

HEMOSTASE 2005-2006

Philippe de Moerloose
Françoise Boehlen

Service d'Angiologie et Hémostase
Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève

Table des matières	<u>Pages</u>
I. Généralités	2
II. Physiologie	
A. Hémostase primaire	3
1. Vaisseau	
2. Plaquettes	
3. Forces hémodynamiques	
B. Coagulation	7
1. Facteurs de coagulation	
2. Etapes de la coagulation	
3. Inhibiteurs de la coagulation	
C. Fibrinolyse	12
1. Généralités	
2. Activateurs	
3. Inhibiteurs	
4. Fibrinolyse	
III. Examens de laboratoire	14
A. Exploration de l'hémostase primaire	
B. Exploration de la coagulation	
C. Exploration de la fibrinolyse	
IV. Physiopathologie	18
A. Troubles de l'hémostase primaire	
B. Troubles de la coagulation	
C. Troubles de la fibrinolyse	
V. Traitements	24

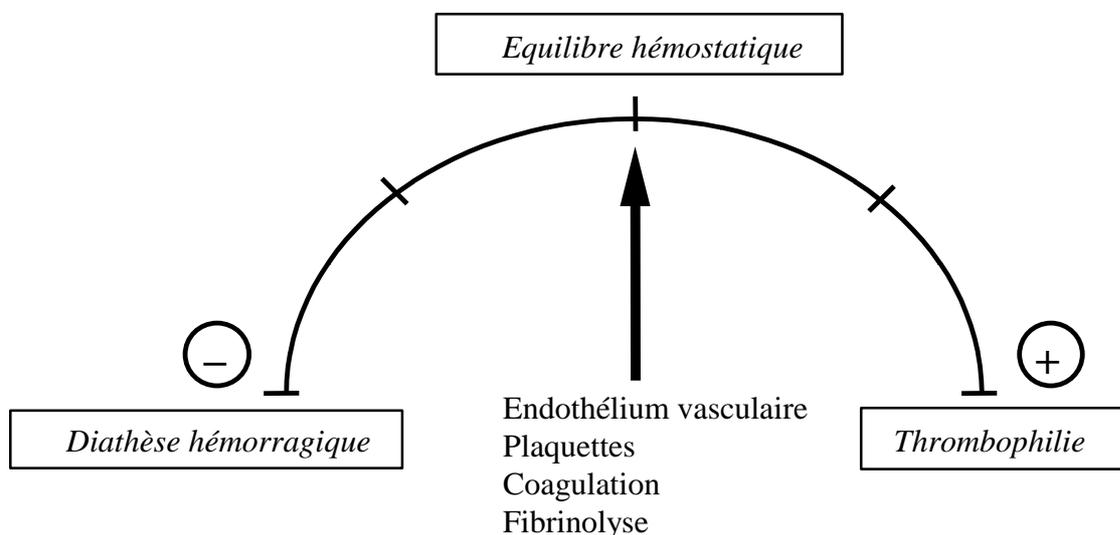
Il s'agit de votre deuxième cours sur l'hémostase. La première année (bravo) a été consacrée principalement aux maladies hémorragiques secondaires à des anomalies génétiques. Cette deuxième année permettra de consolider ce que vous avez vu en première année et d'envisager l'autre versant de l'hémostase, à savoir les maladies thromboemboliques (cf problème de Madame Crase à l'APP).

I. GENERALITES

Définition de l'hémostase = ensemble des mécanismes assurant :

- la *prévention des saignements spontanés*
- l'*arrêt des hémorragies* en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire, la *formation locale d'un caillot* et sa *dissolution*.

Les différents protagonistes de l'hémostase sont présents dans la circulation et en équilibre.



Les troubles de l'hémostase peuvent provoquer :

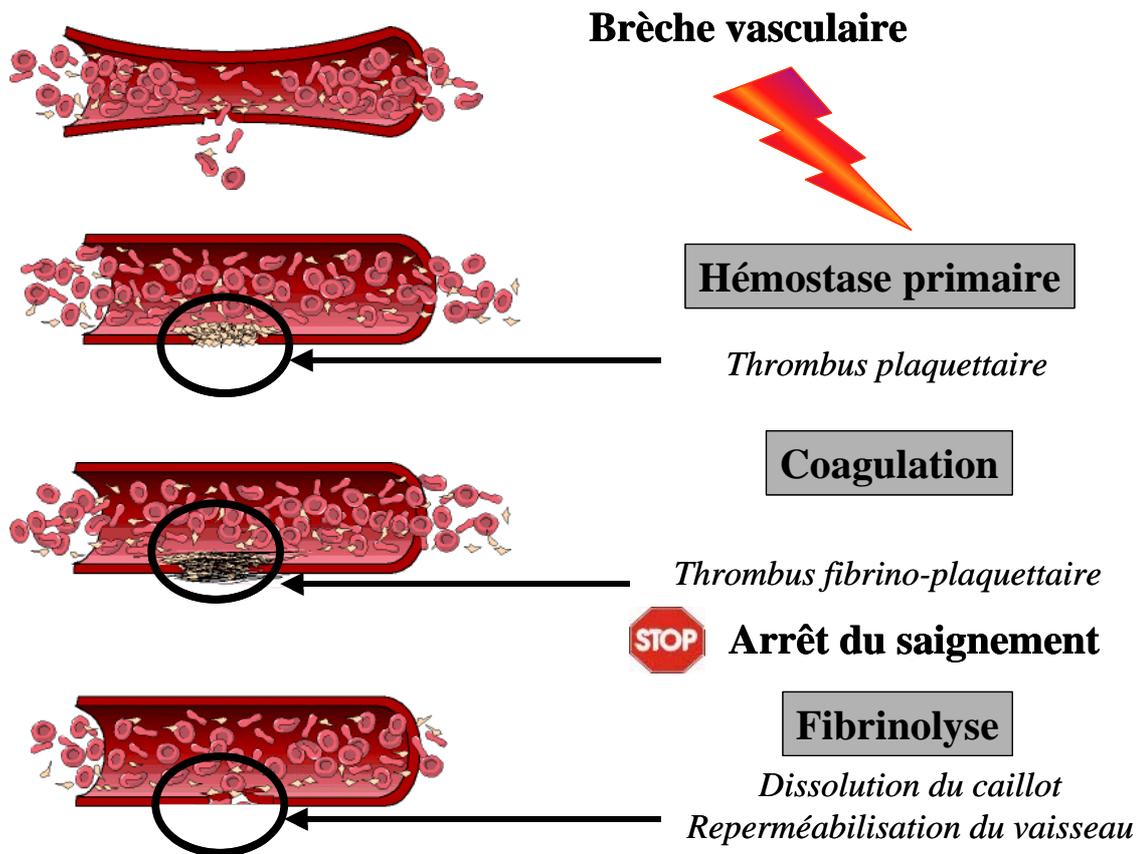
- des *accidents hémorragiques* (pouvant aller de pétéchies à des hémorragies mortelles) = **diathèse hémorragique**.
- des *accidents thrombotiques* (par exemple : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse, accident vasculaire cérébral).
On parle souvent de **thrombophilie** (mot idiot, les gens qui thrombosent n'aiment pas en faire, mais consacré, sans contrepèterie).

La fonction hémostatique nécessite la présence et l'interaction dans un premier temps de :

- *vaisseaux et cellules endothéliales*
- *plaquettes*
- *système de coagulation* (⇒ formation et consolidation du thrombus).

Puis dans un second temps du :

- *système de fibrinolyse* (⇒ destruction du thrombus).

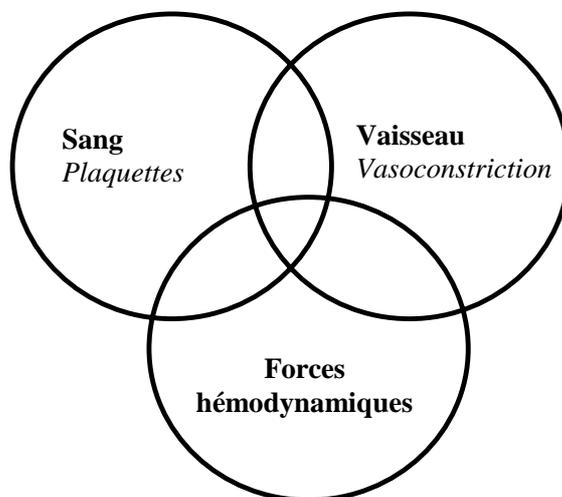


II. PHYSIOLOGIE

A. Hémostase primaire

Son but est l'obturation de la brèche vasculaire = formation du *clou plaquettaire*.

Les différents acteurs de cette phase initiale de la coagulation sont :



1. Vaisseau

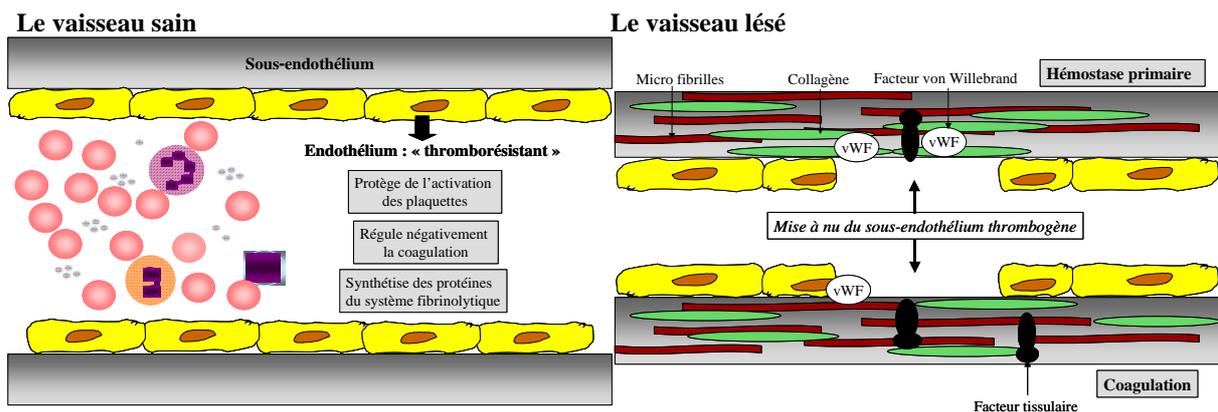
La **phase vasculaire** de l'hémostase consiste en une **vasoconstriction** réflexe immédiate (expliquant la différence de taille entre la partie droite et gauche du schéma ci-dessous) mais transitoire des vaisseaux lésés (sous l'action de différents médiateurs, dont l'endothéline). *Regardez bien la figure ci-dessous qui montre que quand le vaisseau est lésé, le diamètre est diminué par rapport au vaisseau sain.*

🌀 **Rappels sur les vaisseaux (cf cours 1^{ère} année) :**

Ils sont constitués par :

- un **endothélium** qui a de multiples propriétés et n'est pas thrombogène
- un **sous-endothélium** qui est par contre très thrombogène : il est le lieu d'adhésion des plaquettes et d'activation de la coagulation
- une **média** composée de cellules musculaires lisses
- une **adventice**

L'**endothélium** ($\approx 6500 \text{ m}^2$, = la 8^{ème} merveille du monde, le nouveau stade du Servette...), peut être considéré comme un des organes les plus volumineux de l'organisme (environ 1,5 kg) et a un rôle capital dans le maintien de l'hémostase et de la fluidité du sang.



Les cellules de l'endothélium vasculaire possèdent d'importantes **propriétés antithrombotiques** attribuables à des molécules spécifiques :

- prostacyclines (PGI₂) qui sont des métabolites de l'acide arachidonique
- EDRF (endothelium-dependent relaxing factor) ou NO (nitric oxyde)
- thrombomoduline (va permettre l'activation de la protéine C)
- molécules héparine-like (glycosaminoglycans, etc.) et antithrombine
- activateurs du plasminogène (t-PA, urokinase)
- nombreuses autres, mais c'est assez

La cellule endothéliale joue aussi un rôle dans la genèse du thrombus (**rôle procoagulant**) par d'autres molécules qu'elle sécrète, notamment :

- le facteur von Willebrand qui est nécessaire à l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium
- le facteur tissulaire (thromboplastine)
- l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI).

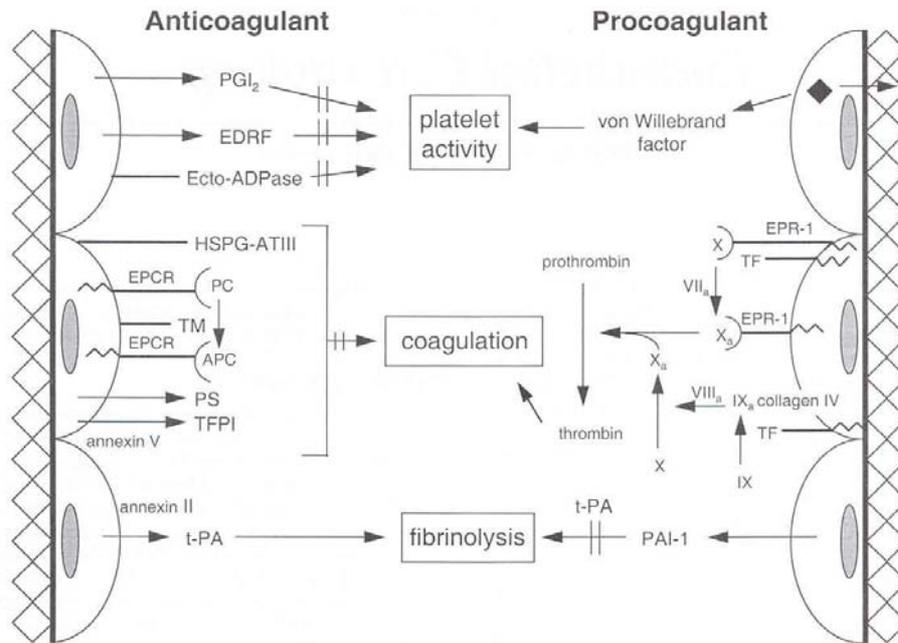


Figure 35-1. Participation of the vascular endothelial cell in the coagulant properties of the vessel wall. (APC, activated protein C; AT-III, antithrombin III; EDRF, endothelium derived-relaxing factor; EPCR, endothelial protein C receptor; EPR-1, effector cell protease receptor-1; HSPG, heparan-sulfate proteoglycans; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; PC, protein C; PGI₂, prostacyclin; PS, protein S; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; TM, thrombomodulin; t-PA, tissue plasminogen activator.)

2. Plaquettes

La **phase plaquettaire** de l'hémostase intervient dans les secondes qui suivent la lésion vasculaire et conduit à l'**adhésion** des plaquettes au sous-endothélium (et donc à la formation d'un clou hémostatique), à la **sécrétion** de substances par les plaquettes et à l'**agrégation** des plaquettes entre elles.

🌀 Rappels sur les plaquettes (= thrombocytes)

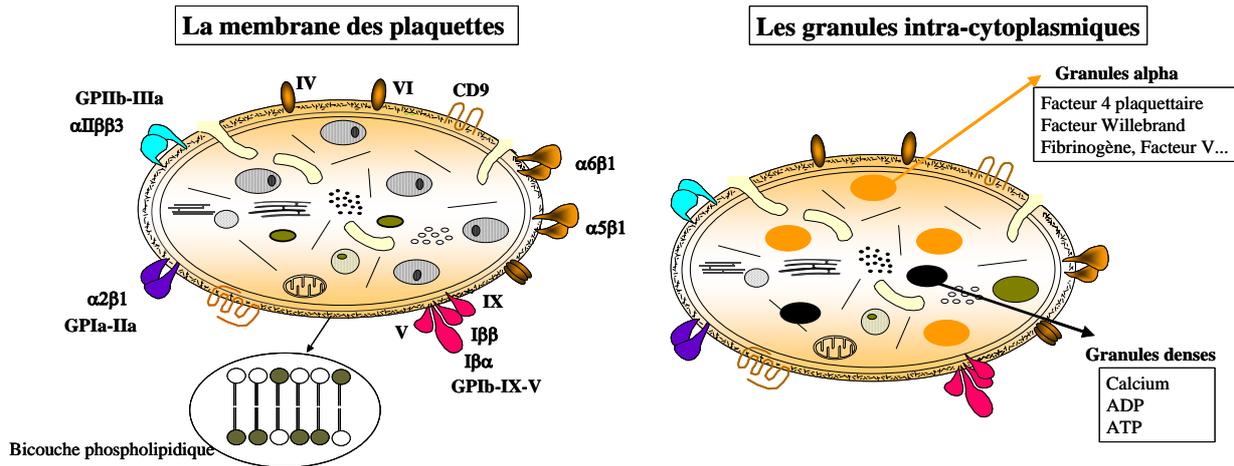
Production

Les plaquettes sont produites dans la moelle osseuse. Le **mégacaryocyte** est le précurseur médullaire de la plaquette. Le nombre normal de thrombocytes dans le sang est de 150 à 350 G/l. Leur survie maximale est d'environ 10 jours.

Anatomie (voir schémas page 6)

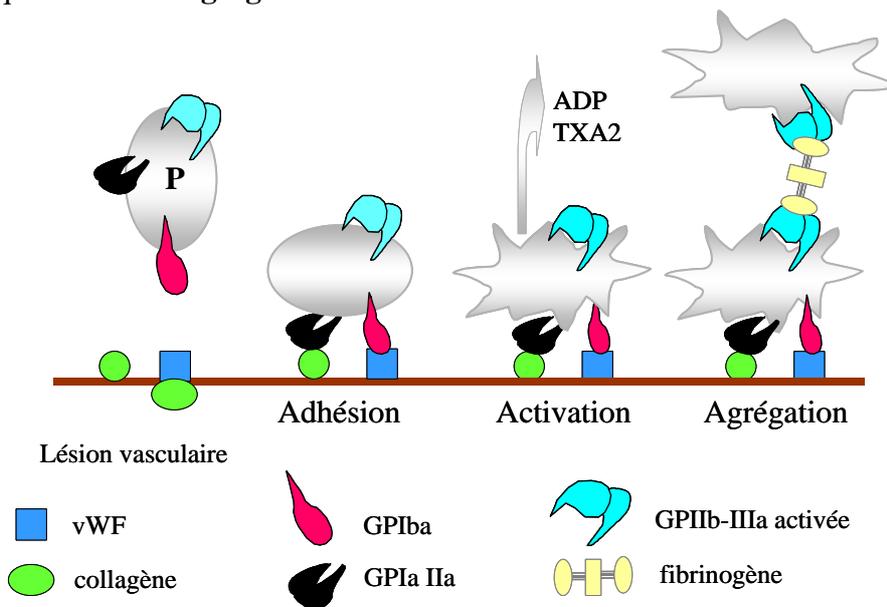
Les plaquettes sont des éléments "cellulaires" en forme de disque ("soucoupe volante" ou "béret basque") de 2-4 µ de diamètre, ne contenant pas de noyau. Elles sont formées :

- d'une **membrane** riche en phospholipides, cholestérol, calcium et glycoprotéines (notamment GPIb-IX, GPIIb-IIIa) et contenant des récepteurs spécifiques, par ex. pour le facteur von Willebrand, le fibrinogène, l'ADP, l'adrénaline, la thrombine
- d'un réseau cellulaire de **microtubules** et **microfilaments** maintenant la forme discoïde de la plaquette au repos et permettant sa contraction (plaquette = "petit muscle strié")
- d'un **cytoplasme** riche en granules :
 - ⇒ granules denses ou delta, riches en calcium, ATP, ADP et sérotonine
 - ⇒ granules alpha contenant du facteur von Willebrand et des facteurs spécifiquement plaquettaires (PF4, beta-thromboglobuline)
 - ⇒ lysosomes
- d'un **système tubulaire dense**, lieu de synthèse des prostaglandines et de stockage du calcium.



Fonctions

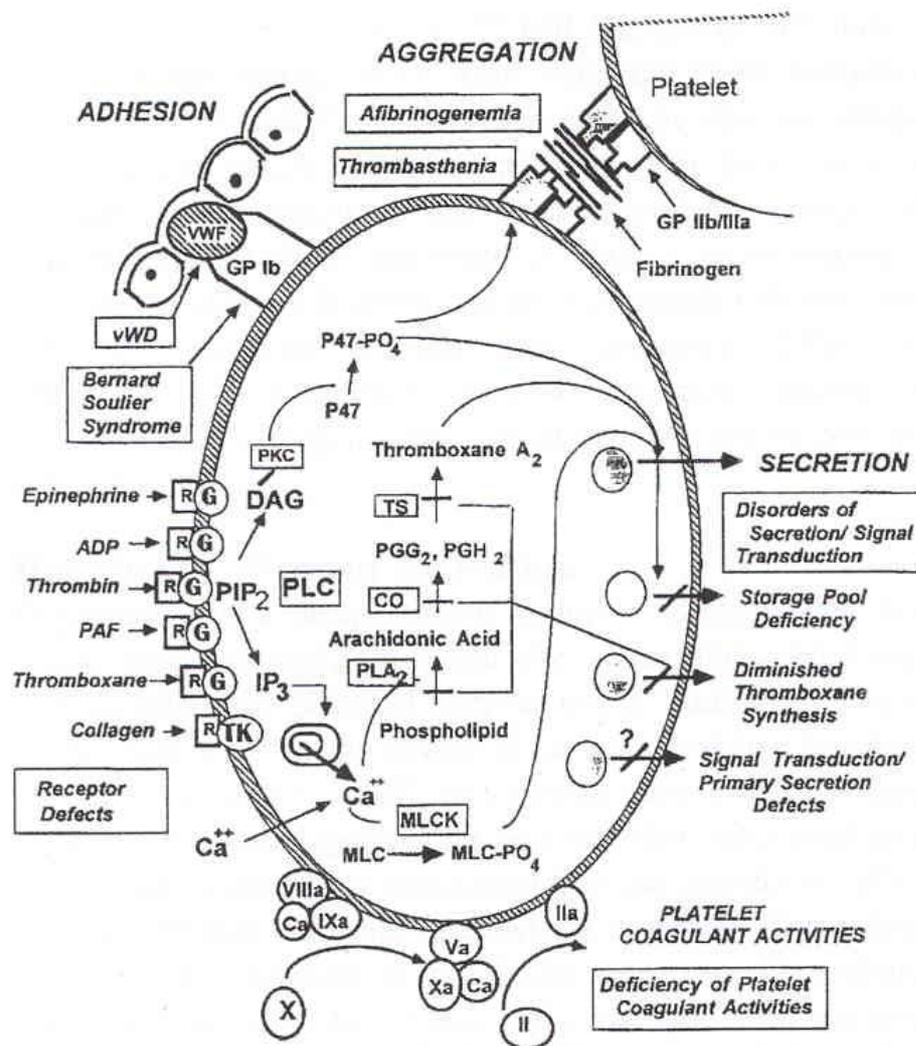
Les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales : cette **adhésion** nécessite la fixation du facteur von Willebrand au complexe glycoprotéique GPIIb-IX. L'adhésion plaquettaire provoque leur **activation**, entraînant un changement de forme et une expulsion du contenu des granules (= "release"), notamment de l'ADP, ce qui va provoquer l'activation d'autres plaquettes et leur **agrégation** entre elles.



Le collagène et la thrombine sont par ailleurs capables d'activer la voie de l'acide arachidonique, conduisant à la production de thromboxane A2 qui a une action vasoconstrictrice et induit elle-même l'agrégation et la **sécrétion** plaquettaires. Ces réactions aboutissent à la formation du **clou plaquettaire** permettant l'arrêt transitoire du saignement.

Quand vous verrez ce signe ☛, cela signifie qu'il faut s'arrêter pour réfléchir ou aller boire un verre et quand vous verrez l'autre signe ☞, cela signifie un effort de mémorisation.*

☛ Il existe une interaction entre les plaquettes (par exemple elles fournissent leurs phospholipides membranaires pour permettre la coagulation) et la coagulation (par exemple rôle important de la thrombine pour activer les plaquettes) pour assurer une bonne hémostase. Regardez le schéma ci-dessus et le suivant. Nous y reviendrons.



Cette **représentation schématique** de la plaquette permet de visualiser les différentes **fonctions** plaquettaires (adhésion, activation-sécrétion et agrégation) ainsi que les récepteurs (à l'ADP, à l'adrénaline, à la thrombine, PAF, etc.), les glycoprotéines de membrane, le rôle central des phospholipides membranaires (assemblage des facteurs de coagulation et accélération des réactions) ainsi que certaines pathologies (cf. pages 18 et 19).

3. Forces hémodynamiques

L'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire dépend de la vitesse d'écoulement du sang à l'intérieur des vaisseaux et de la concentration des globules rouges et des plaquettes. Il est important de noter que la coagulation fonctionne mal si l'hématocrite est abaissé (< 30%).

B. Coagulation

1. Facteurs de coagulation

Les facteurs de la coagulation, synthétisés pour la plupart par le foie, sont divisés en **précurseurs** (pro-enzymes ou zymogènes) de sérine-protéases (facteurs II, VII, IX, X, XI, XII), en **cofacteurs** (facteurs V, VIII) et en **substrat** (fibrinogène).

La **vitamine K** intervient au stade terminal de la synthèse de 4 facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X = facteurs vitamine K dépendants) en leur faisant acquérir la capacité de se complexer avec le calcium et les phospholipides. En l'absence de vitamine K, le foie libère des facteurs de la coagulation anormaux non fonctionnels appelés **PIVKA** (Protein Induced by Vitamin K Absence).

Pour que l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation se déroule normalement, la présence de **phospholipides** et de **calcium** est nécessaire. Les phospholipides proviennent de deux sources principales, les plaquettes et les tissus (thromboplastine tissulaire). Le calcium est nécessaire à la plupart des étapes d'activation enzymatique de la coagulation.

La coagulation aboutit, après une cascade de réactions enzymatiques, à la conversion du fibrinogène soluble en **fibrine** insoluble. L'apparition de filaments de fibrine à la surface des plaquettes vient consolider le clou hémostatique et aboutit à la formation du caillot.

2. Etapes de la coagulation (cf cours 1^{ère} année !)

On peut schématiquement diviser la « cascade » de réactions de la coagulation (le vrai concept de l'hémostase n'est pas une cascade mais plutôt un réseau) en 3 étapes :

- a) **La génération de la prothrombinase** par l'aboutissement de 2 voies différentes de la coagulation appelées extrinsèque et intrinsèque.
- b) **La formation de thrombine** ou la transformation de la prothrombine en thrombine par le complexe prothrombinase.
- c) **La formation de fibrine** ou la transformation du fibrinogène en fibrine.

a) Génération de la prothrombinase

Schématiquement, le système de la coagulation fait intervenir les voies dites extrinsèque et intrinsèque. Si, au laboratoire, ces deux voies peuvent être explorées séparément, en situation physiologique la voie extrinsèque ou voie du facteur tissulaire a le rôle principal dans la mise en route du système.

Voie extrinsèque

Elle débute par l'activation du facteur VII en facteur VII activé (= VIIa ; *quand vous voyez un petit « a » derrière un facteur, c'est qu'il est activé*) par le facteur tissulaire (thromboplastine tissulaire) contenu dans la paroi des vaisseaux sanguins et différents tissus, tout ceci en présence de calcium.

Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa va représenter le complexe principal d'activation de la coagulation en activant directement et indirectement (via l'activation du facteur IX) le facteur X.

Voie intrinsèque (cf activée au laboratoire, dans un tube)

In vitro, elle commence par l'activation initiale du facteur XII par le contact du sang avec des surfaces (verre ou kaolin *in vitro*). *In vivo*, si on n'a pas de facteur XII, on vit très bien. Le facteur XIIa va agir sur le facteur XI en présence de calcium. En présence de calcium (encore et toujours) le facteur IX est activé par le facteur XIa. Le IXa va se fixer aux phospholipides de la membrane plaquettaire et va transformer le facteur X en Xa. Cette activation est accélérée par le co-enzyme facteur VIIIa. Le facteur VIII, qui circule dans le plasma lié au facteur von Willebrand, est activé par la thrombine.

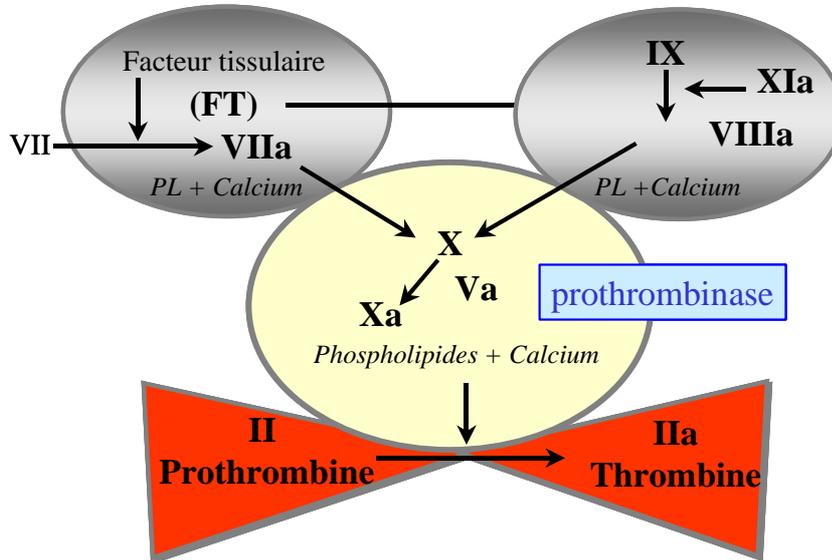
Les facteurs VIII et IX sont appelés facteurs anti-hémophiliques A et B.

Formation de prothrombinase

Le facteur Xa adsorbé à la surface des phospholipides d'origine plaquettaire ou tissulaire s'associe au facteur Va par la thrombine pour constituer un complexe appelé prothrombinase.

b) Formation de la thrombine

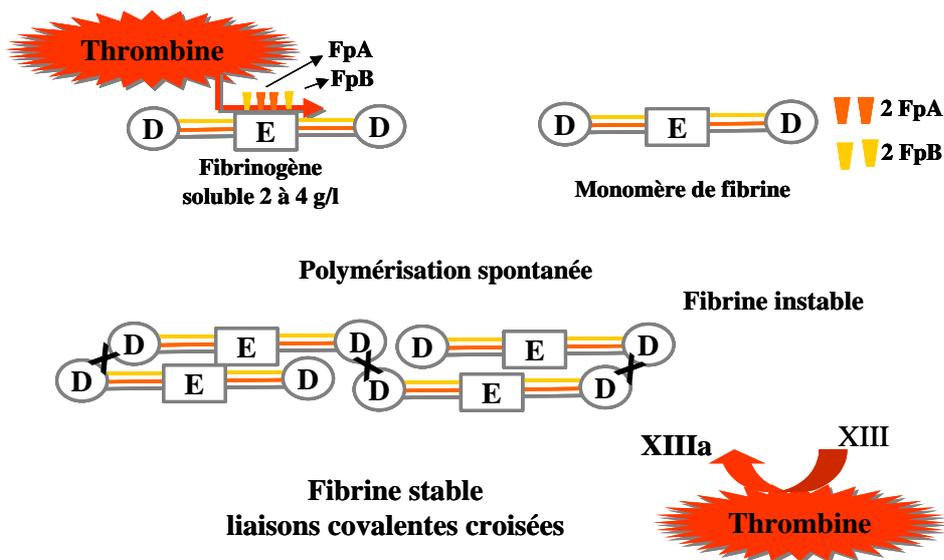
Le complexe prothrombinase va cliver la molécule de prothrombine (facteur II) et de la thrombine active (facteur IIa) sera ainsi générée. Cette activation va se faire avec une libération de petits peptides (dits d'activation), dont certains sont mesurables dans le sang. Ce sont des pièces à conviction (*on est en plein roman policier*) indiquant que la coagulation a été activée.



c) Formation de la fibrine

Dans un premier temps, la thrombine provoque une hydrolyse partielle de la molécule de fibrinogène avec formation de monomères de fibrine et libération de fibrinopeptides appelés A et B (cf figure).

Par la suite, les monomères de fibrine s'agrègent entre eux grâce à des liaisons non-covalentes. Ce premier polymère de molécules de fibrine est encore fragile. Le facteur XIII activé par l'action de la thrombine va permettre une stabilisation de la fibrine en transformant les liaisons hydrogènes fragiles en liaisons covalentes stables.

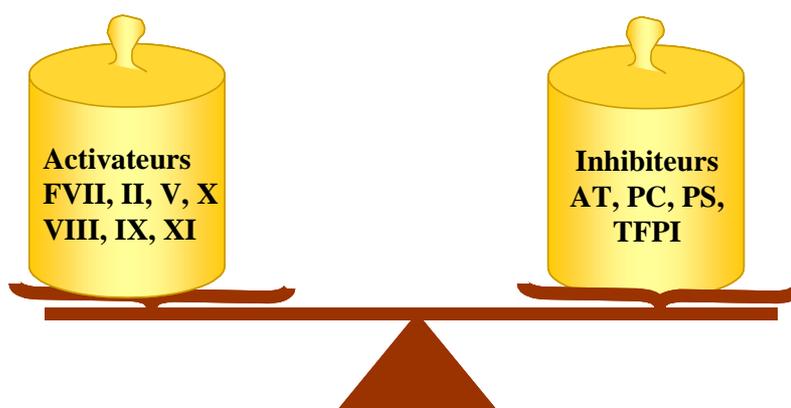


☛* Bravo, on a fini avec l'activation, un SMS et on attaque les freins.

3. Inhibiteurs de la coagulation

Lisez la suite aussi attentivement que vous l'avez fait jusqu'ici (bravo, la coagulation c'est ☺, mais à petites doses). Ce qui suit est très important pour comprendre la maladie thromboembolique veineuse (cf Madame Crase), problème clinique fréquent (incidence annuelle dans la population générale : 1/1000). En effet, un inhibiteur abaissé } un risque thrombotique accru.

Dans le plasma, il existe plusieurs systèmes anticoagulants physiologiques dont le rôle est de maintenir l'équilibre hémostatique en contenant les réactions procoagulantes à un niveau basal. Les principaux inhibiteurs sont l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI pour Tissue Factor Pathway Inhibitor), l'antithrombine (AT), ainsi que les protéines C et S (PC et PS).

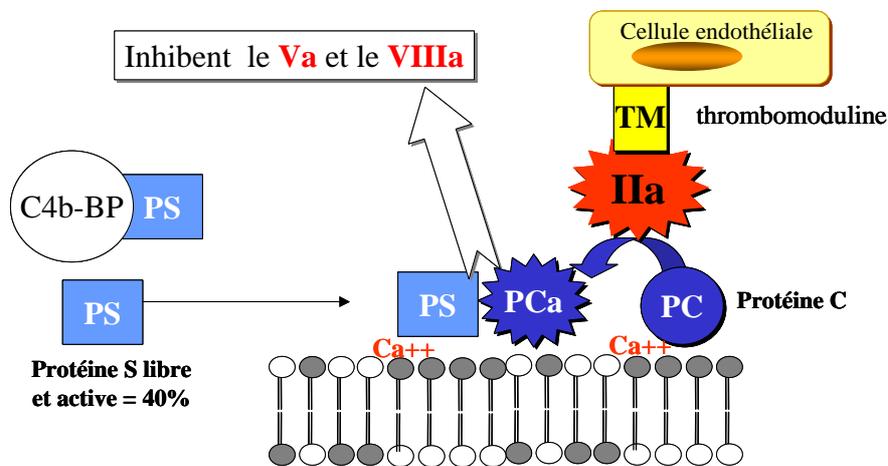
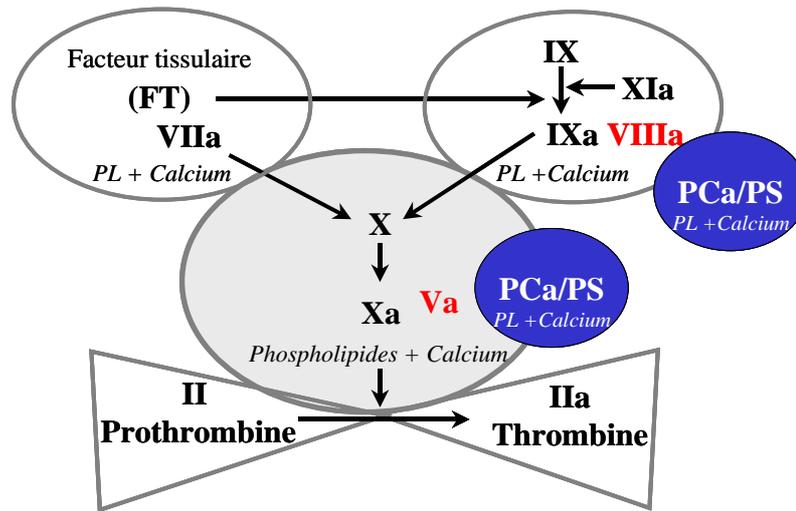


Les inhibiteurs contribuent à l'équilibre hémostatique physiologique



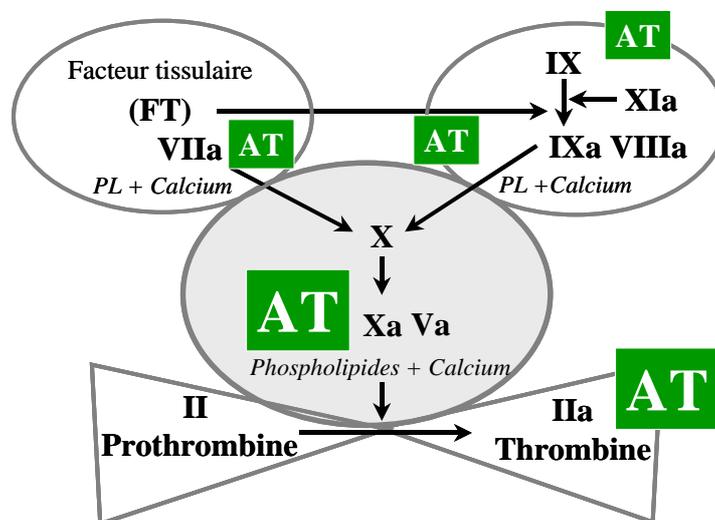
Déséquilibre vers l'hypercoagulabilité : risque augmenté de thrombose veineuse

1. Le **TFPI** est capable de complexer le facteur tissulaire et les facteurs X et VII activés inhibant ainsi principalement l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation.
2. La **protéine C**, dont la synthèse est vitamine K dépendante (*question QCM !*), est un zymogène de sérine-protéase. Activée, elle **inhibe les facteurs Va et VIIIa**. La protéine C activée exprime sa fonction anticoagulante en présence d'un cofacteur lui aussi vitamine K dépendant, la **protéine S**. L'activation de la protéine C est réalisée par la thrombine en présence d'un cofacteur situé à la surface de la cellule endothéliale, la thrombomoduline (cf. schémas page suivante).



Système de la protéine C et de la protéine S

3. L'AT inhibe surtout la thrombine et le facteur Xa, mais peut aussi inhiber un peu moins efficacement les facteurs XI, IX et VII activés. Son action est considérablement accélérée par l'héparine (environ 1000 fois).



- * Avez-vous noté les différentes actions de la thrombine? Pouvez-vous les mentionner?
- ☞ L'antithrombine inhibe surtout la thrombine et le Xa, la protéine C inhibe le Va et VIIIa et la protéine S est un co-facteur de la protéine C. Cool.

Résistance à l'action de la protéine C activée : point capital (voir page 22).

C. Fibrinolyse

1. Généralités

Définition

C'est le processus enzymatique de dissolution de la fibrine.

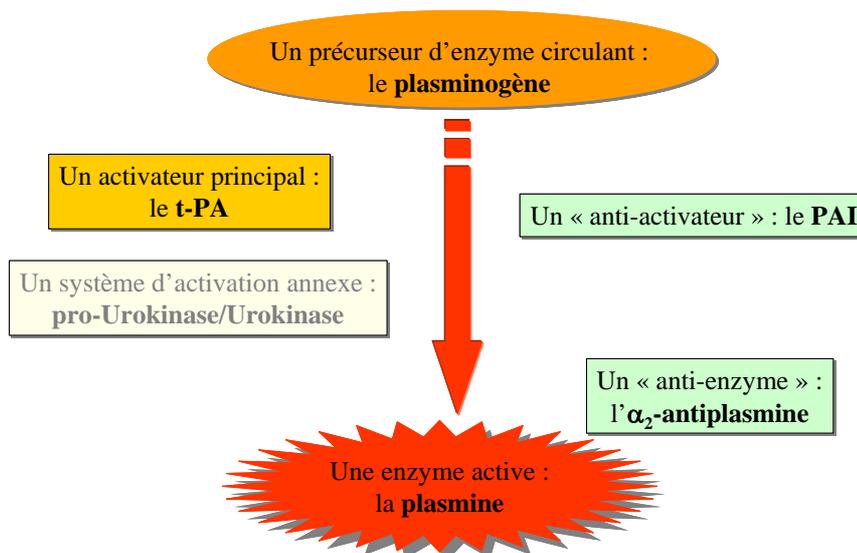
Nous n'envisagerons dans ce texte que le rôle du système fibrinolytique en hémostase, mais il faut noter que ce système est également impliqué dans d'autres phénomènes biologiques comme l'inflammation, la fonction des macrophages, la réparation des tissus, l'ovulation et l'implantation embryonnaire dans l'utérus, voire même la métastatisation des cancers.

Le principe

Quand un processus de coagulation intervient, il y a le déclenchement simultané de la fibrinolyse qui permettra de limiter l'extension d'un caillot et de le lyser.

Les acteurs

Le système fibrinolytique (comme celui de la coagulation) consiste en une cascade d'enzymes. Il y a des **activateurs** et des **inhibiteurs** qui régulent la formation de plasmine.



2. Les activateurs

Les principaux activateurs du plasminogène sont l'activateur tissulaire du plasminogène (**t-PA** pour tissue plasminogen activator) et l'urokinase (**u-PA**). A la différence du t-PA, l'u-PA est capable de cliver le plasminogène efficacement en l'absence de fibrine.

Le **substrat**, i.e. la cible des activateurs est le **plasminogène**. Il est synthétisé par le foie et circule à une concentration assez importante. L'action des activateurs va entraîner la transformation du plasminogène (pro-enzyme ou zymogène) en un enzyme actif, la **plasmine**. On ne trouve normalement pas de plasmine libre dans le plasma, car si elle est générée, elle est immédiatement complexée avec son inhibiteur, l'**antiplasmine**. En effet la plasmine est un

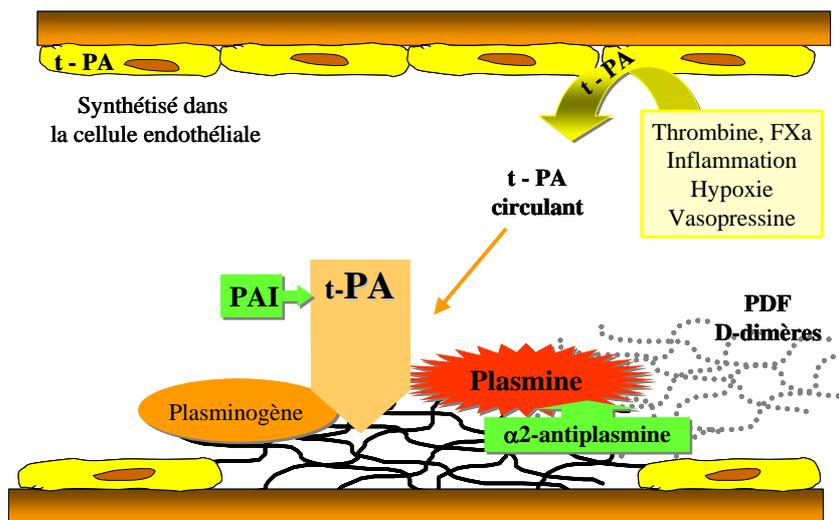
enzyme très puissant qui attaque non seulement la fibrine, mais aussi le fibrinogène, certains facteurs de coagulation et d'autres protéines.

☛ *Vous souvenez-vous de l'inhibiteur des facteurs Va et VIIIa ?*

3. Les inhibiteurs

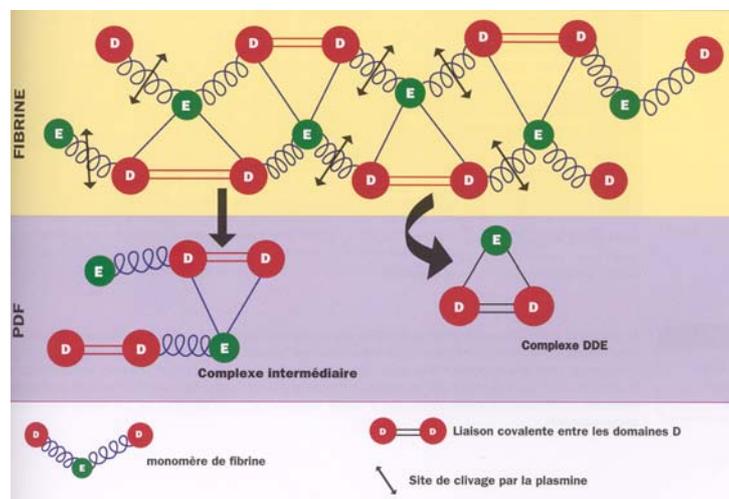
Les deux principaux inhibiteurs des activateurs du plasminogène sont le PAI-1 (pour plasminogen inhibitor type 1) et le PAI-2.

- Le **PAI-1** est l'inhibiteur rapide du t-PA et de l'u-PA. Il est trouvé dans le plasma humain, dans les cellules endothéliales, hépatiques et dans les plaquettes.
- Le **PAI-2** ne se trouve en général pas dans le plasma, sauf en cas de grossesse où il représente l'inhibiteur principal de la fibrinolyse.



4. La dégradation de la fibrine (et/ou du fibrinogène)

La fibrinolyse génère d'abord des produits de dégradation volumineux, puis par dégradation successive des produits plus petits comme les fragments DD (appelés **D-Dimères**) et E. Dans les cas de coagulopathies majeures ou dans les traitements thrombolytiques, on assiste également à la dégradation du fibrinogène (et plus seulement de la fibrine) avec apparition de produits D et E.



Régulation de la fibrinolyse

Sous l'influence de différents stimuli, le système fibrinolytique peut être activé ou inhibé. Par exemple l'**exercice**, l'**hypoglycémie**, le **stress** sont accompagnés d'une activité fibrinolytique augmentée.

Le TAFI (où quand la coagulation se mêle de la fibrinolyse)

Le **Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor** (ou TAFI) est un lien entre la coagulation et la fibrinolyse.

☛ *Accrochez-vous, un peu compliqué, mais génial comme le reste du système.*

Quand de la thrombine est générée (encore une action de la thrombine), elle active le TAFI qui est un inhibiteur de la fibrinolyse. Son action (indirecte) consiste en effet à couper les résidus de la fibrine où le plasminogène vient se fixer pour y être transformé en plasmine et se protéger de l'antiplasmine.

🌀 Fibrinolyse, rappels

- a) **Activateurs principaux : t-PA et u-PA**
- b) **Inhibiteurs principaux : le PAI-1, le PAI-2 et l'antiplasmine**
- c) **Tout se passe au niveau d'un caillot et, normalement, il n'y a pas de plasmine libre circulante, sinon danger de lyse du fibrinogène**
- d) **Le TAFI fait le lien entre l'activation de la coagulation et l'inhibition de la fibrinolyse, caillot plus costaud**
- e) **Les D-Dimères sont un des produits de dégradation de la fibrine, dont la mesure est très utile en clinique pour exclure une maladie thromboembolique veineuse***

* Les D-Dimères sont un des dadas du service d'Angiologie et Hémostase de Genève. En cas de suspicion clinique de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, ce test est très employé ; quand le résultat est en-dessous d'un certain cut-off (500 ng/ml) et que le test est bien fait comme chez nous (*pas de publicité...*), on peut exclure une maladie thromboembolique veineuse avec une probabilité proche de 99% (on parle d'une valeur prédictive négative proche de 99%).

III. EXAMENS DE LABORATOIRE

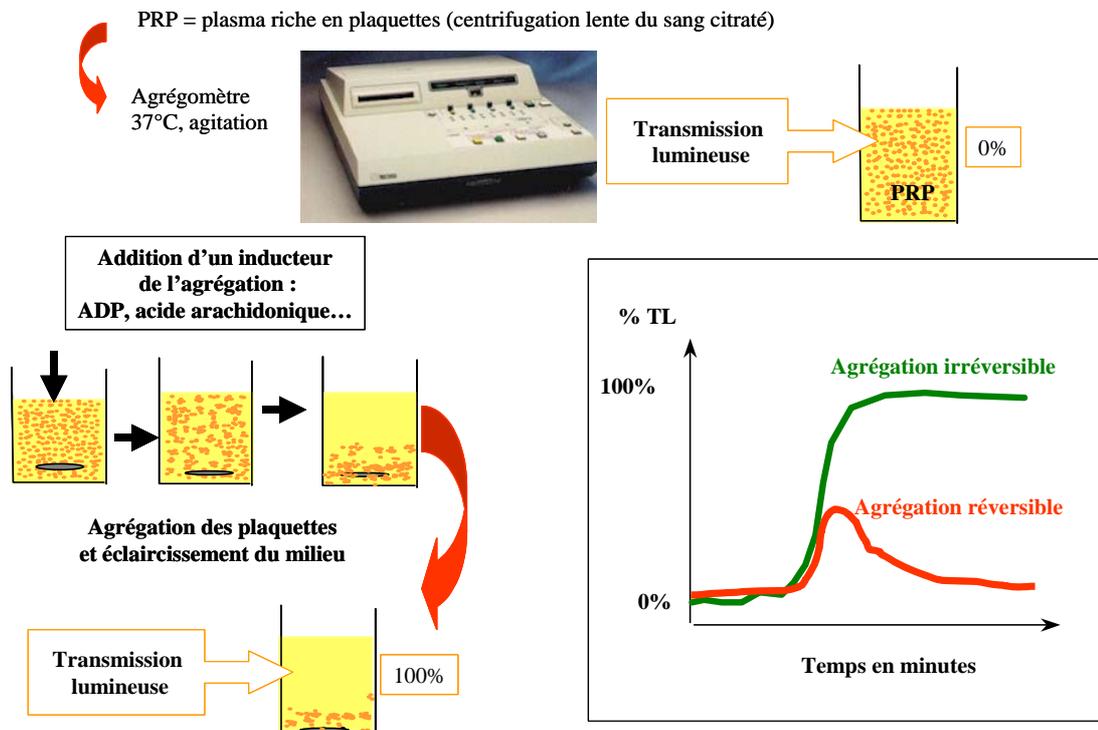
La **qualité de la prise de sang** est importante. Quelques recommandations :

- prise de sang non traumatique (sinon activation de la coagulation)
- minimum de stase (ne pas trop serrer le garrot)
- bien remplir les tubes (1/10 de citrate)
- mélanger doucement les tubes
- acheminer rapidement les tubes au laboratoire
- accessoirement : piquer le bon patient et pas son voisin de chambre

A. Exploration de l'hémostase primaire

- **Numération plaquettaire.**
Cave : un nombre de plaquettes normal ne préjuge pas de leur capacité fonctionnelle.
- **Temps de saignement** : explore l'hémostase primaire dans son ensemble. Il est mesuré à partir d'une incision fine pratiquée à l'avant-bras.

- **PFA (Platelet Function Analyzer)** : mesure du temps nécessaire à un sang citraté pour obtenir l'orifice d'une membrane couverte de collagène et ADP ou adrénaline (sorte de temps de saignement *in vitro*).
- **Exploration fonctionnelle des plaquettes.** L'étude *in vitro* de l'**agrégation plaquettaire** se fait après adjonction à un plasma riche en plaquettes de différents agents inducteurs de l'agrégation (collagène, ADP, adrénaline, acide arachidonique, etc.), puis mesure du changement de densité optique du plasma due à l'agrégation des plaquettes.

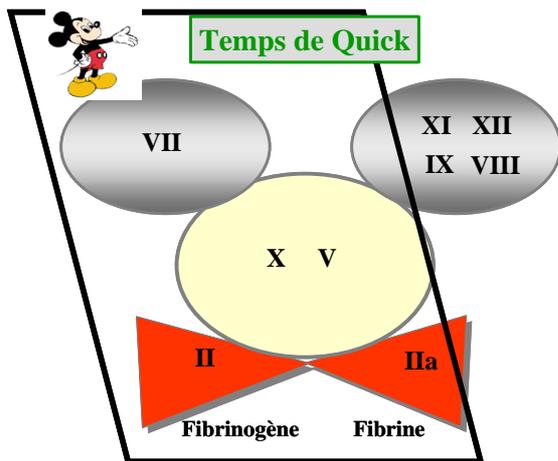


- **Médullogramme** : étude de la thrombopoïèse. Il permet de différencier les thrombopénies centrales des thrombopénies périphériques.
- Dosage du **facteur von Willebrand** (activité et immunologique).
- Mesure de la **résistance capillaire** (*ringard ou alt modisch...*).

Remarque : d'autres analyses plus sophistiquées (par exemple : microscopie électronique, étude des glycoprotéines de membrane, biologie moléculaire, etc.) se font dans des laboratoires très spécialisés.

B. Exploration de la coagulation

- **Temps de Quick (TQ) ou temps de prothrombine (TP)** : il explore la voie extrinsèque de la coagulation (activité des facteurs VII, V, X, II). Ce test consiste à apprécier le temps que met un plasma à coaguler à la température de 37° C en présence de thromboplastine tissulaire et de calcium.



TP ou TQ : le test

Plasma à tester 100 µl
 Incubation 1 min à 37°C
 Thromboplastine (FT) calcique ... 200 µl

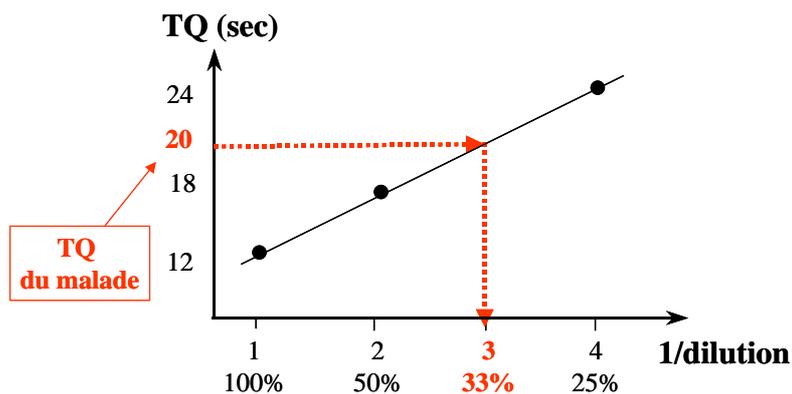
→  Temps de coagulation (secondes)

Expression des résultats :
 secondes
 pourcentage
 INR si traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK)

Insensible à l'héparine aux zones thérapeutiques

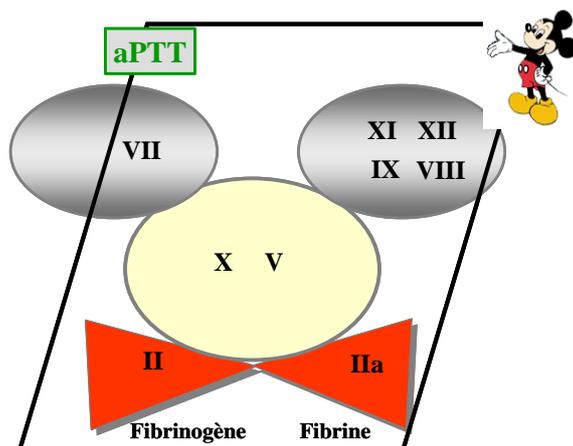
Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin normal (en général voisin de 10 secondes). Ce résultat peut être exprimé en pourcentage à l'aide d'une courbe de temps de coagulation effectuée avec différentes dilutions du plasma témoin.

Droite d'étalonnage (expression du Quick en pourcentage)



Plasma témoin pur (1/1), dilué au demi (1/2), dilué au quart (1/4)

- **Temps de thromboplastine partielle activée (aPTT, abréviation utilisée partout dans le monde, sauf en France, soyez charitables, où on utilise TCA pour temps de céphaline activée, cf schéma ci-dessous) :** il explore l'activité des facteurs impliqués dans la voie intrinsèque de la coagulation. Ce test mesure le temps de coagulation d'un plasma à 37° C en présence d'un activateur de surface, de phospholipides et de calcium rajouté en excès pour faire démarrer l'activation de la voie intrinsèque. Le temps normal dépend du type de phospholipide utilisé. Il se situe au laboratoire d'hémostase des HUG (*the best*) entre 25 et 32 secondes, mais suivant les réactifs et l'appareillage, ces normes peuvent être différentes (par ex. entre 20 et 40 secondes).



aPTT : le test

Plasma à tester 100 µl
 Céphaline + Activateur 100 µl
Incubation 3 min à 37°C
 Chlorure de Ca⁺⁺ (0.025M) 100 µl

→  Temps de coagulation (secondes)

Expression des résultats en secondes
 Norme variable selon les laboratoires (25-32 secondes aux HUG)

- Dosage du **fibrinogène** : peut se faire par différentes méthodes, fonctionnelle, biochimique ou immunologique. La norme se situe entre 2 et 4 g/l.
- Dosage des **différents facteurs de coagulation** : le choix des dosages à effectuer sera orienté par l'allongement de l'aPTT ou/et du TP. Pratiquement le dosage peut se faire par 2 techniques différentes. La première est la mesure de l'**activité biologique** d'un facteur effectuée par la correction apportée par le plasma à tester à un réactif dépourvu du facteur à doser. C'est la méthode la plus utilisée. La deuxième technique est le **dosage immunologique** à l'aide d'anticorps spécifique dirigé contre les différents facteurs de la coagulation.
- Dosage des **inhibiteurs de la coagulation**. Pour doser l'AT et les protéines C et S, différents tests peuvent être utilisés.
- **Bilan de thrombophilie** (cf Madame Crase)
 Lorsque la situation clinique l'exige (thromboses familiales, thromboses à répétition, accident thromboembolique chez un jeune adulte...), on recherche un déficit en inhibiteur (**antithrombine, protéine C ou S**), la **résistance à la protéine C activée** ou **facteur V Leiden** (le premier par des tests de coagulation, le second par biologie moléculaire), la **mutation G20210A de la prothrombine** ainsi que la présence d'**anticorps antiphospholipides** (pages 21 et 22).

☞ *Retenez ceci, c'est demandé très fréquemment en clinique.*

NB. Il existe encore de très nombreux autres tests pour explorer la coagulation.

Si vous avez déjà bien compris les principaux tests (Quick ou TP, aPTT, fibrinogène) et retenu le bilan de thrombophilie à la lumière de ce texte, c'est que vous avez un QI au-dessus de la moyenne.

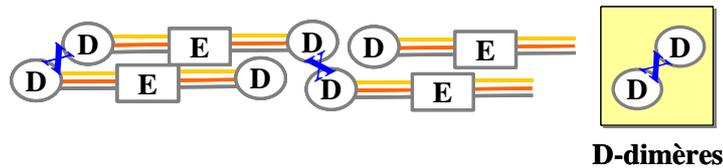
C. Tests explorant la fibrinolyse

Les principaux tests sont les suivants :

- Mesure de l'*activité globale* du système fibrinolytique par des tests qui évaluent le temps qu'il faut pour lyser un caillot dans un tube.

- Mesure des *acteurs* du système, que ce soit par des tests immunologiques ou par des tests fonctionnels. On peut ainsi mesurer le **plasminogène**, le **t-PA**, l'**u-PA**, le **PAI-1**, le **PAI-2** et l'**antiplasmine**.
- Mesure des *produits de l'activation de la fibrinolyse* comme celle des produits de dégradation de la fibrine (**D-Dimères**).

Produits de dégradation spécifiques de la fibrine



Dosage par méthode immuno-enzymatique (ELISA)

Valeurs de référence : < 500 ng/ml

Il est évident que ces tests n'ont de sens que s'ils sont comparés :

- avec d'autres tests de la coagulation, en particulier la mesure du fibrinogène,*
- s'ils sont intégrés, comme pour tout examen de laboratoire, à un contexte clinique.*

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Troubles de l'hémostase primaire

1. Anomalies vasculaires

Elles se traduisent, le plus souvent au niveau cutané, par un purpura, des pétéchies et/ou une tendance aux ecchymoses. Le diagnostic est avant tout clinique (cf 1^{ère} année + cours de dermatologie). On peut distinguer :

a) Les atteintes primitives

- télangiectasie hémorragique héréditaire ou maladie de Rendu-Osler (hémorragies muqueuses et cutanées liées à une dilatation des artérioles et capillaires), etc.

b) Les atteintes secondaires

- purpura associé à une maladie infectieuse (microthromboses vasculaires et lésions par les endotoxines des bactéries Gram négatif, notamment *Neisseria Meningitidis* mais aussi d'autres bactéries ou virus) ; évolution possible vers une CIVD (cf page 22).

Cette liste n'est bien entendu pas exhaustive (vous aurez souvent l'occasion d'entendre cette phrase en médecine, à placer quand vous n'avez plus rien à dire...).

2. Plaquettes (voir cours d'hématologie)

a) Thrombopénies

= diminution du nombre (= *quantité*) de plaquettes

Les deux mécanismes les plus importants sont un déficit de production des plaquettes ou une destruction augmentée.

b) Thrombopathies

= altération de la **qualité** des plaquettes

Elles peuvent être constitutionnelles ou acquises.

- **Thrombopathies constitutionnelles** (rares mais très intéressantes)
 - **Syndrome de Bernard-Soulier** : absence ou anomalie du complexe glycoprotéique GPIb-IX-V qui est le récepteur du facteur von Willebrand et est nécessaire à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium.
 - **Thrombasthénie de Glanzmann** : absence ou anomalie du complexe glycoprotéique GPIIb-IIIa qui est le récepteur du fibrinogène (et de nombreuses autres protéines) et qui est nécessaire à l'agrégation des plaquettes entre elles.
 - **Anomalies de la sécrétion plaquettaire** : soit par absence de granules denses dans les plaquettes (= maladie du "pool vide"), soit par anomalie de la voie des prostaglandines, soit par déficience sélective d'une protéine contenue dans les granules alpha.
- **Thrombopathies acquises**
 - **Médicamenteuses** : certains médicaments, comme l'acide acétylsalicylique ou le clopidogrel, inhibent les fonctions plaquettaires.
 - **Associées à d'autres maladies** : notamment au cours de l'insuffisance rénale ou de certaines hémopathies.

3. Maladie de von Willebrand

Elle est une des maladies hémorragiques familiales les plus fréquentes. Elle n'est pas due à une anomalie de la plaquette proprement dite mais à une diminution du facteur von Willebrand, indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium. Elle se traduit habituellement par un allongement du PFA (cf page 15), un déficit en facteur von Willebrand et une diminution du facteur VIII. Cette diminution conjointe s'explique par le rôle protecteur du facteur von Willebrand sur le facteur VIII auquel il est lié dans le plasma.

☺ *souvenirs, souvenirs...*

B. Troubles de la coagulation

Bien que le concept voie extrinsèque et intrinsèque soit quelque peu dépassé (il y a une voie principale, celle commençant par le facteur tissulaire et le facteur VII), il est commode pour des raisons didactiques et aussi vu les tests employés *in vitro* de séparer les maladies selon les deux voies.

1. Maladies de la voie intrinsèque

- **Hémophilie (cf 1^{ère} année)**

Sur le plan biologique cette maladie se caractérise par un déficit en facteur anti-hémophilique A (facteur VIII) ou B (facteur IX), permettant de différencier respectivement l'**hémophilie A** et l'**hémophilie B**. Ces déficits sont mis en évidence par les dosages spécifiques de ces deux facteurs de coagulation. L'hémophilie A est 4 à 5 fois plus fréquente que l'hémophilie B. L'hémophilie (A et B) a une fréquence estimée à 1 pour 10 000 habitants.

Ces deux maladies sont héréditaires, transmises de façon récessive liée au sexe, c'est-à-dire n'atteignant en principe que les garçons et transmises par les femmes apparemment saines mais conductrices de l'anomalie.

Cliniquement, les hémophiles souffrent d'hémorragies importantes, souvent spontanées, comme des hématomes musculaires, des hémorragies cérébrales et le plus fréquemment des saignements dans les articulations (= hémarthroses), principalement localisés aux genoux, chevilles et coudes et qui entraînent à long terme de graves séquelles orthopédiques. La

précocité et la gravité des hémorragies perturbant la vie d'un hémophile dépendent directement de l'importance du déficit en facteur VIII ou IX.

On sépare les hémophilies en différentes catégories selon l'importance de leur déficit :

- | | |
|------------|--------|
| 1) Sévère | < 1% |
| 2) Modérée | 1-5% |
| 3) Légère | 5%-30% |

Cette classification est importante pour la prise en charge de ces patients.

- **Autres déficits de la voie intrinsèque**

Ils sont généralement **héréditaires** et sont beaucoup plus rares que l'hémophilie.

2. Maladies de la voie extrinsèque

- **Déficits constitutionnels**

Ces déficits concernent les facteurs V, VII et X. Ils sont rares et touchent les deux sexes.

- **Maladies acquises**

Les deux principaux groupes de maladies acquises sont

- a) les maladies entraînant une carence en vitamine K (vit.K)
- b) les insuffisances hépatiques.

Si dans le premier groupe, seule l'activité des facteurs vit.K dépendants (II, VII, IX, X) est touchée, dans le deuxième on observe une diminution globale non sélective de l'activité des facteurs synthétisés par le foie.

Toutes les maladies interférant avec le cycle normal de la vit.K peuvent entraîner un état carenciel. La vit.K est apportée pour les 2/3 par l'alimentation, le reste étant synthétisé par la flore intestinale. Elle est absorbée en majorité dans l'intestin grêle en présence de sels biliaires et elle atteint le foie par le système porte. Ainsi, des carences en vit.K peuvent s'observer lors de manque d'apport alimentaire, d'anomalies du transit intestinal, d'ictère obstructif ou de la prise de certains médicaments. L'insuffisance hépatique fonctionnelle peut s'expliquer par une atteinte primaire du foie, par un processus tumoral, une hépatite ou une cirrhose.

3. Maladies de la formation de fibrine

- **Défaut de synthèse du fibrinogène**

Comme la plupart des facteurs de la coagulation, le fibrinogène est synthétisé dans le foie et va s'abaisser lors d'atteinte importante de la fonction hépatique (hépatite, cirrhose...). La synthèse peut aussi être diminuée par ex. lors de :

- ⇒ traitements des leucémies aiguës par la L-asparaginase
- ⇒ anomalies héréditaires.

- **Déficit en facteur XIII**

Ce déficit constitutionnel très rare se manifeste précocement dans la vie des patients homozygotes par une tendance accrue aux hémorragies, un retard de cicatrisation des plaies, des avortements spontanés chez les femmes et une stérilité chez les hommes.

🌟* Questions

1) La maladie de von Willebrand est-elle habituellement une anomalie :

- a) des plaquettes
- b) de la coagulation
- c) de la fibrinolyse
- d) aucune de ces 3 possibilités

2) Autre nom pour le facteur VI ?

Réponses

1) Dans un QCM il faudrait répondre d). En effet c'est en général une anomalie de la cellule endothéliale.

2) ☹ Aie, aie, aie : ce facteur n'existe pas.

4. Inhibiteurs acquis

A côté des inhibiteurs physiologiques (ex : AT) de la coagulation, normalement présents dans le sang et protégeant l'organisme contre les thromboses anarchiques, des inhibiteurs **pathologiques** (allo- ou autoanticorps) peuvent apparaître.

Par exemple les transfusions répétées de facteurs induisent chez 20% des hémophiles la production d'anticorps (*d'après vous, allo ou autoanticorps ?*) dirigés contre le facteur administré (VIII ou IX). Ceci complique de façon importante le traitement. Des inhibiteurs peuvent interférer également avec d'autres facteurs de la coagulation. Ils entraînent en général des hémorragies.

Certains inhibiteurs, paradoxalement, n'entraînent pas d'hémorragie, mais au contraire des thromboses. Ce sont les **anticorps antiphospholipides** détectés soit par des tests de coagulation (on parle d'anticoagulant circulant de type lupique), soit par des tests immunologiques (par ex. les anticorps anticardioplipines). On les retrouve en particulier dans les maladies auto-immunes, cf autoanticorps.

5. Déficiences en inhibiteurs

🔴*Question

Vous avez une déficience en protéine C : que risquez-vous ?

Réponse : la survenue d'un accident thromboembolique. Si vous ajoutez une nécrose cutanée aux coumarines et, à l'état homozygote, un purpura fulminans, vous pouvez postuler de suite.

Ceci peut se produire avant l'âge de 40 ans, parfois sans facteur déclenchant ("dans un ciel bleu" ou idiopathique) et ces thromboses peuvent avoir une localisation étrange (abdomen, cerveau, etc.). Le plus souvent la thrombose s'explique par une interaction gène (un ou plusieurs, maladie multigénique)-environnement, par ex. anomalie de l'hémostase + pilule contraceptive.

🌀 En clinique, lorsqu'on décide d'effectuer le bilan d'une thrombophilie, on recherche une baisse des inhibiteurs (AT, protéines C et S) mais aussi et surtout d'autres anomalies plus fréquentes comme la résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V Leiden), une mutation du facteur II et les anticorps antiphospholipides.

Il faudra penser à un déficit en **AT** (idem pour protéines **C** et **S**) devant tout accident thromboembolique survenant chez un jeune et a fortiori en présence d'une anamnèse familiale positive (i.e. d'autres membres de la famille qui thrombosent). Les déficits en AT peuvent être héréditaires ou acquis (syndrome néphrotique, traitements oestroprogestatifs, cirrhose hépatique).

🔴*Comprenez-vous pourquoi? Réponses pages 10 et 11.

Les déficits en **protéines C et S** peuvent également être héréditaires ou acquis. Toutes deux sont synthétisées dans le foie et sont dépendantes de la vitamine K pour être actives. Ceci explique qu'elles peuvent être diminuées en présence d'une insuffisance hépatique ou lors d'une carence en vitamine K. Vu la demi-vie courte de la protéine C il faudra être très prudent au début d'un traitement par antivitamine K, car ces patients ont un risque de développer une **nécrose cutanée aux coumarines** (microthrombi dans les vaisseaux de la peau). Les nouveau-nés homozygotes pour ce déficit ont un risque de faire un **purpura fulminans**.

Il faut noter que les déficits en inhibiteurs de la coagulation n'expliquent qu'un certain pourcentage des thromboses veineuses et qu'il y a encore beaucoup de travail (*et de débouchés pour les futurs médecins*) pour comprendre les multiples origines de la maladie thromboembolique veineuse.

6. Résistance à la protéine C activée

✂ *La protéine C, quand elle est activée par la thrombine, bloque la coagulation en clivant les facteurs Va et VIIIa à certains sites bien définis. Par exemple, pour le facteur Va, elle le fait en position 506 où il y a une arginine : le facteur Va attaqué par la protéine Ca est alors inactivé et la coagulation freinée.*

La résistance à la protéine C activée (PCa) est généralement due à une mutation du facteur V (facteur V Leiden). La mutation a lieu en position 506 : on trouve une glutamine au lieu d'une arginine. La PCa ne peut plus faire son travail de clivage du facteur V et on parle donc de résistance à l'action de la PCa. Le facteur V Leiden existe chez environ 5% de la population normale, ce qui veut dire que certains d'entre-vous qui lisent ce texte sont probablement porteurs de cette mutation (*pas d'affolement*). Chez les hétérozygotes, il faudra en général un facteur de risque associé (par exemple une autre anomalie de l'hémostase, une grossesse, une intervention chirurgicale, etc.) pour que cela ait une conséquence clinique (thrombophlébite superficielle, thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire); chez les homozygotes une thrombose peut apparaître sans phénomène déclenchant.

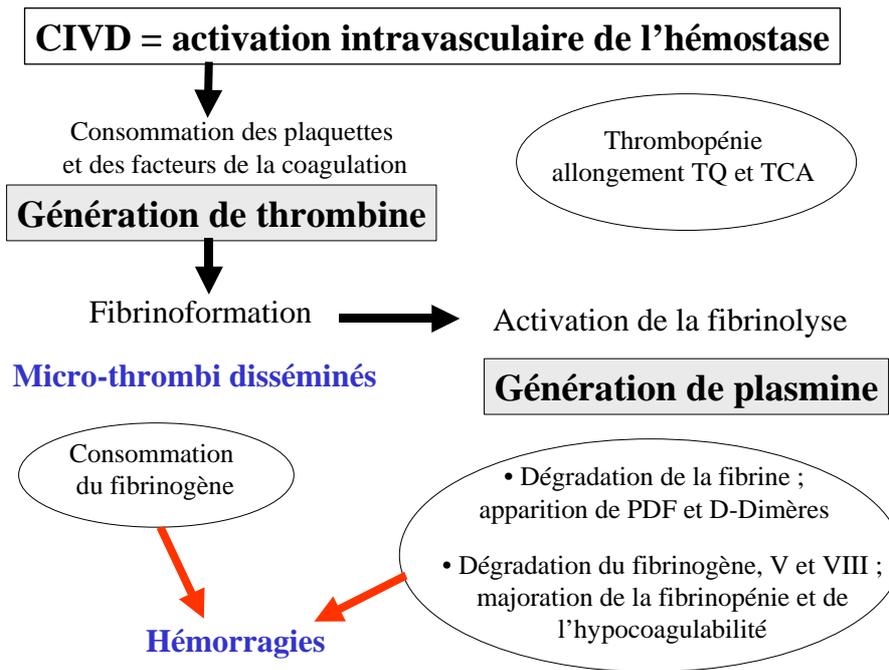
7. Mutation de la prothrombine

Une anomalie de la **prothrombine** (mutation G20210A) peut également être responsable de thromboses veineuses ; c'est la deuxième anomalie héréditaire la plus fréquente en Suisse, après le facteur V Leiden.

8. Syndrome de consommation (CIVD)

On peut définir la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) comme un processus d'activation des différentes voies de la coagulation pouvant aboutir à l'obstruction des petits vaisseaux dans différents tissus, et s'accompagnant en général d'une activation de l'activité fibrinolytique systémique. Ce n'est pas une maladie, mais une complication de différentes affections.

Schématiquement, on parle de coagulopathie **compensée** quand la synthèse des facteurs est égale à la destruction et **décompensée** quand la synthèse est plus petite que la destruction avec par exemple des plaquettes < 100 G/l et un fibrinogène < 1,5 g/l.



Etiologies

- infections de toute nature
- néoplasies, en particulier les carcinomes adénomucipares, certaines leucémies (surtout promyélocytaïres), cancer du poumon, de la prostate, des ovaires et du sein
- complications obstétricales : abruptio placentae, avortement septique, embolies amniotiques, foetus mort, états éclamptiques
- manipulations chirurgicales et traumatismes (en particulier cerveau, poumon, prostate) et lors de by-pass cardio-pulmonaires, shunt de Le Veen, etc.
- maladies hépatiques
- lésions endothéliales : hémangiomes géants, anévrisme de l'aorte, etc.
- divers : chocs, acidose, morsures de serpents, transfusions incompatibles, hémolyse, maladies auto-immunes, brûlures, rhabdomyolyse, etc.

Cette longue liste explique l'**hétérogénéité** du syndrome.

Le diagnostic repose sur une atteinte globale des examens d'hémostase.

☞ Une CIVD peut accompagner n'importe quel état clinique.

☞ Bilan d'une thrombose veineuse et/ou embolie pulmonaire insolite : TP, aPTT, fibrinogène, résistance à la protéine Ca, mutation de la prothrombine, AT, protéine C, protéine S, anticorps antiphospholipides.

A effectuer en particulier si thromboses du sujet jeune, thromboses familiales, thromboses récidivantes, nécrose cutanée aux coumarines, purpura fulminans et pour les anticorps antiphospholipides s'il y a un lupus érythémateux ou des pertes foetales à répétition.

C. Troubles de la fibrinolyse

Lorsque la fibrinolyse est insuffisante, on parle d'**hypofibrinolyse**. Cette hypofibrinolyse peut résulter d'une diminution des activateurs ou d'une augmentation des inhibiteurs. On parle d'**hyperfibrinolyse** en cas d'activité exagérée du système fibrinolytique.

Question à un franc

Il peut y avoir une hyperfibrinolyse par excès des? et/ou baisse des ?

V. TRAITEMENTS

Il ne s'agit pas d'un cours de pharmacologie, mais de vous donner un aperçu des médicaments que vous allez utiliser tous les jours en clinique.

A. Antiplaquettaires

Le médicament principal est l'**acide acétylsalicylique** (Aspirine®) : il agit principalement au niveau de la voie de l'acide arachidonique en inhibant de façon irréversible une enzyme, la *cyclooxygénase* (CO), nécessaire à la formation de certaines prostaglandines, notamment du thromboxane A2 (TxA2). La TxA2 provoque une vasoconstriction et une agrégation des plaquettes. Une des multiples actions de l'aspirine est donc une action *anti-agrégante*.

D'autres médicaments ont aussi une action antiplaquettaire prouvée, comme :

- le **clopidogrel** qui bloque un des récepteurs plaquettaires à l'ADP. Concurrent sérieux pour l'aspirine, mais beaucoup plus cher.
- les **anti-GPIIb-IIIa**, utilisés surtout en cardiologie (pontages, angioplasties).
- Le **dipyridamole** (inhibiteur de la phosphodiesterase plaquettaire).

De nombreux autres médicaments modifient les fonctions plaquettaires, les principaux étant les **anti-inflammatoires** non stéroïdiens. Ils agissent également en bloquant la CO, mais de manière réversible. Les antiplaquettaires sont indiqués pour la plupart des patients souffrant de maladies artérielles (cœur, cerveau, artères périphériques), principale cause de décès des pays occidentaux.

B. Anticoagulants

- **Héparine standard, de bas poids moléculaire et fondaparinux**

L'**héparine standard (HS) ou non fractionnée (HNF)** est un mucopolysaccharide extrait de la muqueuse intestinale de porc. On utilisait jusqu'à récemment de l'héparine extraite du boeuf, mais comme les vaches deviennent folles, c'est fini. L'héparine est un mélange de molécules de différents poids moléculaires, qui ont une affinité variable pour l'antithrombine, cofacteur indispensable à l'action anticoagulante de l'héparine. Elle possède des activités antithrombine (anti-IIa) et anti-facteur X activé (anti-Xa) qui sont à peu près équivalentes. Elle peut être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse (demi-vie d'environ 60 minutes après une injection i.v.). Lors de son passage dans le foie, elle subit l'action d'une héparinase et est éliminée sous forme inactive par les reins. La surveillance du traitement à l'HS se fait par la mesure de l'aPTT et/ou la mesure de l'activité de l'anti-Xa.

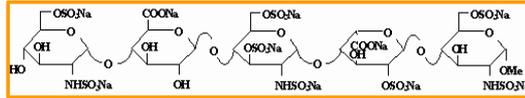
Des **héparines de bas poids moléculaire** (HBPM, il y en a plusieurs) remplacent dans de nombreuses indications l'HS. Elles ont une activité préférentiellement anti-Xa. Les HBPM se fixent moins à différentes protéines et aux cellules que l'HS, cela leur confère une meilleure biodisponibilité que celle de l'HS et une demi-vie plus longue. Le risque de thrombopénie à l'héparine (complication sérieuse de l'HS) et d'ostéoporose est moindre qu'avec l'HS. On les emploie de routine pour prévenir et traiter les thromboses veineuses. Elles s'accumulent en cas d'insuffisance rénale.

Le **fondaparinux** est un pentassaccharide. C'est la plus petite héparine de bas poids moléculaire possible (5 sucres) qui induit un changement de conformation de l'antithrombine. Il inhibe uniquement le facteur Xa.

Les héparines : mécanisme d'action

Fixation de l'héparine à l'antithrombine (AT) par l'intermédiaire d'un **pentasaccharide** qui reconnaît des structures complémentaires de l'inhibiteur

30 à 40%
des chaînes portent
le site de fixation à l'AT
= pentasaccharide



Modification conformationnelle : accélération par 1000 à 2000 de la vitesse d'inhibition des enzymes de la coagulation (Xa et IIa +++)

**Pharmacocinétique
HNF, HBPM et fondaparinux**

	HNF	HBPM	fondaparinux
Liaison à l'endothélium	Oui	Non	Non
Liaison au facteur 4 plaquettaire (FP4)	Oui	Peu	Non
Clairance cellulaire (SRE – foie ++)	Oui	Non	Non
	Variabilité de la réponse anticoagulante adaptation quotidienne des posologies		
Elimination par le rein	Non	Oui	Oui
		Surdosage en cas d'insuffisance rénale	
Passage transplacentaire Passage dans le lait	Non	Non	?

• **Anti-thrombines**

Différents agents thérapeutiques bloquant directement la thrombine (sans passer par l'antithrombine) ont été développés ces dernières années. Le plus connu est l'hirudine, extrait de la sangsue (*leech*), maintenant produit par génie génétique (lépirudine). De nombreuses études sont en cours pour mieux définir la place de ces agents dans la prophylaxie et le traitement des maladies thrombo-emboliques.

• **Antivitamine K (AVK)**

Les AVK vont entrer en compétition avec la vitamine K pour sa fonction de carboxylation des résidus glutamiques des facteurs dépendants. Les facteurs privés de cette transformation biochimique sont appelés PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Absence). Ils vont être sécrétés par le foie et seront fonctionnellement inactifs.

La surveillance du traitement par AVK se fait par la mesure du temps de Quick ; elle est exprimée en INR (International Normalised Ratio), sorte d'espéranto biologique. L'INR permet en effet de comparer des résultats obtenus avec des réactifs différents. L'INR s'utilise principalement pour l'anticoagulation orale. Par exemple, une thrombose veineuse profonde doit être anticoagulée avec un INR entre 2 et 3.

TQ : expression en INR

INR

«International Normalized Ratio»

Mode d'expression internationale du temps de Quick pour la surveillance des traitements par AVK.

$$\text{INR} = \frac{\text{TQ patient (secondes)}}{\text{TQ Témoin (secondes)}} \times \text{ISI}$$

ISI
 Index de Sensibilité International
Coefficient affecté par le fabricant au réactif (thromboplastine) varie de 1 à 2

En cas d'anticoagulation trop marquée (INR > 5,0) on peut diminuer l'INR en donnant de la vitamine K. La préparation utilisée s'appelle le Konakion®. On l'administre en général par voie orale. Si on est pressé (intervention chirurgicale par exemple) ou si le patient saigne, on donne des préparations viro-inactivées contenant des facteurs vitamine K dépendants purifiés.

C. Produits de substitution

Il existe des produits dits **viro-inactivés** pour suppléer des déficiences en facteurs. La sécurité n'est pas absolue, mais la possibilité de disposer de telles préparations est un progrès majeur et on ne devrait plus utiliser une préparation qui n'est pas viro-inactivée quand celle-ci existe. On dispose de préparations inactivées amenant soit tous les facteurs de coagulation (**plasma viro-inactivé**), soit sélectivement un ou certains facteurs précis de coagulation. Par exemple, en cas d'accident hémorragique, le traitement des hémophiles consiste à les substituer avec des concentrés viro-inactivés de facteurs VIII ou IX. De plus en plus, on administre des produits non plus dérivés du sang, mais fabriqués par **génie génétique**.

DDAVP

Chez les hémophiles A légers ou les patients ayant une maladie de von Willebrand avec des taux de facteur von Willebrand > 10%, on a la possibilité de stimuler la production du facteur VIII et du facteur von Willebrand en administrant du DDAVP (desmopressine). Il ne s'agit pas d'un produit de substitution à proprement dit, mais il remplit une fonction analogue. C'est une substance proche de la vasopressine, qui stimule la cellule endothéliale. On se sert également du DDAVP pour les patient(e)s souffrant de thrombopathies.

D. Pro- en antifibrinolytiques

On peut distinguer deux types de médicaments : ceux qui activent la fibrinolyse et ceux qui la bloquent.

- **Agents thrombolytiques**

Un agent idéal devrait être sélectif non seulement pour la fibrine (i.e. lyser seulement la fibrine et pas le fibrinogène), mais de plus capable de distinguer la bonne de la mauvaise (réparatrice) fibrine, i.e. celle qui est dans le caillot qu'on veut lyser. Si cet agent existait, il n'y aurait pas de complications hémorragiques lors des traitements thrombolytiques. On dispose en clinique essentiellement de 3 agents :

- a) le **t-PA**, activateur naturel,
- b) l'**u-PA**, autre activateur naturel,
- c) la **streptokinase**, un produit dérivé des streptocoques.

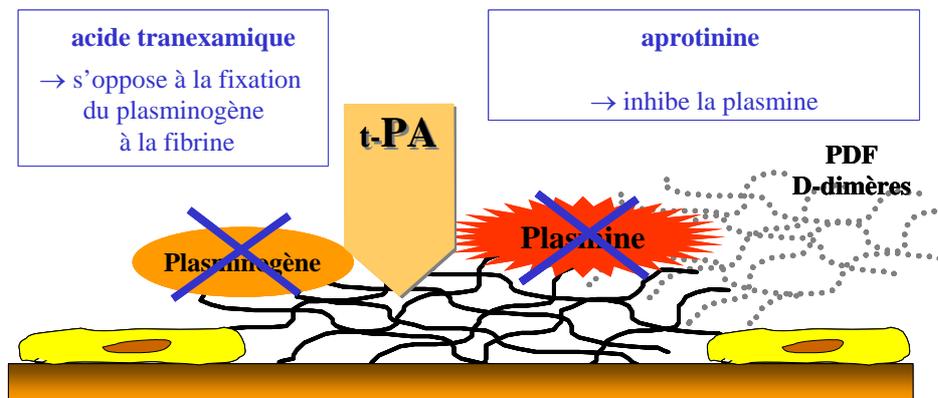
Il est important, avant d'entreprendre un traitement thrombolytique, de tenir compte des contre-indications, en particulier d'estimer s'il y a un risque de saignement important (par exemple il ne faut pas thrombolyser des patient(e)s qui ont un ulcère d'estomac, une chirurgie récente ou une HTA sévère).

Les principales **indications à un traitement thrombolytique** sont l'infarctus du myocarde et les occlusions artérielles de différents types.

- **Agents bloquant la fibrinolyse**

Les deux agents les plus utilisés en clinique sont l'acide tranexamique et l'aprotinine.

L'**acide tranexamique** (anti-activateur du plasminogène) est surtout utilisé pour les patients ayant des tendances aux saignements (hémophile, von Willebrand), en particulier en cas d'intervention dentaire. L'**aprotinine** (anti-plasmine) est utilisée en cas de transplantation hépatique (forte génération de plasmine) et de chirurgie cardiaque.



OUF, FINI