

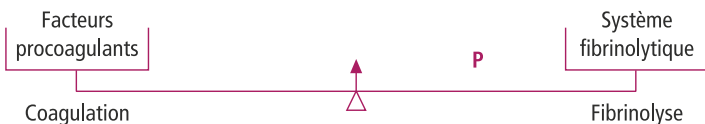
e 70. Généralités sur la coagulation sanguine, les tests de coagulation et les divers types de thromboses

Rappels de physiopathologie

La coagulation du sang est l'un des deux éléments du mécanisme de défense permettant de limiter les pertes sanguines provoquées par une lésion vasculaire. La lésion d'un vaisseau provoque dans un premier temps une vasoconstriction, accompagnée d'une adhésion des plaquettes au site de la lésion par activation et agrégation des plaquettes: **c'est l'hémostase primaire.**

Le thrombus plaquettaire va être rapidement consolidé par un réseau de fibrine insoluble. La formation de celui-ci est l'aboutissement d'une chaîne de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de coagulation plasmatiques. L'importance de la coagulation du sang est mise en évidence par la sévérité des manifestations hémorragiques qui accompagnent le déficit de certains facteurs de la coagulation.

Il existe un équilibre entre les éléments favorisant la coagulation du sang (facteur tissulaire, facteurs de la coagulation) et les mécanismes limitant la coagulation (système fibrinolytique).



Cet équilibre est essentiel, une rupture ayant pour conséquence la survenue d'hémorragie ou de thrombose.

Notions essentielles de physiologie de la coagulation

La coagulation dépend d'une cascade d'activation de facteurs appelés facteurs de coagulation. La finalité de cette cascade est l'activation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur II activé) permettant la formation du caillot de fibrine, première étape de la coagulation.

La formation du caillot de fibrine se fait par étapes d'activation (*figure ci-après*). À chaque étape, un facteur est activé. Il va acquérir une activité enzymatique à condition que se trouvent assemblés dans un complexe : le

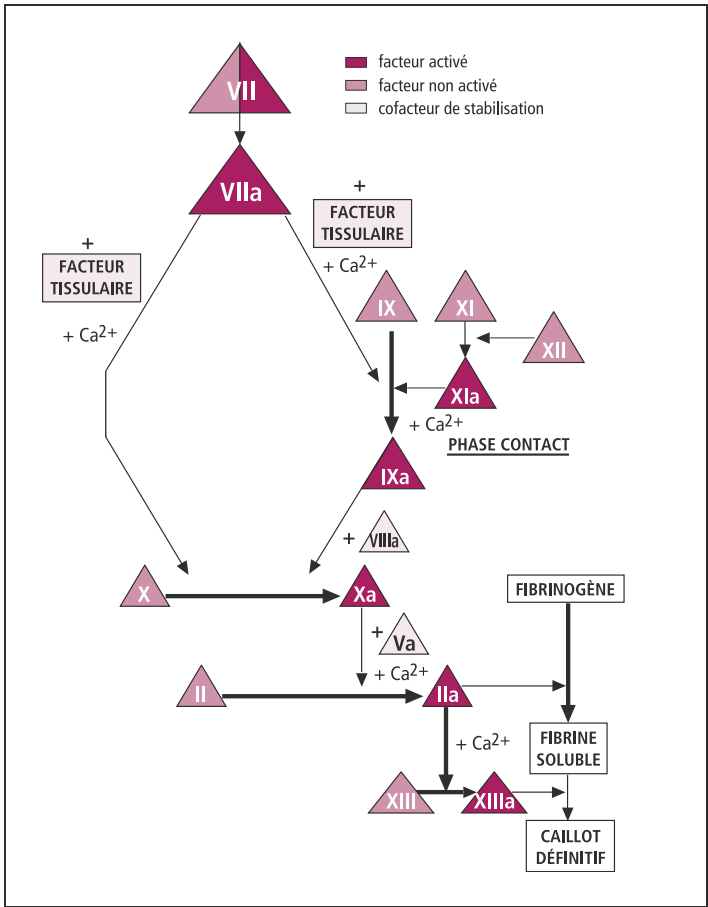


Schéma des voies de la coagulation

précurseur actif (l'enzyme activée), le substrat et un facteur de stabilisation (cofacteur). L'ensemble de ces réactions a lieu sur une surface qui est la membrane phospholipidique d'une cellule.

Le premier complexe, le plus important, est celui qui va permettre une auto-activation du facteur VII en présence du facteur tissulaire et de calcium sur une surface phospholipidique. Ce complexe va générer l'activation par étapes des facteurs IX et X pour aboutir à la transformation de la prothrombine en thrombine (IIa).

On distingue deux grandes phases :

- la génération de la thrombine ;
- les actions de la thrombine :
 - transformation du fibrinogène en fibrine ;
 - activation du facteur stabilisant de la fibrine (facteur XIII) ;
 - activation des cofacteurs V et VIII et du facteur XI ;
 - activation des plaquettes ;
 - activation de la protéine C (boucle de rétrocontrôle négatif).

La thrombine ainsi formée transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble, élément constitutif majeur du caillot sanguin.

Facteurs procoagulants

Facteurs de la coagulation

- *Le facteur tissulaire*

C'est le cofacteur indispensable du premier complexe de la coagulation. Il est produit par les monocytes, les macrophages ou les cellules endothéliales activées (comme dans le cadre des réactions inflammatoires).

- *Les facteurs vitamines K-dépendants : les facteurs VII, IX, X et II*

Ces facteurs sont synthétisés au niveau hépatique en présence de vitamine K ; celle-ci donne la possibilité à ces facteurs de fixer le calcium, leur donnant ainsi la configuration spécifique pour se lier aux phospholipides et former les complexes de la coagulation (*figure ci-après*).

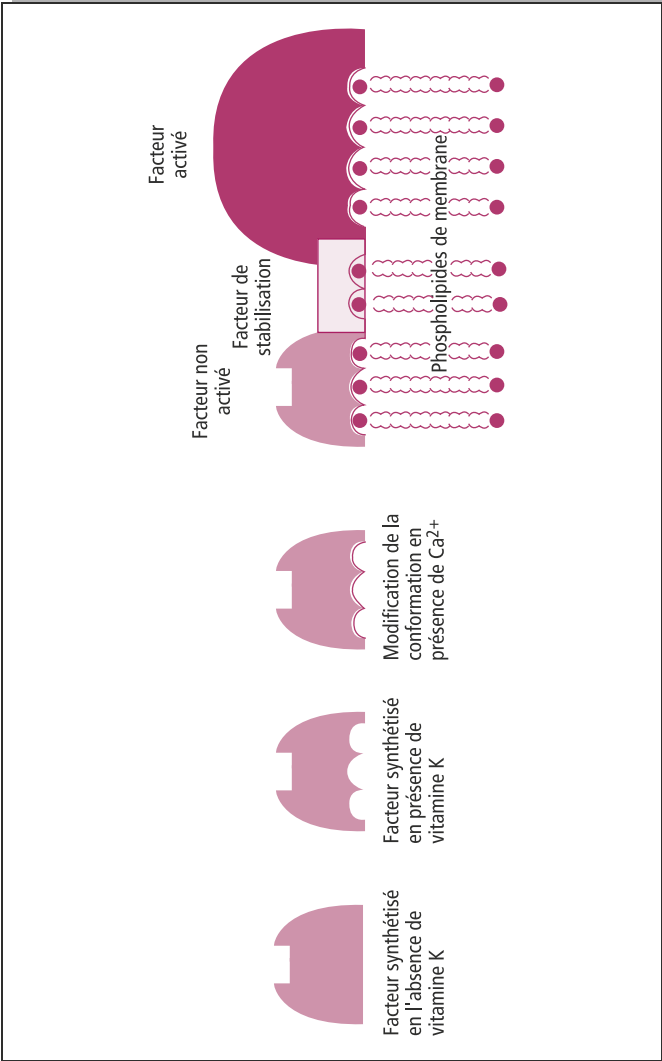


Schéma des complexes de la coagulation (selon L. Drouet)

De substrats inactifs, ils deviennent les facteurs activés, enzymes actives du complexe suivant.

- *Les facteurs V et VIII.*

Les facteurs V et VIII activés interviennent comme cofacteurs de stabilisation des principaux complexes :

- le complexe [IXa-VIIIa-X] ;
- le complexe [Xa-Va-II].

- *Les phospholipides des surfaces cellulaires.*

Ils jouent un rôle clé en permettant l'association des complexes. L'interaction entre facteurs vitamines K-dépendants et phospholipides a lieu par l'intermédiaire de modifications de structure impliquant le calcium, ce qui n'est pas le cas pour la liaison des cofacteurs V et VIII avec ces lipides.

L'activation des cellules sanguines et vasculaires (plaquettes, monocytes, cellules endothéliales) provoque une modification de la surface membranaire de celles-ci ; les phospholipides deviennent accessibles aux facteurs circulants permettant la formation des complexes de coagulation.

Lésions de la paroi vasculaire

Elles sont responsables de l'afflux et de l'agrégation des plaquettes. Le collagène, mis à nu, attire les plaquettes qui s'agrègent les unes aux autres et libèrent leur contenu, responsable de l'adhésion de nouvelles plaquettes aux précédentes ; il y a formation d'une masse amorphe, le clou plaquettaire.

Elles activent les facteurs de la coagulation. Le facteur tissulaire libéré déclenche l'activation de la coagulation aboutissant à la formation de filaments de fibrine qui fixent solidement le clou plaquettaire ; le caillot sanguin est ainsi constitué.

Circulation sanguine ralentie

Le ralentissement de la circulation permet l'accumulation en un point de l'appareil circulatoire des facteurs activés de la coagulation et des plaquettes.

Systèmes inhibiteurs de la coagulation

Système réticulo-endothélial et foie

Ils détruisent et éliminent les facteurs activés de la coagulation.

Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)

Il agit au niveau du premier complexe : facteur tissulaire/facteur VII.

Antithrombines

En particulier l'antithrombine III (AT III); elle inhibe la thrombine (facteur IIa) et le facteur Stuart (facteur X).

Système de la protéine C

Ce système est activé par la thrombine (boucle de rétrocontrôle négatif). La protéine C est activée au sein d'un complexe identique aux complexes de la coagulation.

La protéine C ainsi activée inhibe spécifiquement les deux cofacteurs de stabilisation des principaux complexes : le facteur VIII activé et le facteur V activé.

Système fibrinolytique

La plasmine en est l'enzyme clé. Elle existe dans le plasma sous forme de plasminogène inactif. Son activation se fait par des activateurs tissulaires, plasmatiques ou médicamenteux.

Tests d'exploration de la coagulation

Deux tests sont habituellement utilisés :

- le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP) ;
- le temps de céphaline activée (TCA).

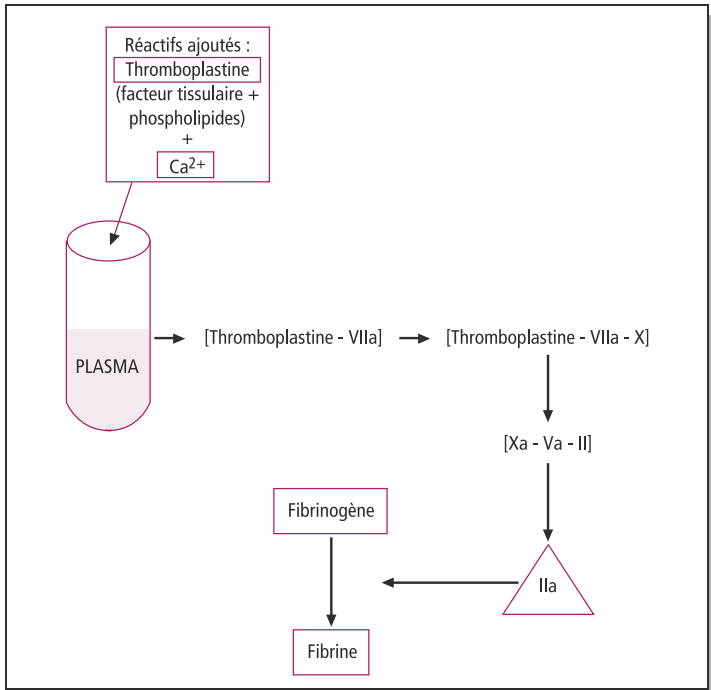
Aucun d'eux ne « mime » véritablement l'ensemble de l'activation physiologique de la coagulation : le test est réalisé, en effet, en conditions statiques et non circulatoires et, par ailleurs, il n'y a plus de surfaces cellulaires. Malgré ces réserves, leur utilité est incontestable.

Pour ces deux tests, le sang est recueilli sur citrate de sodium qui chélate le calcium, le rendant indisponible, et empêche la formation des complexes ; le plasma est ainsi anticoagulé.

Temps de Quick (TQ)

On ajoute dans le plasma du malade du facteur tissulaire complexé à des phospholipides (la thromboplastine) et du calcium. Ainsi, l'activation de la coagulation passe par la voie du facteur tissulaire. Mais, compte tenu des conditions opératoires, l'étape d'activation du complexe facteur IX-facteur VIII est « court-circuitée », et le complexe facteur VII-phospholipides active directement le facteur X.

Ce test apprécie globalement l'ensemble des facteurs phospholipides physiologiquement impliqués sauf un complexe capital : le complexe [facteur IX-facteur VIII] (*figure ci-après*).



Le temps de Quick

Or on sait que le déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) s'accompagne d'un syndrome hémorragique.

Le temps de Quick permet de détecter la fixation des facteurs vitamine K-dépendants sur ces complexes et de surveiller les traitements par les antivitamines K (facteurs VII, IX, X, II).

On a créé un mode d'expression des résultats du temps de Quick peu dépendant du type de réactif utilisé et de la technique mise en œuvre : c'est le rapport international normalisé ou *International Normalized Ratio* (INR).

$INR = (\text{temps de Quick du malade} / \text{temps de Quick du témoin})^{ISI}$

ISI : indice de sensibilité internationale, qui dépend de la thromboplastine et de la technique utilisées.

L'INR n'est applicable que dans le cadre de la surveillance des traitements anticoagulants oraux par AVK.

Un malade isocoagulable aura le même temps que le témoin et un INR égal à 1. Plus le malade sera anticoagulé, plus l'INR sera élevé.

Temps de céphaline activée (TCA)

Un des intérêts majeurs de ce test est de prendre en compte les facteurs IX et VIII « court-circuités » dans le TQ (*figure ci-après*).

Le TCA est utilisé pour surveiller les traitements par héparine standard. En effet, ce test est sensible aux inhibiteurs de thrombine ainsi qu'aux antithrombines, or l'héparine standard non fractionnée agit comme un potentialisateur de l'AT III.

Différents types de thrombose

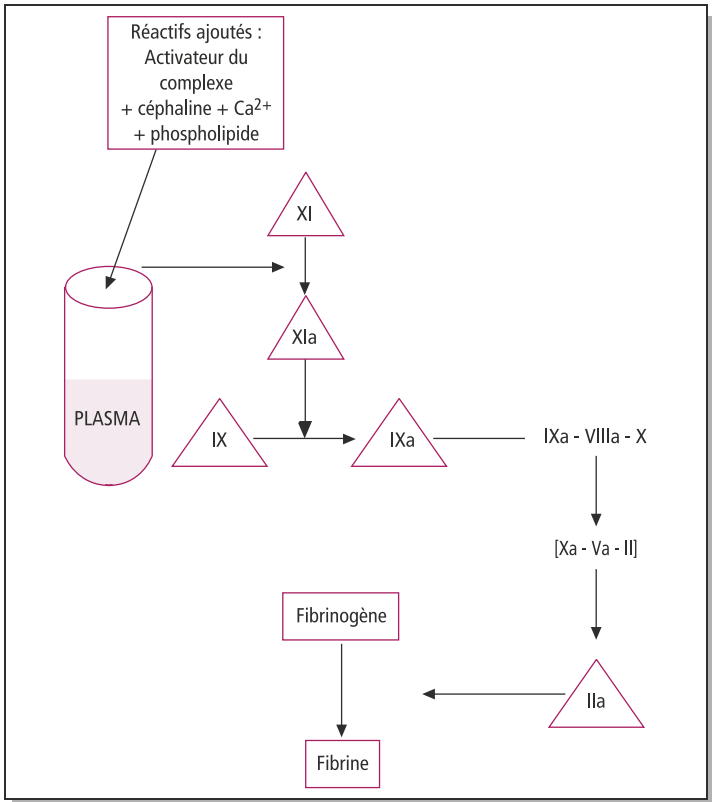
Une thrombose peut se constituer lorsque :

- les facteurs inactifs de la coagulation sont activés ;
- la paroi vasculaire est lésée ;
- la circulation est ralentie.

Les mécanismes responsables des thromboses diffèrent selon leur siège.

Thromboses veineuses

Elles sont dues à une production excessive de thrombine et/ou à la faillite des systèmes inhibiteurs de la coagulation.



Le temps de céphaline activée

Les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs représentent la forme la plus habituelle de la maladie veineuse thromboembolique ; l'embolie pulmonaire reste la complication redoutée de la thrombose veineuse profonde dont elle est parfois le signe révélateur.

Les objectifs du traitement des thromboses veineuses profondes sont de limiter l'extension des thromboses, de prévenir la survenue d'une

embolie pulmonaire et de limiter les séquelles d'insuffisance veineuse post-phlébitique avec un minimum d'effets indésirables.

Thromboses sur matériels étrangers

Les matériels mis au contact du sang se comportent comme des amorces de processus de génération de la thrombine. C'est le cas :

- de la circulation extracorporelle (chirurgie cardiaque, hémodialyse) ;
- des cathéters après leur mise en place ;
- des matériels laissés en place pendant une longue durée comme les prothèses mécaniques cardiaques.

Cardiopathies emboligènes

Il s'agit de thrombus formés lors d'infarctus du myocarde, de fibrillation auriculaire, de valvulopathies rhumatismales.

Thromboses artérielles

Elles se constituent au contact de plaques d'athérome et les plaquettes jouent un rôle essentiel dans leur formation.

Classification des antithrombotiques

Les médicaments antithrombotiques sont destinés à empêcher la formation d'une thrombose ou à la détruire lorsqu'elle est constituée. Ils peuvent être classés selon leur mécanisme d'action.

On distingue :

Anticoagulants (héparines et anticoagulants oraux)

Ils empêchent la formation de la thrombine puis du réseau de fibrine. Leurs indications sont :

- la prévention des thromboses veineuses dans les circonstances dites à risque comme la chirurgie ou le *post-partum* ainsi que les thromboses sur matériels étrangers ;
- lorsque la thrombose est constituée, ils ont pour objectifs, à la phase aiguë, de limiter l'extension et le risque embolique puis de prévenir la récurrence.

Antiagrégants plaquettaires

Ils empêchent les plaquettes de se fixer sur les parois et sur les surfaces étrangères. Leur indication privilégiée est la prévention des thromboses artérielles.

Fibrinolytiques ou thrombolytiques

Ils visent à dissoudre les caillots constitués.