Thrombopathies iatrogènes

Jérome Vazart

▶ **To cite this version:**

Jérome Vazart. Thrombopathies iatrogènes. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733814

HAL Id: hal-01733814
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733814

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 Jérome 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 :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	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 ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
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 APOTHICAIRES

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

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

Ð'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.

Ðe 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 moeurs 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,

Veuillez 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,

Veuillez 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,

Veuillez 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,

Veuillez 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 Moyeuvre Grande (57),

Pour leur accueil, leur sympathie et la transmission de leur savoir,

Travaillez 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 Phosphodiestérase 3 65
III.3.9.1 Milrinone 65
III.3.10. Inhibiteur de la Phosphodiestérase 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 Loméfloxacine 70
III.7.1.2.3 Péfloxacine 70
III.7.1.3 Glycopeptides 70
III.7.1.3.1 Ristocétine 70
III.7.1.3.2 Téicoplanine 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 phosphodiestérase 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. Allium sativum/ursinum 84
III.15.2. Alcool 85
III.15.3. Arbutus unedo 85
III.15.4. Cacao et chocolat 86
III.15.5. Café 86
III.15.6. Camellia Sinensis 86
III.15.7. Cistus ladaniferus 87
III.15.8. Cocaïne 87
III.15.9. Equisetum arvense 87
III.15.10. Fruits rouges 87
III.15.11. Ginkgo biloba 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. Panax ginseng 88
III.15.16. Peumus boldus 89
III.15.17. Petroselinum crispum 89
III.15.18. Le policosanol 89
III.15.19. Salvia miltiorrhiza 89
III.15.20. Tomate 89
III.15.21. Urtica dioïca 90
III.15.22. Vitamines 90
III.15.22.1 Vitamine E 90
III.15.22.2 Vitamine C 90
III.15.23. Zingiber officinalis 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 plaquettaires 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/ FcRγ 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 (1µg/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 phophodiestérase
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	chaine 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 contaste
PFA	platelet function analyzer
PG	prostaglandine
PGHS	prostaglandine H synthétase
PI-3 kinase	phosphatidyl inositol-3 kinase
PKC	protéine kinase C

Pl	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 entrainant 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).

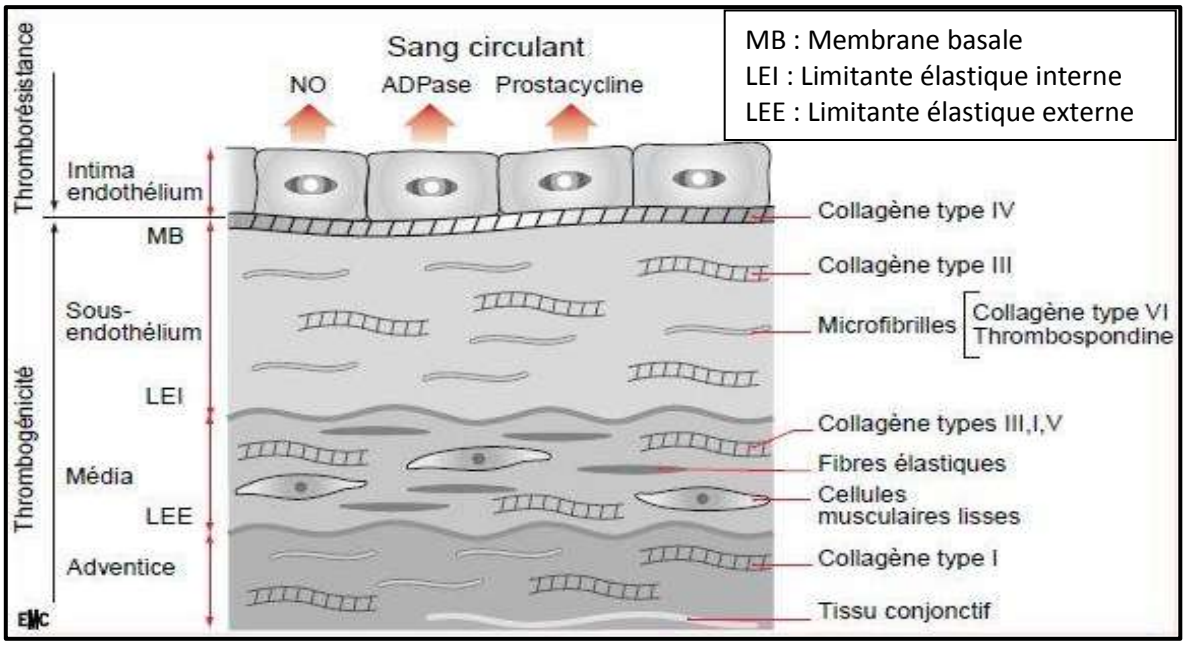


Figure 1: Structure de la paroi d'un vaisseau

(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 thrombosistant. 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 entrainer 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.

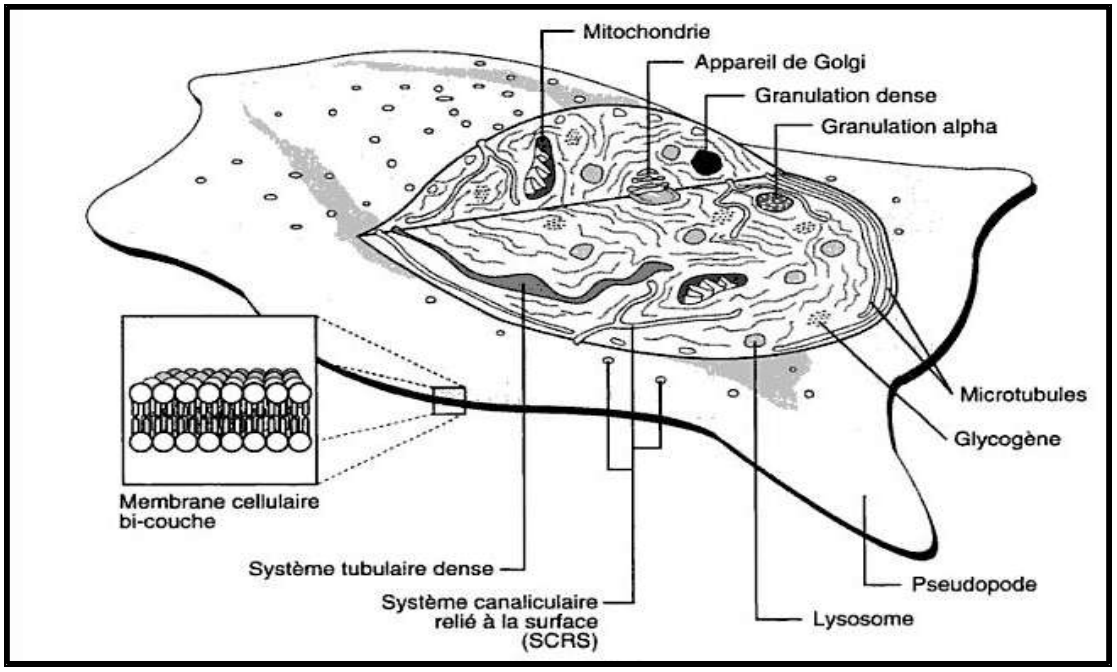


Figure 2: Les différentes structures de la plaquette

(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 undirectionnel 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 (α2β1) (VLA-2)**	**Collagènes types I et III**
	GP Ic-IIa (α5β1) (VLA-5)	Fibronectine
	GP Ic'-IIa (α6β1) (VLA-6)	Laminine
Intégrines de type β3	**GP IIb-IIIa (αIIbβ3)**	**Fibrinogène, fibronectine, vitronectine et VWF**
Autres récepteurs	GP IV	Thrombospondine et collagène type V
Récepteurs contenant des domaines immunoglobulines	**GP VI/Fcγ (p62)**	**Collagènes types I et III**
	FcγRIIa	IgG
	PECAM (ITIM)	PECAM
	p65	Collagène type I
	TIIICBP (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

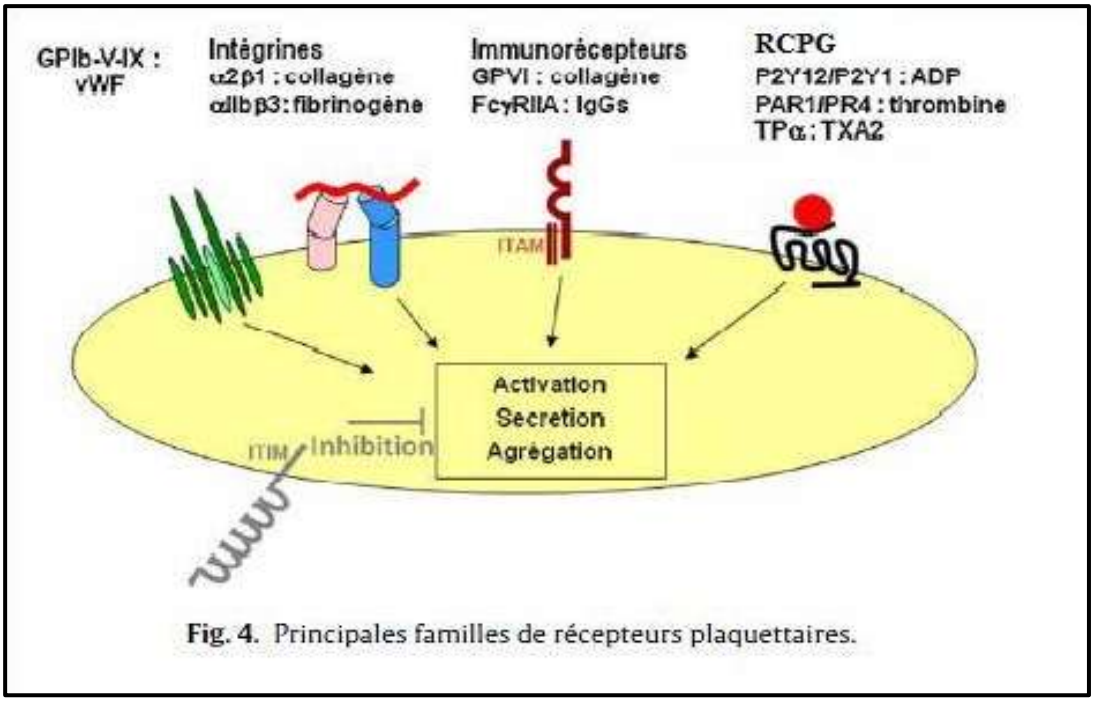


Fig. 4. Principales familles de récepteurs plaquettaires.

ITAM : immuno-tyrosine based acivation 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.

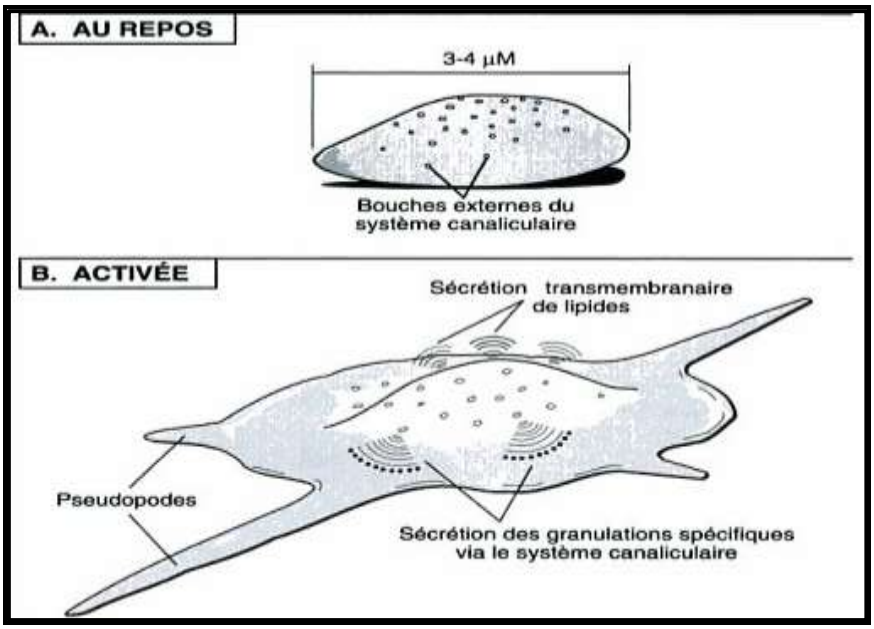


Figure 4: La plaquette au repos et après son changement de forme

(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 bétathromboglobuline, 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).

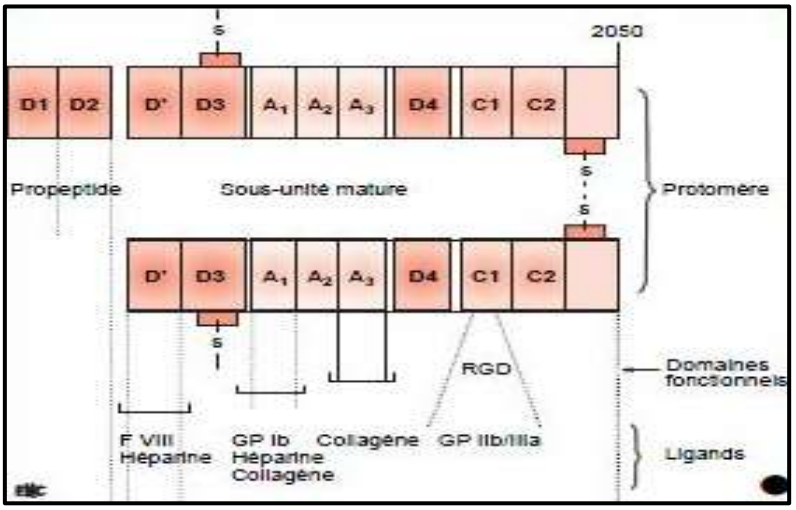


Figure 5: Sous unité du facteur von Willebrand

(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).

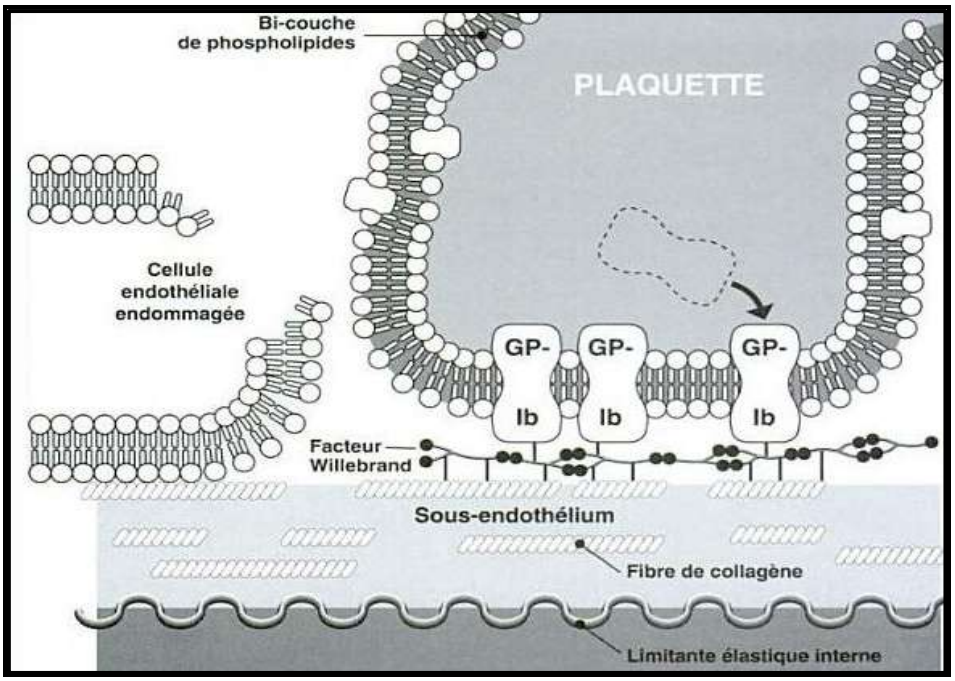


Figure 6: L'adhésion plaquettaire

(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).

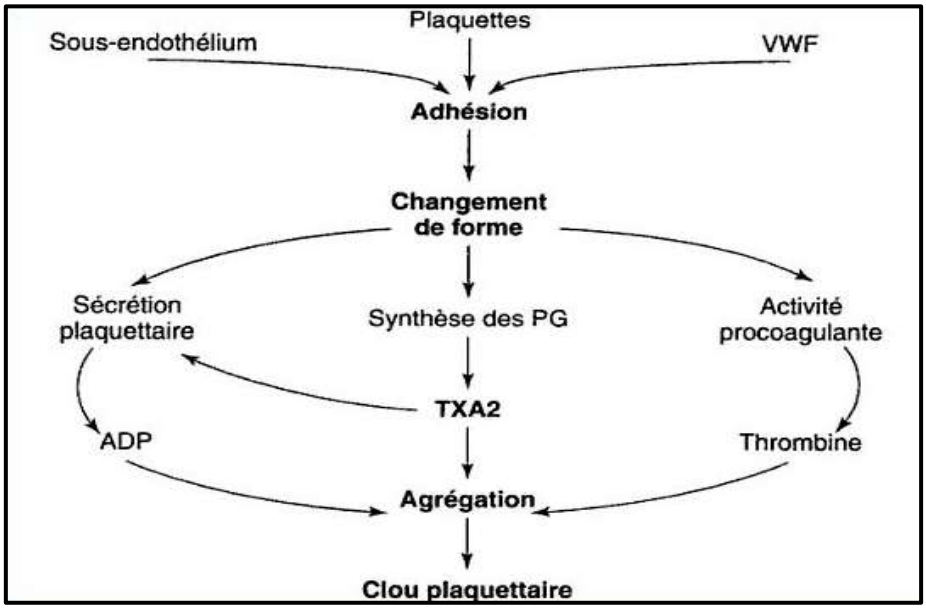


Figure 7: Etapes de la réponse plaquettaire

(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 accroitre cette vasoconstriction en secrétant 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.

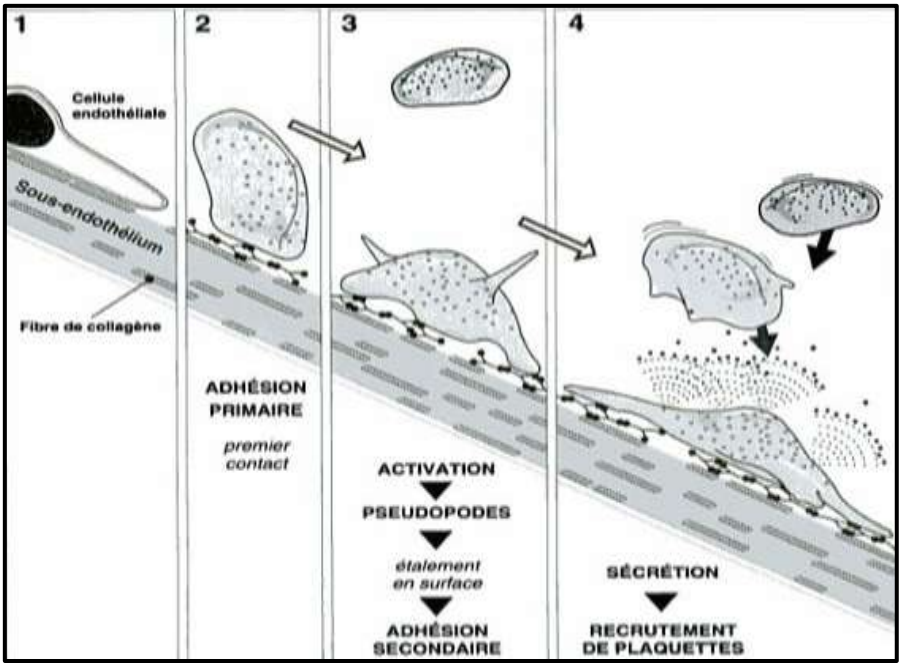


Figure 8: Etapes d'adhésion et début de l'activation plaquettaire

(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 GPIbα 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 α2bβ et α2β1 (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).

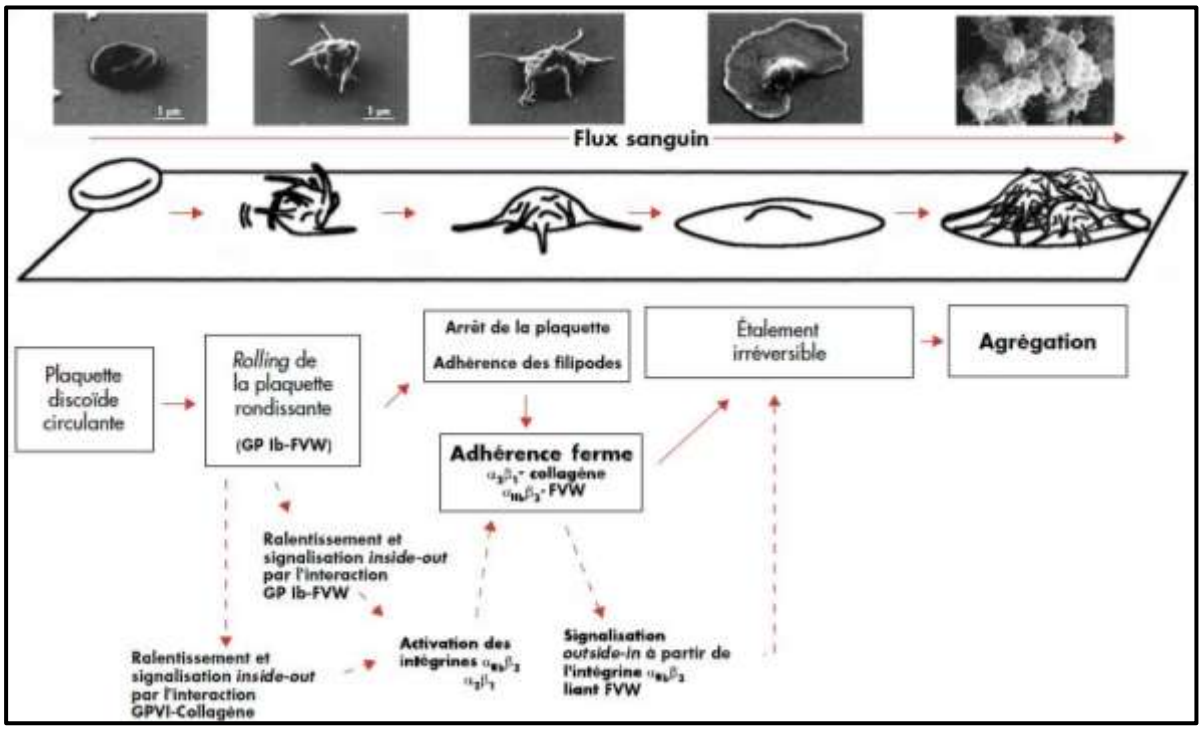


Figure 9: Les étapes de l'adhésion plaquettaire.

(Bouaouina M, 2006)

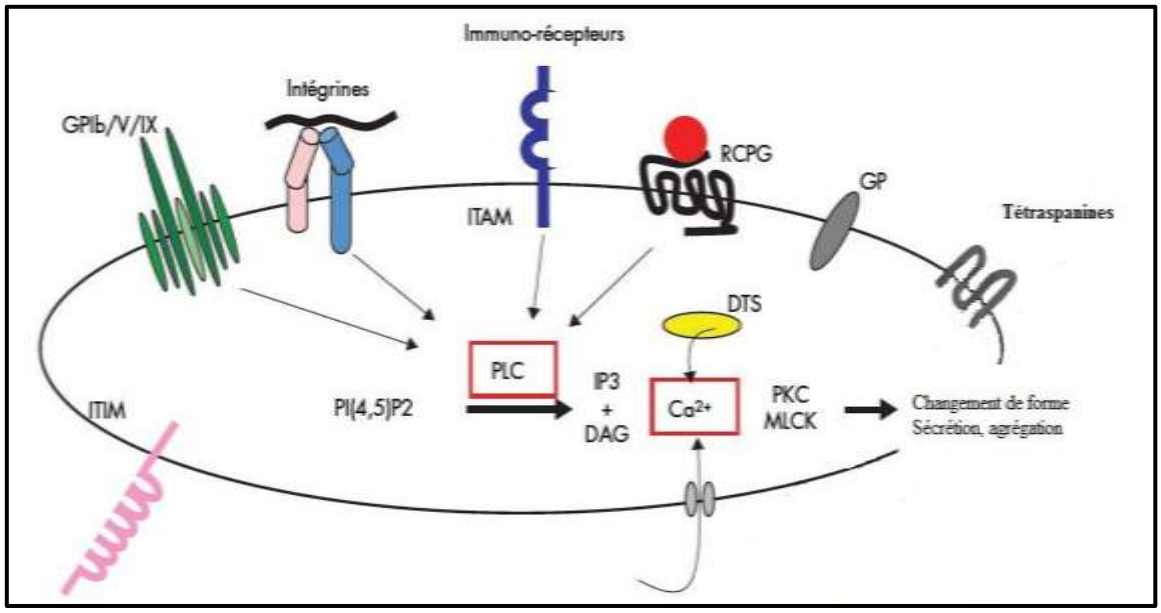
L'activation plaquettaire va provoquer un rapide changement de forme de la plaquette (figure 4), c'est-à-dire perte de la forme discoïde, et émission de pseudopodes. Ce changement va permettre de multiplier les liens entre le VWF, la plaquette, le collagène et les autres substances conjonctives de la 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 α2bβ3 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

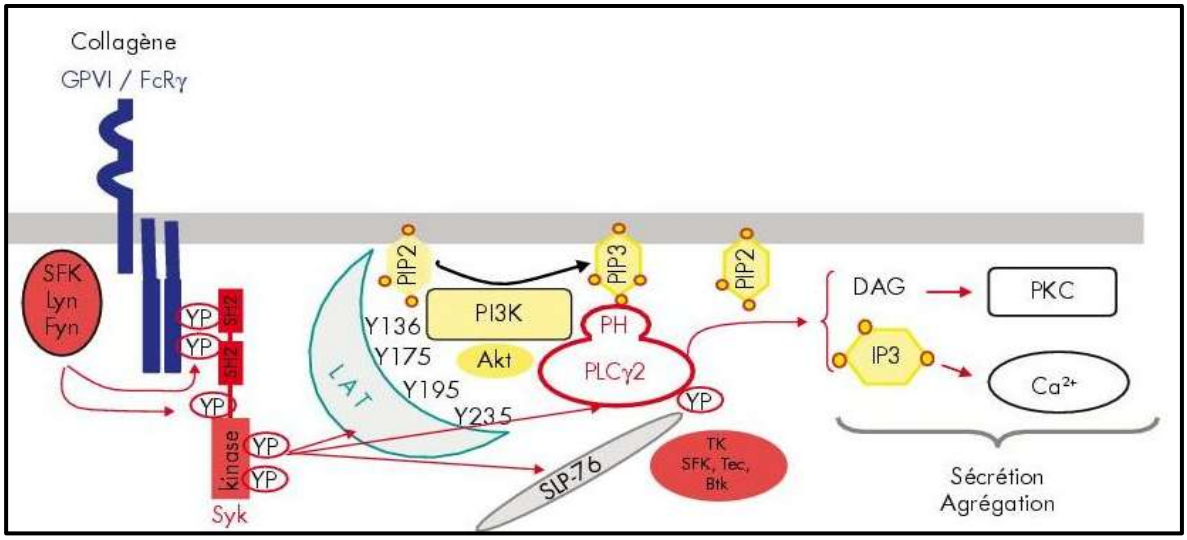
(Jandrot-Perrus M, 2010 b)

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 Cγ2 (PlCγ2) qui sera phosphorylée par Syk et par d'autres tyrosines kinases de la famille Src ou Tec. Cette phosphorylation ne suffit pas pour entrainer l'hydrolise du PI (4,5) P2 en seconds messagers : l'inositol triphosphate (IP3), et le diacylglycérol (DAG). La PlCγ2 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/ FcRγ

(Jandrot-Perrus M, 2010 b)

Le collagène a également un autre récepteur, faisant partie de la famille des intégrines : α2β1 avec une action majeure sur les voies suivantes : Src/ Syk/ PI 3-kinase/PlCγ2 (Jandrot-Perrus M, 2010 b)

L'IP3 va mobiliser le Ca^{2+} extracellulaire et le Ca^{2+} du système tubulaire dense (figure 12 : B) pour augmenter la concentration de Ca^{2+} intracytoplasmique. Cette mobilisation va activer la kinase (dépendante du complexe calcium/calmoduline) de la chaine légère de myosine (MLCK) et jouer un rôle dans le changement de forme des plaquettes, de centralisation et de sécrétion des granules.

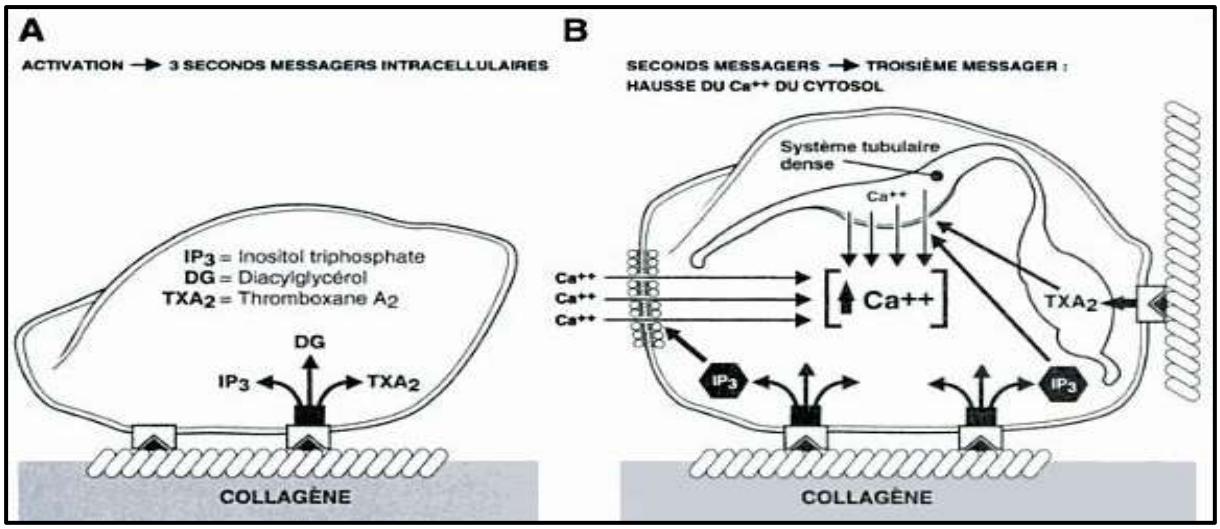


Figure 12: Biochimie de l'activation plaquettaire

(Jobin F, 1999)

Le changement de forme aura pour conséquence d'accroitre 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 Ca^{2+} va aussi entrainer l'activation de la p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), favorisant l'activation de la PlA2 et donc la synthèse des prostaglandines. L'augmentation du TXA2, troisième second messager, va mobiliser le Ca^{2+} vers le cytosol. Cela va renforcer l'activité de la PlA2 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).

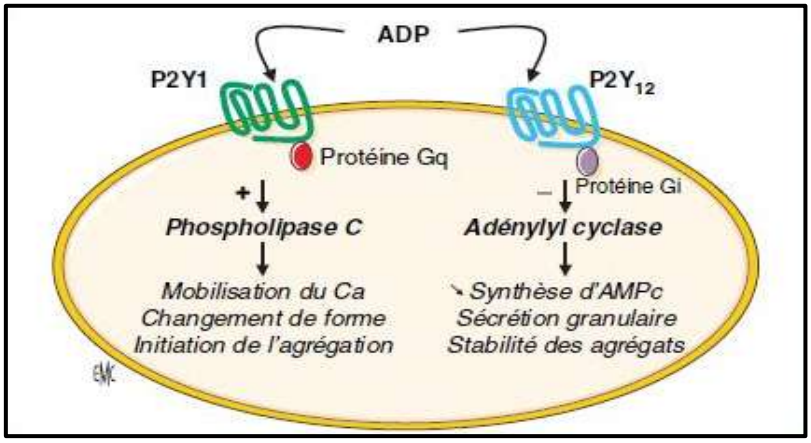


Figure 13: Les récepteurs de l'ADP

(Elalamy I, 2006)

La fixation de l'ADP à son récepteur P2Y1, couplé à la protéine G hétérotrimérique Gq, active la PlCβ, responsable de la formation d'IP3 et de DAG. Cela va entrainer l'activation de la PKC et la mobilisation du Ca^{2+} (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'adénylate 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 Cβ, 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 α2bβ3.

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 chaine β des intégrines. La liaison de ce domaine dissocie l'interaction inhibitrice entre la chaine α et la chaine 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.

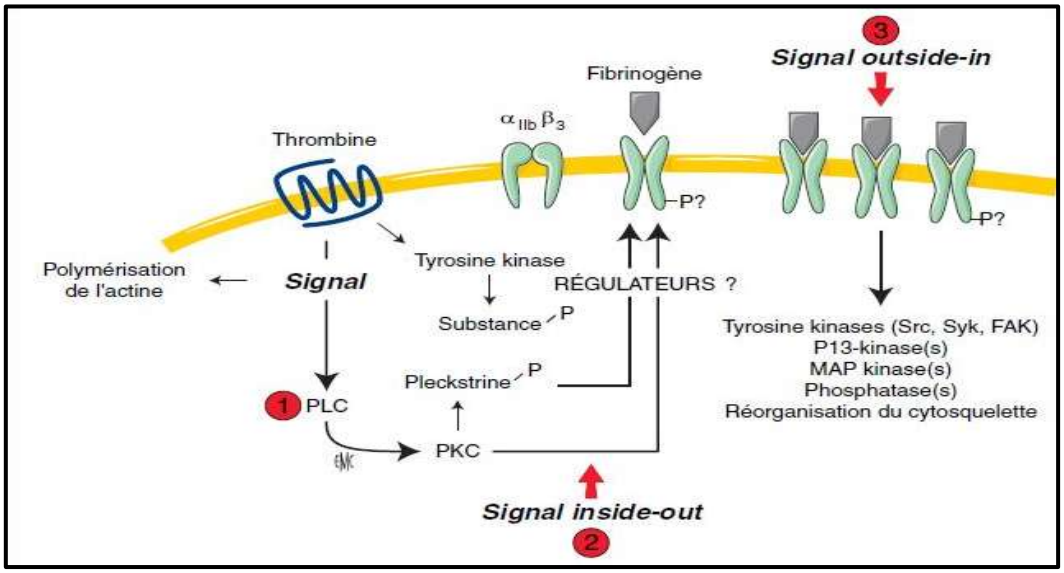


Figure 14: Deux grands modes de transduction du signal

(Elalamy I 2006)

II.2.3.2.2 Le signal outside-in

La liaison du ligand à l'intégrine (signal outside-in) entraine 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 apparait 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 diacylglycérollipase.

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

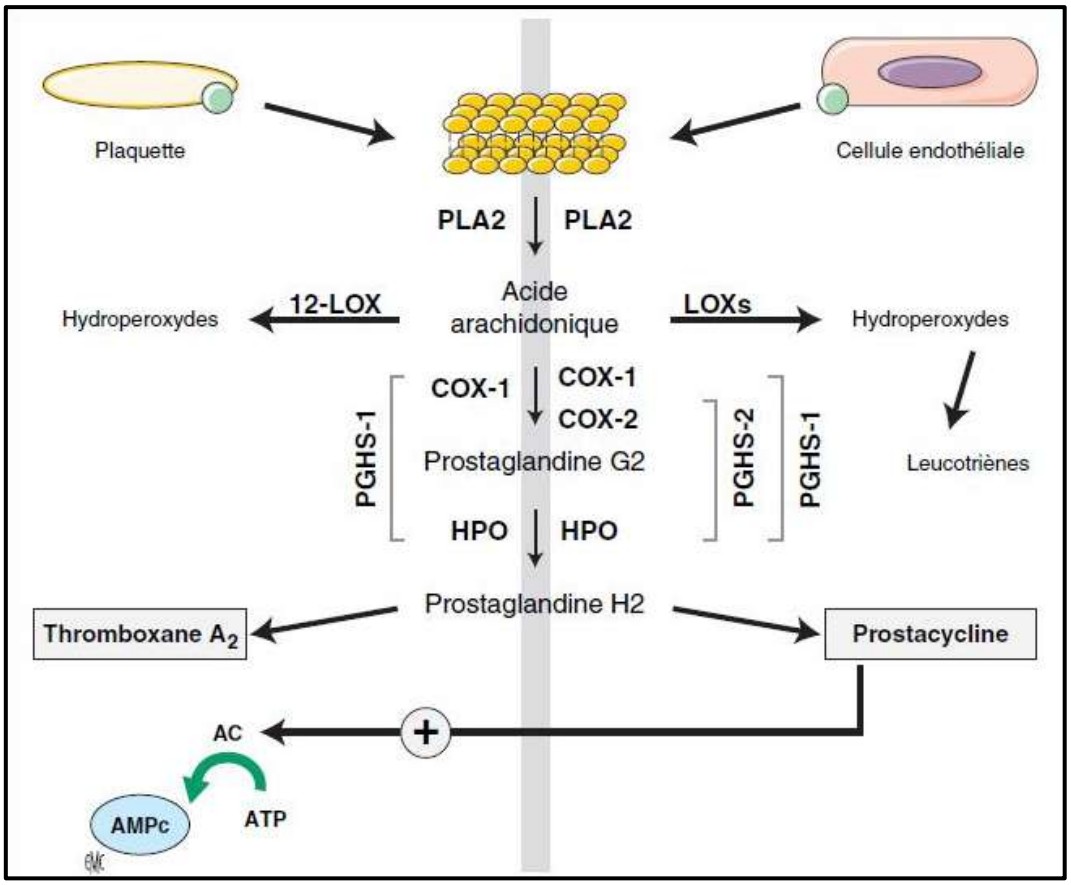


Figure 15: Synthèse des prostaglandines

(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 Ca^{2+} 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 TPα, couplé à Gq responsable de l'activation de la PlCβ, de PKC et de la mobilisation du Ca^{2+}. TPα est également couplé à G12/13 qui active la GTPase RhoA, responsable de l'activation de la kinase ROCK. TPα 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 entrainer 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 PlA2. 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 β3 du complexe par sa chaine α composée de séquence de type RGD. Il pourra également se fixer au domaine α2b grâce à une séquence d'acides aminés se trouvant sur sa chaine γ. D'autres protéines comme le VWF, la vitronectine, et la fibronectine, d'affinité moindre, peuvent se fixer au domaine β3. Ces deux dernières permettent une stabilisation rendant l'agrégation irréversible.

Pour la fixation du fibrinogène, il est nécessaire que les chaines 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 (sécrétée 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 fabriquant, 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 entrainant 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).

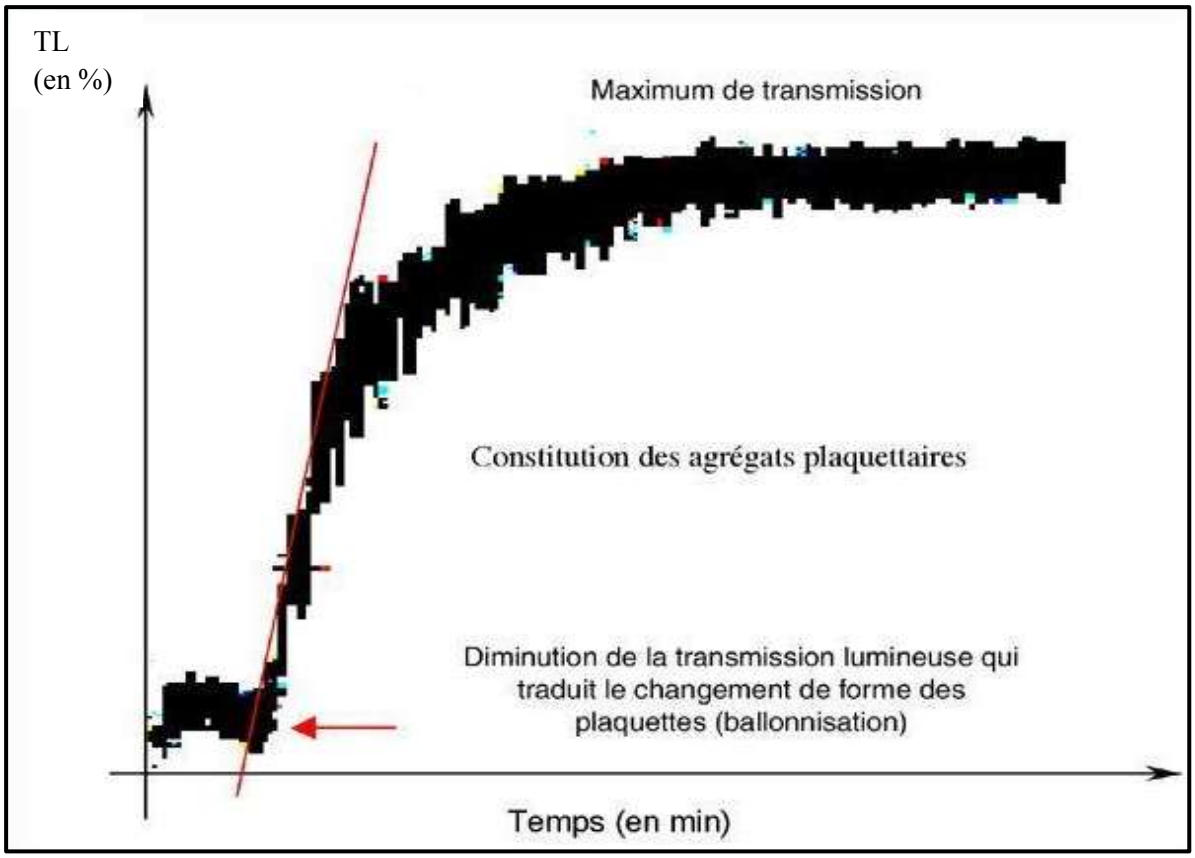


Figure 16: Profil d'agrégation plaquettaire en présence de collagène (1µg/ml)

(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).

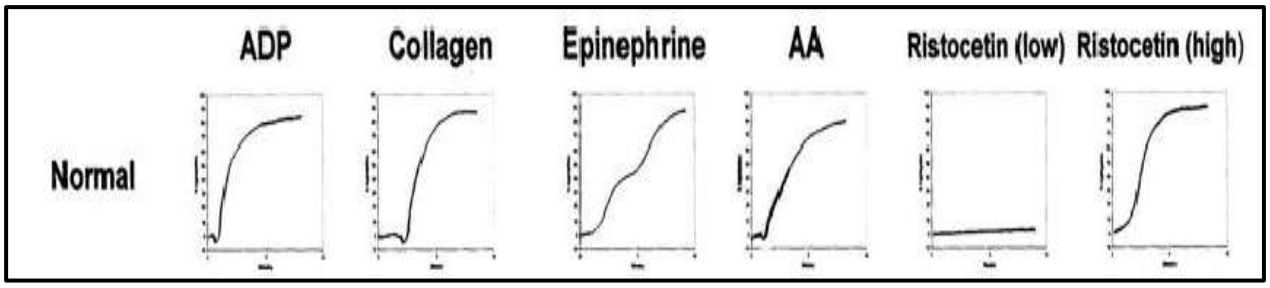


Figure 17: Profils normaux d'agrégation plaquettaire

(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 TPα
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 fluoroscein 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 (Hézard 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 IIb/IIIa après activation (complexe IIb/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 procoagulantes (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 manuscript 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 Tréchot 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 DYSFONCTION 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 Lidocaine

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 lidocaine suivi d'une perfusion de 3mg/min de lidocaine pendant 30 min. L'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène n'a pas été altérée en présence de lidocaine.

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 lidocaine 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 µg/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 PlC 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 PlC/ IP3.

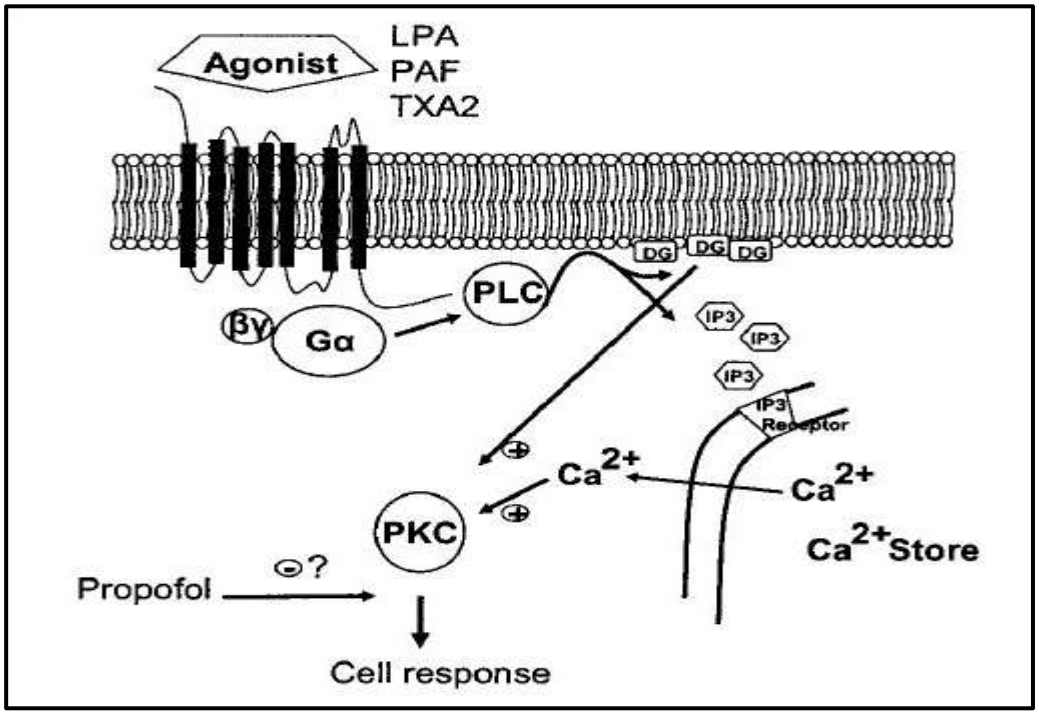


Figure 18: Mécanisme d'action du propofol sur la plaquette ne suggérant aucune altération de la voie PLC et IP3

(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/m^2/jour, 5 jours par semaine en IV pendant 4 semaines), pendant la deuxième phase (10MU/m^2/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 était 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 μM) 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 $5x10^{-7}$ M-$5x10^{-5}$ M) et le valsartan ($5x10^{-6}$ 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 α2-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 carvédilol (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 carvédilol 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 carvédilol (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 α2 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 Phosphodiestérase 3

III.3.9.1 Milrinone

Les Inhibiteur de la Phosphodiestérase (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 (Weslay 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 Phosphodiestérase 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 phosphodiestérase (IPDE) interagirait avec les phosphodiestérases 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 0.02-0.1µg/kg/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 remaqué 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 µg/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 Lomélfloxacine

La lomélfloxacine, 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 Péfloxacine

La péfloxacine n'altère pas la fonction plaquettaire. En effet, à des doses thérapeutiques, la péfloxacine 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 GPIb. 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 Téicoplanine

La téicoplanine, 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 polyèniques

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 récidives. 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 entraine 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 phosphodiestérase 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 messager 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 évènements 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 (Grotemeyer 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)

Antidépresseurs		
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 augmenation 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 mégacaryopoièse 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. Hypolipémiants

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 entraine l'inhibition de l'activité plaquettaire. Ils ont également démontré que le fénofibrate activait le peroxysome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha. Les PPAR sont présents sur les plaquettes et leur activation entraine 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 dyslipédimique par rapport au groupe sain. L'administration de 10 mg de rosuvastatine à ce groupe dyslipidémique 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 hyperlipoprotéinémie de type IIa avec un xanthome cutané. Une thrombopénie (94 G/L) a été signalée trois mois plus tard. L'arrêt du traitement a entrainé 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 évènements 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 poliphénoliques 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 poliphénoliques 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 eicosapentanoique et docosahexaenoique, 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'inhibtion 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 appellée 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>			
▪ Lidocaïne	▪ ↓agrég plaq/ U46619	▪ Altération R TPα	(Lo B, 2001)
▪ Propofol	▪ ↓agrég plaq/ ADP ▪ Inhibe influx Ca^{2+}/ADP ▪ ↓agrég plaq/ADP, Epi, Col, Risto ▪ Inhibe 2ème phase agrég plaq ▪ ↓ agrég plaq/ ALP, PAF, TXA2 ▪ Ø effets influx Ca^{2+} / ALP, PAF, TXA2	▪ Altération voie TXA2 ▪ Action en aval de PKC	(Aoki H, 1998) (Dogan IV, 1999) (Hirakata H, 1999) (Fourcade O, 2004)
▪ Sévoflurane	▪ ↓agrég plaq/ AA ▪ Inhibition 2ème phase agrég/ADP, Epi ▪ Inhibition formation TXA2/AA ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Epi, Col, Risto ▪ Ø effets agrég plaq/thrombine ▪ ↓expression P-sélectine/ ADP	▪ Inhibition activité COX	(Hirakata H, 1996 ; 1997) (Dogan IV, 1999) Nozuchi S, 2000) (Huang GS, 2004)

ANTICANCEREUX			
<u>Inhibiteurs du protéasome</u> ▪ Bortézomib	▪ ↓agrég plaq/ ADP ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Epi ▪ ↓expression P-sél	▪ Altération voie de l'ADP	(Avcu F, 2008) (Zangari M, 2008)
<u>Inhibiteur tyrosine kinase</u> ▪ Dasatinib ▪ Bosutinib ▪ Imatinib	▪ ↓ agrég plaq/ AA, Epi ▪ ↑ TO CEPI ▪ ↓ agrég plaq/ AA ▪ ↓ agrég plaq/ Epi ▪ ↓ agrég plaq/ AA ▪ ↓ agrég plaq/ Epi	▪ Inhibition de certaines kinases	(Quintas-Cardama A, 2009)
<u>Interféron alpha humain recombinant</u> ▪ IFN-α-2b	▪ ↓agrég paq/Col, ADP, AA, Epi, Thrombine		(Gutmann H, 2002)

CARDIOLOGIE			
<u>Antagonistes de l'angiotensine II</u>			
▪ irbésartan	▪ ↓agrég plaq/U46619	▪ Effet antagoniste sur R TPα	(Li P, 1999)
▪ losartan	▪ ↓activation plaq/ U46619 ▪ ↓agrég plaq/thrombine ▪ ↑ NO ▪ ↓adhésion plaq/Col ▪ ↓agrég plaq/ U46619	▪ Libération NO	(Nunez A, 2000) (Levy PJ, 2000) (Kalinowski L, 2002)
▪ valsartan	▪ ↓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)	▪ Libération NO	(Nunez A, 2000) (Kalinowski L, 2002) (Serebruany VL, 2005)
<u>Antihypertenseurs centraux</u>			
▪ Agoniste R imidazoline sauf monoxidine.	▪ ↓agrég plaq/Noradré		(Pinthong D, 2003)
▪ Clonidine, Monoxidine, Rilminidine	▪ ↑agrég plaq/ADP		(Pinthong D, 2003)

<u>Bêta-bloquants</u>		▪ Interaction avec les R adrénergiques ▪ Action sur le métabolisme calcique ▪ Inhibtion du signal de transduction via les voies de la phospholipase C/pkC ▪ Action sur la voie de régulation des R α2-adrénergiques.	(Blann AD, 2003), (Schwencke C, 2005)
▪ Carvédilol	▪ ↓agrég plaq/ADP, Col ▪ Inhibition formation TXA2		(Falciani M, 2001; Petrikova M, 2005) (Petrikova M, 2005)
▪ Nébivolol	▪ ↓agrég plaq/ADP, Col	▪ Voie dépendante du NO	(Falciani M, 2005)
▪ Propranolol	▪ ↓agrég plaq ▪ Inhibition formation TXA2		(Siess W, 1983 ; Falciani M, 2001 ; Punda A, 2005 ; Petrikova M, 2005)
<u>Dérivés nitrés</u>			
▪ Isorbide de dinitrate	▪ ↓agrég plaq ▪ ↓adhésion plaq	▪ ↑ NO	(Gebalska J, 2000)
▪ Nitroprusside de sodium	▪ ↓agrég plaq/ADP	▪ Voie GMPc ▪ Action sur les cellules endothéliales, amplifie le phénomène ▪ Autre voie indépendante GMPc	(Topf HG, 2012)

<u>Diurétique de l'anse</u> ▪ Furosémide	▪ ↓ agrég plaq/ADP ▪ ↓densité récepteurs adrénergiques α2	▪ Effet direct ▪ Effet direct ou stimulation syst nerveux sympathique	(Kribben A, 1988)
<u>Diurétique thiazidique</u> ▪ Chlorthalidone	▪ ↓activité anhydrase carbonique plaq ▪ ↓agrég plaq/ Epi		(Woodman R, 2010)
▪ Hydrochlorothiazide	▪ ↓agrég plaq/ Epi, ADP		(Gleerup G, 1996)
<u>Inhibiteurs calciques</u>		▪ Inhibition de la mobilisation du Ca^{2+}des réserves intracellulaires ▪ Inhibition GP IIb/IIIa ▪ Interaction avec les récepteurs adrénergiques α, purinergiques	(Blann AD, 2003; Dai H, 2003)
▪ Amlodipine	▪ ↓agrég plaq /ADP ▪ Øeffet sur VPM		(Hernandez-Hernandez R, 1999) (Demirtunc R, 2007)
▪ Diltiazem	▪ ↓agrég plaq/ADP		(Pechan J, 1991)
▪ Isradipine	▪ ↓agrég plaq/ADP		(Glerup R, 1991)
▪ Vérapamil	▪ ↓agrég plaq/ADP, Epi		(Jones CR, 1985; Addonizio VP, 1982)

<u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u> ▪ Captopril ▪ Enalapril ▪ Ramipril	 ▪ ↓agrég plaq / Col, ADP ▪ Ø effet agrég plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP, Col	▪ Blocage de l'angiotensine II	(Blann AD, 2003) (Skowasch D, 2006) (Skowasch D, 2006) (Skowasch D, 2006)
<u>Inhibiteur de la phosphodiestérase 3</u> ▪ Milrinone	▪ ↓adhésion, activation, agrég plaq ▪ Lyse agrégats plaq	▪ ↑AMPc	(Pattison A, 1990 ; Weslay MC, 2009) (Kikura M, 2000)
<u>Inhibiteur de la phosphodiestérase non sélectif</u> ▪ Pentoxifylline	▪ ↓ agrég plaq	▪ Interaction PDE membranaires : ↑ synthèse prostacyclines, ↑AMPc	(Lecompte MC, 1981)
<u>Tonicardiaques</u> ▪ Lévosimendan	▪ ↓agrég plaq/ADP, col ▪ Inhibition 2ème vague agrég/ADP ▪ ↓ agrég plaq/ADP, col	▪ Altération homéostasie calcique ▪ Inhibition signal transduction plaq ▪ A fortes doses (12-125µg/ml), pas d'effet IPDE III	(Kaptan K, 2008) (Plaschke, 2012)

GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE			
<u>Prostaglandines antiulcéreuses</u> ▪ Misoprostol	▪ ↓agrég plaq/ ADP, Col, Epi et Risto		(Beales ILP, 1997)
GYNECOLOGIE			
<u>Antiprogestérone</u> ▪ Mifépristone	▪ ↓agrég plaq/ADP	▪ Blocage canaux Ca^{2+}	(Perusquia M, 2011)
IMMUNOLOGIE-ALLERGOLOGIE			
<u>Corticoïdes de synthèse</u> ▪ prednisolone	▪ Inhibe adhésion plaq au Col, ▪ Inhibe agrég plaq /ADP	▪ voie de régulation du R P2Y12	(Liverani E, 2012)
<u>Immunosuppresseurs</u> ▪ Ciclosporine	▪ ↓agrég plaq/ ADP, Epi, Risto et Col ▪ ↑ P-sélectine	.	(Sahin G, 2011)
▪ Tacrolimus	▪ ↓↑ agrég plaq /Col		(Klein BC,2000 ; Malyszko J, 2002)
▪ Mycophénolate mofétil	▪ ↓agrég plaq /ADP et Col		(Klein BC, 2000 ; Malyszko J, 2002)

INFECTIOLOGIE-PARASITOLOGIE			
Antibiotiques			
Bêta-lactamines ▪ Pénicilline G ▪ Ticarcilline ▪ Mezlocilline ▪ Pipéracilline ▪ Ampicilline ▪ Oxacilline ▪ Ceftriaxone	▪ Inhibition sécrétion, adhésion et agrég plaq	▪ Diminution liaison agonistes/ récepteurs membranaires ▪ Inhibition de signaux intracellulaires, mobilisation Ca^{2+}, synthèse TxA2 ▪ Modification changement conformationnel de certaines glycoprotéines	(Colman RW, 2006)
Fluoroquinolones			
▪ Loméfloxacine (↑concentrations)	▪ ↓ agrég plaq/ ADP, Col		(Lossasso C, 1995)
▪ Glycopeptides			
▪ Téicoplanine (↑concentrations)	▪ ↓ agrég plaq/ ADP		(Agnelli G, 1987 ; Rossi F, 1992)
▪ Vancomycine	▪ ↓ agrég plaq / Risto	▪ Interaction vancomycine/VWF ▪ Compétition R (Vancomycine/Risto)	(Agnelli G, 1987)
▪ Nitrofuranes			
▪ Nitrofurantoïne	▪ Inhibition agrég plaq/ ADP, Col		(Rossi EC, 1973)

<u>Antifongiques polyèniques</u> ▪ Amphotéricine B	▪ ↓agré plaq/thrombine ▪ ↓libération sérotonine/thrombine ▪ ↑VMP et P-sélectine		(Pastakia KB, 1996)
<u>Antipaludéens</u> ▪ Chloroquine	▪ ↓ agrég plaq /thrombine ▪ Inhibition plaq activées	▪ 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> ▪ Tipranavir/ritonavir ▪ Darunavir/ritonavir ▪ Ritonavir	▪ ↓agrég plaq/AA ▪ ↑TO CEPI ▪ ↓agrég plaq/AA ▪ ↑TO CEPI ▪ ↓agrég plaq/AA ▪ ↑TO CEPI	▪ Ø effet aspirine like	(Kort JJ, 2011) (Kort JJ, 2011) (Kort JJ, 2011)

NEUROLOGIE			
<u>Anticholinestérasiques</u> ▪ Pyridostigmine	▪ ↓ agrég plaq/ ADP, col ▪ ↓agrég plaq/Risto ,AA		(Leong CF, 2009)
<u>Antiépileptiques</u> ▪ Lévétiracétam ▪ Topiramate ▪ Valproate	▪ ↓agrég plaq/ADP, Col, AA ▪ Altérations? ▪ ↓mobilisation Ca^{2+} /Sérotonine ▪ ↓agrég plaq/Col,Epi	▪ 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> ▪ Montelukast	▪ ↓agrég plaq/ ADP, Epi, Col, AA sauf Risto ▪ ↑ TO EPI, ADP	▪ Interférence coopération plaquette/leucocyte ▪ Voie TXA2	(Duchemin J, 2004)
<u>Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5</u> ▪ Sildénafil	▪ ↓ activation RGP IIb/IIIA	▪ ↑GMPc	(Halcox J, 2002)
<u>Mucolytique</u> ▪ NAC	▪ ↓agrég plaq/ADP	▪ ↑NO ▪ ↑ effet antioxidant	(Niemi TT, 2006 ; Gibson KR, 2011)

PRODUITS DE DIAGNOSTIC			
<u>Produits de contaste ionique</u> ▪ Ioxaglate	▪ Ø dégranulation plaq ▪ Inhibe effets de la thrombine ▪ ↓agrég plaq/ADP ▪ ↓génération thrombine ▪ ↓IRP ▪ ↓adhésion plaq ▪ ↓expression P-sélectine	▪ Capacité de liaison à des ions et interaction avec des protéines	(Chronos NA, 1993) (Heptinstall S, 1998) (Al Dieri R, 2001) (Jung F, 2002) (Fagerstam P, 2010)
<u>Produits de contraste non ionique</u> ▪ Iohexol ▪ Iopromide ▪ Iodixanol et ioversol	▪ ↑dégranulation plaq ▪ ↑lib thrombine ▪ ↑lib sérotonine ▪ ↑IRP ▪ ↓adhésion plaq ▪ ↓P-sélectine	▪ Capacité de liaison à des ions et interaction avec des protéines	(Chronos NA, 1993) (Jung F, 2002) (Fagerstam P, 2010)

PSYCHIATRIE			
<u>Antidépresseurs imipraminiques</u> ▪ Clomipramine ▪ Imipramine	▪ ↓[sérotonine] pl et plaq ▪ ↓ agrég plaq/ADP ▪ ↓ agrég plaq/ sérotonine	▪ ↓ recapture de la sérotonine	(Alvarez JC, 1999) (Mohammad SF, 1974) (Gomez-Gil E, 2004)
<u>Inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine</u> ▪ Citalopram ▪ Escitalopram ▪ Fluoxétine ▪ Paroxétine	▪ ↓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	▪ ↓ recapture de la sérotonine	(Tseng Yl, 2010) (Bismuth-Evenzal Y, 2012) (Atar D, 2006) (Ataoglu A, 2009) (Flock A, 2010 ; Bismuth-Evenzal y, 2012) (Bismuth-Evenzal Y, 2012) (Bismuth-Evenzal Y, 2012)

▪ Sertraline	▪ ↓ sécrétion plaq/Col ▪ ↓agrég plaq/ ADP, Col, thrombine ▪ ↓ [sérotonine] plaq ▪ ↓ agrég plaq/ ADP, Col, Epi		(Markovitz JH, 2000) (Serebruany VL, 2003) (Bismuth-Evenzal Y, 2012)
<u>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</u> ▪ Venlafaxine	▪ ↓agrég plaq/ Epi, ADP, Col, AA ▪ ↓lib ATP/Epi, ADP, Col, AA ▪ Agrég plaq spontanée ▪ ↑ P-sélectine	▪ ↓ recapture de la sérotonine	(Sarma A, 2006) (Tharmapathy P, 2000)
<u>Neuroleptique</u> ▪ Clozapine ▪ Rispéridone	▪ ↓agrég plaq/ ADP ▪ ↓ agrég plaq /Epi, 5HT		(Schedel A, 2010) (De Clerck F, 2004; Axelsson S, 2007)
RHUMATOLOGIE			
<u>Inhibiteurs TNF-alpha</u>	▪ Altération VPM		(Gasparyan AY, 2010 ; Yazici S, 2010)

TOXICOLOGIE			
<u>Antagoniste des morphiniques</u> ▪ Naloxone	▪ ↓ agrég plaq/ Col, ADP, U46619, Epi	▪ Modification changement conformationnel membrane plaq ▪ Inhibition voie TXA2	(Sheu JR, 1998)
TROUBLES METABOLIQUES			
<u>Hypolipémiants</u> <u>Fibrate</u> ▪ Fénofibrate	▪ ↓agrég plaq/ADP ▪ ↓ activation plaquettaire	▪ Activation PPAR/ Inhibition PKCα ▪ ↑AMPc	(Ali FY,2006,2009 ; Akbiyik F, 2004)
<u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> ▪ Atorvastatine	▪ ↓agrég plaq/col ▪ ↓ TXA2	▪ Effet pléiotropique et anti-inflammatoire	(Szapary L, 2004) (Pucetti L, 2011)
▪ Fluvastatine	▪ ↓ agrég plaq	▪ Effet direct en se liant à la plaquette ▪ Effet hypocholestérolémiant	(Osamah H, 1997)
▪ Rosuvastatine	▪ ↓VMP ▪ ↓ TXA2		(Coban E, 2008) (Pucetti L, 2011)

<u>Résine chélatrice des acides biliaires</u> ▪ Cholestyramine	▪ ↑vol plaq		(Latger-Cannard V, 2001)
AUTRES			
▪ Allium sativum/ursinum	▪ ↓agrég plaq/ADP	▪ Inhibition voie de l'ADP	(Basila D, 2005; Hiyasat B, 2009)
▪ Alcool	▪ ↓activation plaq ▪ ↓agrég plaq/ADP,Epi	▪ Effet de l'éthanol et des polyphénols	(Mukamal KJ, 2005; Umar A, 2004; Pignatelli P, 2002)
▪ Arbutus unedo	▪ ↓agrég plaq/ADP, thrombine	▪ Effet des polyphénols	(Mekhfi H, 2004)
▪ Cacao	▪ ↓activation plaq/ADP, Epi	▪ Effet des polyphénols	(Rein D, 2000)
▪ Café	▪ ↓agrég plaq ▪ ↑acide phénolique plaquettaire	▪ Interaction acide phénolisque et réseau de signaux intracellulaires conduisant à l'agrégation	(Lev EI, 2007)
▪ Camellia sinensis	▪ ↓agrég plaq	▪ Inhibition lib AA et formation AA	(Basila D, 2005)
▪ Chocolat noir	▪ ↓ adhésion plaq	▪ Effet des flavonoïdes	(Flammer AJ, 2007)
▪ Cistus ladaniferus	▪ ↓agrég plaq /ADP, thrombine	▪ Effet des polyphénols	(Mekhfi H, 2004)
▪ Cocaïne	▪ Activation plaq ▪ ↑agrég plaq/ADP		(Gu X, 2007)

▪ Equisetum arvense	▪ ↓agrég plaq /ADP, thrombine	▪ Effet des polyphénols	(Mekhfi H, 2004)
▪ Fruits rouges	▪ ↓TO CADP	▪ Voie No	(Erlund I, 2008)
▪ Ginkgo biloba	▪ ↓agrég plaq		(Basila D, 2005)
▪ Glucosamine	▪ ↓agrég plaq/ADP		(McGlasson Dl, 2009)
▪ Huile d'olive	▪ ↓agrég plaq	▪ Effet des phénols ▪ Inhibition voies AMPc/phosphodiesterases	(De Roos B, 2011; Dell Agli M, 2007)
▪ Oméga-3(huile de poisson)	▪ ↓agrég plaq		(Basila D, 2005)
▪ Panax ginseng	▪ ↓agrég plaq		(Basila D, 2005)
▪ Petroselinum crispum	▪ ↓agrég plaq/ADP, thrombine	▪ Effet des polyphénols	(Mekhfi H, 2004)
▪ Peumus boldus	▪ ↓agrég plaq	▪ Inhibition formation TxA2	(Basila D, 2005)
▪ Policosanol	▪ ↓agréga plaq/ADP, AA,col		(Arruzazabala ML, 2002)
▪ Salvia miltiorrhiza	▪ ↓agrég plaq		(Basila D, 2005)
▪ Tomate	▪ ↓agrég plaq	▪ Effet des phénols	(O'Kennedy N, 2006)
▪ Urtica dioïca	▪ ↓agrég plaq/ADP, thrombine	▪ Effet des polyphénols	(Mekhfi H, 2004)
▪ Vitamine C	▪ ↓expression CD40		(Pignatelli P, 2005)

▪ Vitamine E	▪ ↓agrég plaq	▪ ↑lib NO ? ▪ Effet tocophérol (α,δ, γ) ?	(Dereska NH, 2005; Liu M, 2003)
▪ Zingiber officinalis	▪ ↓agrég plaq	▪ 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	+ voie du TXA2
Sévoflurane	+ 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	+ voies du collagène et du TXA2, ± voie des récepteurs adrénergiques
Nébivolol	+ 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	+voies du du collagène, de l'épinéphrine et de la ristocétine
Autres : Allium sativum/ursinum	
Alcool	
Arbutus Unedo	polyphénols, + voie de la thrombine
Cacao	polyphénols, +voie de l'épinéphrine
Cistus ladaniferus	polyphénols, + voie de la thrombine
Cocaine	
Equisetum arvense	polyphénols, +voie de la thrombine
Glucosamine	
Petroselinum crispum	polyphénols, +voie de la thrombine
Policosanol	
Urtica dioïca	polyphénols, +voie de la thrombine
Vitamine E	± voie du NO
2. Récepteurs TP α et formation TXA2 (voie du TXA2)	
Anesthésiques : Lidocaine	
Propofol	+ Voie de l'ADP
Sévoflurane	Inhibition activité COX, + voies de l'ADP et de l'épinéphrine
Antagoniste des morphiniques	±changement conformationnel de la membrane plaquettaire
Anticholinestérasiques : Pyridostigmine	+ voies de l'ADP, du collagène et de la ristocétine
Antiépileptiques : Lévétiracétam	
Antileucotriènes : Montélukast	
Antipaludéens : Chloroquine	Action activation de la phospholipase A2, + voie de la thrombine, ± perturbation des mouvements calciques
ARA II : Irbesartan	
Losartan	+ voies de la thrombine et du collagène, ± voie du NO
Valsartan	+ voies de l'ADP et du collagène, ± voie du NO
BB : Carvédilol	+ voies de l'ADP et du collagène, ± voie des récepteurs adrénergiques
Propranolol	± voie des récepteurs adrénergiques
Inhibiteurs protéase	
ITK : Dasatinib	+ voie de l'épinéphrine ± voie des kinases
Imatinib	
IFN α humain recombinant : IFN-α-2b	+ voies du collagène, de l'ADP, de la thrombine et de l'épinéphrine

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

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

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 GPIb/VWF (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	+ voies du TXA2, du collagène et de la thrombine
Valsartan	+voies de l'ADP, du TXA2 et du collagène
BB : Nébivolol	+ voies de l'ADP et du collagène, ± voie des récepteurs adrénergiques
Dérivés nitrés : Isorbide dinitrate	
Nitroprusside de sodium	+ voie de l'ADP
IPDE 5 : Sildenafil	

Mucolytique : NAC Autres : Fruits rouges Vitamine E	+ voie de l'ADP + voie de l'ADP
10. Inhibiteur de la phosphodiesterase (↑AMPc)	
IPDE : Milrinone Pentoxifylline Autres : Café Huile d'olive	
11. Interférences avec les recepteurs membranaires	
Bêta-lactamines : Pénicilline G, Ticarcilline, Mezlocilline, Pipéracilline, Ampicilline, Oxacilline, Ceftriaxone… Fibrate : Fénofibrate	 Récepteur PPARα, ± interaction avec PKC
12. Voie des kinases	
ITK : Dasatinib Fibrate: Fénofibrate	+ voies du TXA2 et de l'épinéphrine Interaction avec PKC, ± récepteur PPARα
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	

±: hypothèse des auteurs

Tableau VI: Médicaments sans action sur la plaquette

Médicaments ne provoquant pas de dysfonctionnements plaquettaires.	
ANESTHESIE-REANIMATION	
ANESTHESIQUE	
Isoflurane	(Hirakata H, 1996 ;1997)
INFECTIOLOGIE-PARASITOLOGIE	
ANTIBIOTIQUES	
Fluoroquinolones	
Ciprofloxacine	(Ziemen M, 1988)
Péfloxacine	(Cazzola M, 1998)
ANTICANCEREUX	
INHIBITEUR DE LA TYROSINE KINASE	
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 PPARgamma, and PPARgamma 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 PPARbeta. 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 Psychopharmcol 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 Physil 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 angotensin-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. EurJ 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 2033; 42 : 1-7

Bouaouina M, Halbwachs-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, Eerdekens 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 Gutierrer 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 nonthrombolyzed 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 patiens with type-2 diabetes. Cardiovascular Diabetol 2011; 10: 1-8

Gleerup G, Petersen JR, Mehlsen J. Effect of spirapril and hydrochlorothiazide on platelet function 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-HT2A receptor function by long-term imipraminie 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, Vespignani 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

Hézard 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 supressing 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 laquettaires : anticpier, 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. 3ème éd. Paris : Maloine ; 1999

Jobin F. Thrombose. Paris : Maloine ; 1995

Jones CR, Pasanisi F, Elliott HL, Reid JL. Effects f verapamil and nisoldipine on human platelets: in vivo and in vitro studies. Br J Clin Pharmac 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, Buczko 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, Tréchot 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, loffreda 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, Ziyyat 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-acetylvcysteine 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-Aldosteron 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 Pharmacother 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 Phildelphia 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 plateletaggregation: 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, Ciabattonib G, Scarpinia F, Ghezzia A, Auteria A, Davìb G. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on thromboxane-dependent platelet activation and oxidative stress in hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2011; 214: 122-128

Punda A, Poliæ S, Rumboldt Z, Bagatin J, Markoviæ 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-inudced platelet aggregaztion 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 teicoplanin 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 a2-adrenergic signal transduction pathway by chronic b-blockade. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 45: 253-259

Sebahoun. Hématologie clinique et biologique. 2ème 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 haemorrheological 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 procoagulante, 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 medicaments. 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 thalildomide-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

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 mars 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Jérome 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

C.H.U. NANCY
Service d'Hématologie Biologique
Secteur de Cytologie
Dr V. LATGER-CANNARD
54511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX
Tél. 03 83 15 37 64

Vu et approuvé,

Nancy, le 07 Février 2013

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

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 15.02.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine
Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6070

N° d'identification:

TITRE

Thrombopathies iatrogènes

Thèse soutenue le

Par Jérome VAZART

RESUME :

Les anomalies fonctionnelles plaquettaires 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 plaquettaires 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 ; Dysfonctionnments plaquettaires.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Béatrice FAIVRE	Hématologie	**Expérimentale** ☐
Dr Véronique LATGER-CANNARD	Service d'Hématologie Biologique	**Bibliographique** ■
		Thème ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement** **3 – Médicament** **4 – Alimentation – Nutrition** **5 - Biologie** **6 – Pratique professionnelle**