou protéolytique (phosphatase acide, protéase, collagénase, élastase, glycosidases, ...). La membrane contient également la protéine

CD63, qui est exprimée lors de l'activation plaquettaire (Belluci S, 2002 ; Elalamy I, 2006 ; Jobin F, 1999).

II.1.3. Le facteur von Willebrand

Le VWF est le principal acteur de l'adhésion plaquettaire. Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales (70%) et par les mégacaryocytes (30%).

Son monomère de 2050 acides aminés (aa) et de 270 kDa subit une dimérisation puis une polymérisation pouvant aller jusqu'à 100 fois la sous unité de base (figure 5). Sous cette forme de multimère, il peut être stocké par la cellule endothéliale, au sein des corps de Weibel-Palade, ou par les plaquettes, au sein des granules alpha, avant d'être libéré dans la circulation (Revel T, 2004).

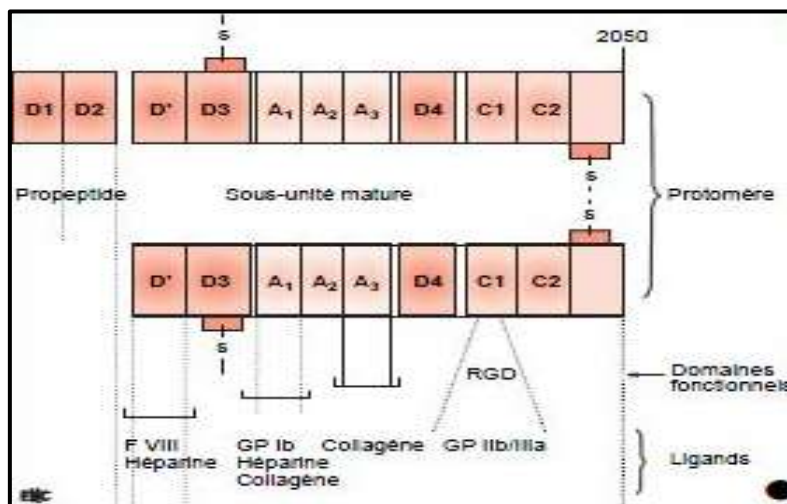


Figure 5: Sous unité du facteur von Willebrand

(Belluci S, 2002)

Le VWF a plusieurs fonctions :

- c'est un facteur essentiel à l'adhésion des plaquettes au collagène et aux autres structures conjonctives du sous-endothélium (figure 6). Le VWF est une puissante cytoadhésine grâce à des mégamultimères qui vont être beaucoup plus efficaces qu'un polymère court pour l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Un seul long mégamultimère va interagir avec plusieurs récepteurs de collagènes grâce à ses domaines A1 et A3, plusieurs récepteurs GP Ib d'une plaquette grâce à ses domaines A1 et plusieurs récepteurs GP IIb/IIIa grâce à ses domaines C1 (séquence RGD) (voir figure 5);
- c'est un important facteur de l'agrégation plaquettaire, essentiellement lorsque les contraintes hémodynamiques sont fortes ;
- et c'est la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant, ou facteur antihémophilique A. Le VWF lie le facteur VIII grâce à son domaine D' (figure 5) (Jobin F, 1999).

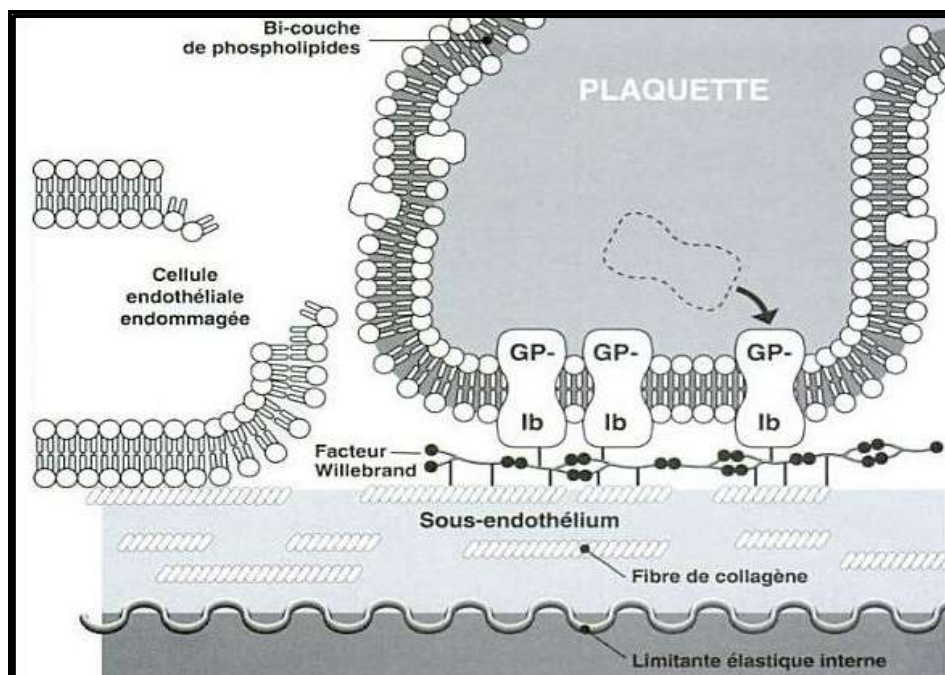


Figure 6: L'adhésion plaquettaire

(Jobin F, 1999)

II.1.4. Le fibrinogène

Le fibrinogène est une protéine très abondante dans le plasma, de structure allongée, fibreuse et trinodulaire. Cette protéine soluble est synthétisée par le foie. Sous l'action de la thrombine, cette protéine est transformée en fibrine (substrat final de la coagulation).

Le fibrinogène va avoir un rôle dans l'hémostase primaire en assurant les ponts moléculaires interplaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires. En présence de Ca^{2+} , le fibrinogène va se combiner aux complexes GP IIb/IIIa et ainsi former les ponts interplaquettaires (Jobin F, 1999).

II.2. Les étapes de l'hémostase primaire

Après une lésion vasculaire, l'hémostase primaire va permettre de constituer en urgence un clou plaquettaire en plusieurs étapes pour obstruer la brèche (figure 7).

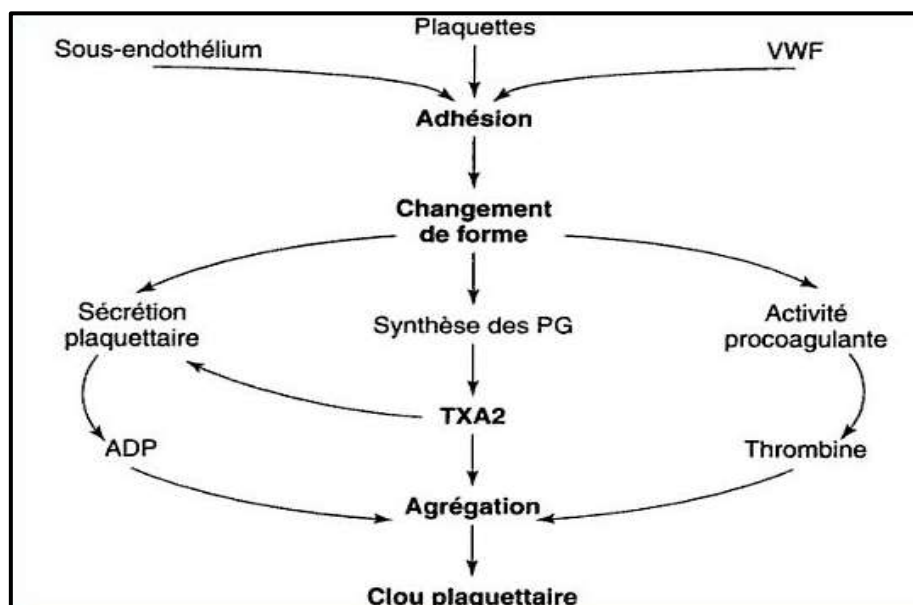


Figure 7: Etapes de la réponse plaquettaire

(Zandecki M, 2011)

II.2.1. Réaction vasculaire : la vasoconstriction

La brèche vasculaire est responsable d'une brève vasoconstriction réflexe diminuant jusqu'à 40% le diamètre du vaisseau. La réduction du flux et du débit sanguin va ainsi favoriser l'interaction plaquettes-endothélium vasculaire. La rupture de la couche endothéliale va aussi interrompre les mécanismes de thromborésistance.

L'activation des plaquettes va entretenir ou accroître cette vasoconstriction en sécrétant de nombreuses substances comme la sérotonine et le thromboxane A2 (TXA2) au niveau de la lésion.

II.2.2. L'adhésion plaquettaire

La blessure vasculaire va mettre à nu le collagène de la couche endothéliale et ainsi provoquer l'adhésion des plaquettes aux fibrilles de collagène. L'adhésion au collagène comporte plusieurs étapes.

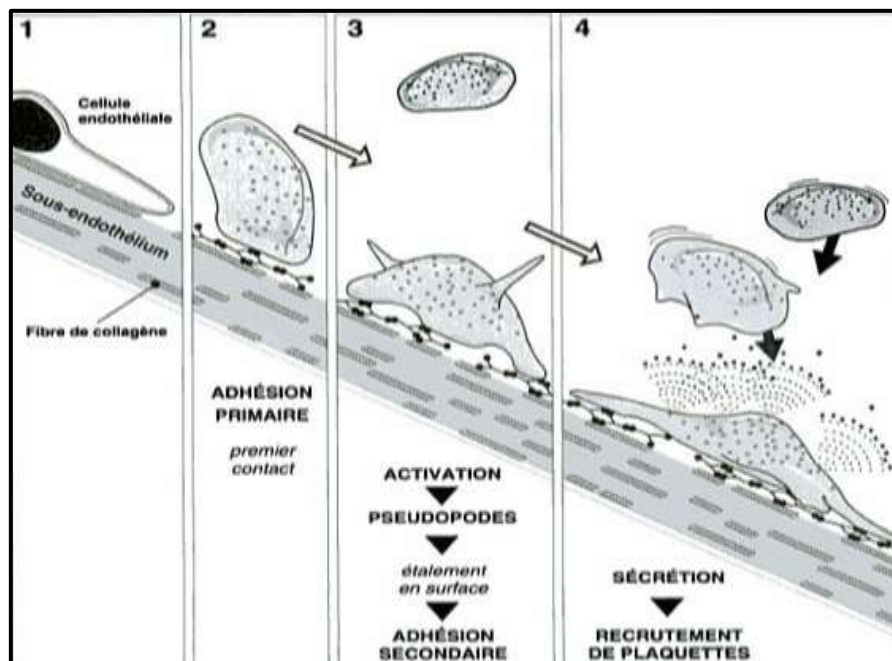


Figure 8: Etapes d'adhésion et début de l'activation plaquettaire

(Jobin F, 1999)

La première étape, est appelée adhésion primaire (figure 8), c'est le premier contact avec la plaquette non activée. La liaison du GPIb α plaquettaire au VWF (figure 6), permet l'adhésion des plaquettes au collagène de type VI et aux thrombospondines. (A de très forts taux de cisaillement, la GPIb liée au VWF permet d'induire l'activation du complexe GPIIb-GPIIIa sans l'intervention d'autres stimuli et de fixer les plaquettes au complexe).

Au contact de l'endothélium, la phase de rolling commence (figure 9), pendant laquelle la vitesse de la plaquette diminue ce qui permet la liaison du complexe GP VI/collagène. Cette étape va induire des signaux pour activer les récepteurs de la plaquette, en particulier, les intégrines $\alpha_2\beta_1$ et $\alpha_2\beta_3$ (Bouaouina M, 2006).

Les plaquettes peuvent se fixer au collagène du sous-endothélium par l'intermédiaire d'autres récepteurs spécifiques comme GPIa/IIa, GPIV, p65, p47 et TIIICBP (voir tableau I).

La coopération optimale de ces différents récepteurs va permettre l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium conditionnant ainsi leur activation (Belluci S, 2002).

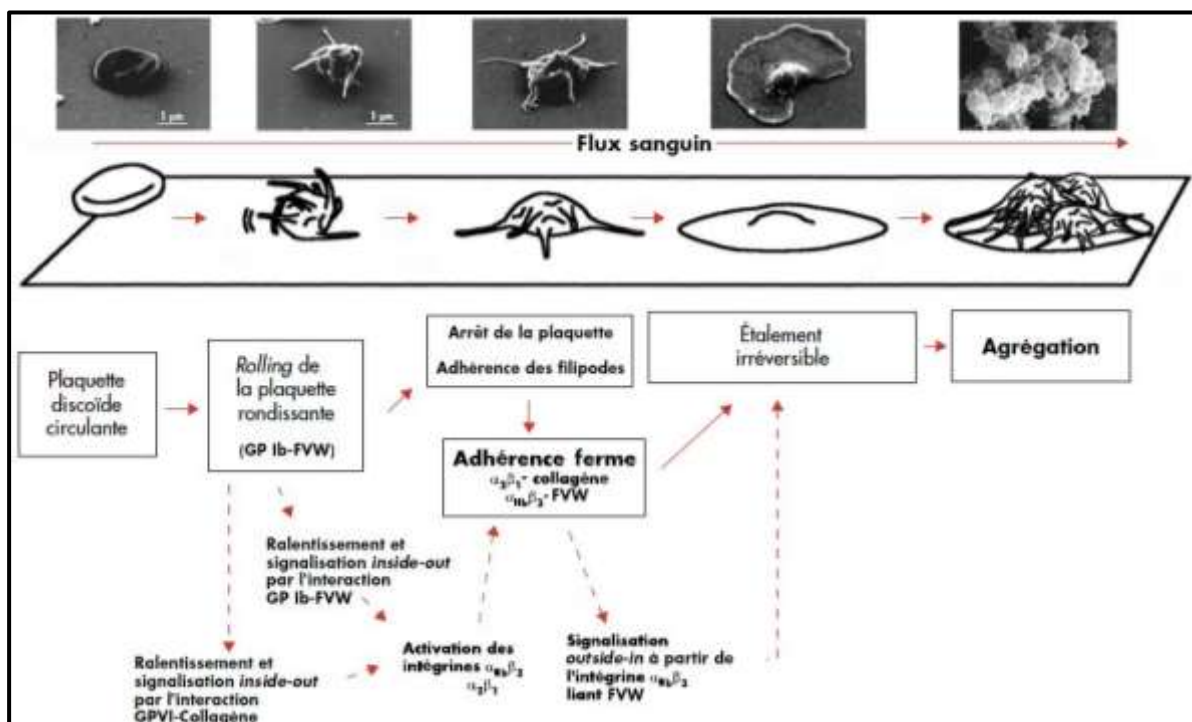


Figure 9: Les étapes de l'adhésion plaquettaire.

(Bouaouina M, 2006)

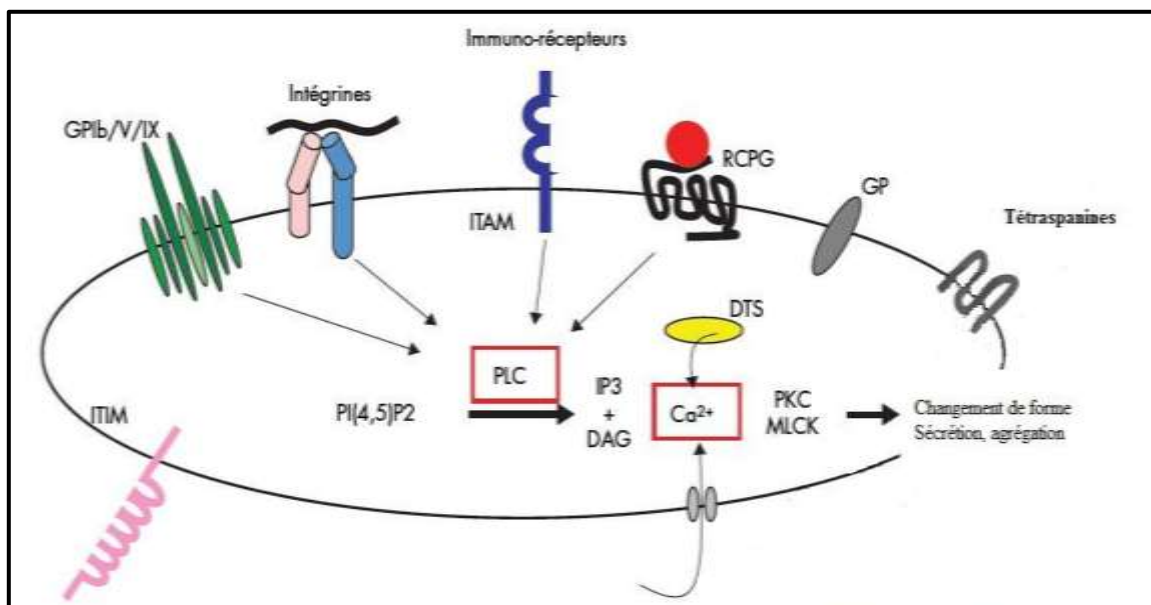
L'activation plaquettaire va provoquer un rapide changement de forme de la plaquette (figure 4), c'est-à-dire perte de la forme discoïde, et émission de pseudopodes. Ce changement va permettre de multiplier les liens entre le VWF, la plaquette, le collagène et les autres substances conjonctives de la paroi vasculaire. De plus, la liaison des intégrines avec leur ligand va renforcer cette adhérence (figure 9).

Les plaquettes adhèrent donc plus fermement et l'induction du signal outside-in à partir de l'intégrine $\alpha 2\beta 3$ principalement, contribuent à un étalement irréversible : c'est l'adhésion secondaire (Jobin F, 1999).

II.2.3. L'activation plaquettaire

L'activation plaquettaire est caractérisée par le changement de forme de la plaquette et son activation métabolique. Ces deux phénomènes vont nécessiter de l'énergie sous forme d'ATP dérivant du métabolisme du glucose, et la disponibilité intracytoplasmique des ions Ca^{2+} nécessaire à l'activation du système contractile (Revel T, 2004).

Les plaquettes vont réagir à des agonistes (collagène, ADP, thrombine, sérotonine,...) qui vont se fixer sur des récepteurs spécifiques (voir figure 10) et provoquer un signal aboutissant ainsi à une augmentation du Ca^{2+} intracytoplasmique.



DTS : système tubulaire dense ; PI(4,5) P2 : phosphatidylinositol (4,5) biphosphate

Figure 10: Récepteurs membranaires spécifiques à l'activation de la voie calcique

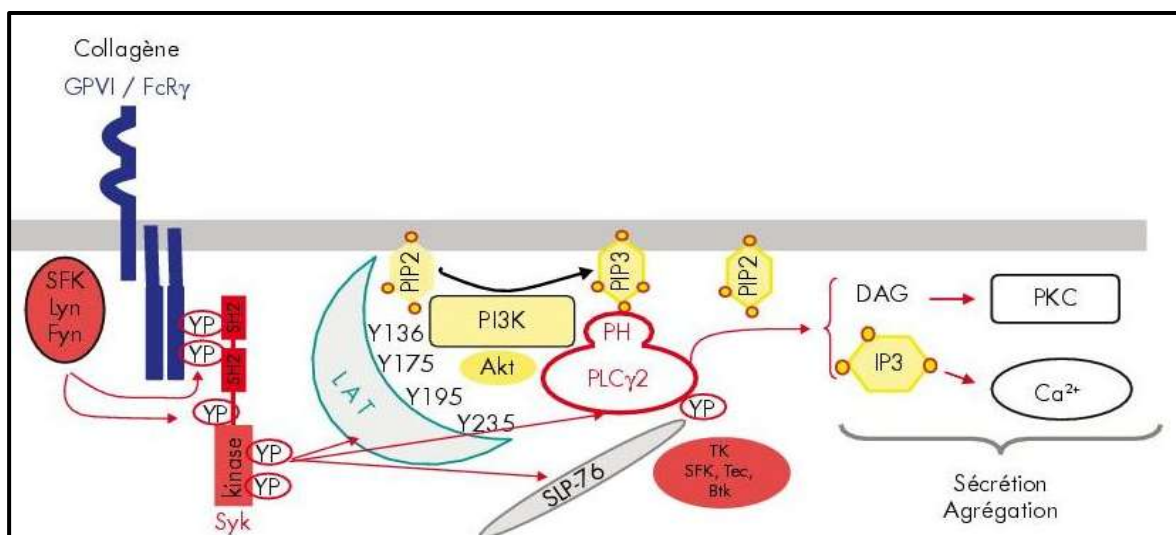
(Jandrot-Perrus M, 2010 b)

II.2.3.1 Les agonistes physiologiques

II.2.3.1.1 Le collagène

En présence de collagène, l'activation plaquettaire se fait grâce à l'intermédiaire de récepteurs protéiques spécifiques (tableau I).

Le regroupement GPVI/collagène induit l'activation de kinases de la famille des Src, celles-ci induisent la phosphorylation des deux tyrosines du motif ITAM de la chaîne gamma associée à GPVI. La tyrosine kinase Syk est alors recrutée et va phosphoryler les protéines adaptatrices LAT et SLP76 induisant l'assemblage d'un complexe de signalisation permettant l'activation de la phospholipase C γ 2 (PLC γ 2) qui sera phosphorylée par Syk et par d'autres tyrosines kinases de la famille Src ou Tec. Cette phosphorylation ne suffit pas pour entraîner l'hydrolyse du PI (4,5) P2 en seconds messagers : l'inositol triphosphate (IP3), et le diacylglycérol (DAG). La PLC γ 2 doit également se trouver près de son substrat. Cette relocalisation est possible grâce au phosphatidylinositol 3, 4, 5 triphosphate (PIP3) qui permet également d'activer Akt. Ce sont les phosphoinositide 3-kinase (PI 3 kinase) qui produisent le PIP3. Les PI 3 kinase sont régulées par le RCPG ou les récepteurs activant les tyrosines kinases. Dans le cas du GPVI, PI 3 kinase est recrutée par LAT (Jandrot-Perrus M, 2010 b).



SFK: Src family kinases; TK: tyrosines kinases; Y: tyrosine; PY: phospho-tyrosine

Figure 11: Récepteur GPVI/ FcR γ

(Jandrot-Perrus M, 2010 b)

Le collagène a également un autre récepteur, faisant partie de la famille des intégrines : $\alpha 2\beta 1$ avec une action majeure sur les voies suivantes : Src/ Syk/ PI 3-kinase/PIC γ 2 (Jandrot-Perrus M, 2010 b)

L'IP₃ va mobiliser le Ca²⁺ extracellulaire et le Ca²⁺ du système tubulaire dense (figure 12 : B) pour augmenter la concentration de Ca²⁺ intracytoplasmique. Cette mobilisation va activer la kinase (dépendante du complexe calcium/calmoduline) de la chaîne légère de myosine (MLCK) et jouer un rôle dans le changement de forme des plaquettes, de centralisation et de sécrétion des granules.

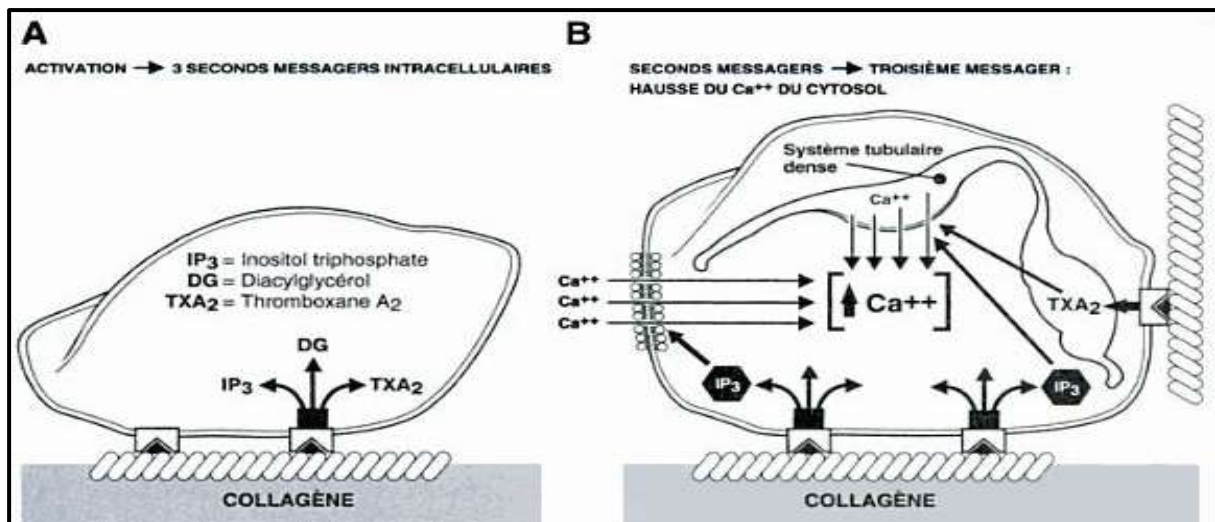


Figure 12: Biochimie de l'activation plaquettaire

(Jobin F, 1999)

Le changement de forme aura pour conséquence d'accroître l'adhésion et l'activation plaquettaire. Quant à la sécrétion, elle va amplifier l'adhésion, l'activation et permettre l'agrégation des plaquettes.

L'augmentation de Ca²⁺ va aussi entraîner l'activation de la p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), favorisant l'activation de la PIA2 et donc la synthèse des prostaglandines. L'augmentation du TXA₂, troisième second messager, va mobiliser le Ca²⁺ vers le cytosol. Cela va renforcer l'activité de la PIA2 et amplifier l'activation intraplaquettaire. On parle alors de boucle de rétroaction positive.

Le DAG va activer la protéine kinase C (PKC), impliquée dans des phénomènes de sécrétion. Celle-ci va phosphoryler plusieurs protéines dont la P47 (pleckstrine).

La PKC et la phosphorylation de résidus sérine et thréonine sont impliquées dans le changement conformationnel du complexe GPIIb/IIIa.

II.2.3.1.2 L'ADP

L'ADP réagit principalement avec les récepteurs P2Y1 et P2Y12 (figure 13).

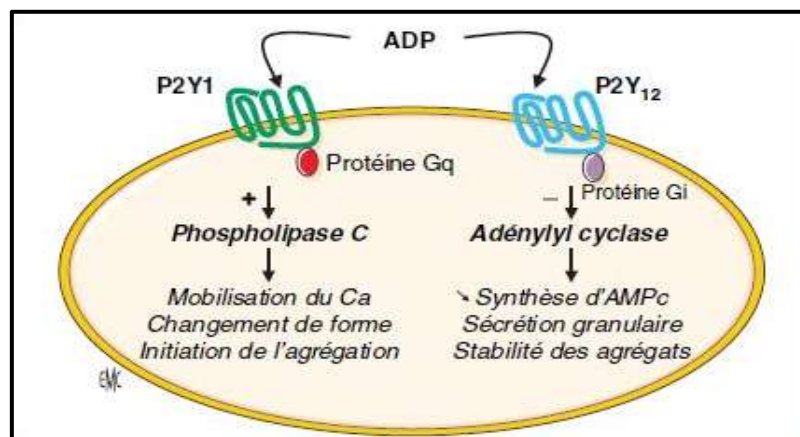


Figure 13: Les récepteurs de l'ADP

(Elalamy I, 2006)

La fixation de l'ADP à son récepteur P2Y1, couplé à la protéine G hétérotrimérique Gq, active la PICβ, responsable de la formation d'IP3 et de DAG. Cela va entraîner l'activation de la PKC et la mobilisation du Ca²⁺ (Jandrot-Perrus JM, 2010 b) qui permet ainsi un changement de forme et l'initiation de l'agrégation (réversible). Celle-ci sera amplifiée par la synthèse de thromboxane A2 (Elalamy I, 2006).

La fixation au deuxième récepteur P2Y12, fortement couplé à la protéine Gi, inactive l'adénylyl cyclase et provoque une diminution de la synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) connu pour agir comme un frein de l'activation plaquettaire, la sécrétion granulaire et la stabilité des agrégats. Le P2Y12 aura donc un rôle de potentialisateur de l'agrégation.

Ce récepteur permet également l'activation de la voie des PI 3-kinases (Jandrot-perrus JM, 2010 b).

La fixation au récepteur P2X1 est impliquée dans l'influx rapide de Ca^{2+} au travers de la membrane plasmique (Passquet JM, 2007).

II.2.3.1.3 La thrombine

La thrombine se fixe à des récepteurs de type PAR (PAR-1 et PAR-4). Ces récepteurs sont couplés à une protéine G de type Gq qui active la voie de la phospholipase C β , et en aval les PKC et la mobilisation du Ca^{2+} . La thrombine est donc aussi impliquée dans le changement de forme plaquettaire, la sécrétion granulaire et l'augmentation intracellulaire de Ca^{2+} .

PAR-1 et PAR-4 sont également couplés aux protéines G hétérotrimériques G12/13, qui activent la GTPase RhoA, responsable de l'activation de la kinase ROCK, un régulateur de la phosphatase de la chaîne légère de la myosine. Ils sont également capables comme P2Y12 d'activer la voie des PI 3-kinases.

PAR-1 est aussi couplé à Gi, responsable de l'inhibition de l'adénylate cyclase (Jandrot-perrus JM, 2010 b).

II.2.3.1.4 La sérotonine

La sérotonine va se fixer à son récepteur 5-HT R. Ce récepteur est couplé à une protéine G de type Gq. Son activation aura un rôle dans l'agrégation et dans la vasoconstriction (Passquet JM, 2007).

II.2.3.2 Modalités de transduction du signal

Sur le plan biochimique, deux grands modes de transduction sont présents.

II.2.3.2.1 Le signal inside-out

Cette signalisation est déclenchée par la liaison de différents agonistes sur leur récepteur, (exemple avec la thrombine, figure : 14) et va permettre d'induire un signal inside-out pour permettre un changement conformationnel des récepteurs $\alpha_2\beta_3$.

Cette modification d'affinité (changement conformationnel individuel aboutissant à un renforcement du complexe et à une augmentation de sa durée de vie) et d'avidité (redistribution des récepteurs au niveau de la membrane pour renforcer l'adhérence) est permise grâce à l'activation des MAPK p38, l'activation des PKC et l'augmentation du flux calcique. Ces voies vont activer des maillons communs tels que les calpaïnes. Les calpaïnes activées clivent la taline, libérant ainsi son domaine de tête et démasquent un site de liaison à la chaîne β des intégrines. La liaison de ce domaine dissocie l'interaction inhibitrice entre la chaîne α et la chaîne β de l'intégrine et l'active (Bouaouina M, 2006). Cette modification va permettre la fixation du fibrinogène à l'intégrine pour former l'agrégat.

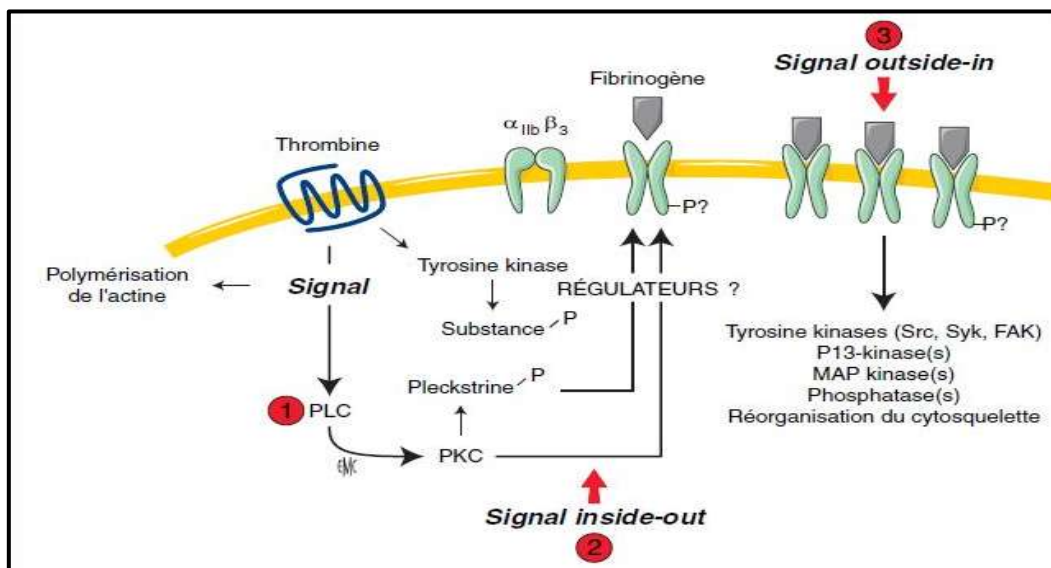


Figure 14: Deux grands modes de transduction du signal

(Elalamy I 2006)

II.2.3.2.2 Le signal outside-in

La liaison du ligand à l'intégrine (signal outside-in) entraîne la sécrétion granulaire, l'agrégation des plaquettes entre elles, une réorganisation du cytosquelette et la libération de microparticules procoagulantes. Ces réactions nécessitent d'autres voies enzymatiques : tyrosine kinases (Src, Syk...), PI3-kinase, MAPK, phosphatase (figure 14).

II.2.3.3 Synthèse des prostaglandines

La synthèse des prostaglandines apparaît lors de la phase d'activation. En effet, les agonistes vont provoquer une libération rapide de l'acide arachidonique (AA), composant le plus abondant des phospholipides membranaires. Cette libération est possible grâce à deux voies enzymatiques : phospholipase A2 ou diacylglycérolipase.

La biotransformation de l'acide arachidonique se fait grâce aux plaquettes et aux cellules endothéliales (figure 15). Deux enzymes vont entrer en compétition : la lipoxigénase (LOX) et la prostaglandine H synthétase (PGHS).

La LOX produit des hydroperoxydes et des leucotriènes.

La PGHS prédomine normalement, c'est une enzyme bifonctionnelle, composée d'une activité cyclo-oxygénase (COX), transformant l'AA en prostaglandine G2 (PGG2), et d'une activité peroxydase (HPO), transformant PGG2 en PGH2. Ces deux endoperoxydes sont très instables et sont rapidement transformés soit en TXA2 par la plaquette ou en prostaglandines dites de la série 2 (PGI2) par la cellule endothéliale.

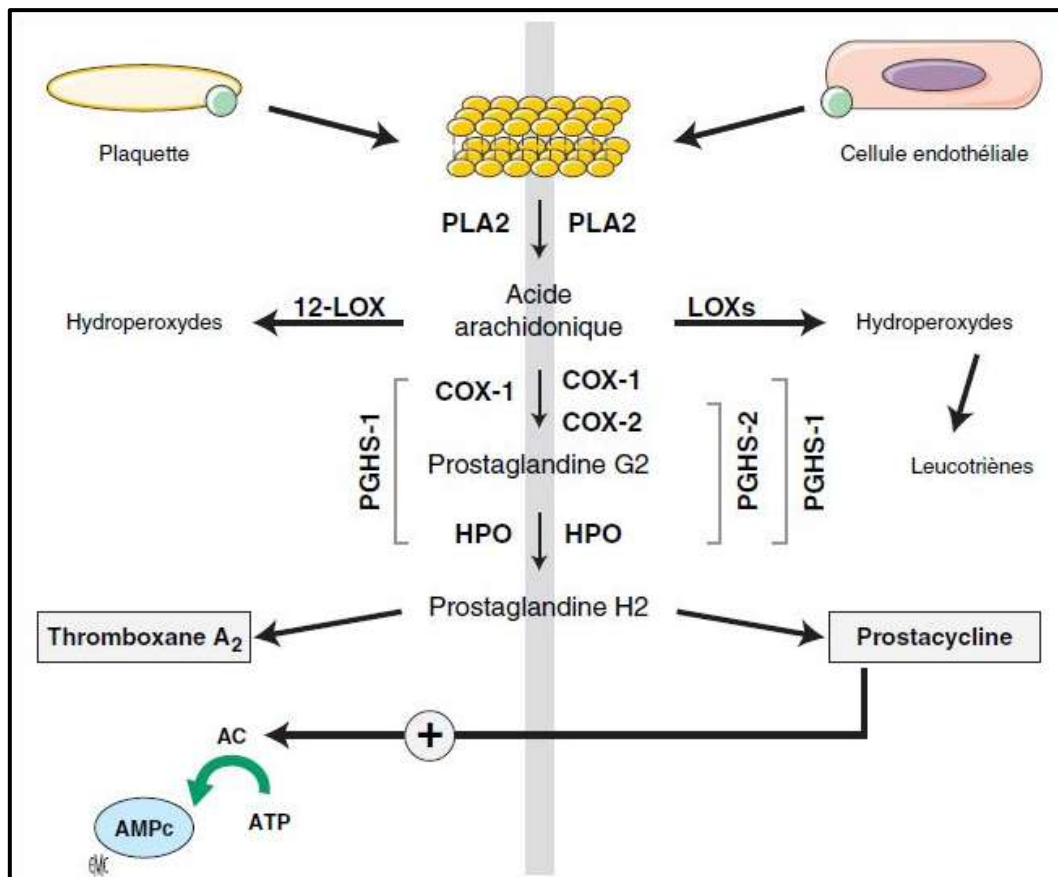


Figure 15: Synthèse des prostaglandines

(Elalamy I, 2006)

La PGI₂ a une demi-vie de six minutes, nettement supérieure à celle du TXA₂ qui est de trente secondes. Elle va stimuler l'adénylate cyclase et augmenter l'AMPc de la plaquette et de la cellule musculaire lisse. Cette augmentation va bloquer la mobilisation de Ca²⁺ et activer des protéines kinases. Cela va modifier la conformation des récepteurs et ainsi empêcher toute stimulation de celui-ci. La PGI₂ est donc un puissant antiagrégant plaquettaire mais inhibe moins fortement l'adhésion des plaquettes à l'endothélium. Pour augmenter son action, la cellule endothéliale pourra capturer les endoperoxydes d'origine plaquettaire et ainsi modifier le rapport de force TXA₂/ PGI₂. Elle aura aussi une action vasodilatatrice sur les vaisseaux (Jobin F, 1995).

Le TXA₂ aura un effet assez court (étant donné sa demi-vie) mais puissant. Il va se fixer à son récepteur TP α , couplé à G α responsable de l'activation de la PIC β , de PKC et de la mobilisation du Ca²⁺. TP α est également couplé à G α 12/13 qui active la GTPase RhoA, responsable de l'activation de la kinase ROCK. TP α est aussi capable d'activer la voie des PI 3-kinases (Jandrot-Perrus JM, 2010 b).

Il va donc amplifier l'activation plaquettaire en augmentant le flux de Ca^{2+} dans la cellule, et en stimulant des récepteurs externes. Le TXA2 va aussi recruter d'autres plaquettes et déclencher la sécrétion et l'agrégation. Il aura également une action vasoconstrictrice sur les vaisseaux. (Jobin F, 1999)

II.2.3.4 Activité procoagulante

Un autre phénomène se déroule pendant la phase d'activation, il s'agit de l'expression d'une activité procoagulante. En effet le mécanisme de translocation des phospholipides membranaires ou flip-flop permet aux structures internes de s'extérioriser. Cette surface procoagulante libérée va ainsi permettre la fixation de facteurs de la coagulation pour amplifier la cascade de la coagulation.

II.2.4. La sécrétion plaquettaire

II.2.4.1 La sécrétion granulaire

La sécrétion granulaire correspond au relargage du contenu granulaire, possible après l'étape d'activation de la plaquette. Celle-ci va entraîner la contraction du cytosquelette, la mobilisation et la centralisation des granules qui viennent fusionner avec les invaginations de la membrane. La libération des granules va ainsi permettre d'amplifier la réponse plaquettaire.

Les granules alpha et delta (voir Organites et système de granulations intracytoplasmiques) vont notamment libérer de l'ADP, de la sérotonine, du Ca^{2+} , de la fibronectine, du VWF, du fibrinogène, et de la thrombospondine. Cette étape va permettre d'amplifier l'activation, de recruter d'avantage de plaquettes et de consolider le thrombus blanc (Jobin F, 1999).

II.2.4.2 Le Platelet Activating Factor

Le Platelet Activating Factor (PAF) est un puissant médiateur de l'inflammation. Il est synthétisé à partir des phospholipides membranaires par activation de PIA2. Cette activation est possible par de nombreuses cellules : polynucléaires neutrophiles et basophiles, mastocytes, macrophages, endothélium, plaquettes.

Le PAF participe au changement de forme de la plaquette et provoque les phénomènes de sécrétion et d'agrégation plaquettaire (Jobin F, 1999).

II.2.5. L'agrégation plaquettaire

Cette étape est en étroite relation avec l'adhésion et la sécrétion plaquettaire. Elle sera donc induite par des agonistes (ADP, thrombine...) puis amplifiée par d'autres substances comme le TXA2 et la sérotonine. L'agrégation est favorisée par l'augmentation du Ca^{2+} qui provoque l'induction du changement conformationnel du complexe GP IIb-IIIa.

Le fibrinogène va pouvoir se fixer au domaine intracytoplasmique β_3 du complexe par sa chaîne α composée de séquence de type RGD. Il pourra également se fixer au domaine α_2b grâce à une séquence d'acides aminés se trouvant sur sa chaîne γ . D'autres protéines comme le VWF, la vitronectine, et la fibronectine, d'affinité moindre, peuvent se fixer au domaine β_3 . Ces deux dernières permettent une stabilisation rendant l'agrégation irréversible.

Pour la fixation du fibrinogène, il est nécessaire que les chaînes α et β du complexe GP IIb-IIIa soient reliées par des ponts calciques.

La création des ponts plaquettaires permet donc l'agrégation plaquettaire mais elle est aussi favorisée par quatre phénomènes :

- La multiplication des sites de liaison du fibrinogène sur le complexe GP IIb-IIIa,
- la clustérisation des récepteurs GP IIb-IIIa après fixation du fibrinogène,
- la consolidation de la fixation par la liaison du TSP (sécritée par les granules alpha) à la GPIV,
- et l'amplification de l'activation plaquettaire par une transduction du signal outside-in (Belluci S, 2002).

Il est indispensable que les étapes d'adhésion, d'activation, de sécrétion et d'agrégation plaquettaire se déroulent simultanément au processus de recrutement des plaquettes. Cela va permettre d'amonceler des couches successives de plaquettes et d'aboutir rapidement à un clou plaquettaire. Ce clou est assez instable, et se désagrège rapidement. D'où l'importance de la coagulation, initiée par l'hémostase primaire, qui va consolider le clou plaquettaire en générant un réseau protéique.

III. Exploration biologique

L'interrogatoire du patient (antécédents d'hémorragie ou de thrombopénie, enquête familiale, prises médicamenteuses...) est indispensable pour l'orientation des investigations. L'exploration de l'hémostase primaire pourra mettre en évidence un éventuel dysfonctionnement plaquettaire. Nous aborderons particulièrement les techniques permettant l'exploration plaquettaire.

III.1. Tests globaux d'exploration de l'hémostase primaire

III.1.1. L'hémogramme

La numération plaquettaire (NP) avec analyse morphologique plaquettaire fait partie du bilan initial d'une thrombopénie et/ou d'un syndrome hémorragique. La NP normale est comprise entre 150 à 400 G/L. Elle est réalisée par des automates. Pour les prélèvements, on utilise des tubes à hémogramme contenant l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), un anticoagulant qui chélate le Ca^{2+} . Devant toute thrombopénie détectée, un contrôle sur lame s'impose, à la recherche d'amas plaquettaires. L'EDTA est responsable dans certains cas de fausses thrombopénies en induisant la formation *in vitro* d'amas plaquettaires. Dans ce cas, un comptage à l'aide de sang prélevé en présence de citrate ou héparine permettra d'indiquer le taux plaquettaire réel.

La majorité des hématomètres fournissent en plus du nombre de plaquettes, le volume plaquettaire moyen (VPM) et un histogramme de la distribution du volume plaquettaire (Trzeciak MC, 2002 ; Latger-Cannard V, 2012).

L'examen du frottis sanguin permet également une analyse morphologique des plaquettes indispensable au diagnostic (Zandecki M, 2011).

III.1.2. Temps de saignement

Le temps de saignement (TS) est le temps nécessaire à l'arrêt d'un saignement provoqué par une incision au niveau cutané. Le TS n'a aucun intérêt si la thrombopénie est inférieure à 50 G/L. Plusieurs techniques existent, la méthode de Duke (incision à l'oreille), et la technique d'Ivy plus standardisée. La technique d'Ivy trois points a été remplacée par une variante la technique d'Ivy-incision horizontale qui constitue actuellement la méthode de référence.

Le TS n'est plus prescrit à titre systématique selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé en juillet 2011 devant son absence de reproductibilité et une mauvaise sensibilité et spécificité. Il est de plus considéré comme invasif.

Pour contrer ce défaut de reproductibilité, une technique automatisée permet de reproduire *ex vivo* des conditions proches de celles d'un temps de saignement et ainsi de mesurer le temps d'occlusion plaquettaire (TO).

III.1.3. Le temps d'occlusion plaquettaire

Le TO est réalisé par un automate le PFA-100™, Siemens (Platelet Function Analyser). Le PFA-100™ évalue de manière rapide et automatisée la capacité fonctionnelle globale des plaquettes, en sang total citraté. Il recrée *in vitro*, sous flux, les conditions rencontrées lors d'une brèche vasculaire. Le PFA-100™ est composé d'un système d'aspiration qui soumet le sang à une pression de 4 kPa et d'une cartouche test contenant un réservoir, un microcapillaire et une membrane de nitrocellulose percée. Cette membrane est recouverte de collagène équin et épinéphrine (collagène-épinéphrine, CEPI) ou collagène équin et ADP (collagène-ADP, CADP). Cette simulation de l'hémostase primaire est réalisée par l'écoulement forcé d'un échantillon de 800 µL de sang total citraté dans un microcapillaire aboutissant à une membrane percée recouverte d'agents proagrégants. Le TO en secondes de cet orifice dépend de la qualité fonctionnelle plaquettaire et du VWF à la formation d'un thrombus dans des conditions dynamiques (Elalamy I, 2007).

Le PFA-100 explore essentiellement la fixation de la glycoprotéine GPIb au VWF, ainsi que la fixation de la glycoprotéine GPIIb/IIIa au VWF plus collagène (Trzeciak MC, 2002). Le PFA-100™ peut donc être utilisé pour le dépistage des thrombopathies. Mais il n'est pas valable si l'hématocrite est inférieur à 30%, le nombre de plaquettes inférieur à 70 G/L et le taux d'hémoglobine inférieur à 60g/L. Des valeurs seuils sont données par le fabricant, avec l'utilisation d'un citrate trisodique 0,129M, elles sont comprises entre 95 et 170 secondes avec les cartouches de CEPI et entre 70 et 120 secondes avec celles de CADP (Elalamy I, 2007).

III.2. Tests explorant la fonction plaquettaire

III.2.1. Etude des fonctions plaquettaires par agrégométrie

L'agrégométrie est un test spécifique permettant d'étudier *in vitro* le processus d'agrégation plaquettaire. Les tests peuvent être réalisés en sang total, en plasma riche en plaquettes (PRP) et en suspension de plaquettes lavées. La méthode photométrique en PRP reste la plus courante.

III.2.1.1 L'agrégométrie photométrique

Le test est réalisé dans un agrégamètre à 37 °C. Le PRP, dans une cuve en verre siliconé, va être soumise à une agitation mécanique pour permettre l'activation mécanique des plaquettes et amplifier la réponse aux agonistes. Les plaquettes vont s'agréger après ajout d'un agoniste entraînant l'éclaircissement du milieu. Un faisceau lumineux traverse la cuve, et une cellule photoélectrique mesure ainsi en continu la variation de transmission lumineuse (TL). Les résultats sont représentés sous la forme d'une courbe, TL en fonction du temps. La figure 16 est un exemple de profil d'agrégation plaquettaire en présence de collagène. Les paramètres importants sont :

- le temps de latence, qui correspond au temps nécessaire à l'agrégation des plaquettes après l'ajout de l'agoniste,
- le pourcentage maximal d'agrégation (Chakroun T, 2005),
- et la réversibilité de l'agrégation.

Cette méthode ne peut pas être utilisée en cas de thrombopénie importante, c'est-à-dire une numération plaquettaire inférieure à 50 G/L. Au contraire en cas de thrombocytose supérieur à 500 G/L, il est nécessaire de diluer le PRP (Sebahoun H, 2005).

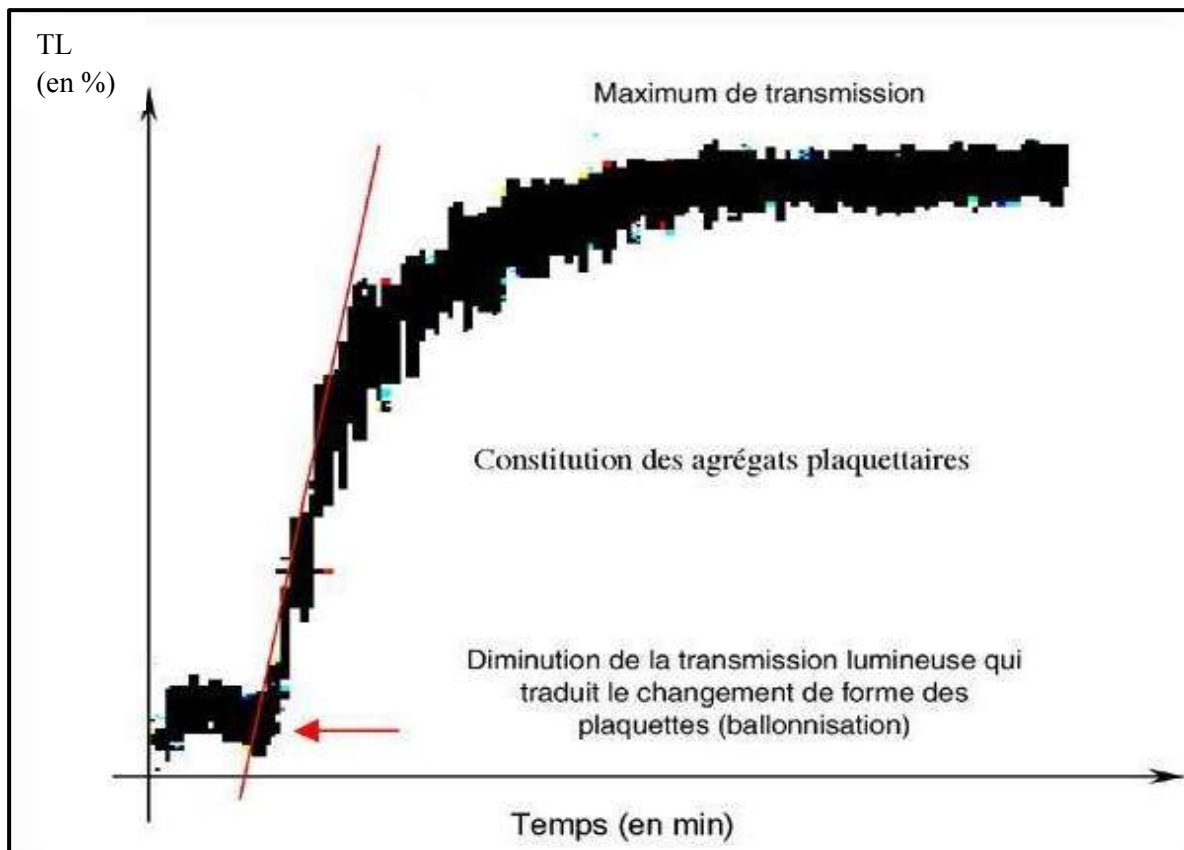


Figure 16: Profil d'agrégation plaquettaire en présence de collagène (1µg/ml)

(Chakroun T, 2005)

L'aspect des courbes dépend de l'agoniste et de sa concentration (voir figure 17). Sur cet exemple, l'ADP a été utilisée à une concentration de 10 µmol/l, le collagène à 2µg/ml, l'épinéphrine à 5 µmol/l, l'AA à 1 mmol/l et la ristocétine à une faible dose 0,7 mg/ml et à une forte dose 1,5 mg/ml (Harrison P, 2011).

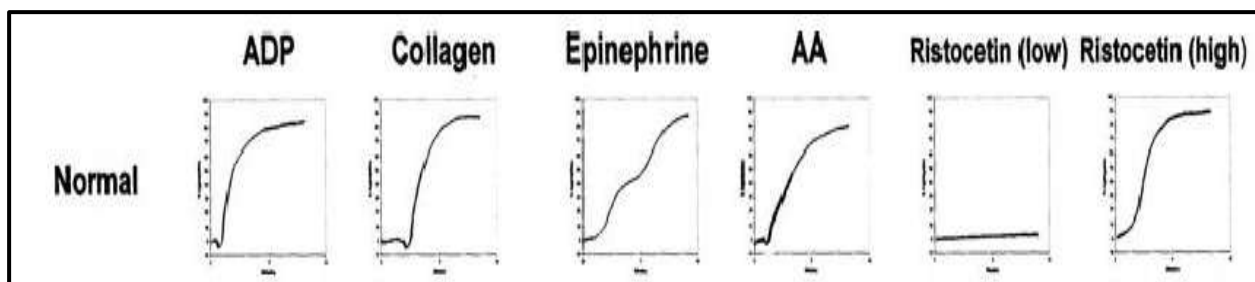


Figure 17: Profils normaux d'agrégation plaquettaire

(Harrison P, 2011)

Plusieurs agonistes de nature physiologique ou synthétique peuvent donc être utilisés en fonction des dysfonctionnements plaquettaires suspectés (tableau II). Ces tests sont indispensables au dépistage et au diagnostic d'une thrombopathie.

Tableau II: Les différentes voies explorées en fonction de l'agoniste

(Harrison P, 2011)

Agonistes	Voies explorées
Inducteurs naturels	
ADP	P2Y1 et P2Y12
Epinéphrine	Récepteurs adrénergiques
AA	Récepteur TXA2 et formation TXA2
Collagène	Récepteurs GPVI et GPIa/IIa
Thrombine	Récepteur PAR1 et 4
Inducteurs synthétiques	
Ristocétine	Fixation GPIb/VWF
U46619	Récepteur TP α
TRAP (thrombin receptor agonist peptide)	PAR-1 et PAR-4
Ionophore A23187	Mobilisation du calcium
Phorbol 12-myristate 13 acétate	Protéine kinase C

III.2.1.2 L'agrégométrie par d'autres techniques

L'impédancemétrie permet de travailler sur sang total, d'étudier les plaquettes en cas de thrombopénie mais elle est beaucoup moins sensible que la technique photométrique. L'agrégamètre permet de mesurer la variation d'impédance entre deux électrodes de platines immergées dans le sang. Suite à l'ajout de l'agoniste, la formation de l'agrégat plaquettaire va modifier l'impédance de manière proportionnelle à la taille des agrégats formés (Chakroun T, 2005).

On peut également équiper les agrégamètres de photomultiplicateurs. Ils permettent de mesurer la libération d'ATP par chimioluminescence, et les flux calciques intracellulaires en utilisant les fluorochromes (Trzeciak MC, 2002).

III.2.2. Etude des fonctions plaquettaires par cytométrie en flux

La cytométrie en flux étudie une population cellulaire marquée par des anticorps couplés à des fluorochromes. Les fluorochromes les plus utilisées sont la fluorescéine (FITC pour fluorescein isothiocyanate) et la phycoérythrine. Chaque cellule va passer devant une source d'excitation lumineuse laser, permettant l'excitation du fluorochrome. L'émission de signaux lumineux va être détectée par un photomultiplicateur et convertie en valeurs numériques sous forme d'histogramme ou de cytogramme (Hézar N, 2007).

L'analyse peut se faire à partir de sang total, ou de PRP. Elle nécessite un faible volume d'échantillon (microlitres). La cytométrie en flux va permettre de quantifier des récepteurs membranaires indispensables à l'adhésion (GPIb), à l'agrégation (GPIIb/IIIa), à la sécrétion (P-sélectine), de mesurer l'état d'activation plaquettaire (Zandecki M, 2011), de mettre en évidence les modifications du complexe I Ib/IIIa après activation (complexe I Ib/IIIa activé et fixation du ligand fibrinogène), l'expression des protéines lysosomiales (CD63), le clivage de la GPV, la liaison de protéines sécrétées comme la thrombospondine... (Trzeciak MC, 2002).

III.2.3. Autres techniques d'exploration plaquettaire

D'autres techniques sont utilisées mais elles sont moins habituelles et réservées aux laboratoires spécialisés.

Elles concernent :

- l'étude du métabolisme plaquettaire (étude des phosphorylations des protéines plaquettaires, exploration du métabolisme de l'AA radiomarqué par chromatographie),
- l'aspect ultrastructural des plaquettes par microscopie électronique,
- l'étude de la sécrétion plaquettaire (ATP, 5-HT, facteur plaquettaire 4 et β -thromboglobuline par des méthodes immuno-enzymologiques),
- et l'étude des phospholipides procoagulants (Sebahoun H, 2005, Trzeciak MC, 2002).

Partie II : Thrombopathies iatrogènes

I. Objectif du travail

En pratique courante, les saignements restent une situation parfois inexpliquée. L'exploration, quand elle est réalisée, met en évidence dans certains cas une thrombopathie. L'objectif principal de ce travail est de disposer d'un registre le plus exhaustif possible sur les thrombopathies iatrogènes autres que celles classiquement connues avec les médicaments interférant avec l'hémostase primaire. Ce manuscrit constituera un manuel de référence dans les services impliqués dans la démarche étiologique d'une thrombopénie / avec thrombopathie inexpliquée.

Pour construire ce travail, nous avons recherché à travers la littérature et en privilégiant les cas rapportés et les études cliniques, les médicaments qui altèrent qualitativement la fonction plaquettaire. Les effets et les mécanismes d'action des médicaments incriminés seront détaillés en fonction des explorations effectuées par les auteurs des publications.

II. Méthodologie

A l'origine de mes recherches, je me suis basé sur le 'Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function' de (Harrison P, 2011) qui recense une partie des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire. Cet article est une mise à jour d'une version de 1988, publiée par le British Journal of Haematology.

Pour la recherche bibliographique, j'ai sollicité le Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments de Nancy. J'ai alors rencontré Dr Tréchet qui m'a autorisé l'accès à OVID SP sur Wolters Kluwer Health, qui recense des cas rapportés pertinents internationaux. Les cas rapportés ont fait l'objet de toute mon attention dans ce travail car ils soulignent l'importance de la pertinence clinique plutôt qu'expérimentale. Il m'a également conseillé sur la façon d'orienter mes recherches sur PUBMED afin d'être le plus exhaustif possible.

La plupart des données ont été trouvées sur PUBMED majoritairement composé d'études cliniques. Les mots clés suivants ont été utilisés : PLATELET FUNCTION, PLATELET AGGREGATION, IMPAIRED PLATELET AGGREGATION, PLATELET INHIBITORY DRUGS, ANTIPLATELET EFFECT, PLATELET DYSFUNCTION puis en les associant aux médicaments figurant sur la liste du 'guidelines'.

Afin d'apporter une vision nouvelle aux thrombopathies, j'ai exclu les médicaments connus pour agir sur l'hémostase primaire tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-agrégants plaquettaires...

III. Résultats

Il est évident que ce travail ne fait référence qu'à des publications parues avant juillet 2012. Il ne peut prétendre être une recherche bibliographique exhaustive en vue de l'importance des données de la littérature et compte-tenu du fait que je me suis limité à l'utilisation de PUBMED et OVID SP, moteurs de recherche couramment utilisés.

Les résultats sont présentés par domaine de spécialités médicales. Des tableaux récapitulatifs (IV, V et VI) sont disponibles à la fin de ce chapitre.

III.1. Anesthésie, Réanimation

III.1.1. Anesthésique

III.1.1.1 Lidocaïne

La lidocaïne utilisée à des concentrations thérapeutiques n'a pas d'effet sur la fonction plaquettaire d'après (Bernsen RE, 1992). Les sujets sains de cette étude ont reçu un bolus de 100mg de lidocaïne suivi d'une perfusion de 3mg/min de lidocaïne pendant 30 min. L'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène n'a pas été altérée en présence de lidocaïne.

Cependant une étude *in vitro* plus récente (Lo B, 2001) a montré que la lidocaïne inhibe modérément l'agrégation plaquettaire induite par l'U46619. Le mécanisme d'action de la lidocaïne implique la voie du TXA₂.

III.1.1.2 Propofol (Vasileiou I, 2009)

D'après l'étude *in vivo* (Turkan H, 1996), le propofol n'altère pas la fonction plaquettaire. Le temps de saignement n'est également pas perturbé durant une perfusion continue de propofol lors d'une anesthésie générale (Aoki H, 1998).

Cependant (Aoki H, 1998) ont démontré *in vitro* et *in vivo* une inhibition dose-dépendante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et l'absence d'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire après stimulation avec l'ADP. De même que l'étude *in vitro* (Dogan IV, 1999) qui démontre dans des conditions pré-opératoires que le propofol diminue l'agrégation plaquettaire induit par l'ADP, l'épinéphrine, le collagène et la ristocétine.

L'étude (Hirakata H, 1999) a démontré *in vitro* que le propofol à hautes doses inhibe seulement la seconde phase de l'agrégation plaquettaire suggérant ainsi un éventuel dysfonctionnement du TXA2.

Plus récemment (Fourcade O, 2004) ont démontré *in vitro* que le propofol utilisé à des doses thérapeutiques (5-10 $\mu\text{g/ml}$) inhibe l'agrégation plaquettaire induite par acide lysophosphatidique (ALP) (médiateur pro-inflammatoire), PAF et le TXA2. Cette inhibition est dose-dépendante. Ils ont également démontré que le propofol n'altère pas l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire induit par ALP, PAF et le TXA2 contrairement à (Aoki H, 1998).

L'hypothèse de (Fourcade O, 2004) sur le mécanisme d'action du propofol est représentée sur la figure 18. L'activation de la PIC par les agonistes, produit l'IP3 qui va mobiliser le Ca^{2+} extracellulaire et déclencher la réponse cellulaire via PKC. Leur hypothèse suggère que le mécanisme d'action du propofol n'altère pas la voie PIC/ IP3.

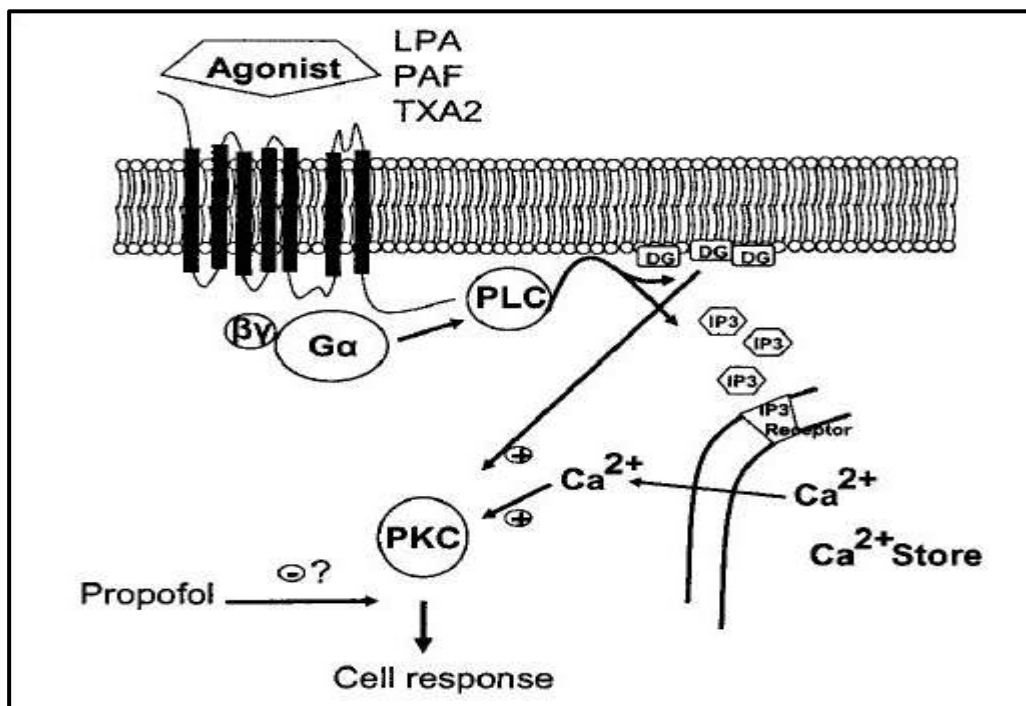


Figure 18: Mécanisme d'action du propofol sur la plaquelette ne suggérant aucune altération de la voie PLC et IP3

(Fourcade O, 2004)

III.1.1.3 Sévoflurane

Plusieurs études ont montré que le sévoflurane inhibe la fonction plaquettaire. Il prolonge aussi le TS (Yokubol B, 1999).

L'étude *in vitro* (Hirakata H, 1996) montre que le sévoflurane à des concentrations supérieures à celles utilisées en anesthésie diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'AA contrairement à l'isoflurane qui n'altère pas l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine, l'adrénaline et l'AA. Le sévoflurane inhibe également la seconde agrégation induite par l'ADP, et l'épinéphrine, et la formation de TXA2 induite par l'AA. Ils suggèrent ainsi que le sévoflurane inhibe la formation de TXA2, par l'inhibition de l'activité de la COX. Cette hypothèse a été vérifiée *ex vivo* (Hirakata H, 1997), le sévoflurane inhibe la seconde agrégation induite par l'ADP et l'épinéphrine.

L'étude *in vitro* (Dogan IV, 1999) réalisée dans des conditions per opératoire a montré que le sévoflurane diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, l'épinéphrine, le collagène et la ristocétine. L'inhibition perdure jusqu'à 1 heure après.

(Nozuchi S, 2000) n'a pas montré d'altération de l'agrégation plaquettaire en présence de thrombine.

Il semblerait également que le sévoflurane soit capable d'inhiber l'activation plaquettaire. L'étude (Huang GS, 2004) a démontré une diminution de l'expression de la P-sélectine après une anesthésie avec le sévoflurane.

III.2. Anticancéreux

III.2.1. Inhibiteurs du protéasome

III.2.1.1 Bortézomib

(Avcu F, 2008) se sont intéressés *in vitro* aux effets du bortézomib sur l'agrégation plaquettaire et la sécrétion d'ATP plaquettaire. Le bortézomib utilisé à des concentrations comprises entre 2,5-40nM, est capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. Cette inhibition est dose dépendante. Le bortézomib n'a pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène, l'épinéphrine et la thrombine. La sécrétion d'ATP induite par le collagène est inhibée de façon dose-dépendante alors que l'agrégation plaquettaire induite par le collagène n'est pas altérée. Ces résultats suggèrent que les récepteurs de l'ADP sont impliqués dans le mécanisme d'action.

Une autre étude (Zangari M, 2008) a montré pour la première fois, *in vivo* qu'une courte exposition au bortézomib affectait la fonction plaquettaire. Ils ont montré une diminution significative de

l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, l'épinéphrine, ainsi que le niveau d'expression de la P-sélectine à la surface plaquettaire.

III.2.2. Inhibiteur de la tyrosine kinase

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), utilisés dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques, sont souvent associés à une augmentation du risque de saignement notamment avec le dasatinib et l'imatinib (Quintas-Cardama A, 2009 ; Patel JB, 2011). Une étude américaine (Quintas-Cardama A, 2009) s'est intéressée au dysfonctionnement plaquettaire induit par différents ITK (dasatinib, bosutinib, imatinib, nilotinib). L'étude comporte 91 patients avec une leucémie myéloïdes chroniques.

III.2.2.1 Dasatinib

Les 27 patients traités par dasatinib (40-140mg) ont présenté une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine, l'AA, et par les deux agonistes dans respectivement 85%, 70% et 59% des cas.

III.2.2.2 Bosutinib

Sur les 26 patients traités par bosutinib (400-600mg), 85 % présentent une agrégation plaquettaire normale, 7,5% présentent une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par AA, ainsi que 7,5 % présentent une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine.

III.2.2.3 Imatinib

Sur les 15 patients traités par Imatinib (400-800), 33% présentent une agrégation plaquettaire normale, 66% présentent une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par AA, et seulement 13 % présentent une altération de l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine.

III.2.2.4 Nilotinib

Les 7 patients traités par nilotinib (200-400mg) n'ont présenté aucune altération de l'agrégation plaquettaire.

Les auteurs ont effectué un changement de thérapie chez des patients traités par dasatinib avec une altération marquée de l'agrégation plaquettaire. Ils ont remplacé le dasatinib par le bosutinib, et ont constaté une normalisation de l'agrégation plaquettaire. Ils ont ainsi suggéré que le dysfonctionnement plaquettaire était dû au dasatinib et indépendant de l'inhibition de la tyrosine kinase BCR-ABL 1 ou Src family kinases (SFK).

Pour compléter l'étude, les auteurs ont analysé le temps d'occlusion plaquettaire à partir d'échantillons de sang total de volontaires sains en présence de dasatinib ou imatinib (400nM). Seul le dasatinib prolonge le temps d'occlusion CEPI.

Le dasatinib altère peut-être la fonction plaquettaire par l'inhibition de certaines kinases jouant un rôle dans l'activation /agrégation plaquettaire.

A noter que l'imatinib altère l'agrégation plaquettaire par la voie de l'AA et que le nilotinib n'a pas d'action inhibitrice sur la fonction plaquettaire.

III.2.3. Interféron alpha humain recombinant

III.2.3.1 Interféron alpha 2b

L'étude (Gutman H, 2002) s'est intéressée à l'effet de l'interféron (IFN)- α -2b sur l'agrégation plaquettaire car l'altération de la fonction plaquettaire par les IFN est très peu abordée dans la littérature. L'étude a été réalisée chez des patients traités pour un mélanome.

Dans le groupe des patients avec une faible dose d'IFN- α -2b (3MU, 3 fois par semaine en SC), l'effet de l'IFN sur l'agrégation plaquettaire est assez faible. L'étude note une faible diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine et l'AA.

Dans le groupe des patients avec une forte dose d'IFN- α -2b, aucune altération de la fonction plaquettaire n'a été remarquée avant le traitement. L'agrégation plaquettaire a été inhibée pendant la première phase (20 MU/m²/jour, 5 jours par semaine en IV pendant 4 semaines), pendant la deuxième phase (10MU/m²/jour, 3 fois par semaine en SC pendant 48 semaines) et après l'arrêt du traitement.

L'agrégation plaquettaire a été induite par le collagène, l'ADP, l'épinéphrine, la thrombine, l'AA et la ristocétine. Seule l'agrégation plaquettaire induite par la ristocétine n'a pas été diminuée.

Les auteurs en ont conclu que l'activité anti-agrégante est dose dépendante et cumul-dose-dépendante. La faible activité anti-agrégante des IFN à faible dose associée à l'absence d'altération de la fonction plaquettaire chez les patients avant le traitement leur a permis d'écarter le mélanome et d'imputer l'activité anti-agrégante à l'IFN- α -2b.

Les auteurs ont émis l'hypothèse que le mécanisme d'action est peut-être celui par lequel les IFN- α -2b retardent, réduisent ou préviennent la formation de métastases.

III.3. Cardiologie

III.3.1. Antagonistes de l'angiotensine II

Physiologiquement l'angiotensine conduit à l'activation et à l'agrégation plaquettaire. Les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) utilisés dans les cas d'hypertension artérielle, ont par leur mécanisme d'action une activité antiplaquettaire (Blann AD, 2003).

III.3.1.1 Irbesartan

L'étude *in vitro* (Li P, 1999) révèle que l'irbesartan (à une concentration de 1 μ M) diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'U46619. Les auteurs concluent que l'irbesartan a un effet antagoniste sur les récepteurs plaquettaires du TXA₂.

III.3.1.2 Losartan

L'étude (Nunez A, 2000) a analysé la capacité de trois ARA II à inhiber l'activation plaquettaire dépendante du TXA₂. Cette étude *in vitro* révèle que le losartan (à des concentrations comprises entre 5×10^{-7} M- 5×10^{-5} M) et le valsartan (5×10^{-6} M) diminue l'activation plaquettaire induit par l'U46619. Le candésartan ne modifie pas l'activation plaquettaire à ces concentrations.

(Levy PJ, 2000) ont montré une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine chez 9 patients présentant une hypertension, et sous losartan 50 mg par jour pendant 4 semaines.

L'étude *in vitro* de (Kalinowski L, 2002) aborde un autre mécanisme, elle révèle que le losartan et le valsartan seuls, augmentent la libération de NO plaquettaire. En effet, la diminution de l'adhésion plaquettaire induite par le collagène et celle de l'agrégation plaquettaire induite par l'U46619 en présence de losartan et valsartan est corrélée à la libération de NO plaquettaire.

III.3.1.3 Valsartan

Le valsartan altère également la fonction plaquettaire. D'après (Nunez A, 2000), leur étude *in vitro* montre une diminution de l'activation plaquettaire induite par U46619 avec des fortes doses de valsartan.

Dans l'étude *in vitro* de (Kalinowski L, 2002), le valsartan provoque les mêmes effets que le losartan (voir ci-dessus).

L'équipe de (Serebruany VL, 2006) a vérifié ces effets *in vivo*. L'étude était randomisée, le valsartan (à des doses de 80 à 320 mg/jour) inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène, prolonge le TO (PFA-100) 5 semaines après le début du traitement. La cytométrie en flux a permis de constater une diminution de l'expression du GPIb (mesurée par l'anticorps CD42b), GPIIb/IIIa (PAC-1), P-sélectine (CD62p), et de la vitronectine (CD51/61).

III.3.2. Antihypertenseurs centraux

L'étude *in vitro* (Pinthong D, 2003) montre que les agonistes aux récepteurs imidazolines excepté la monoxidine inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la noradrénaline. L'agrégation plaquettaire induite par l'ADP était potentialisée par la clonidine, la monoxidine et, dans une mesure moindre par la rilménidine.

III.3.3. Bêta-bloquants

Les Bêta-bloquants (BB) vont interagir avec les récepteurs adrénergiques de la plaquette et ainsi influencer la fonction plaquettaire. Ils vont également agir sur le métabolisme calcique, inhiber le signal de transduction via les voies de la phospholipase C/pkC selon (Blann AD, 2003), et agir sur la voie de régulation des récepteurs α_2 -adrénergiques (Schwencke C, 2005). Le nébivolol inhibe

également l'agrégation plaquettaire par un mécanisme interférant avec la voie du NO (Falciani M, 2001 ; Celik T, 2007).

III.3.3.1 Carvédilol

D'après l'étude *in vitro* de (Falciani M, 2001), le carvedilol (1 nM-100µM) inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène. Plus récemment (Petrikova M, 2005) a confirmé ces résultats *in vitro* et a également montré que le carvedilol inhibe la formation du TXA2.

III.3.3.2 Nébivolol

Le nébivolol (1 nM-100µM) inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène (Falciani M, 2001). Les auteurs concluent que le mécanisme d'inhibition de l'agrégation plaquettaire diffère des autres BB car il est partiellement dépendant de la production du NO.

III.3.3.3 Propranolol

L'altération des fonctions plaquettaires par le propranolol est connue depuis longtemps. Le propranolol inhibe l'agrégation plaquettaire et la formation du TXA2. (Siess W, 1983 ; Falciani M, 2001). Son effet inhibiteur est prépondérant par rapport à l'aténolol (Punda A, 2005) et au carvedilol (Petrikova M, 2005).

III.3.4. Dérivés nitrés

III.3.4.1 Isosorbide dinitrate

Le principal mécanisme d'action des dérivés nitrés est la vasodilatation, rendue possible par leur capacité à augmenter le NO endogène. On sait que les dérivés nitrés inhibent l'agrégation plaquettaire. L'étude de (Gebalska J, 2000) a également démontré qu'en plus d'inhiber l'agrégation plaquettaire, les dérivés nitrés inhibent l'adhésion plaquettaire.

III.3.4.2 Nitroprusside de sodium

L'utilisation en clinique de nitroprusside de sodium peut être associée avec une altération de la fonction plaquettaire. Le mécanisme d'action du nitroprusside de sodium consiste en une libération de NO, or on sait que celui-ci inhibe la fonction plaquettaire. Cette inhibition est due à la stimulation d'une enzyme, la guanylate cyclase, qui va augmenter la concentration de GMPc, et ainsi inhiber l'activation plaquettaire.

L'étude *in vitro* (Topf HG, 2012) montre une inhibition significative de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP avec toutes les concentrations de nitroprusside de sodium, 100 µM, 500 µM, et 1000 µM. Cette inhibition est dépendante de la voie GMPc.

Cependant les auteurs se sont intéressés également aux effets du nitroprusside de sodium sur l'agrégation plaquettaire en présence ou non de cellules endothéliales. Il en résulte que les cellules endothéliales augmentent l'effet inhibiteur du nitroprusside de sodium. Le blocage de l'enzyme guanylate cyclase plaquettaire et des cellules endothéliales, ainsi que le prétraitement des cellules endothéliales par un inhibiteur des cyclooxygénases n'a pas influencé l'effet inhibiteur des cellules endothéliales. Les auteurs suggèrent l'existence d'une autre voie, indépendante du GMPc.

III.3.5. Diurétiques de l'anse

III.3.5.1 Furosémide

Le furosémide (à une posologie de 60 mg/jour), d'après une étude (Kribben A, 1988) *ex vivo*, est capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP par un effet direct du furosémide sur la plaquette. Ces mêmes auteurs ont constaté à long terme, que le furosémide réduisait la densité des récepteurs adrénergiques α_2 de hautes affinités. Ils ont supposé un effet direct du furosémide où la stimulation du système nerveux sympathique.

III.3.6. Diurétique thiazidique

III.3.6.1 Chlorthalidone

Une récente étude (Woodman R, 2010) a montré *in vitro*, que la chlorthalidone diminuait l'activité de l'anhydrase carbonique plaquettaire. Les échanges chloride/bicarbonate dépendant de

l'anhydrase carbonique jouent un rôle de médiateur dans l'agrégation plaquettaire induite par les catécholamines. Les auteurs ont également noté une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine.

III.3.6.2 Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide tend à maintenir l'inactivité de la plaquette au repos. Une étude (Gleerup G, 1996) a démontré que l'utilisation d'hydrochlorothiazide diminuait l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine et l'ADP.

III.3.7. Inhibiteurs calciques

Le blocage des canaux calciques empêche l'activation plaquettaire. En effet les inhibiteurs calciques vont inhiber les mobilisations du Ca^{2+} des réserves intracellulaires, le complexe GP IIb/IIIa, ou interagir avec les récepteurs adrénergiques α et purinergiques (P2X1) (Blann AD, 2003 ; Dai H, 2003).

III.3.7.1 Amlodipine

L'amlodipine diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, à des doses de 10 mg, d'après l'étude *ex vivo* (Hernandez-Hernandez R, 1999). Plus récemment (Demirtunc R, 2007) ont montré que l'amlodipine n'avait aucun effet sur le VPM chez des patients avec un syndrome métabolique.

III.3.7.2 Diltiazem

Le diltiazem diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, d'après l'étude *ex vivo* (Pechan J, 1991) chez des patients hypertendus.

III.3.7.3 Isradipine

L'isradipine diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, chez des patients avec une hypertension (Gleerup R, 1991).

III.3.7.4 Vérapamil

Le vérapamil diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine d'après l'étude *in vitro* (Jones CR, 1985) et par l'ADP d'après (Jones CR, 1985 ; Addonizio VP, 1982)

III.3.8. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en bloquant l'action de l'angiotensine II ont une action antiplaquettaire comme les ARA II (Blann AD, 2003). Les IEC diminuent l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP ou au collagène d'après l'étude *ex vivo* (Bauriedel G, 2003).

L'étude *ex vivo* (Skowasch D, 2006) a comparé trois IEC chez des patients avec une coronaropathie mais sans anti-agrégant plaquettaire : le captopril (6,25 à 150 mg / jour) diminue l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et l'ADP, de même que le ramipril (2,5 mg à 10 mg / jour). Les auteurs n'ont pas constaté d'altération de la fonction plaquettaire chez les patients traités par énalapril (2,5 à 20 mg / jour).

III.3.9. Inhibiteur de la Phosphodiesterase 3

III.3.9.1 Milrinone

Les Inhibiteur de la Phosphodiesterase (IPDE) 3 augmentent la concentration d'AMPc. Cette augmentation va inhiber l'activation plaquettaire à de nombreux niveaux. Des études ont montrées que le milrinone inhibait l'adhésion et l'agrégation plaquettaire (Pattison A, 1990), l'activation plaquettaire (Wesley MC, 2009).

(Kikura M, 2000) ont prouvé que le milrinone induisait une lyse des agrégats plaquettaires. Les auteurs ont provoqué l'agrégation plaquettaire par l'ajout d'ADP ou de collagène sur des échantillons

de sang total. Le milrinone (9,5-190 μM) a été ensuite ajouté, et ils ont constaté un éclaircissement du milieu en agrégométrie photométrique.

III.3.10. Inhibiteur de la Phosphodiesterase non sélectif

III.3.10.1 Pentoxifylline

La pentoxifylline possède des propriétés anti-agrégantes plaquettaires (Vital Durand D, 2011). Plusieurs mécanismes ont évoqué soit un effet direct sur la plaquette, soit une action indirecte de la pentoxifylline. Cet inhibiteur de la phosphodiesterase (IPDE) interagirait avec les phosphodiesterases membranaires, augmentant ainsi l'AMPC, la synthèse de prostacycline (Lecomte MC, 1981). A noter, une étude récente s'est intéressée à l'impact de la pentoxifylline chez des patients diabétiques, avec une coronaropathie et recevant un double traitement contenant aspirine et clopidogrel. Cette étude n'a pas constaté d'augmentation de l'inhibition plaquettaire après l'ajout de pentoxifylline (Ueno M, 2011).

III.3.11. Tonicardiaques

III.3.11.1 Lévosimendan

Le lévosimendan est un agent inotrope, sensibilisateur des protéines contractiles au calcium en se liant à la troponine C. Il est également vasodilatateur veineux et artériel en permettant l'ouverture des canaux potassiques sensible à l'ATP dans les cellules musculaires lisses. Il inhibe aussi la phosphodiesterase III à fortes doses.

L'étude *in vitro* (Kaptan K, 2008) a utilisé le lévosimendan à des doses cliniques 10-45ng/ml (IV 0.02-0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). A ces concentrations, ils ont constaté une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène. Ils ont ainsi supposé que le lévosimendan altérait l'homéostasie calcique. Ils ont remarqué que le lévosimendan inhibait également la seconde vague d'agrégation induite par l'ADP, suggérant une possible inhibition du signal de transduction plaquettaire.

(Plaschke K, 2012) ont utilisé des concentrations plus fortes (12-125 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Ils ont confirmé l'étude de Kaptan et al. *In vitro*, ils ont montré que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène était dépendante de la concentration de lévosimendan mais indépendante de la concentration de AMPc. Ils en ont conclu qu'à ces doses, il n'y avait pas d'effet inhibiteur de la phosphodiesterase III.

III.4.Gastro-entérologie et hépatologie

III.4.1. Prostaglandines antiulcéreuses

III.4.1.1 Misoprostol

Un cas d'altération de la fonction plaquettaire a été déclaré (Beales ILP, 1997). L'homme de 70 ans sous oméprazole, acide tranexamique et misoprostol (200µg 4 fois par jour) a eu d'importants saignements gastro-intestinaux. Son TS était prolongé (15min), et l'agrégation plaquettaire induite par épinéphrine, collagène, ristocétine et ADP était altérée. Une semaine après l'arrêt du misoprostol, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et la ristocétine était normale, et celle induite par épinéphrine et le collagène était moins altérée.

III.5.Gynécologie

III.5.1. Antiprogestérone

III.5.1.1 Mifépristone

La mifépristone altère la fonction plaquettaire. L'étude *in vitro* (Perusquia M, 2011) montre une inhibition immédiate de l'agrégation plaquettaire induite par ADP. Les auteurs évoquent un éventuel blocage des canaux calciques.

III.6.Immunologie-Allergologie

III.6.1. Corticoïdes de synthèse

Une méta-analyse (Van Zaane B, 2010) s'est intéressée aux effets des glucocorticoïdes sur l'hémostase. Sur les 36 études incluses, parmi les volontaires sains traités par glucocorticoïdes, les auteurs ont constaté une augmentation des facteurs VII, VIII et XI mais ces données seules ne suffisent pas pour apporter un niveau de preuve suffisant. Parmi les patients avec un état inflammatoire, l'utilisation de glucocorticoïdes augmente le niveau de PAI-1, alors que le niveau de VWF et du fibrinogène diminuent. L'utilisation per-opératoire de glucocorticoïdes réduit le niveau de tPA induit par la chirurgie. Les données concernant l'activation plaquettaire et l'agrégation plaquettaire ne permettent pas d'obtenir des résultats significatifs. Les auteurs concluent que les différents effets des glucocorticoïdes dépendent de la situation clinique dans laquelle ils sont donnés.

Les plaquettes possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes, qui une fois activés par la prednisolone modulent l'agrégation plaquettaire. (Liverani E, 2012) montrent que la prednisolone comparée à l'action de la fludrocortisone et de la triamcinolone inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. La prednisolone est capable de diminuer l'adhésion plaquettaire au collagène (observé par microscopie fluorescente).

Le mécanisme cible la voie de régulation du récepteur P2Y12. Les auteurs ont provoqué l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP en présence de MRS2395 et A3P5P qui inhibent les effets de l'ADP à travers les récepteurs P2Y1 et P2Y12 respectivement, pour déterminer cette voie.

III.6.2. Immunosuppresseurs

Les données concernant les immunodépresseurs sont assez contradictoires.

III.6.2.1 Ciclosporine

(Sahin G, 2011) compare 3 groupes de transplantés rénaux traités par ciclosporine / mofetil mycophenolate/ methylprednisolone (groupe 1), tacrolimus/ mofetil mycophenolate/ methylprednisolone (groupe 2), et un contrôle (groupe 3). L'agrégation plaquettaire induite par plusieurs agonistes (ADP, épinéphrine, ristocétine et collagène) était diminuée dans le groupe 1 par rapport aux groupes 2 et 3. Cependant les résultats n'étaient pas significatifs par un probable manque de puissance de l'étude. Ils ont constaté une augmentation de la P-sélectine dans le groupe 1 ce qui traduit une augmentation de l'activation plaquettaire. Les auteurs concluent que la ciclosporine induit une activation plaquettaire sans induire d'agrégation plaquettaire.

III.6.2.2 Tacrolimus

L'altération de l'agrégation plaquettaire semble discutée. (Klein BC, 2000) a comparé *in vitro* l'effet du tacrolimus et du mycophénolate mofétil sur la fonction plaquettaire. Le tacrolimus potentialise l'agrégation plaquettaire induite par le collagène (0,5µg/ml) alors que le mycophénolate mofétil diminue l'agrégation plaquettaire induite par le collagène (1µg/ml). Or (Malyszko J, 2002) montre une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène, ADP, AA et la ristocétine.

D'après (Graff J, 2002), le tacrolimus a moins d'effet sur l'activation et l'agrégation plaquettaire que l'azathioprine et la ciclosporine.

III.6.2.3 Mycophénolate mofétil

D'après (Klein BC, 2000 ; Malyszko J, 2002) le mycophénolate semblerait diminuer l'agrégation plaquettaire induite par ADP et le collagène. L'étude de (Graff J, 2002) confirme cette hypothèse en publiant que le mycophénolate aurait moins d'effet sur l'activation et l'agrégation plaquettaire que l'azathioprine et la ciclosporine.

III.7. Infectiologie, parasitologie

III.7.1. Antibiotiques

III.7.1.1 Bêta-lactamines

Les bêta-lactamines, en particulier les pénicillines et les céphalosporines vont induire un dysfonctionnement plaquettaire, à de fortes concentrations. Elles sont capables d'inhiber l'adhésion, la sécrétion et l'agrégation plaquettaire. Ces effets vont se manifester au bout de 2 à 3 jours, et disparaissent 3 à 10 jours après la dernière prise. Plusieurs molécules sont incriminées, la pénicilline G, la ticarcilline, la mezlocilline, la pipéracilline, l'ampicilline, l'oxacilline, la ceftriaxone... Plusieurs mécanismes sont proposés, les bêta-lactamines diminuent la liaison des agonistes (ADP, VWF...) à leur récepteurs, inhibent des signaux intracellulaires, la mobilisation du Ca^{2+} , et la synthèse du thromboxane A2. Les bêta-lactamines altèrent également le changement conformationnel de certaines glycoprotéines (Colman RW, 2006).

III.7.1.2 Fluoroquinolones

III.7.1.2.1 Ciprofloxacine

La ciprofloxacine, d'après une étude *ex vivo* (Ziemen M, 1988), à des doses thérapeutiques n'altère pas la fonction plaquettaire. Cependant, un cas rapporté (Pilmore HL, 1995) suspecte une augmentation du temps de saignement liée à un traitement par ciprofloxacine.

III.7.1.2.2 Loméfloxacin

La loméfloxacin, n'altère la fonction plaquettaire qu'à des hautes concentrations (1mg/ml), dépassant les doses usuelles thérapeutiques. D'après une étude (Lossasso C, 1995) *in vitro*, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène est diminuée à ces concentrations.

III.7.1.2.3 Péfloxacin

La péfloxacin n'altère pas la fonction plaquettaire. En effet, à des doses thérapeutiques, la péfloxacin n'a eu aucun impact sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et l'ADP d'après une étude *ex vivo* (Cazzola M, 1995).

III.7.1.3 Glycopeptides

III.7.1.3.1 Ristocétine

La ristocétine provoque l'agglutination plaquettaire en induisant la fixation du VWF à la GPIIb. La ristocétine n'est plus utilisée à l'heure actuelle comme antibiotique, mais elle est utilisée en agrégométrie pour le diagnostic de la maladie de Willebrand.

III.7.1.3.2 Téricoplanine

La téricoplanine, provoque *in vitro* une agrégation plaquettaire spontanée à une concentration élevée (10mg/ml) mais inhibe l'agrégation plaquettaire induite par différents agonistes (ADP, collagène, ristocétine). La concentration de 10 mg/ml est 100 fois supérieure à la concentration usuelle (100 µg/ml) utilisée en thérapeutique (Agnelli G, 1987 ; Rossi F, 1992).

Ex vivo, il semblerait qu'après l'administration d'une forte dose en intraveineuse (IV), 800mg, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP serait diminuée (Rossi F, 1992).

III.7.1.3.3 Vancomycine

La vancomycine, d'après une étude (Agnelli G, 1987) *in vitro*, altère l'agrégation plaquettaire induite par la ristocétine. Les mécanismes évoqués supposent une interaction vancomycine/ VWF ou une compétition au niveau de leur récepteur.

III.7.1.4 Nitrofuranes

III.7.1.4.1 Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne, d'après une étude (Rossi EC, 1973) *in vivo*, inhibe la fonction plaquettaire. Cette inhibition est dose dépendante, et cette étude a montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

III.7.2. Antifongiques polyéniques

III.7.2.1 Amphotéricine B

L'amphotéricine a fait l'objet d'études dans le cadre des transfusions plaquettaires. (Pastakia KB, 1996) se sont intéressés aux effets de l'amphotéricine B sur les plaquettes transfusées, et ont montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine, de la recapture de la sérotonine, de la libération de la sérotonine induite par la thrombine. Ils ont également remarqué une augmentation du volume moyen plaquettaire et une surexpression de la P-sélectine sur des plaquettes inactivées.

III.7.3. Antipaludéens

III.7.3.1 Chloroquine

La chloroquine possède plusieurs actions : anti-inflammatoire, immunosuppressive, photoprotectrice, antipaludéenne, et anti-agrégante.

L'étude (Nosa R, 2000) s'est intéressée aux mécanismes d'action de sa propriété anti-agrégante. Dans leur étude *in vitro*, ils ont confirmé que la chloroquine inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la

thrombine, leur résultats suggèrent même que la chloroquine inhibe les plaquettes activées. Les mécanismes d'actions proposés par les auteurs : action directe de la chloroquine, action sur le Ca^{2+} intraplaquettaire, et action sur le site d'activation de la phospholipase A2.

III.7.4. Antiviraux

III.7.4.1 Inhibiteurs de la protéase

L'utilisation d'inhibiteurs de la protéase (IP) est associée avec une augmentation du risque de saignement. (Kort JJ, 2011) ont analysé les effets de différents IP sur la fonction plaquettaire. L'étude était randomisée sur des sujets sains, ou ils ont comparé les effets du tipranavir/ritonavir, darunavir/ritonavir et ritonavir seul (administration 2 fois par jour pendant 10 jours).

Ils ont constaté que le tipranavir/ritonavir diminuait l'agrégation plaquettaire induite par AA, et prolongeait le TO CEPI. L'effet était moindre par rapport à l'aspirine mais plus important que sous darunavir/ritonavir ou ritonavir seul. L'effet tipranavir/ritonavir sur l'agrégation plaquettaire était réversible 24 heures après l'arrêt du traitement.

L'inhibition se fait par un mécanisme encore inconnu, étant donné qu'elle ne semble pas être aspirine-like.

III.8. Neurologie

III.8.1. Anticholinestérasiques

III.8.1.1 Pyridostigmine

L'altération de la fonction plaquettaire par la pyridostigmine est très mal documentée. Des cas de saignements, d'épistaxis, et d'hématomes ont été signalés chez des patients myasthéniques traités sous pyridostigmine. L'étude *in vitro* (Leong CF, 2009) a débuté suite au développement de nombreux hématomes chez un patient myasthénique ayant débuté la pyridostigmine une semaine auparavant. *In vitro*, en présence de pyridostigmine, l'agrégation plaquettaire induite par ristocétine et AA était diminuée, et celle par ADP et collagène était inhibée. L'étude complémentaire *in vivo* a confirmé ces résultats.

III.8.2. Antiépileptiques

III.8.2.1 Lévétiracétam

Un cas d'altération de la fonction plaquettaire par le lévétiracétam a été signalé (Hacquard M, 2009). Un homme de 75 ans traité par lévétiracétam (1g/jour) pour des crises motrices focales a présenté une hémorragie méningée pariétale. Après l'arrêt du clopidogrel, les tests n'ont montré aucune altération de la coagulation, de la NP, de l'activité du VWF, du TS. Seule l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, l'AA et le collagène à faible dose a été diminuée. Des résultats similaires ont été reportés quatre jours plus tard. Le lévétiracétam a ensuite été remplacé par la lamotrigine. Et ainsi 3 semaines plus tard, l'agrégation plaquettaire avait un profil normal.

Les auteurs suggèrent que le lévétiracétam inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaire par la voie du thromboxane.

III.8.2.2 Topiramate

Un cas d'épistaxis (Page II RL, 2006) grave a été signalé chez une femme de 61 ans prenant 25 mg par jour de topiramate pour une neuropathie des membres inférieurs. Sept jours après le début du traitement, elle a présenté une épistaxis sévère perdurant pendant 8 jours. L'épistaxis cessa une semaine après l'arrêt du traitement. Le traitement fut réintroduit et la patiente présenta de nouvelles épistaxis. Six mois après l'arrêt du traitement, la patiente n'a pas présenté de récurrences. Les auteurs ont calculé l'algorithme de Naranjo (Naranjo CA, 1981), qui permet d'évaluer la causalité d'une réaction indésirable et ont trouvé un score égal à 6, c'est-à-dire que le lien est probable entre le topiramate et l'épistaxis.

Les auteurs n'ont pas évalué la fonction plaquettaire mais ils suggèrent que le topiramate module les canaux calciques de type L situés sur la plaquette, comme les inhibiteurs calciques avec des effets sur la plaquette avérés.

Les auteurs concluent que l'association topiramate/traitements antiplaquettaires est susceptible d'augmenter le risque de saignement.

III.8.2.3 Valproate

Le valproate semble avoir plusieurs effets sur les plaquettes. L'équipe (Akimoto T, 2006) a montré que chez des patients bipolaires, la mobilisation du Ca^{2+} intraplaquettaire induite par la sérotonine était augmentée. Ils ont aussi démontré in vitro en utilisant des plaquettes de sujets sains que le valproate inhibait cette mobilisation par la voie du PKC.

Un cas de saignements chez un enfant traité par valproate a été signalé (Kumar S, 2005). Le cas reporte chez un enfant de 7 ans, de multiples épistaxis suite au commencement du valproate, 20 mg/kg/jour, 3 jours avant. Le TS était à 15 min, l'hémoglobine à 11,4 g/ dL, les plaquettes 352 G/L. L'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine et le collagène était réduite. La concentration plasmatique de valproate était à 54 µg/ml. L'agrégation plaquettaire était normale, 6 semaines après l'arrêt du valproate.

III.9.Pneumologie

III.9.1. Antileucotriènes

III.9.1.1 Montélukast

Un seul cas (Duchemin J, 2004) de dysfonctionnement de l'agrégation plaquettaire a été rapporté avec le montélukast. Lors d'un bilan avant une intervention chirurgicale, on recense chez une femme de 41 ans, sous montélukast depuis six années, des épisodes d'épistaxis, d'hémorragie gingivale. Son bilan hématologique présente une hémoglobine à 13.3 g/dL, une numération plaquettaire à 292 G/L et surtout un temps d'occlusion, mesuré avec PFA-100™, à 222 secondes pour TO EPI (normal <165 secondes) et à 145 secondes pour TO ADP (normal <118 secondes). L'agrégation plaquettaire a été altérée avec tous les agonistes sauf la ristocétine. En présence de montélukast, la réponse maximale à l'ADP, l'épinéphrine, le collagène et l'AA a été inhibé à 16%, 65%, 33% et 74%. A une concentration de 10^{-6} M d'ADP, l'agrégation induite par celle-ci était réduite et on n'observe pas de seconde vague. L'agrégation induite par le collagène et l'AA présente une phase de latence plus importante.

Huit jours après l'arrêt du montélukast, le TO EPI était à 116 secondes et TO ADP à 92 secondes. Aucun problème n'a été signalé pendant et après l'opération. Le montélukast a été réintroduit et après un mois de traitement, le TO EPI était à 232 secondes, le TO ADP à 116 secondes, l'agrégation plaquettaire était réduite et un décalage de la phase de latence a été constaté dans l'agrégation induite par l'AA.

Les auteurs suggèrent que le montélukast entraîne l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par la voie du TXA2. Ils n'ont pas élucidé le mécanisme, mais ils émettent comme hypothèse que le montélukast pourrait interférer dans la coopération plaquette/leucocyte.

III.9.2. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

III.9.2.1 Sildénafil

Le NO va activer une enzyme qui augmente la concentration de guanoside monophosphate cyclique (GMPc), et ainsi est responsable de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le sildénafil, un IPDE, va empêcher la dégradation du GMPc. Une étude randomisée (Halcox J, 2002) en double aveugle chez des patients avec une coronaropathie s'est intéressée à l'effet du sildénafil sur la fonction plaquettaire. Les auteurs ont constaté que l'activation des récepteurs plaquettaires GP IIb/IIIa était diminuée par la prise de sildénafil (100mg), sans effet sur la dégranulation plaquettaire.

III.9.3. Mucolytique

III.9.3.1 N-acétylcystéine

Une étude (Niemi TT, 2006) randomisée en double aveugle s'est intéressée aux effets de la N-acétylcystéine (NAC) sur la coagulation et la fonction plaquettaire. Lors d'une chirurgie reconstructrice de l'aorte, 20 patients ont reçu soit un bolus de 150 mg/kg de NAC suivi d'une perfusion continue sur 24 heures de 150 mg/kg de NAC, soit un placebo. Ils ont constaté une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et une augmentation du temps de coagulation liée à une diminution du temps de prothrombine et en ont conclu que la NAC possédait des propriétés anticoagulantes et inhibitrices de la fonction plaquettaire. Une autre étude (Gibson KR, 2011) réalisée chez des diabétiques de type 2, a montré *in vitro* qu'à des doses pharmacologiques, la NAC inhibait l'hyperagrégabilité plaquettaire. Il faut savoir que le stress oxydatif joue un rôle important dans le diabète de type 2. La production de dérivé réactif de l'oxygène (DRO) est augmentée dans les plaquettes et contribue avec la pathologie à l'hyperagrégabilité grâce à la diminution d'antioxydant intraplaquettaire et de la synthèse et biodisponibilité du NO. Les auteurs suggèrent comme mécanisme l'augmentation du taux de glutathion plaquettaire, la suppression du DRO et l'augmentation de la protection d'un messenger local (NO) antiagrégant.

III.10.Produits de diagnostic

III.10.1. Produits de contraste

Les produits de contraste (PC) posséderaient des propriétés controversées. La propriété prothrombotique concerne plus particulièrement les PC non ioniques, et celle anticoagulante, concerne les PC ioniques. L'utilisation de PC ionique permettrait une diminution des événements thrombotiques (Heptinstall S, 1998 ; Jung F, 2002).

Plusieurs études *in vitro* se sont intéressées au PC :

- L'étude (Chronos NAF, 1993) montre que l'iohexol (PC non ionique) provoque une dégranulation plaquettaire et que l'ioxaglate (PC ionique) ne provoque pas d'activation plaquettaire et inhibe les effets de la thrombine sur la plaquette ;
- (Heptinstall S, 1998) montrent que les PC non ioniques provoquent une augmentation de la dégranulation plaquettaire et que l'ioxaglate inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ;
- une autre étude (Al Dieri R, 2001) montre que l'ioxaglate inhibe la génération de thrombine.

(Jung F, 2002) ont étudié *ex vivo* l'effet de PC ionique et non ionique chez quarante patients durant une angiographie coronarienne.

Après l'utilisation d'iopromide (PC non ionique), ils ont remarqué une augmentation de la libération de thrombine et de la concentration de sérotonine par rapport à l'utilisation d'ioxaglate (PC ionique).

L'augmentation de la libération de thrombine après l'utilisation de PC non ionique conduit à une accentuation de l'activation plaquettaire ce qui se vérifie par l'augmentation de la libération de sérotonine.

(Jung F, 2002) ont également trouvé *ex vivo*, que l'index de réactivité plaquettaire (IRP) (calculé selon (Grottemeyer KH, 1991)) en présence d'ioxaglate chutait légèrement tandis qu'en présence d'iopromide l'IRP augmentait doucement.

D'après ces études *in vivo* et *ex vivo*, il en résulte que les PC non ioniques augmenteraient la dégranulation plaquettaire, la libération de thrombine et l'IRP contrairement à l'ioxaglate qui a plutôt tendance à s'opposer à l'activation plaquettaire.

Une récente étude (Fagerstam P, 2010) a montré *ex vivo* après l'administration d'ioversol et d'iodixanol chez respectivement 27 et 9 patients, une diminution de l'adhésion plaquettaire et de l'expression de la P-sélectine. La diminution de l'adhésion plaquettaire étant la plus marquée. (Fagerstam P, 2010) ont également montré *in vitro* que l'ioversol, iodixanol et ioxaglate diminuaient de manière dose-dépendante l'adhésion plaquettaire et l'expression de la P-sélectine. L'ioxaglate a cependant un effet inhibiteur plus marqué.

Ils n'ont pas pu confirmer l'effet prothrombotique des PC non ioniques. Ils ont suggéré que l'inhibition de l'adhésion plaquettaire pouvait être due à des propriétés physicochimiques communes des PC comme leurs capacités de liaison à des ions et leurs interactions aux protéines.

III.11.Psychiatrie

III.11.1. Antidépresseurs

Les antidépresseurs (AD) inhibent la recapture de la sérotonine, or on sait qu'elle joue un rôle dans l'agrégation plaquettaire.

La dépression va également avoir un rôle sur les plaquettes, elle va augmenter l'activité plaquettaire. Cette augmentation est provoquée par l'augmentation de la concentration de la sérotonine et de l'épinéphrine qui provoquent l'augmentation de la mobilisation du Ca^{2+} intraplaquettaire, et la régulation positive des récepteurs sérotoninergiques et adrénergiques. Cette amplification de l'agrégation plaquettaire peut-être diminuée par les AD (Halperin D, 2007 ; Flock A, 2010).

De nombreux cas de syndromes hémorragiques chez des patients sous AD ont été signalés et étudiés. Une relation a été établie entre l'augmentation du risque de saignement et le niveau d'inhibition de la recapture de la sérotonine. Celui-ci est défini par sa constante de dissociation du transporteur de la sérotonine (bas : 0-1nM, moyen : 1-10nM, et haut : > 10nM) (tableau III). Une faible constante de dissociation implique une affinité plus importante de l'AD pour le transporteur de la sérotonine et ainsi une forte inhibition de la recapture de la sérotonine. (Meijer WEE, 2004) ont établi que les AD avec un haut niveau d'inhibition augmentent de 2,6 fois le risque de syndrome hémorragique.

Tableau III: AD classés selon leur niveau d'inhibition de la recapture de la sérotonine

(Meijer WEE, 2004)

<u>Antidépresseurs</u>		
Bas	Moyen	Haut
Mirtazapine	Venlafaxine	Fluoxetine
Mianserine	Amitriptyline	Sertraline
Desipramine	Fluvoxamine	Clomipramine
Bupropion	Imipramine	Paroxetine
Moclobemide	Citalopram	

III.11.2. Antidépresseurs imipraminiques

III.11.2.1 Clomipramine

L'étude prospective (Alvarez JC, 1999) montre une diminution du taux de sérotonine plasmatique et plaquettaire chez des patients sous clomipramine pendant 12 semaines.

III.11.2.2 Imipramine

L'étude *in vitro* (Mohammad SF, 1974) montre une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par ADP, et plus récemment l'étude prospective de (Gomez-Gil E, 2004) montre une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par la sérotonine.

III.11.3. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

III.11.3.1 Citalopram

L'étude *in vitro* (Tseng YL, 2010) montre que le citalopram inhibe l'agrégation plaquettaire et l'activation plaquettaire induite par le collagène.

(Bismuth-Evenzal Y, 2012) confirme *ex vivo* en montrant que le citalopram diminue la concentration de sérotonine plaquettaire et l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, collagène et épinéphrine.

III.11.3.2 Escitalopram

Les effets inhibiteurs de l'escitalopram sur la fonction plaquettaire ont été vérifiés *in vitro* et *in vivo*.

In vitro, (Atar D, 2006) montre une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

In vivo, (Ataoglu A, 2009) montre que l'augmentation du VPM provoquée par la dépression se normalisait après 8 semaines de traitement d'escitalopram.

Les études (Flock A, 2010 ; Bismuth-Evenzal Y, 2012) confirment que l'escitalopram diminue la concentration de sérotonine plaquettaire et l'agrégation plaquettaire induite par ADP, et le collagène.

III.11.3.3 Fluoxétine

L'étude (Bismuth-Evenzal Y, 2012) chez des patients sous 20 mg/ jour de fluoxétine montre une diminution de la concentration de sérotonine plaquettaire et de l'agrégation plaquettaire induit par ADP, collagène et épinéphrine.

III.11.3.4 Paroxétine

L'étude (Bismuth-Evenzal Y, 2012) chez des patients sous 10 à 60 mg/ jour de paroxétine montre une diminution de la concentration de sérotonine plaquettaire et de l'agrégation plaquettaire induit par ADP, collagène et épinéphrine.

III.11.3.5 Sertraline

La sertaline fait partie des AD susceptibles d'altérer fortement la fonction plaquettaire.

L'étude prospective de (Markovitz JH, 2000) confirme cela, en montrant une diminution de la sécrétion plaquettaire induit par le collagène chez des patients traités pendant 6 semaines par sertraline.

L'étude *in vitro* de (Serebruany VL, 2003) montre une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, collagène, et la thrombine.

Plus récemment, l'étude *ex vivo* (Bismuth-Evenzal Y, 2012) a montré que chez des patients sous sertraline (100-300 mg/jour), la concentration de sérotonine plaquettaire diminuait ainsi que l'agrégation plaquettaire induite par ADP, collagène et épinéphrine.

III.11.4. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

III.11.4.1 Venlafaxine

Des cas d'ecchymoses ont été reporté chez des patients sous venlafaxine (Tham CJ, 1999 ; Sarma A, 2006).

Le cas reporté par (Sarma A, 2006) concerne une femme de 27 ans, sous venlafaxine 75 mg/jour pendant 2 semaines puis 112,5 mg/jour pendant 2 semaines. Au bout des 4 semaines, elle développe soudainement des ecchymoses. Les auteurs ont constaté une diminution de l'agrégation plaquettaire et de la libération de l'ATP, induit par épinéphrine, ADP, collagène et l'AA. Cependant ils ont effectué des tests *in vitro* en présence de PRP normal, et ont constaté une altération de la fonction plaquettaire avec des concentrations de venlafaxine 1000 fois supérieures à celles utilisées en clinique. Les auteurs suggèrent que l'inhibition de la recapture de la sérotonine ne peut expliquer complètement ce cas, et évoquent une hypersensibilité à l'inhibition plaquettaire de la venlafaxine.

Une étude de (Tharmapathy P, 2000) se détourne de cette hypothèse et montre sous venlafaxine une agrégation plaquettaire spontanée et une augmentation de la P-sélectine.

III.11.5. Neuroleptique

III.11.5.1 Clozapine

D'après (Axelsson S, 2007), la prise de clozapine est associée à une augmentation des évènements thrombotiques. Cependant plus récemment, (Schedel A, 2010) ont montré *in vitro*, que la clozapine, (antidopaminergique) inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

III.11.5.2 Rispéridone

La rispéridone diminue l'agrégation plaquettaire induit par l'épinéphrine et la sérotonine, d'après l'étude *in vitro* (De Clerck F, 2004). Une étude plus récente (Axelsson S, 2007), a comparé plusieurs antipsychotiques, et leurs résultats montrent que la rispéridone n'altère pas la fonction plaquettaire.

III.12. Rhumatologie

III.12.1. Inhibiteurs du TNF-alpha

Les anti-TNF-alpha sont capables de moduler l'activation plaquettaire dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde. En effet, une équipe a montré les effets d'un traitement d'anti-TNF-alpha, se traduisant par une augmentation du VPM au bout de trois mois de traitements chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde. Ils ont suggéré que la surproduction de facteurs pro-inflammatoires pouvait interférer avec la mégacaryopoïèse avec comme conséquence la libération de plaquettes de grande taille. Ils ont également évoqué que les sites inflammatoires consommaient de manière intensive des plaquettes de grande taille diminuant ainsi la quantité de plaquettes circulantes (Gasparyan AY, 2010). Cependant dans Platelets, une autre équipe (Yazici S, 2010) a conclu que les anti-TNF-alpha diminuaient le volume moyen plaquettaire. Ils ont également trouvé que l'augmentation de l'activité plaquettaire était diminuée par les anti-TNF-alpha. Ils ont conclu que le VPM pouvait refléter l'activité de la maladie et la réponse au traitement.

III.13. Toxicologie

III.13.1. Antagoniste des morphiniques

III.13.1.1 Naloxone

Une étude *in vitro* (Sheu JR, 1998) a essayé d'évaluer l'activité antiplaquettaire de la naloxone sur un PRP humain. Cette étude révèle que le naloxone inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le collagène, l'ADP, U46619 et adrénaline. Le naloxone n'altère pas la voie AMPc/GMPc.

Cependant la naloxone inhibe la formation du TXB2 suggérant que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire pourrait s'expliquer par l'inhibition de la formation du TXA2.

Les auteurs suggèrent que le naloxone agirait sur le changement conformationnel de la membrane plaquettaire puis impliquerait la voie du TXA2.

III.14.Troubles métaboliques

III.14.1. Hypolipémifiants

III.14.1.1 Fibrate

III.14.1.1.1 Fénofibrate

Le fénofibrate a des propriétés antiplaquettaires. Une étude *in vitro* (Ali FY, 2009) a révélé une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par ADP et une augmentation de l'AMPc. L'élévation de l'AMPc entraîne l'inhibition de l'activité plaquettaire. Ils ont également démontré que le fénofibrate activait le peroxydase proliférateur-activé récepteur (PPAR) alpha. Les PPAR sont présents sur les plaquettes et leur activation entraîne l'inhibition des fonctions plaquettaires (Akbiyik F, 2004 ; Ali FY, 2006). Ils ont également montré que l'activation du PPAR par le fénofibrate impliquait l'inhibition du PKC alpha (l'activation du PKC alpha facilite l'agrégation plaquettaire).

Ils en ont déduit que le fénofibrate inhibait l'activation plaquettaire grâce à un mécanisme impliquant le PPAR alpha et l'interaction avec le PKC alpha (Ali FY, 2009).

III.14.1.2 Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

III.14.1.2.1 Atorvastatine

L'atorvastatine altère la fonction plaquettaire. D'après (Szapary L, 2004), ils ont constaté chez des patients avec une hypercholestérolémie, et prenant 10 mg d'atorvastatine pendant 3 mois, une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène.

(Pucetti L, 2011) indiquent que l'atorvastatine aurait également un rôle dans l'activation plaquettaire. Dans leur étude randomisée de 60 patients avec une hypercholestérolémie, ils ont constaté une diminution du TxB2 chez ces mêmes patients traités par 20 mg d'atorvastatine pendant 8 semaines.

III.14.1.2.2 Fluvastatine

La fluvastatine semble altérer l'agrégation plaquettaire selon (Osamah H, 1997). Cette étude a observé l'effet de 40 mg de fluvastatine par jour pendant 24 semaines chez 25 patients avec une hypercholestérolémie. Ils ont constaté 4 semaines après le début du traitement, que le rapport cholestérol/phospholipide plaquettaire était réduit de 26 % et que l'agrégation plaquettaire était réduite de 10%. Vingt semaines après, l'agrégation plaquettaire était réduite de 15%.

Ils en ont conclu que la fluvastatine réduit l'agrégation plaquettaire grâce à deux mécanismes, son effet hypocholestérolémiant sur la teneur en cholestérol de la plaquette et son effet direct en se liant à la plaquette.

III.14.1.2.3 Rosuvastatine

La rosuvastatine semble diminuer le VMP de patients dyslipidémiques. En effet, (Coban E, 2008) a observé une augmentation du VMP dans le groupe dyslipédémique par rapport au groupe sain. L'administration de 10 mg de rosuvastatine à ce groupe dyslipédémique pendant 12 semaines, a permis de faire baisser le VMP significativement.

La rosuvastatine pourrait également agir sur l'activation plaquettaire. (Pucetti L, 2011), dans une étude randomisée de 60 patients avec une hypercholestérolémie, ont constaté une diminution du TXA2 chez ces mêmes patients traités par 10 mg de rosuvastatine pendant 8 semaines.

Les statines semblent altérer la fonction plaquettaire. Il est certain, d'après ces études qu'elles diminuent l'augmentation de la réactivité plaquettaire qui est associé à une hypercholestérolémie. Mais leur mécanisme d'action n'est pas clair, on ne sait pas si cela est du à l'effet des statines sur les plaquettes ou à la baisse du taux de cholestérol.

III.14.1.3 Résine chélatrice des acides biliaires

III.14.1.3.1 Cholestyramine

Un cas de plaquette géante a été rapporté (Latger-Cannard V, 2001) chez un enfant de 9 ans, traité par cholestyramine pour une hyperlipoprotéïnémie de type IIa avec un xanthome cutané. Une thrombopénie (94 G/L) a été signalée trois mois plus tard. L'arrêt du traitement a entraîné un retour à la valeur normale du nombre de plaquettes. Au cours du mois après la reprise du traitement, une numération plaquettaire a été à nouveau observée. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation de la taille des plaquettes et démontré que la thrombocytopénie était due à la non détection des plaquettes géantes par les automates. L'exploration de l'agrégation plaquettaire n'a montré aucun dysfonctionnement.

III.14.1.4 Sulfamides hypoglycémiants

III.14.1.4.1 Glibenclamide

La littérature ne recense pas de cas reportés d'altération de la fonction plaquettaire avec le glibenclamide. Cependant une étude (Ting HJ, 2010) s'est intéressée aux effets du glibenclamide sur le récepteur du thromboxane. En se servant d'un modèle murin, l'étude montre que le glibenclamide inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le TXA2 et U46619 mais avec l'ADP et la thrombine. Les auteurs suggèrent que le glibenclamide peut avoir un effet inhibiteur sur les récepteurs du thromboxane et ainsi avoir un rôle positif sur les événements thrombotiques. (Cas non référencé dans le tableau)

III.15. Autres

III.15.1. Allium sativum/ursinum

L'ail inhibe l'agrégation plaquettaire et peut augmenter les saignements (Basila D, 2005).

L'effet antiagrégant de l'allium sativum et ursinum résulte de l'inhibition de la voie de l'ADP, le mécanisme d'action est comparable à celui du clopidogrel (Hiyasat B, 2009).

III.15.2. Alcool

De nombreuses études tendent à montrer que l'alcool altère la fonction plaquettaire.

D'après (Mukamal KJ, 2005), la consommation d'alcool (bière, vin, alcool fort) chez l'homme est inversement proportionnelle à l'activation plaquettaire (induite par l'ADP) notamment pour une consommation hebdomadaire de 3 à 6 verres ou plus. La consommation d'alcool est associée à une baisse de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP chez l'homme et la femme, et par l'épinéphrine chez l'homme.

D'après (El-Sayed MS, 2002), l'exercice physique augmente la sensibilité de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP liée au métabolisme anaérobie. La consommation d'alcool après l'exercice physique retarde le retour à la normal du profil de l'agrégation plaquettaire.

Les polyphénols présents dans certains alcools altèrent également la fonction plaquettaire.

(Umar A, 2004) ont montré *in vitro* que l'extrait d'armagnac sans alcool inhibe la fonction plaquettaire. Ils ont ensuite comparé l'armagnac et un alcool de même degré sans polyphénol, la vodka chez des sujets sains qui ont pris des doses de 30 ml pendant 14 jours. L'agrégation plaquettaire induit par l'ADP était plus fortement diminuée avec l'armagnac que la vodka. Deux semaines plus tard, les auteurs ont remarqué une augmentation 'rebond' de l'agrégation plaquettaire seulement avec la vodka.

(Pignatelli P, 2002) ont montré que le vin rouge et le vin blanc affectaient différemment l'agrégation plaquettaire induit par le collagène, cette différence est due à la concentration de polyphénol présent dans le vin.

III.15.3. Arbutus unedo

L'Arbutus unedo fait partie des Ericaceae. L'étude animale (Mekhfi H, 2004) montre une inhibition dose dépendante de l'agrégation plaquettaire induit par l'ADP et la thrombine en présence de cette plante. Les composés poliphénoliques sont certainement responsables de cette altération.

III.15.4. Cacao et chocolat

Le cacao est riche en polyphénol, une substance susceptible d'avoir une action sur la fonction plaquettaire. (Rein D, 2000) ont montré 2 à 6 heures après l'ingestion d'une boisson de 300ml contenant 18,5 g de poudre de cacao, chez un sujet sain, une diminution de l'activation plaquettaire induit par l'ADP ou l'épinéphrine. Ils en ont conclu que la consommation de cacao avait un effet aspirine like.

Plus récemment, (Flammer AJ, 2007) se sont intéressés au chocolat noir et à ses propriétés anti-oxydantes dues aux flavonoïdes. Deux heures après l'ingestion de 40 g de chocolat noir (70 % cacao), les auteurs ont constaté une diminution de l'adhésion plaquettaire dans des conditions de cisaillement.

III.15.5. Café

Le café altère la fonction plaquettaire d'après (Natella F, 2008). Leur étude a montré ex vivo que le café (180 mg de caféine) diminuait l'agrégation plaquettaire et augmentait la concentration en acide phénolique de la plaquette. Ils ont conclu que l'effet antiplaquettaire pouvait être le résultat de l'interaction de l'acide phénolique avec le réseau de signaux intracellulaires conduisant à l'agrégation plaquettaire. Une autre étude (Lev EI, 2007) a montré que l'administration de 300 mg de caféine augmentait l'inhibition plaquettaire 2 à 4 heures après la prise de clopidogrel. Ils ont suspecté une possible action sur l'augmentation de l'AMPc.

III.15.6. Camellia Sinensis

Le thé vert est capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire à travers l'inhibition de la libération d'AA et de la formation de TxA2 (Basila D, 2005).

III.15.7. Cistus ladaniferus

Cette plante fait partie des Cistaceae. L'étude animale (Mekhfi H, 2004) montre une inhibition dose dépendante de l'agrégation plaquettaire induit par l'ADP et la thrombine en présence de cette plante. Les composés polyphénoliques sont certainement responsables de cette altération.

III.15.8. Cocaïne

La cocaïne peut activer directement les plaquettes. L'agrégation plaquettaire induit par l'ADP est augmenté en présence de cocaïne (Gu X, 2007)

III.15.9. Equisetum arvense

Cette plante fait partie des Equisetaceae. L'étude animale (Mekhfi H, 2004) montre une inhibition dose dépendante de l'agrégation plaquettaire induit par l'ADP et la thrombine en présence de cette plante. Les composés polyphénoliques sont certainement responsables de cette altération.

III.15.10. Fruits rouges

L'équipe (Erlund I, 2008) s'est intéressée aux effets des fruits rouges (fraises, framboises, mûres, cassis, myrtilles) sur la fonction plaquettaire. En effet, les fruits rouges contiennent des polyphénols, de la vitamine C... susceptibles d'interagir avec les plaquettes. Ils ont montré que la consommation modérée de fruits rouges (environ 100g par jour) pendant 8 semaines prolonge le TO (CADP) PFA-100 de 11% par rapport au groupe de contrôle. Ils suspectent que les fruits rouges auraient une action sur le métabolisme du NO.

III.15.11. Ginkgo biloba

Le ginkgo inhibe l'agrégation plaquettaire et est associé à des saignements d'après (Basila D, 2005).

III.15.12. Glucosamine

Un cas rapporte chez une femme de 47 ans prenant une dose journalière de glucosamine (1500mg) et celadrin, une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (McGlasson DL, 2009).

III.15.13. Huile d'olive

L'huile d'olive a des effets antiplaquettaires. L'huile d'olive et ses constituants (phénols) inhibe l'agrégation plaquettaire via entre autre l'inhibition des voies AMPc et phosphodiesterases (De Roos B, 2011 ; Dell Agli M, 2007).

III.15.14. Oméga-3 (huile de poisson)

Ses composants, l'acide eicosapentanoïque et docosahexaénoïque, sont capables d'avoir une action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire (Basila D, 2005)

III.15.15. Panax ginseng

Le ginseng possède des propriétés antiplaquettaires (Basila D, 2005)

III.15.16. *Peumus boldus*

La boldo est une plante avec des propriétés antioxydantes. Ses composants en particulier la boldine et la secoboldine inhibe l'agrégation plaquettaire. Ses effets seraient dus à l'inhibition de la formation du TxA2 (Basila D, 2005).

III.15.17. *Petroselinum crispum*

Cette plante fait partie des Apiaceae. L'étude animale (Mekhfi H, 2004) montre une inhibition dose dépendante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et la thrombine en présence de cette plante. Les composés poliphénoliques sont certainement responsables de cette altération.

III.15.18. Le policosanol

Le policosanol est utilisé dans les compléments alimentaires contre le cholestérol. Le policosanol à des doses journalières comprises entre 20 et 40 mg inhibe l'agrégation plaquettaire induit par le collagène, l'AA et l'ADP (Arruzazabala ML, 2002).

III.15.19. *Salvia miltiorrhiza*

Cette plante chinoise, également appelée Danshen est capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire (Basila D, 2005).

III.15.20. Tomate

La consommation de tomate peut moduler la fonction plaquettaire. D'après (O'Kennedy N, 2006), ils ont montré in vivo et ex vivo que les tomates riches en phénols inhibaient l'agrégation plaquettaire.

III.15.21. *Urtica dioïca*

Cette plante fait partie des Urticaceae. L'étude animale (Mekhfi H, 2004) montre une inhibition dose dépendante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et la thrombine en présence de cette plante. Les composés poliphénoliques sont certainement responsables de cette altération.

III.15.22. Vitamines

III.15.22.1 Vitamine E

Les effets de la vitamine E sur les plaquettes sont assez controversés. Les différentes études réalisées à partir de l'alpha tocophérols n'ont pas réussi à montrer de manière constante que celui-ci inhibait l'agrégation plaquettaire (Dereska NH, 2005)

Une étude (Liu M, 2003) a comparé les effets du tocophérol α seul et de plusieurs tocophérols associés (α , δ , γ). Seule l'association de plusieurs tocophérols diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. L'association de plusieurs tocophérols augmente également le libération de NO, ce qui peut contribuer à l'effet sur les plaquettes.

III.15.22.2 Vitamine C

La vitamine C, un antioxydant, peut avoir des effets sur la fonction plaquettaire (Basila D, 2005). L'étude in vitro (Pignatelli P, 2005) a montré que l'agrégation plaquettaire n'était pas modifiée mais que la vitamine C pouvait réduire l'expression du CD40L.

III.15.23. *Zingiber officinalis*

Les composés phénoliques du gingembre inhibent l'agrégation plaquettaire in vitro. D'autres composants comme le paradol, à une activité antiplaquettaire en inhibant la voie COX-1 (Basila D, 2005)

IV. Synthèse sous forme de tableaux

Tableau IV: Principaux médicaments altérant la fonction plaquettaire (hors médicaments connus)

Principes Actifs	Dysfonctionnements Plaquettaires	Mécanismes	Auteurs
ANESTHESIE, REANIMATION			
<u>Anesthésique</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaïne ▪ Propofol ▪ Sévoflurane 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ U46619 ▪ ↓agrég plaq/ ADP ▪ Inhibe influx Ca^{2+}/ADP ▪ ↓agrég plaq/ADP, Epi, Col, Risto ▪ Inhibe 2^{ème} phase agrég plaq ▪ ↓ agrég plaq/ ALP, PAF, TXA2 ▪ Ø effets influx Ca^{2+} / ALP, PAF, TXA2 ▪ ↓agrég plaq/ AA ▪ Inhibition 2^{ème} phase agrég/ADP, Epi ▪ Inhibition formation TXA2/AA ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Epi, Col, Risto ▪ Ø effets agrég plaq/thrombine ▪ ↓expression P-sélectine/ ADP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération R TPα ▪ Altération voie TXA2 ▪ Action en aval de PKC ▪ Inhibition activité COX 	<p>(Lo B, 2001)</p> <p>(Aoki H, 1998)</p> <p>(Dogan IV, 1999) (Hirakata H, 1999) (Fourcade O, 2004)</p> <p>(Hirakata H, 1996 ; 1997)</p> <p>(Dogan IV, 1999) Nozuchi S, 2000) (Huang GS, 2004)</p>

ANTICANCEREUX

<p><u>Inhibiteurs du protéasome</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortézomib 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ ADP ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Epi ▪ ↓expression P-sél 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération voie de l'ADP 	<p>(Avcu F, 2008) (Zangari M, 2008)</p>
<p><u>Inhibiteur tyrosine kinase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dasatinib ▪ Bosutinib ▪ Imatinib 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ AA, Epi ▪ ↑ TO CEPI ▪ ↓ agrég plaq/ AA ▪ ↓ agrég plaq/ Epi ▪ ↓ agrég plaq/ AA ▪ ↓ agrég plaq/ Epi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition de certaines kinases 	<p>(Quintas-Cardama A, 2009)</p>
<p><u>Interféron alpha humain recombinant</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IFN-α-2b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég paq/Col, ADP, AA, Epi, Thrombine 		<p>(Gutmann H, 2002)</p>

CARDIOLOGIE

<p><u>Antagonistes de l'angiotensine II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ irbésartan ▪ losartan ▪ valsartan 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/U46619 ▪ ↓activation plaq/ U46619 ▪ ↓agrég plaq/thrombine ▪ ↑ NO ▪ ↓adhésion plaq/Col ▪ ↓agrég plaq/ U46619 ▪ ↓activation plaq/U46619 ▪ ↑ NO ▪ ↓activation plaq/Col ▪ ↓agrég plaq/ U46619 ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Col ▪ ↓exp GPIb (CD 42b), GPIIb/IIIa (PAC-1), P-sélectine (CD 62p), vitronectine (CD 51/61) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet antagoniste sur R TPα ▪ Libération NO ▪ Libération NO 	<p>(Li P, 1999)</p> <p>(Nunez A, 2000) (Levy PJ, 2000) (Kalinowski L, 2002)</p> <p>(Nunez A, 2000) (Kalinowski L, 2002)</p> <p>(Serebruany VL, 2005)</p>
<p><u>Antihypertenseurs centraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agoniste R imidazoline sauf monoxidine. ▪ Clonidine, Monoxidine, Rilminidine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/Noradré ▪ ↑agrég plaq/ADP 		<p>(Pinthong D, 2003)</p> <p>(Pinthong D, 2003)</p>

<p><u>Bêta-bloquants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carvédilol ▪ Nébivolol ▪ Propranolol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ADP, Col ▪ Inhibition formation TXA2 ▪ ↓agrég plaq/ADP, Col ▪ ↓agrég plaq ▪ Inhibition formation TXA2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interaction avec les R adrénergiques ▪ Action sur le métabolisme calcique ▪ Inhibition du signal de transduction via les voies de la phospholipase C/pkC ▪ Action sur la voie de régulation des R α2-adrénergiques. ▪ Voie dépendante du NO 	<p>(Blann AD, 2003),</p> <p>(Schwencke C, 2005)</p> <p>(Falciani M, 2001; Petrikova M, 2005) (Petrikova M, 2005)</p> <p>(Falciani M, 2005)</p> <p>(Siess W, 1983 ; Falciani M, 2001 ; Punda A, 2005 ; Petrikova M, 2005)</p>
<p><u>Dérivés nitrés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Isorbide de dinitrate ▪ Nitroprusside de sodium 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓adhésion plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ NO ▪ Voie GMPC ▪ Action sur les cellules endothéliales, amplifie le phénomène ▪ Autre voie indépendante GMPC 	<p>(Gebalska J, 2000)</p> <p>(Topf HG, 2012)</p>

<u>Diurétique de l'anse</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Furosémide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ADP ▪ ↓densité récepteurs adrénériques α₂ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet direct ▪ Effet direct ou stimulation syst nerveux sympathique 	<p>(Kribben A, 1988)</p>
<u>Diurétique thiazidique</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chlorthalidone ▪ Hydrochlorothiazide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓activité anhydrase carbonique plaq ▪ ↓agrég plaq/ Epi ▪ ↓agrég plaq/ Epi, ADP 		<p>(Woodman R, 2010)</p> <p>(Gleerup G, 1996)</p>
<u>Inhibiteurs calciques</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amlodipine ▪ Diltiazem ▪ Isradipine ▪ Vérapamil 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq /ADP ▪ Øeffet sur VPM ▪ ↓agrég plaq/ADP ▪ ↓agrég plaq/ADP ▪ ↓agrég plaq/ADP, Epi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition de la mobilisation du Ca²⁺des réserves intracellulaires ▪ Inhibition GP IIb/IIIa ▪ Interaction avec les récepteurs adrénériques α, purinergiques 	<p>(Blann AD, 2003; Dai H, 2003)</p> <p>(Hernandez-Hernandez R, 1999) (Demirtunc R, 2007)</p> <p>(Pechan J, 1991)</p> <p>(Glerup R, 1991)</p> <p>(Jones CR, 1985; Addonizio VP, 1982)</p>

<u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Captopril ▪ Enalapril ▪ Ramipril 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq / Col, ADP ▪ Ø effet agrég plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP, Col 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blocage de l'angiotensine II 	<p>(Blann AD, 2003)</p> <p>(Skowasch D, 2006)</p> <p>(Skowasch D, 2006)</p> <p>(Skowasch D, 2006)</p>
<u>Inhibiteur de la phosphodiesterase 3</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Milrinone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓adhésion, activation, agrég plaq ▪ Lyse agrégats plaq 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑AMPc 	<p>(Pattison A, 1990 ; Wesley MC, 2009)</p> <p>(Kikura M, 2000)</p>
<u>Inhibiteur de la phosphodiesterase non sélectif</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pentoxifylline 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interaction PDE membranaires : ↑ synthèse prostacyclines, ↑AMPc 	<p>(Lecompte MC, 1981)</p>
<u>Tonicardiaques</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lévosimendan 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ADP, col ▪ Inhibition 2^{ème} vague agrég/ADP ▪ ↓ agrég plaq/ADP, col 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération homéostasie calcique ▪ Inhibition signal transduction plaq ▪ A fortes doses (12-125µg/ml), pas d'effet IPDE III 	<p>(Kaptan K, 2008)</p> <p>(Plaschke, 2012)</p>

GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE

<u>Prostaglandines antiulcéreuses</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Misoprostol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Col, Epi et Risto 		(Beales ILP, 1997)
GYNECOLOGIE			
<u>Antiprogestérone</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mifépristone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ADP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blocage canaux Ca²⁺ 	(Perusquia M, 2011)
IMMUNOLOGIE-ALLERGOLOGIE			
<u>Corticoïdes de synthèse</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prednisolone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibe adhésion plaq au Col, ▪ Inhibe agrég plaq /ADP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ voie de régulation du R P2Y12 	(Liverani E, 2012)
<u>Immunosuppresseurs</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclosporine ▪ Tacrolimus ▪ Mycophénolate mofétil 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Epi, Risto et Col ▪ ↑ P-sélectine ▪ ↓↑ agrég plaq /Col ▪ ↓agrég plaq /ADP et Col 		(Sahin G, 2011) (Klein BC, 2000 ; Malyszko J, 2002) (Klein BC, 2000 ; Malyszko J, 2002)

INFECTIOLOGIE-PARASITOLOGIE

<p><u>Antibiotiques</u></p> <p><u>Bêta-lactamines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pénicilline G ▪ Ticarcilline ▪ Mezlocilline ▪ Pipéracilline ▪ Ampicilline ▪ Oxacilline ▪ Ceftriaxone <p><u>Fluoroquinolones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Loméfloxacine (↑concentrations) <p><u>Glycopeptides</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Téricoplanine (↑concentrations) ▪ Vancomycine <p><u>Nitrofuranes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nitrofurantoïne 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition sécrétion, adhésion et agrég plaq <ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ ADP, Col <ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ ADP ▪ ↓ agrég plaq / Risto <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition agrég plaq/ ADP, Col 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution liaison agonistes/ récepteurs membranaires ▪ Inhibition de signaux intracellulaires, mobilisation Ca^{2+}, synthèse TxA2 ▪ Modification changement conformationnel de certaines glycoprotéines <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interaction vancomycine/VWF ▪ Compétition R (Vancomycine/Risto) 	<p>(Colman RW, 2006)</p> <p>(Lossasso C, 1995)</p> <p>(Agnelli G, 1987 ; Rossi F, 1992)</p> <p>(Agnelli G, 1987)</p> <p>(Rossi EC, 1973)</p>
---	--	--	---

<u>Antifongiques polyéniques</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amphotéricine B 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/thrombine ▪ ↓libération sérotonine/thrombine ▪ ↑VMP et P-sélectine 		(Pastakia KB, 1996)
<u>Antipaludéens</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chloroquine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq /thrombine ▪ Inhibition plaq activées 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Action directe de la chloroquine ▪ Action sur le Ca^{2+} intracellulaire ▪ Action sur le site d'activation de la phospholipase A2 	(Nosal R, 2000)
<u>Antiviraux</u> <u>Inhibiteurs de la protéase</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipranavir/ritonavir ▪ Darunavir/ritonavir ▪ Ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/AA ▪ ↑TO CEPI ▪ ↓agrég plaq/AA ▪ ↑TO CEPI ▪ ↓agrég plaq/AA ▪ ↑TO CEPI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ø effet aspirine like 	 (Kort JJ, 2011) (Kort JJ, 2011) (Kort JJ, 2011)

NEUROLOGIE

NEUROLOGIE			
<u>Anticholinestérasiques</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pyridostigmine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ ADP, col ▪ ↓ agrég plaq/Risto ,AA 		(Leong CF, 2009)
<u>Antiépileptiques</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lévétiracétam ▪ Topiramate ▪ Valproate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ADP, Col, AA ▪ Altérations? ▪ ↓ mobilisation Ca^{2+} /Sérotonine ▪ ↓ agrég plaq/Col,Epi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voie du thromboxane ▪ Voie canaux calciques type L ▪ Voie PKC 	(Hacquard M, 2009) (Page II RL, 2006) (Akimoto T, 2006) (Kumar S, 2005)

PNEUMOLOGIE

<u>Antileucotriènes</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Montelukast 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Epi, Col, AA sauf Risto ▪ ↑ TO EPI, ADP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interférence coopération plaquette/leucocyte ▪ Voie TXA2 	(Duchemin J, 2004)
<u>Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sildénafil 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ activation RGP IIb/IIIa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑GMPc 	(Halcox J, 2002)
<u>Mucolytique</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NAC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ADP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑NO ▪ ↑ effet antioxydant 	(Niemi TT, 2006 ; Gibson KR, 2011)

PRODUITS DE DIAGNOSTIC

<p><u>Produits de contraste ionique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ioxaglate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ø dégranulation plaq ▪ Inhibe effets de la thrombine ▪ ↓agrég plaq/ADP ▪ ↓génération thrombine ▪ ↓IRP ▪ ↓adhésion plaq ▪ ↓expression P-sélectine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capacité de liaison à des ions et interaction avec des protéines 	<p>(Chronos NA, 1993)</p> <p>(Heptinstall S, 1998)</p> <p>(Al Dieri R, 2001)</p> <p>(Jung F, 2002)</p> <p>(Fagerstam P, 2010)</p>
<p><u>Produits de contraste non ionique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Iohexol ▪ Iopromide ▪ Iodixanol et ioversol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑dégranulation plaq ▪ ↑lib thrombine ▪ ↑lib sérotonine ▪ ↑IRP ▪ ↓adhésion plaq ▪ ↓P-sélectine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capacité de liaison à des ions et interaction avec des protéines 	<p>(Chronos NA, 1993)</p> <p>(Jung F, 2002)</p> <p>(Fagerstam P, 2010)</p>

PSYCHIATRIE

<p><u>Antidépresseurs imipraminiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clomipramine ▪ Imipramine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓[sérotonine] pl et plaq ▪ ↓ agrég plaq/ADP ▪ ↓ agrég plaq/ sérotonine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ recapture de la sérotonine 	<p>(Alvarez JC, 1999)</p> <p>(Mohammad SF, 1974)</p> <p>(Gomez-Gil E, 2004)</p>
<p><u>Inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Citalopram ▪ Escitalopram ▪ Fluoxétine ▪ Paroxétine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/Col ▪ ↓activation plaq/Col ▪ ↓[sérotonine] plaq ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Col, Epi ▪ ↓ agrég plaq /ADP, Col ▪ ↓VMP ▪ ↓[sérotonine] plaq ▪ ↓ agrég plaq/ ADP, Col ▪ ↓[sérotonine] plaq ▪ ↓ agrég plaq/ ADP, Col, Epi ▪ ↓ [sérotonine] plaq ▪ ↓ agrég plaq/ ADP, Col, Epi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ recapture de la sérotonine 	<p>(Tseng YI, 2010)</p> <p>(Bismuth-Evenzal Y, 2012)</p> <p>(Atar D, 2006)</p> <p>(Ataoglu A, 2009)</p> <p>(Flock A, 2010 ; Bismuth-Evenzal y, 2012)</p> <p>(Bismuth-Evenzal Y, 2012)</p> <p>(Bismuth-Evenzal Y, 2012)</p>

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sertraline 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ sécrétion plaq/Col ▪ ↓ agrég plaq/ ADP, Col, thrombine ▪ ↓ [sérotonine] plaq ▪ ↓ agrég plaq/ ADP, Col, Epi 		<p>(Markovitz JH, 2000) (Serebruany VL, 2003) (Bismuth-Evenzal Y, 2012)</p>
<p><u>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Venlafaxine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ Epi, ADP, Col, AA ▪ ↓ lib ATP/Epi, ADP, Col, AA ▪ Agrég plaq spontanée ▪ ↑ P-sélectine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ recapture de la sérotonine 	<p>(Sarma A, 2006) (Tharmapathy P, 2000)</p>
<p><u>Neuroleptique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clozapine ▪ Risperidone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ ADP ▪ ↓ agrég plaq /Epi, 5HT 		<p>(Schedel A, 2010) (De Clerck F, 2004; Axelsson S, 2007)</p>
RHUMATOLOGIE			
<p><u>Inhibiteurs TNF-alpha</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération VPM 		<p>(Gasparyan AY, 2010 ; Yazici S, 2010)</p>

TOXICOLOGIE

<u>Antagoniste des morphiniques</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Naloxone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ Col, ADP, U46619, Epi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modification changement conformationnel membrane plaq ▪ Inhibition voie TXA2 	(Sheu JR, 1998)
<h2 style="text-align: center;">TROUBLES METABOLIQUES</h2>			
<u>Hypolipémiants</u> <u>Fibrate</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fénofibrate <u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atorvastatine ▪ Fluvastatine ▪ Rosuvastatine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/ADP ▪ ↓ activation plaquettaire <ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq/col ▪ ↓ TXA2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ agrég plaq <ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ VMP ▪ ↓ TXA2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Activation PPAR/ Inhibition PKCα ▪ ↑ AMPc <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet pléiotropique et anti-inflammatoire <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet direct en se liant à la plaquette ▪ Effet hypocholestérolémiant 	(Ali FY, 2006, 2009 ; Akbiyik F, 2004) (Szapary L, 2004) (Pucetti L, 2011) (Osamah H, 1997) (Coban E, 2008) (Pucetti L, 2011)

<u>Résine chélatrice des acides biliaires</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cholestyramine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑vol plaq 		(Latger-Cannard V, 2001)
AUTRES			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allium sativum/ursinum ▪ Alcool ▪ Arbutus unedo ▪ Cacao ▪ Café ▪ Camellia sinensis ▪ Chocolat noir ▪ Cistus ladaniferus ▪ Cocaïne 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq/ADP ▪ ↓activation plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP,Epi ▪ ↓agrég plaq/ADP, thrombine ▪ ↓activation plaq/ADP, Epi ▪ ↓agrég plaq ▪ ↑acide phénolique plaquettaire ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓adhésion plaq ▪ ↓agrég plaq /ADP, thrombine ▪ Activation plaq ▪ ↑agrég plaq/ADP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition voie de l'ADP ▪ Effet de l'éthanol et des polyphénols ▪ Effet des polyphénols ▪ Effet des polyphénols ▪ Interaction acide phénolisque et réseau de signaux intracellulaires conduisant à l'agrégation ▪ Inhibition lib AA et formation AA ▪ Effet des flavonoïdes ▪ Effet des polyphénols 	(Basila D, 2005; Hiyasat B, 2009) (Mukamal KJ, 2005; Umar A, 2004; Pignatelli P, 2002) (Mekhfi H, 2004) (Rein D, 2000) (Lev EI, 2007) (Basila D, 2005) (Flammer AJ, 2007) (Mekhfi H, 2004) (Gu X, 2007)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Equisetum arvense ▪ Fruits rouges ▪ Ginkgo biloba ▪ Glucosamine ▪ Huile d'olive ▪ Oméga-3(huile de poisson) ▪ Panax ginseng ▪ Petroselinum crispum ▪ Peumus boldus ▪ Policosanol ▪ Salvia miltiorrhiza ▪ Tomate ▪ Urtica dioica ▪ Vitamine C 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq /ADP, thrombine ▪ ↓TO CADP ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP, thrombine ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP, AA,col ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓agrég plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP, thrombine ▪ ↓expression CD40 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet des polyphénols ▪ Voie No ▪ Effet des phénols ▪ Inhibition voies AMPc/phosphodiesterases ▪ Effet des polyphénols ▪ Inhibition formation TxA2 ▪ Effet des phénols ▪ Effet des polyphénols 	<p>(Mekhfi H, 2004)</p> <p>(Erlund I, 2008)</p> <p>(Basila D, 2005)</p> <p>(McGlasson DI, 2009)</p> <p>(De Roos B, 2011; Dell Agli M, 2007)</p> <p>(Basila D, 2005)</p> <p>(Basila D, 2005)</p> <p>(Mekhfi H, 2004)</p> <p>(Basila D, 2005)</p> <p>(Arruzazabala ML, 2002)</p> <p>(Basila D, 2005)</p> <p>(O'Kennedy N, 2006)</p> <p>(Mekhfi H, 2004)</p> <p>(Pignatelli P, 2005)</p>
---	--	---	---

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vitamine E 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑lib NO ? ▪ Effet tocophérol (α, δ, γ) ? 	(Dereska NH, 2005; Liu M, 2003)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zingiber officinalis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓agrég plaq 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet des phénols ▪ Effet inhibiteur du paradol sur la cox-1 	(Basila D, 2005)

/: Induit par; ↑ : Augmentation ; ↓ : Diminution ; agrég plaq : agrégation plaquettaire ; Col : collagène ; Epi: épinéphrine; lib : libération ; R : récepteur ; Risto : ristocétine

Tableau V: Récapitulatif des mécanismes d'action des médicaments altérant la fonction plaquettaire et pouvant exposer à un risque hémorragique accru

Agents	Détails
1. Récepteurs P2Y1 et P2Y12 (voie de l'ADP)	
Anesthésiques : Propofol Sévoflurane	+ voie du TXA2 + voies du TXA2 et de l'épinéphrine
Anticholinestérasiques : Pyridostigmine	+ voies du collagène, du TXA2, et de la ristocétine
Antiprogestérone : Mifépristone	± perturbation des mouvements calciques
ARA II : Valsartan	+ voies du TXA2 et du collagène, ± voie du NO
BB : Carvédilol Néбиволol	+ voies du collagène et du TXA2, ± voie des récepteurs adrénergiques + voie du collagène, ±voie du NO, ± voie des récepteurs adrénergiques
Corticoïdes : Prednisolone	Récepteur P2Y12 + voie du collagène
Dérivés nitrés : Nitroprusside de sodium	± voie du NO
Diurétique anse : Furosémide	± voie des récepteurs adrénergiques
Diurétique thiazidique : Hydrochlorothiazide	+ voie de l'épinéphrine
Fluoroquinolones : Loméfloxacine	+ voie du collagène
Glycopeptides : Teicoplanine	+ voies du collagène et de la ristocétine
IEC : Captopril, Ramipril	+ voie du collagène
Inhibiteurs calciques : Amlodipine, Diltiazem, Isradipine, Verapamil	± perturbation des mouvements calciques
IPDE : Lévosimendan	+ voie du collagène, ± perturbation des mouvements calciques
Inhibiteurs Protéasome : Bortézomib	+ voie de l'épinéphrine
IFN α humain recombinant : IFN- α -2b	+voies du collagène, de l'épinéphrine, de la thrombine et du TXA2
Mucolytique : NAC	+ voie du NO
Nitrofuranes : Nitrofurantoïne	+ voie du collagène

Prostaglandines : Misoprostol Autres : Allium sativum/ursinum Alcool Arbutus Unedo Cacao Cistus ladaniferus Cocaine Equisetum arvense Glucosamine Petroselinum crispum Policosanol Urtica dioica Vitamine E	+voies du du collagène, de l'épinéphrine et de la ristocétine polyphénols, + voie de la thrombine polyphénols, +voie de l'épinéphrine polyphénols, + voie de la thrombine polyphénols, +voie de la thrombine polyphénols, +voie de la thrombine polyphénols, +voie de la thrombine ± voie du NO
2. Récepteurs TP α et formation TXA2 (voie du TXA2)	
Anesthésiques : Lidocaine Propofol Sévoflurane Antagoniste des morphiniques Anticholinestérasiques : Pyridostigmine Antiépileptiques : Lévétiracétam Antileucotriènes : Montélukast Antipaludéens : Chloroquine ARA II : Irbesartan Losartan Valsartan BB : Carvédilol Propranolol Inhibiteurs protéase ITK : Dasatinib Imatinib IFN α humain recombinant : IFN- α -2b	+ Voie de l'ADP Inhibition activité COX, + voies de l'ADP et de l'épinéphrine ±changement conformationnel de la membrane plaquettaire + voies de l'ADP, du collagène et de la ristocétine Action activation de la phospholipase A2, + voie de la thrombine, ± perturbation des mouvements calciques + voies de la thrombine et du collagène, ± voie du NO + voies de l'ADP et du collagène, ± voie du NO + voies de l'ADP et du collagène, ± voie des récepteurs adrénergiques ± voie des récepteurs adrénergiques + voie de l'épinéphrine ± voie des kinases + voies du collagène, de l'ADP, de la thrombine et de l'épinéphrine

<p>Statines : Atorvastatine Rosuvastatine</p> <p>Autres : Camellia sinensis Peumus boldus Policosanol Zingiber officinalis</p>	<p>+ voie du collagène</p> <p>Inhibition formation TXA2 Inhibition COX-1</p>
<p>3. Récepteurs liés au collagène (GP VI et GP Ia/IIa)</p>	
<p>Anticholinestérasiques : Pyridostigmine</p> <p>Antiépileptiques : Valproate</p> <p>ARA II : Losartan Valsartan</p> <p>BB : Carvédilol Nébivolol</p> <p>Corticoïdes : Prednisolone</p> <p>Fluoroquinolones : Loméfloxacine</p> <p>Glycopeptides : Teicoplanine</p> <p>IEC : Captopril, Ramipril</p> <p>IPDE : Lévosimendan</p> <p>IFN α humain recombinant : IFN-α-2b</p> <p>Nitrofuranes : Nitrofurantoïne</p> <p>Prostaglandines : Misoprostol</p> <p>Statines : Atorvastatine</p> <p>Autres : Vin Policosanol</p>	<p>+ voies de l'ADP, du TXA2 et de la ristocétine</p> <p>+ voie de l'épinéphrine</p> <p>+ voies du TXA2 et de la thrombine ; \pmvoie du NO + voies de l'ADP et du TXA2, \pmvoie du NO</p> <p>+ voie de l'ADP et du TXA2, \pm voie des récepteurs adrénergiques + voie de l'ADP, \pmvoie du NO, \pm voie des récepteurs adrénergiques</p> <p>+ voie de l'ADP</p> <p>+ voie de l'ADP</p> <p>+ voies de l'ADP et de la ristocétine</p> <p>+ voie de l'ADP</p> <p>+ voie de l'ADP, \pmperturbation des mouvements calciques</p> <p>+ voies de l'ADP, de l'épinéphrine, de la thrombine et du TXA2</p> <p>+ voie de l'ADP</p> <p>+voies de l'ADP, de l'épinéphrine et de la ristocétine</p> <p>+ voie du TXA2</p> <p>Polyphénols</p>

4. Récepteurs PAR 1 et 4 (voie de la thrombine)	
<p>Antifongiques polyéniques : Amphotéricine B</p> <p>Antipaludéens : Cloroquine</p> <p>ARA II : Losartan</p> <p>IFN α humain recombinant : IFN-α-2b</p> <p>Autres : Arbutus unedo Cistus ladaniferus Equisetum arvense Petroselinum crispum Urtica dioïca</p>	<p>\pm perturbation des mouvements calciques, \pm action sur activation de la phospholipase A2</p> <p>+ voies du TXA2 et du collagène, \pm voie du NO</p> <p>+ voies de l'ADP, de l'épinéphrine, du collagène et du TXA2</p> <p>polyphénols, + voie de l'ADP polyphénols, + voie de l'ADP polyphénols, + voie de l'ADP polyphénols, + voie de l'ADP polyphénols, + voie de l'ADP</p>
5. Récepteurs adrénergiques (voie de l'épinéphrine)	
<p>Anesthésiques : Sévoflurane</p> <p>Antiépileptiques : Valproate</p> <p>BB : Carvédilol Néбиволol Propranolol</p> <p>Diurétique anse : Furosémide</p> <p>Diurétique thiazidique : Chlorthalidone Hydrochlorothiazide</p> <p>Inhibiteurs Protéasome : Bortézomib</p> <p>ITK : Dasatinib</p> <p>IFN α humain recombinant : IFN-α-2b</p> <p>Prostaglandines : Misoprostol</p> <p>Autres : Cacao</p>	<p>+ voies de l'ADP et du TXA2</p> <p>+ voie du collagène</p> <p>+ voies de l'ADP, du collagène et du TXA2 + voies de l'ADP et du collagène, \pm voie du NO + voie du TXA2</p> <p>+ voie de l'ADP</p> <p>\pm activité anhydrase carbonique plaquettaire + voie de l'ADP</p> <p>+ voie de l'ADP</p> <p>+ voie du TXA2 \pm voie des kinases</p> <p>+ voies de l'ADP, du collagène, de la thrombine et du TXA2</p> <p>+ voies de l'ADP, du collagène et de la ristocétine</p> <p>Polyphénols, + voie de l'ADP</p>

6. Perturbation des mouvements calciques	
Antiépileptiques : Topiramate	±modulation des canaux calciques de type L
Antipaludéens: Cloroquine	+ voie de la thrombine, ± action sur activation de la phospholipase A2
Antiprogestérone : Mifépristone	+voie de l'ADP
Inhibiteurs calciques : Amlodipine, Diltiazem, Isradipine, Verapamil	+ voie de l'ADP
IPDE: Levosimendan	+ voies de l'ADP et du collagène
7. Inhibition de la capture/recapture de la serotonine	
AD impraminiques : Clomipramine, Imipramine	
ISRS : Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline	
IRSN : Venlafaxine	
8. Fixation GPIIb/IIIa (ristocétine)	
Anticholinestérasiques : Pyridostigmine	+ voies de l'ADP, du TXA2 et du collagène
Glycopeptides : Teicoplanine Vancomycine	+ voies de l'ADP et du collagène
Prostaglandines : Misoprostol	+ voies de l'épinéphrine, du collagène et de l'ADP
9. Voie du NO et du GMPC	
ARA II : Losartan Valsartan	+ voies du TXA2, du collagène et de la thrombine +voies de l'ADP, du TXA2 et du collagène
BB : Nébivolol	+ voies de l'ADP et du collagène, ± voie des récepteurs adrénérgiques
Dérivés nitrés : Isorbide dinitrate Nitroprusside de sodium	+ voie de l'ADP
IPDE 5 : Sildenafil	

Mucolytique : NAC	+ voie de l'ADP
Autres : Fruits rouges Vitamine E	+ voie de l'ADP
10. Inhibiteur de la phosphodiesterase (↑AMPc)	
IPDE : Milrinone Pentoxifylline	
Autres : Café Huile d'olive	
11. Interférences avec les récepteurs membranaires	
Bêta-lactamines : Pénicilline G, Ticarcilline, Mezlocilline, Pipéracilline, Ampicilline, Oxacilline, Ceftriaxone...	
Fibrate : Fénofibrate	Récepteur PPAR α , \pm interaction avec PKC
12. Voie des kinases	
ITK : Dasatinib	+ voies du TXA2 et de l'épinéphrine
Fibrate: Fénofibrate	Interaction avec PKC, \pm récepteur PPAR α
13. Non identifiés	
Antihypertenseus centraux	
Immunosupresseurs	
Inhibiteurs du TNF-alpha	
Neuroleptiques	
Produits de contraste	
Résine chélatrice des acides biliaires : Cholestyramine	
Autres : Ginkgo biloba, Oméga-3, Panax ginseng, Salvia miltiorrhiza, Tomate, Vitamine C	

\pm : hypothèse des auteurs

Tableau VI: Médicaments sans action sur la plaquette

Médicaments ne provoquant pas de dysfonctionnements plaquettaires.	
ANESTHESIE-REANIMATION	
<u>ANESTHESIQUE</u>	
Isoflurane	(Hirakata H, 1996 ;1997)
INFECTIOLOGIE-PARASITOLOGIE	
<u>ANTIBIOTIQUES</u>	
<u>Fluoroquinolones</u>	
Ciprofloxacine Péfloxacine	(Ziemen M, 1988) (Cazzola M, 1998)
ANTICANCEREUX	
<u>INHIBITEUR DE LA TYROSINE KINASE</u>	
Nilotinib	(Quintas-Cardama A, 2009)

Conclusion

Les médicaments sont les plus souvent responsables des thrombopathies acquises. Si la part des AINS, des anti-agrégants plaquettaires, des inhibiteurs de la GPIIb/IIIa est importante, notre travail montre que celle des autres médicaments n'est pas négligeable.

D'après ce travail, les médicaments altérant la fonction plaquettaire sont assez nombreux et issus de diverses classes médicamenteuses. Mais si l'effet est scientifiquement prouvé, le mécanisme d'action reste quant à lui, dans la majorité des cas inconnus.

Ce travail ne se veut pas exhaustif pour diverses raisons. La iatrogénie est largement sous estimée par le faible taux de déclarations, et par l'absence d'incrimination des effets indésirables des médicaments. L'importance de celle-ci peut également varier en fonction du métabolisme propre à chaque patient.

D'où l'importance de la réalisation de tests explorant la fonction plaquettaire lors de la suspicion de troubles de l'hémostase primaire induits par des médicaments et du signalement de ces effets secondaires, afin d'élargir notre connaissance sur l'impact des médicaments sur la fonction plaquettaire. Ce qui permettra lors de l'exploration biologique d'un patient d'écarter rapidement les causes iatrogènes.

Bibliographie

Addonizio VP Jr, Fisher CA, Strauss JF III, Edmunds LH Jr. Inhibition of human platelet function by verapamil. *Thromb Res* 1982; 28: 545-556

Agnelli G, Longetti M, Guerciolini R, Menichetti F, Grasselli S, Boldrini F, Bucaneve G, Nenci GG. Effects of the new glycopeptide antibiotic teicoplanin on platelet function and blood coagulation. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1609-161

Akbiyik F, Ray DM, Gettings KF, Blumberg N, Francis CW, Phipps RP. Human bone marrow megakaryocytes and platelets express PPAR γ , and PPAR γ agonists blunt platelet release of CD40 ligand and thromboxanes. *Blood* 2004; 104: 1361-1368

Akimoto T, Kusumi I, Suzuki K, Masui T, Koyama T. Effects of valproate on serotonin-induced intracellular calcium mobilization in human platelets. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 17-22

Ali FY, Armstrong P, Dhanji AR, Tucker AT, Paul-Clark MJ, Mitchell JA, Warner TD. Antiplatelet Actions of Statins and Fibrates Are Mediated by PPARs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 706-711

Ali FY, Davidson SJ, Moraes LA, Traves SL, Paul-Clark M, Bishop-Bailey D, Warner TD, Mitchell JA. Role of nuclear receptor signaling in platelets: antithrombotic effects of PPAR β . *Faseb J* 2006; 20: 326-328

Alvarez JC, Gluck D, Arnulf I. Decreased platelet serotonin transporter sites and increased platelet inositol triphosphate levels in patients with unipolar depression: effect of clomipramine and fluoxetine. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 617-624

Aoki H, Mizobe T, Nozuchi S, Hiramatsu N. In vivo and in vitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation. *Anesthesiol* 1998; 88: 362-370

Arruzazabala ML, Molina V, Mas R, Fernández L, Carbajal D, Valdés S, Castaño G. Antiplatelet effects of policosanol (20 and 40mg/day) in healthy volunteers and dyslipidaemic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 891-897

Ataoglu A, Canan F. Mean platelet volume in patients with major depression: effect of escitalopram treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 368-371

Atar D, Malinin A, Takserman A, Pokov A, Van Zyl L, Tanguay JF. Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 172-177

Avcu F, Ural AU, Cetin T, Nevruz O. Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res* 2008; 121: 567-571

Axelsson S, Hagg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clinical Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 775-780

Balduini CL, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G. In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica* 1999; 84: 891-986

Banninka M, Kruitb W, Van Goola AR, Mulderc P, Sleijferb S, Eggermontd A, Stoterb G, Fekkes D. Platelet MAO activity during treatment with pegylated interferon-alfa in melanoma patients. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 109-114

Baum PD, Sullam PM, Stoddart CA, McCune JM. Abacavir increases platelet reactivity via competitive inhibition of soluble guanylyl cyclase. *AIDS* 2011; 25: 2243-2248

Bauriedel G, Skowasch D, Schneider M, Andrie R, Jabs A, Luderitz B. Antiplatelet effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors compared with aspirin and clopidogrel: a pilot study with whole-blood aggregometry. *Am Heart J* 2003; 145: 343-348

Basila D, Yuan CS. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. *Thrombosis Research* 2005; 117: 49-53

Beales ILP, Clemons M, Kong WM. Misoprostol-associated platelet aggregation dysfunction and increased gastrointestinal blood loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 91-92

Belluci S. Physiologie de l'hémostase primaire. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-019-A-05, 2002, 9p*

Berntsen RE, Simonsen T, Sager G, Olsen H. Therapeutic lidocaine concentrations have no effect on blood platelet function and plasma catecholamine levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 109-111

Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D, Iancu I, Weizman A, Rehavi M. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. *J Affective Disorders* 2012; 136: 99-103

Blann AD, Nadar S, Lip GYH. Pharmacological modulation of platelet functions in hypertension. *Hypertension* 2003; 42 : 1-7

Bouaouina M, Halbwegs-Mecarelli L. Activation des intégrines et adhérence des leucocytes et des plaquettes. *Hématol* 2006; 12: 21-33

Cazzola M, Santangelo G, Angrisani M, Vinciguerra A, Contaldi C, Rossi F. Evaluation of the effects of pefloxacin on platelet aggregation in vitro and ex vivo in patients suffering from chronic bronchitis. *J Chemoter* 1995; 7: 38-41

Celik T, Yuksel UC, Iyisooy A, Kursaklioglu H, Ozcan O, Kilic S, Ozmen N, Isik E. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol. *I J Cardiol* 2007; 116: 206-211

Chakroun T, Elalamy I. Agrégométrie. *Encycl Méd Chir (Editions Médicales Scientifiques, Paris, tous droits réservés), Biologie Médicale*, 90-60-0010, 2005, 5p

Chang YI, Lee JJ, Chen WF, Chou DS, Huang SY, Sheu JR. A novel role for tamoxifen in the inhibition of human platelets. *Transl Res* 2011; 157:81–91

Chronos NA, Goodall AH, Wilson DJ, Sigwart U, Buller NP. Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology. *Circulation* 1993; 88: 2035-2044

Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volume in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets* 2008; 19: 111-114

Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and thrombosis. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006

Dai H, Chen J, Tao Q, Zhu J, Zhang F, Zheng L, Qiu Y. Effects of diltiazem on platelet activation and cytosolic calcium during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Postgrad Med J* 2003; 79: 522-526

De Clerck F, Somers Y, Mannaert E, Greenspan A, Eerdeken M. In vitro effect of rispéridone and 9-hydroxy-rispéridone on human platelet function, plasma coagulation, and fibrinolysis. *Clinical therapeutics* 2004; 26: 161-1273

Dell Agli M, Maschi O, Galli GV, Fagnani R, Cero ED, Caruso D, Bosisio D. Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via cAMP-phosphodiesterase. *Br J Nutrition* 2008; 99: 945–951

Demirtunc R, Duman D, Basar M. Effects of doxazosin and amlodipine on mean platelet volume and serum serotonin level in patients with metabolic syndrome: a randomised, controlled study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 435-441

Dereska NH, McLemore EC, Tessier DJ, Bash DS, Brophy CM. Short-term, moderate dosage vitamin E supplementation may have no effect on platelet aggregation, coagulation profile, and bleeding time in healthy individuals. *J Surgical Research* 2006; 132: 121-129

De Roos B, Zhang X, Rodriguez Gutierrez G, Wood S, Rucklidge GJ, Reid MD, Duncan GJ, Cantlay LL, Duthie GG, O'Kennedy N. Anti-platelet effects of olive oil extract: in vivo functional and proteomic studies. *Eur J Nutr* 2011; 50: 553-562

Dogan IV, Ovali E, Eti Z, Yayci A, Gogus FY. The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999; 88: 432-436

Duchemin J, Lion F, Arnaud B, Nicot MC, Blouch MT, Abgrall JF. Acquired thrombopathia related to montélukast therapy. *Thromb haemost* 2004; 91: 1247-1248

Dunkley S, Gaudry L. Thalidomide causes platelet activation, which can be abrogated by aspirin. *J Thromb Haemost* 2007;5: 1323-1325

Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. EMC (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-021-A-10, 2006

Elalamy I. PFA-100™ (Dade Behring) : un analyseur global de la qualité fonctionnelle de l'hémostase primaire. *Rev Fr Laboratoires* 2007; 393:51-61

El-Sayed MS. Effects of alcohol ingestion post-exercice on platelet aggregation. *Thrombosis research* 2002; 105: 147-151

Erlund I, Koli R, Alfthan G, Marniemi J, Puukka P, Mustonen P, Mattila P, Jula A. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 323-331

Fagerstam P, Ostberg AK, Eriksson AC, Fransson SG, Whiss PA. Similar inhibition of platelet adhesion, P-selectin expression and plasma coagulation by ioversol, iodixanol and ioxaglate. *Br J Radiol* 2012; 83: 401-410

Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, Mazzeo F, Rossi S, Nobili B, Rossi F, Filippelli A. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovascular Pharmacol* 2001; 38: 922-929

Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, Serafini M, Luscher TF, Ruschitzka F, Noll G, Corti R. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation* 2007; 116: 2376-2382

Flock A, Zobel A, Bauriedel G, Tuleta I, Hammerstingl C, Hofels S, Schuhmacher A, Maier W, Nickenig G, Skowasch D. Antiplatelet effects of antidepressant treatment: a randomized comparison between escitalopram and nortriptyline. *Thrombosis research* 2010; 126: 83-87

Fourcade O, Simon MF, Litt L, Samii K, Chap H. Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. *Anesth Analg* 2004; 99: 393-398

Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF- α therapy. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1125-1129

Gebalska J, Wolk R, Ceremuznski L. Isosorbide dinitrate inhibits platelet adhesion and aggregation in nonthrombolized patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2000; 23: 837-841

Gibson KR, Winterburn TJ, Barrett F, Sharma S, MacRury SM, Megson IL. Therapeutic potential of N-acetylcysteine as an antiplatelet agent in patients with type-2 diabetes. *Cardiovascular Diabetol* 2011; 10: 1-8

Gleerup G, Petersen JR, Mehlsen J. Effect of spirapril and hydrochlorothiazide on platelet function and euglobulin clot lysis time in patients with mild hypertension. *Angiol* 1996; 47: 951-956

Gleerup G, Winther K. Decreased fibrinolytic activity and increased platelet function in hypertension: possible influence of calcium antagonism. *Am J Hypertens* 1991; 4: 168-171

Gomez-Gil E, Gasto C, Carretero M. Decrease of the platelet 5-HT_{2A} receptor function by long-term imipramine treatment in endogenous depression. *Human Psychopharmacol* 2004; 19: 251-258

Graff J, Klinkhardt U, Harder S, Wegert W, Lenz T, Scheuermann EH, Gossmann J. Immunosuppressive therapy regimen and platelet activation in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 411-418

Gu X, Herrera GA. Thrombotic microangiopathy in cocaine abuse-associated malignant hypertension. *Arch pathol Lab Med* 2007; 131: 1817-1820

Guillet B, Jego P, Gueret P. Les nouvelles méthodes diagnostiques en hémostase. *Spectre Biol* 2008; 167: 34-39

Grotemeyer KH. The platelet reactivity test – a useful ‘by-product’ of the blood sampling procedure? *Thromb Res Suppl* 1991; 61: 423-431

Gutman H, Schachter J, Stopel E, Gutman R, Lahav J. Impaired platelet aggregation in melanoma patients treated with Interferon- α -2b adjuvant therapy. *Cancer* 2002; 94: 780-785

Hacquard M, Richard S, Lacour JC, Lecompte T, Vespijnani H. Levetiracetam-induced platelet dysfunction. *Epilepsy Research* 2009; 86: 94-96

Halcox J, Nour K, Zalos G, Mincemoyer R, Waclawiw M, Rivera C, Willie G, Ellahham S, Quyyumi A. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am College Cardiol* 2002; 40: 1232-1240

Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clinical Neuroscience* 2007; 9: 47-59

Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, Machin S, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *BR J Haematol* 2011; 155:30-44

Heptinstall S, White A, Edwards N, Pascoe J, Sanderson HM, Fox SC, Henderson RA. Differential effects of three radiographic contrast media on platelet aggregation and degranulation: Implications for clinical practice? *Br J Haematol* 1998; 103: 1023-1030

Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Velasco M, Carvajal AR, Armas de Hernandez MJ, Guerrero-Pajuelo J, Pacheco B. Effects of amlodipine and enalapril on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 323-331

Hézar N, Simon G, Droullé A, Nguyen P. La cytométrie en flux dans un laboratoire d'hémostase. *Rev Fr Laboratoires* 2007; 393: 63-71

Hirakata H, Ushikubi F, Toda H, Nakamura K, Sai S, Urabe N, Hatano Y, Narumya S, Mori K. Sevoflurane inhibits human platelet aggregation and thromboxane A₂ formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity. *Anesthesiology* 1996; 85: 1447-1453

Hirakata H, Nakamura K, Sai S, Okuda H, Hatano Y, Urabe N, Mori K. Platelet aggregation is impaired during anaesthesia with sevoflurane but not with isoflurane. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1157-1161

Hirakata H, Nakamura K, Yokubol B, Toda H, Hatano Y, Urabe N, Mori K. Propofol has both enhancing and suppressing effects on human platelet aggregation in vitro. *Anesthesiol* 1999; 91: 1361-1369

Hiyasat B, Sabha D, Grotzinger K, Kempfert J, Rauwald JW, Mohr FW, Dhein S. Antiplatelet activity of *allium ursinum* and *allium sativum*. *Pharmacol* 2009; 83: 197-204

Horellou MH, Conard J, Samama M. Allongement du temps de saignement. *Encycl Méd Chir* (Editions Médicales Scientifiques, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-1170, 2001, 3p

- Huang GS, Li CY, Hsu PC, Tsai CS, Lin TC, Wong CS. Sevoflurane anesthesia attenuates adenosine diphosphate induced p-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation. *Anesth Analg* 2004; 99: 1121-1126
- Huang GS, Lin TC, Wang JY, Ku CH, Ho ST, Li CY. Lidocaine priming reduces ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte aggregation. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2009 ; 47 : 56-61
- Hugel B, Morel O, Freyssinet JM, Toti F. Microparticules procoagulantes en pathologie cardiovasculaire. *MT Cardio* 2006; 2: 78-87
- Jandrot-Perrus M, Gratacap MP, Lhermusier T, Sié P, Payrastre B. Nouvelles molécules ciblées et modulation des fonctions plaquettaires : anticipier, démontrer, gérer, utiliser. *Hematol* 2010; 16: 345-354
- Jandrot-Perrus M, Nurden P. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *Rev med interne* 2010; 31S: S319-S323
- Jobin F. L'hémostase. 3^{ème} éd. Paris : Maloine ; 1999
- Jobin F. Thrombose. Paris : Maloine ; 1995
- Jones CR, Pasanisi F, Elliott HL, Reid JL. Effects of verapamil and nisoldipine on human platelets: in vivo and in vitro studies. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 191-196
- Jung F, Spitzer SG, Pindur G. Effect of an ionic compared to a non-ionic x-ray contrast agent on platelets and coagulation during diagnostic cardiac catheterization. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 121-126
- Kalinowski L, Matys T, Chabielska E, Buczek W, Malinski T. Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension* 2002; 40: 521-527
- Kaptan K, Erinc K, Ifran A, Yildirim V, Uzun M, Beyan C, Isik E. Levosimendan has an inhibitory effect on platelet function. *Am J Hematol* 2008; 83: 46-49
- Klein BC, Bach D, Rehfeld I, Kirchhoff E, Hohlfeld T, Schror K, Scharf R, Grabensee B. Influence of mycophenolic acid and FK-506 on human platelet activation in vitro. *Kidney Blood Press Res* 2000; 23: 119-124
- Kikura M, Kazama T, Ikeda T, Sato S. Disaggregatory effects of prostaglandin E1, amrinone and milrinone on platelet aggregation in human whole blood. *Platelets* 2000; 11: 446-458

- Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ, Chronos NA, Patel D, Fox K, Goodall AH. Different effects of calcium antagonists, nitrates and β -blockers on platelet function. *Circulation* 1997; 95: 125-132
- Kort JJ, Aslanyan S, Scherer J, Sabo JP, Kohlbrenner V, Robinson P. Effects of tipranavir, darunavir, and ritonavir on platelet function, coagulation, and fibrinolysis in healthy volunteers. *Current HIV Research* 2011; 9: 237-246
- Kribben A, Fritschka E, Sibold E, Fassbender M, Rothschild M, Distler A, Philipp T. Different effects of furosemide on alpha-adrenoceptors and on platelet aggregation in man. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 624-627
- Kumar S. Valproate-induced bleeding: report of two cases and review of the literature. *Indian Pediatrics* 2005; 42: 833-844
- Latger-Cannard V, Sommelet D, Guerci B, Tréchet P, Lecompte T. Platelet gigantism associated with cholestyramine therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2619-2620
- Latger-Cannard V, Hoarau M, Salignac S, Baumgart D, Nurden P, Lecompte T. Mean platelet volume: comparison of three analysers towards standardization of platelet morphological phenotype. *Int J Lab Hematol* 2012; 34: 300-10
- Lecomte MC, Boivin P. Filterability and pharmacology. Effects of methylxanthine derivatives on red cell phosphorylation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1981; 156: 291-295
- Leong CF, Aini-Ardena AM, Cheong SK, Norris N. Effect of pyridostigmine on human platelet aggregation. *Malays J Pathol* 2009; 31: 45-52
- Lev EI, Arikan ME, Vaduganathan M, Alviar CL, Tellez A, Mathuria N, Builes A, Granada JF, Conde ID, Kleiman NS. Effect of caffeine on platelet inhibition by clopidogrel in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2007; 154: 694.e1-694.e7
- Levy PJ, Yunis C, Owen J, Brosnihan B, Smith R, Ferrario CM. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1188-1192
- Li P, Fukuhara M, Diz DI, Ferrario CM, Brosnihan B. Novel angiotensin II AT1 receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A2-induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation. *J Pharmacol Experimental Therapeutics* 2000; 292: 238-246
- Liverani E, Banerjee, Roberts W, Naseem KM, Perretti M. Prednisolone exerts exquisite inhibitory properties on platelet functions. *Biochemical Pharmacol* 2012; 83: 1364-1373

Lo B, Honemann CW, Kohrs R, Hollmann MW, Polanowska-Grabowska RK, Gear AR, Durieux ME. Local anesthetic actions on thromboxane-induced platelet aggregation. *Anesth Analg* 2001; 93: 1240-1245

Losasso C, Ioffreda A, Angrisani M, Contaldi C, Cazzola M, Rossi F. Effects of lomefloxacin and sparfloxacin on human platelet aggregation. *J Chemoter* 1995; 7: 420-423

Malysko J, Malysko JS, Takada A, Mysliwiec M. Effects of immunosuppressive drugs on platelet aggregation in vitro. *Ann Transplant* 2002; 7: 55-68

Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS, May RS, Tolbert LC. Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1006-1008

McGlasson DL, Fritsma GA. Suppression of platelet aggregation cause by glucosamine supplement. 22nd congress of the international society on thrombosis and haemostasis: 351 abstr. PP-MO-102, 11 Jul 2009. Available from: URL: <http://www.isth2009.com-USA>

Meijer WEE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RMC, Leufkens HGM, Egberts ACG. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2367-2370

Mekhfi H, El Haouari M, Legssyer A, Bnouham M, Aziz M, Atmani F, Remmal A, Ziyat A. Platelet anti-aggregant property of some Moroccan medicinal plants. *J Ethnopharmacology* 2004; 94: 317-322

Minamitani C, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Hanai y, Otuka T, Kosawa O, Tokuda H. Raloxifene-induced acceleration of platelet aggregation. *Internal Med* 2008; 47: 1523-1528

Mohammad SF, Mason RG. Inhibition of human platelet-collagen adhesion reaction by amitriptyline and imipramine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974; 145: 1106-1113

Mukamal KJ, Massaro JM, Ault KA, Mittleman MA, Sutherland PA, Lipinska I, Levy D, D'agostino RB, Tofler GH. Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men: the Framingham offspring study. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1906-1912

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245

Natella F, Nardini M, Belelli F, Pignatelli P, Di Santo S, Ghiselli A, Violi F, Scaccini C. Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. *Br J Nutrition* 2008; 100: 1276-1282

Niemi TT, Munsterhjelm E, Poyhia R, Hynninen MS, Salmenpera MT. The effect of N-acetylcysteine on blood coagulation and platelet function in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2006; 17: 29-34

Nosal R, Jancinova V, Danihelova E. Chloroquine: a multipotent inhibitor of human platelets in vitro. *Thrombosis Research* 2000; 98: 411-421

Nozuchi S, Mizobe T, Aoki H, Hiramatsu N, Kageyama K, Amaya F, Uemura K, Fujimiya T. Sevoflurane does not inhibit human platelet aggregation induced by thrombin. *Anesthesiology* 2000; 92: 164-170

Nunez A, Gomez J, Zalba LR, Monton M, Jimenez A, Velasco S, Lopez-Blaya A, Uriarte AC, Casado S, Lopez-Farre A. Losartan inhibits in vitro platelet activation: comparison with candesartan and valsartan. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2000; 1: 175-179

Kennedy N, Crosbie L, Van Lieshou M, Broom JI, Webb DJ, Duttaroy AK. Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function in vitro and ex vivo: a time-course cannulation study in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 570-579

Osamah H, Mira R, Sorina S, Shlomo K, Michael A. Reduced platelet aggregation after fluvastatine therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 77-84

Ostrowska JD, Wojtukiewicz MZ, Chabielska E, Buczko W, Ostrowska H. Proteasome inhibitor prevents experimental arterial thrombosis in renovascular hypertensive rats. *Thromb Haemost* 2004; 92: 171-177

Page II RL, Bainbridge JL. Intractable epistaxis associated with topiramate administration. *Am J Ther* 2006; 40: 1462-1465

Pasquet JM. Signalisation intracellulaire : la plaquette sanguine, un modèle d'étude [consulté le 20/02/2012]. Disponible à partir de : URL :<http://www.ufrsdv.u-bordeaux2.fr/siteIML/Maste2biosante/Master2biosantecours/supports_cours/Cours_20plaquette_20BCPP_20_2008_20PASQUET.pdf>.

Pastakia KB, Brownson NE, Terle DA, Poindexter BJ. Amphotericin B induced abnormalities in human platelets. *J Clin Pathol* 1996; 49: 301-307

Patel SB, Gojo I, Tidwell ML, Sausville EA, Baer MR. Subdural hematomas in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving imatinib mesylate in conjunction with systemic and intrathecal chemotherapy. *Leukemia Lymphoma* 2011; 52: 1211-1214

- Pattison A, Astley N, Eason CT, Bonner FW. A comparison of the effects of three positive inotropic agents (amrinone, milrinone and medorinone) on platelet aggregation in human whole blood. *Thromb Res* 1990; 57: 909-918
- Pechan J, Okrucka A. Diltiazem inhibits the spontaneous platelet aggregation in essential hypertension. *Cardiology* 1991; 79: 116–119
- Perusquia M, Espinoza J, Pena A. Mifepristone (RU 486) induces vasodilation and inhibits platelet aggregation: nongenomic and genomic action to cause hemorrhage. *Contraception* 2011; 84: 169-177
- Petrikova M, Jancinova V, Nosal R, Majekova M, Fabryova V. Carvedilol-a beta-blocker with considerable antiaggregatory effect on human blood platelets. *Bratisl Lek Listy*. 2005; 106: 20-25
- Pignatelli P, Lenti L, Pulcinelli FM, Catasca R, Saccani G, Germano G, Marcoccia A, Silvestri MA, Ghiselli A, Violi F. Red and white wine differently affect collagen-induced platelet aggregation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 356-358
- Pignatelli P, Sanguigni V, Paola SG, Lo Cocco E, Lenti L, Violi F. Vitamin c inhibits expression of CD40 ligand. *Free Radical Biol Med* 2005; 38: 1662-1666
- Pilmore HL, Walker RJ. Prolonged bleeding time during ciprofloxacin therapy. *J Clinical Pharmacy Therapeutics* 1995; 20: 45-46
- Pinthong D, Songsermsakul P, Rattanachamnong P, Kendall DA. The effects of imidazoline agents on the aggregation of human platelets. *J Pharmacy Pharmacol* 2004; 56: 213-220
- Plaschke K, Rosenhagen C, Wagner S, Hofer S, Kopitz J. The inhibitory in-vitro effect of high dose levosimendan on platelet function may be mediated through its action as a phosphodiesterase inhibitor. *Coron Artery Dis* 2012; 223: 215-220
- Puccettia L, Santilli F, Pasquia AL, Lattanziob S, Liani R, Cianic F, Ferranteb E, Ciabatonib G, Scarpinia F, Ghezzi A, Auteria A, Davib G. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on thromboxane-dependent platelet activation and oxidative stress in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2011; 214: 122-128
- Punda A, Poliaë S, Rumboldt Z, Bagatin J, Markoviaë V, Lukin A. Effects of atenolol and propranolol on platelet aggregation in moderate essential hypertension: randomized crossover trial. *Croat Med J* 2005; 46: 219-224

- Quintas-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor–induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 261-263
- Rein D, Paglieroni TG, Wun T, Pearson DA, Schmitz HH, Gosselin R, Keen CL. Coca inhibits platelet activation and function. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:30-35
- Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *Encycl Méd Chir (Editions Médicales Scientifiques, Paris, tous droits réservés), Dentisterie, 2004, 1, 10p*
- Rossi EC, Levin W, Louis G. Inhibition of primary ADP-induced platelet aggregation in normal subjects after administration of nitrofurantoin. *J Clinical Investigation* 1973; 52: 2457-2467
- Rossi F, Santangelo G, Loffreda A, Angrisani M, Matera C, Cazzola M. Effects of ticlopidin on human platelet aggregation in vitro and ex vivo. *J Chemother* 1992; 4:159-162
- Sahin G, Akay OM, Bal C, Yalcin AU, Gulbas Z. The effect of calcineurine inhibitors on endothelial and platelet function in renal transplant patients. *Clinical Nephrol* 2011; 76: 218-225
- Sarma A, Horne III MK. Venlafaxine-induced ecchymoses and impaired platelet aggregation. *Eur J Haematol* 2006; 77; 533-537
- Schedel A, Thornton S, Kluter H, Bugert P. The effect of psychoactive drugs on in vitro platelet function. *Transfus Med Hemother* 2010; 37: 293-298
- Schwencke C, Schmeisser A, Weinbrenner C, Braun-Dullaeus RC, Marquetant R, Strasser RH. Transregulation of the α_2 -adrenergic signal transduction pathway by chronic β -blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45: 253-259
- Sebahoun. *Hématologie clinique et biologique*. 2^{ème} éd. Rueil-Malmaison Cedex : Arnette Groupe Liaisons SA ; 2005
- Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res* 2001; 43: 453-462
- Serebruany VL, Pokov AN, Malinin AI, O'Connor C, Bhatt DL, Tanguay JF, Sane D, Hennekens CH. Valsartan inhibits platelet activity at different doses in mild to moderate hypertensives: Valsartan inhibits platelets (VIP) trial. *Am Heart J* 2006; 151: 92-99
- Sheu JR, Lee YM, Lee LW, Luk HN, Yen MH. Inhibitory mechanisms of naloxone on human platelets. *Clinical Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 585-591

Siess W, Lorenz R, Roth P, Weber PC. Effects of propranolol in vitro and in vivo on platelet function and thromboxane formation in normal volunteers. *Agents and Actions* 1983; 13: 28-34

Skowasch D, Viktor A, Schneider-Schmitt M, Luderitz B, Nickenig G, Bauriedel G. Differential antiplatelet effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 212-216

Smith A, McPherson J, Taylor M, Mason A, Carney S, Gilles A. Pro-haemorrhagic effects of calcium antagonists: a comparison of isradipine and atenolol on ex-vivo platelet function in hypertensive patients. *J Hum Hyperten.* 1997; 11: 783-788

Szapary L, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Kesmarky G, Habon T, Szots M, Koltai K, Juricskay I, Czopf J, Toth K. Short term effect of low-dose atorvastatin on haemorrhological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs* 2004; 18: 165-172

Tham CJ, Trew M, Brager N. Abnormal clotting and production of factor VIII inhibitor in a patient treated with venlafaxine. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 923-924

Tharmapathy P, Selheim F, Odegaard K, Lund A, Holmsen H. Venlafaxine treatment stimulates blood platelet activity. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 589-590

Tinhg HJ, Khasawneh FT. Glybenclamide: An antidiabetic with in vivo antithrombotic activity. *Eur J Pharmacol* 2010; 649: 249–254

Topf HG, Rauh M, Rascher W, Dotsch J, Klinge JM. Endothelial cells influence the sodium nitroprusside mediated inhibition of platelet aggregation by an as yet unknown pathway. *Thrombosis J* 2012, 10:6 doi:10.1186/1477-9560-10-6

Trzeciak MC, Bordet JC. Exploration de l'hémostase primaire, *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-019-A-10,2002, 5p*

Tseng YL, Chiang ML, Huang TF, Su KP, Lane HY, Lai YC. A selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, inhibits collagen-induced platelet aggregation and activation. *Thrombosis Research* 2010; 126: 517-523

Turkan H, Suer AH, Beyan C, Yalcin A. Propofol does not affect platelet aggregation. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 408-409

Ueno M, Ferreiro JL, Tomasello SD, Tello-Montoliu A, Capodanno D, Seecheran N, Kodali M, Dharmashankar K, Desai B, Charlton RK, Bass TA, Angiolillo DJ. Impact of pentoxifylline on

platelet function profiles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Am Coll Cardiol Interventions* 2011; 4: 905-912

Umar A, Depont F, Jacquet A, Lignot S, Segur MC, Boisseau M, Begaud B, Moore N. Effects of Armagnac or vodka on platelet aggregation in healthy volunteers: a randomized controlled clinical trial. *Thrombosis research* 2005; 115: 31-37

Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes V, Buller HR, Dekkers OM, Brandjes D. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thrombosis Haemostasis* 2010; 8: 2483-2493

Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, Papadimitriou L. Propofol: A review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol* 2009; 605: 1-8

Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments*. 30e éd. Paris: Maloine; 2011

Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donne M, Hentschel B. Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study. *J clinical Psychopharmacol* 2003; 23: 479-483

Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R. Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology* 2007; 12: 235-239

Wesley MC, McGowan FX, Castro RA, Dissanayake S, Zurakowski D, DiNardo JA. The effect of milrinone on platelet activation as determined by TEG® platelet mapping™. *Anesth Anag* 2009; 108: 1425-1429

Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes Angiogenesis. *Hypertension* 2010; 56: 463-470

Yang X, Disa J, Rao AK. Effect of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) on human platelets. *Thromb Res* 1990; 59: 809-18

Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010; 21: 122-125

Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets* 2010; 21: 126-131

Yokubol B, Hirakata H, Nakamura K, Sai S, Okuda H, Hatano Y, Urabe N, Mori K. Anesthesia with sevoflurane, but not isoflurane, prolongs bleeding time in humans. *J Anesth* 1999; 13: 193-196

Zandecki M, Binet C, Société française d'hématologie. Hématologie. Abrégés. Issy-les-Moulineaux cedex : Elsevier Masson SAS ; 2011

Zangari M, Guerrero J, Cavallo F, Prasad HK, Esseltine D, Fink L. Hemostatic effects of bortezomib treatment in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93: 953-954

Ziemen M, Shah PM, Breddin K. Haemostasis during treatment with ciprofloxacin. *Infection* 1988; 16 Suppl 1:65-68

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 mars 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Jérôme VAZART

Sujet : Thrombopathies iatrogènes

Jury :

Président : Mme. Béatrice FAIVRE, Professeur, Hématologie-
Biologie cellulaire, Faculté de Pharmacie, UL,
Nancy.

Directeurs: Mme. Véronique LATGER-CANNARD, Praticien
Hospitalier, Service d'Hématologie Biologique,
CHU Nancy.

Mme. Béatrice Faivre.

Juges : Mme. Marie TOUSSAINT-HACQUARD, Praticien
attaché, Service d'Hématologie Biologique, CHU
Nancy.

M. Philippe TRECHOT, Praticien Hospitalier,
Pharmacologie Clinique et Toxicologie, Centre
Régional de Pharmacovigilance, CHU Nancy.

Vu,

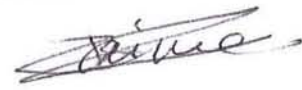
Nancy, le 21 janvier 2013

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

B. FAIVRE





Vu et approuvé,

Nancy, le 07 février 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 15.02.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6070

N° d'identification:

TITRE

Thrombopathies iatrogènes

Thèse soutenue le

Par Jérôme VAZART

RESUME :

Les anomalies fonctionnelles plaquettares ou thrombopathies sont des causes importantes de syndromes hémorragiques. Parmi celles-ci, les thrombopathies acquises médicamenteuses semblent être assez fréquentes.

Ce travail ne reprend pas les mécanismes d'action et les conséquences cliniques des anti-agrégants plaquettares connus mais aborde les autres classes médicamenteuses dont les effets sur la fonction plaquettaire ont été décrits dans la littérature.

La première partie rappelle les principaux éléments relatifs à l'hémostase primaire et plus particulièrement la structure plaquettaire et les étapes de la réponse plaquettaire. Elle détaille également les principales méthodes permettant l'exploration biologique en abordant les tests globaux de l'hémostase primaire et les tests explorant la fonction plaquettaire.

La deuxième partie aborde les principales publications relatives aux thrombopathies acquises médicamenteuses. Les publications de cas rapportés et d'études cliniques ont été privilégiées aux études expérimentales. Les médicaments incriminés sont regroupés en fonction de leur utilisation clinique et de leur classe. Leurs effets sur la fonction plaquettaire ont été au maximum détaillés en précisant le test les mettant en évidence, ainsi que le mécanisme d'action suspecté. Cette partie est synthétisée sous forme de tableaux.

Ce travail n'est pas exhaustif, par la méthode de recherche utilisée et le manque de données sur certains médicaments.

MOTS CLES : Thrombopathie acquise médicamenteuse ; Hémostase primaire ; Plaquettes ; Dysfonctionnements plaquettares.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Béatrice FAIVRE	Hématologie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
Dr Véronique LATGER-CANNARD	Service d'Hématologie Biologique	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle