

Les questions qui tomberont lundi 3 janvier au contrôle continu seront aussi tirées des listes de questions données par les profs.

La liste donnée à la fin de cette ronéo contient les questions de ce cours et de la première heure du cours du 3 janvier.

L'HEMOSTASE

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui permet à l'organisme d'arrêter de saigner et qui empêche les vaisseaux de se boucher. L'arrêt du saignement est contrôlé dans le temps et dans l'espace. Classiquement on distingue trois phases successives :

- L'hémostase primaire
- La Coagulation
- La fibrinolyse.

Mais en pratique les deux premières s'activent presque simultanément.

I. L'HEMOSTASE PRIMAIRE

1. Les acteurs :

▪ Les plaquettes

L'acteur principal sont les plaquettes. Ce sont des éléments figurés du sang synthétisés dans la moelle osseuse par les mégacaryocytes qui explosent en fin de vie en libérant les plaquettes dans la circulation. Elles sont **dépourvues de noyau** donc elles partent en début de vie avec un stock de protéines et ne peuvent pas en synthétiser de nouveau au cours de leur vie.

Elles contiennent des granulations pleines de protéines qui ont soit été synthétisées par le mégacaryocyte, soit été adsorbées depuis le plasma par la plaquette. Ces granulations sont de 2 sortes : les granulations denses contiennent des médiateurs (ADP, sérotonine,...) et les granulations alpha contiennent des protéines plasmatiques de l'hémostase.

Leur **durée de vie est de 10 jours** dans la circulation.

Deux récepteurs plaquettaire sont indispensables au bon fonctionnement de l'hémostase primaire :

- **GPIb** : récepteur au Facteur de Willebrand, c'est une glycoprotéine essentiellement extramembranaire.
- **GPIIb/IIIa** : récepteur au fibrinogène, c'est une glycoprotéine transmembranaire ce qui lui permet d'assurer la transduction de signaux plaquettaires.

▪ Le facteur de Willebrand (FW)

C'est un facteur plasmatique indispensable à l'hémostase primaire.

Il est synthétisé par la cellule endothéliale, et est stockée dans les granules appelées *corps de Weibel et Palad*. Cette synthèse est hormono-dépendante (stimulé par les œstrogènes). Elle fait partie des protéines de l'inflammation et augmente donc après un stress (effort par exemple) ou en cas de syndrome inflammatoire.

Le FW circulant se fixe aux antigènes de groupe (A ou B). Chez les sujets O, le FW circule libre et a une demi vie réduite.

▪ Le fibrinogène

Le fibrinogène est le substrat du caillot.

2. Activation

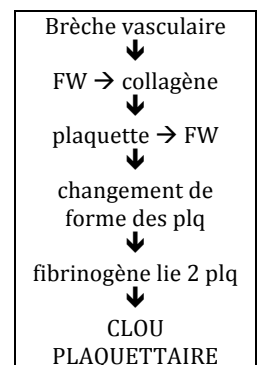
L'hémostase primaire est déclenchée par la rupture de l'intégrité de l'endothélium. Une brèche vasculaire met en contact le sang avec le tissu sous endothélial. Le collagène qui le constitue est une substance thrombogène puisqu'il attire le FW.

La première phase, appelée **ADHESION**, consiste en l'adhésion des plaquettes au sous endothélium par l'intermédiaire du FW.

Successivement : - Le FW plasmatique, attiré par le collagène se fixe aux fibres de collagène.
- Les plaquettes fixent le FW via le récepteur GPIb.

La seconde phase est l'**ACTIVATION** : les plaquettes activées s'étalent et libèrent leur contenu protéique. Certaines des protéines libérées vont aller activer d'autres plaquettes circulantes qui à leur tour libèrent leurs médiateurs (auto accélération du processus). D'autres protéines libérées vont aller activer d'autres cellules, parmi lesquelles les *monocytes*.

Enfin, il y a la phase d'**AGRÉGATION** des plaquettes entre elles via le fibrinogène. Cette dernière phase permet une meilleure résistance du thrombus formé.



3. Exploration biologique

▪ Temps de saignement

- à l'oreille = technique de Duke

[Normal = 1 à 2 min]

Elle se fait par une petite incision au scalpel sur le lobe de l'oreille. Le problème c'est qu'elle est très peu reproductible et standardisé : dépend de la température (vasodil/cons), de l'état de nerf de l'opérateur (profondeur de l'incision...)

- à l'avant bras = technique de Ivy

[Normal = 2 à 5 min]

Elle se fait à l'aide d'un dispositif standardisé qui fait une incision de 1mm de profondeur sur 5 mm de longueur. Elle est aussi moins sujette aux variations de température. Pour éviter un potentiel impact de la pression artérielle, on met un brassard au bras pour établir une petite contre pression.

Ces deux techniques ne peuvent mettre en évidence que de grosses anomalies de l'hémostase (>20min) et passent à côté des anomalies modérées et faibles.

▪ PFA 100

C'est un test in vitro fait par une machine : le sang passe sous pression dans un capillaire métallique qui a une brèche recouverte de facteurs d'activation des plaquettes. On regarde en combien de temps la brèche se referme. C'est une technique standardisée, plus facile, qui ne nécessite qu'une goutte de sang prélevé dans un tube normal et non du patient, et qui permet une mise en évidence d'une anomalie majeure de l'hémostase en 5 minutes.

4. Causes d'allongement du temps de saignement

▪ Thrombopénie

Elle se définit par un nombre de plaquettes < 150.10⁹ /mL. Une thrombopénie sévère (<60.10⁹) peut donner des troubles de l'hémostase.

Elle peut être d'origine :

- *centrale* : la moelle ne produit pas assez de plaquettes

Vu dans les affections toxiques médullaires, hémopathie maligne, ...

Au myélogramme, il n'y a pas de précurseurs mégacaryocytaires.

- *périphérique* : les plaquettes sont trop consommées

Vu dans la CIVD, hypersplénisme, thrombopénie autoimmune, ...

Au myélogramme, il y a un nombre normal de précurseurs mégacaryocytaires.

▪ Thrombopathie

Il y a un nombre normal de plaquettes mais elles sont non fonctionnelles.

Elle peut être d'origine :

- **génétique, constitutionnelle** : les plaquettes sont déficientes en un récepteur

○ Déficit en GPIb : maladie de Bernard-Soulier

C'est une maladie héréditaire à transmission

○ Déficit en GPIIb/IIIa = Thrombasthénie de G

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Il y a une base ethnique : la quasi totalité des patient est l'origine tzigane.

○ Déficit en granulation ou avec granulations vides = maladie du pool vide

- **médicamenteuse** :

○ Aspirine = Acide Acétylsalicylique = antipyrétique, anti-inflammatoire ET anti agrégant plaquettaire.

Elle entraîne une thrombopathie irréversible, puisque l'ASA donne son résidu acétyl à la CycloOxygénase plaquettaire (COX), ce qui ne permet plus la libération de thromboxane et ainsi empêche l'activation des plaquettes.

Il faut en moyenne 5 jours pour renouveler le pool de plaquettes, et ainsi supprimer l'effet d'une prise d'aspirine (délai demandé entre une prise d'aspirine et une opération)

○ AINS = peuvent entraîner une thrombopathie ± sévère et ± réversible. Certains AINS ont un effet antiagrégant plaquettaire que s'ils sont présents dans la circulation.

▪ Déficit en fibrinogène = afibrinogénémie

Très rare, 10 familles en France souvent d'origine consanguine. Transmission autosomique récessive. Tableau hémophilique grave dès le plus jeune âge. Les patients sont traités à base de concentré de fibrinogène (produit stable dérivé du sang) mais on ne sait pas encore bien s'il vaut mieux traiter en préventif (un peu tout le temps) ou en curatif (1 dose quand risque de saignement)

▪ **Déficit en facteur de Willebrand = maladie de Willebrand**

Cause la plus fréquente, touche 2% de la population mais est très bien tolérée dans sa forme légère.

- **Type 1** : forme modérée, la plus fréquente

Transmission autosomique dominante : un seul allèle est muté il y a donc 50% de FW normaux dans le plasma.

- troubles de l'hémostase primaire : manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses modérées (épistaxis, ecchymoses, gingivorragie, méno-métrorragies, saignements post-partum tardifs)

- troubles de la coagulation : car il y a moins de facteur VIII dans le plasma.

- **Type 2** : variants de FW

Le FW est en quantité normale mais il a une fonction modifiée.

Type 2A : le FW a une affinité augmentée pour les plaquettes

Type 2B : le FW a une affinité diminuée pour les plaquettes

Type 2N : le FW n'a plus d'affinité pour le facteur VIII

- **Type 3** : forme sévère

Transmission autosomique récessive. Les deux allèles sont mutés, il n'y a donc pas du tout de FW normal dans le plasma. Comme la demi vie du facteur VIII libre étant très faible, et comme il n'y a pas non plus de facteur VIII lié au FW, la coagulation de ces sujets est très altérée et est comparable à celle des hémophiles.

Les manifestations hémorragiques sont beaucoup plus sévères : cutanéomuqueux mais aussi musculaires profondes (comme chez les hémophiles)

Traitement

Type 1 : La Desmopressine (*Minirin*®) agit en stimulant la libération de FW par fusion des granules de stockage de la C endothéliale. Le patient n'a pas besoin d'être transfusé car il produit son propre FW, et la stimulation suffit pour agir en préventif sur une petite intervention chir par exemple. La stimulation dure 18-20h et peut être répétée 2 ou 3 fois mais elle s'épuise vite (car il faut laisser le temps à la cellule de resynthétiser le stock de FW)

Puisque la synthèse est hormonodépendante, la mise sous pilule multiplie par deux la synthèse de FW et améliore donc le phénotype hémorragique. De même, pendant la grossesse, la synthèse est multipliée par trois. La grossesse chez les patientes de type 1 se passe très bien, mais lorsque l'imprégnation hormonale diminue après l'accouchement, il peut y avoir des saignements tardifs (à J2 ou 3)

Types 2 et 3 : perfusion de concentré de FW et suivi hémophilique

▪ **Insuffisance rénale chronique**

L'absence d'épuration du sang par les reins entraîne la persistance de métabolites dans le sang. Certains d'entre eux bloquent le fonctionnement des plaquettes en se collant aux récepteurs, en liant le FW ou le fibrinogène

▪ **Myélome**

Certains myélomes sont caractérisés par une prolifération plasmocytaire monoclonale, ce qui entraîne la présence d'anticorps circulants qui se fixent aux plaquettes et empêchent leur bon fonctionnement.

▪ **Anémie**

Le sang est un fluide hétérogène, et au sein d'un vaisseau, les éléments les plus denses (GR, GB) circulent au centre du vaisseau, tandis que les plus légers (plq) circulent en périphérie.

De plus, l'écoulement du sang dans le vaisseau est laminaire : l'écoulement est plus rapide au centre

→ Lorsqu'il y a suffisamment de GR, les plaquettes sont refoulées en périphérie, elles sont donc proches de la paroi, et circulent lentement donc elles ont plus de chance de rencontrer d'éventuelles brèches vasculaires.

→ Chez un sujet anémique, il y a moins de GR au centre, donc les plaquettes sont en position plus centrale, circulent donc plus vite, et sont plus loin de l'endothélium. La probabilité qu'elles rencontrent le tissu sous endothélial est diminuée.

5. Cible des antiagrégant plaquettaire (voir la diapo, il n'a rien ajouté de plus)

Les plus connus :

- *Aspirine*® : bloque la COX des plq et des cellules endothéliales (mais la C endothéliale peut régénérer son stock de COX puisqu'elle a un noyau)
- *Réopro*® : anti GpIIb/IIIa // utilisé en cardio
- *Clopidogrel*® : bloque le récepteur à l'ADP et donc l'activation des plaquettes // utilisé après angioplastie ou pose de stent artériel.

II. LA COAGULATION

Elle est composée d'une succession d'**activations enzymatiques**, permettant de passer de précurseurs inactifs (synthétisés essentiellement au niveau hépatique) à un ensemble d'enzymes actives

⇒ formation du **caillot**, qui est concomitante à l'hémostase primaire

La coagulation passe par la voie du facteur tissulaire, qui peut se diviser schématiquement en 2 voies : endogène et exogène

1. La voie endogène

Tous les éléments nécessaires à cette phase de la coagulation sont présents dans le plasma.

En déposant le plasma sur une lame de verre, on constate qu'il forme une masse en environ 30mn : il y a activation par contact avec le verre, grâce au **système contact** (prékallicréine et kininogène).

⇒ il y a activation du facteur **XII**, qui va à son tour activer le **XI**, qui active le **IX** (facteur anti-hémophilique B), qui active le **X** qui finit par activer le facteur **II** (= thrombine)

La thrombine va avoir 2 actions :

- transformation du fibrinogène en fibrine pour « solidifier » le thrombus
- activation des facteurs **V** et **VIII** (anti-hémophilique A), qui vont respectivement servir de cofacteurs au X et au IX, permettant ainsi de multiplier par mille la vitesse de transformation des facteurs.

Cet ensemble de réaction est stabilisé par le calcium et se déroule au niveau des phospholipides (PL) présents à la surface des plaquettes.

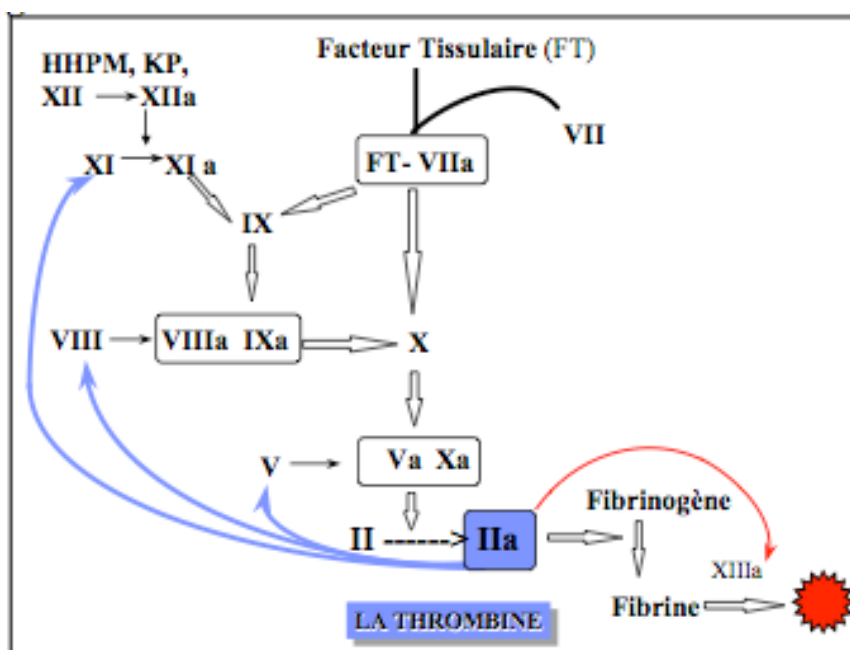
Cette voie est explorée par le *TCA* (cf en dessous).

2. La voie exogène

Ici, l'activation se déclenche par l'intervention du **facteur tissulaire (III)** qui est exprimé à la surface des monocytes une fois activés (!! pas présent dans le plasma de façon constitutionnelle !)

⇒ activation du **VII** par le III, qui peut à son tour soit activer directement le **X** (rapidement inhibé par le TFPI = tissue factor pathway inhibitor), soit activer le **IX** (puis ça continue comme dans la voie endogène).

Cette voie est explorée par le *TP*



Récapitulatif fait par l'université de Montpellier

3. Exploration de la coagulation

Elle se fait dans le plasma ++ => centrifugation du sang avant de procéder aux tests.

a- TCA

= **Temps de céphaline + activateur (Ca²⁺)** : la céphaline est un PL permettant le déroulement des réactions.

Le résultat est rendu en secondes, s'évaluant par un témoin (en général 30s), avec une norme qui est comprise à +/- 5s.

Le TCA permet en particulier l'exploration du système contact, des facteurs X, IX, V et II.

b- TP

= **Taux de prothrombine** (ou temps de Quick) : le facteur tissulaire est apporté en excès, ce qui permet au VIIa de contrer l'action du TFPI (obtention directe de Xa).

Le résultat s'exprime en pourcentage par rapport à la normale (> 70%).

Le TP permet l'exploration des facteurs **II, V, VII et X**.

Ce test est également utilisé pour la surveillance des patients sous AVK, et s'appelle à ce moment-là **INR** (*cf le merveilleux cours sur les anti-coagulants de pharmaco*).

c- Interprétation des résultats

- **TCA et TP normaux** = coagulation normale \o/
- **TP bas + TCA normal** = atteinte du VII, le seul exploré uniquement par le TP
- **TP bas + TCA long** = atteinte de plusieurs facteurs
 - carence en vitamine K => diminution des facteurs II, VII, XI, X
 - insuffisance hépatique
- **TP normal + TCA long** = besoin de vérifier s'il existe un risque hémorragique. On vérifie en premier lieu la nature du prélèvement (++) sur héparine : allongement du TCA), et si ça ne vient pas de là on réalise une épreuve de correction (TCA en mélangeant un sérum témoin sain et celui du patient).
 - si l'épreuve est corrigée : **déficit en facteur(s)** chez le patient, pour lequel on effectue des dosages :

Majorité des facteurs ex : le XI	Système contact, XII	Hémophilies (VIII, IX)
Transmission autosomique dominante * (<i>cf ndlr a la fin</i>)	Transmission autosomique récessive	Transmission récessive liée à l'X
syndrome hémorragique dont l'importance n'est pas corrélée au taux de XI	Trouble de la coagulation in vitro mais aucun retentissement clinique	Augmentation du temps de saignement

Ne pas oublier de penser à la maladie de Willebrand dans laquelle le VIII est diminué !

- si l'épreuve n'est pas corrigée (raccourcissement minime après ajout du sérum témoin) : présence d'un **anti-coagulant circulant (ACC)**, en général un auto Ac qui gêne la coagulation alors que le plasma est normal (pathologie acquise ++)

	Ac anti-phospholipides	Ac anti-facteurs
Description	De type lupique (lupus érythémateux disséminé = LED) ou anti-prothrombinase, qui sont dirigés contre les <u>glycoprotéines associées aux PL</u> où se déroulent les réactions enzymatiques. Ne provoque <u>pas de saignement +++</u> , peut provoquer des <u>thromboses</u> dans 2 cas seulement = LED et syndrome des anti-PL (par blocage de la fibrinolyse et de l'action de l'endoT)	Le plus souvent dirigé contre le facteur VIII = <u>hémophilie acquise</u> (près de 100 cas par an).
Pathologies déclenchantes	<u>Maladies auto-immunes</u> (LED ++) <u>Hémopathies</u> Prise de <u>médicaments</u> (β bloquants, pénicilline, psychotropes) <u>Infection virale</u> <u>Syndrome des anti-PL</u> = ATCD trhombotique + présence d'Ac anti-PL (ou anti β2m) dans le sang constante	<u>Hémopathies lymphatiques</u> <u>Sujets âgés</u> <u>Post partum tardif</u> (plusieurs mois après accouchement)

Questions sur le cours d'hémostase : (les 2 dernières seront traitées à la rentrée)

- Hémostase primaire : citez les principaux acteurs et décrivez la séquence des évènements aboutissant à la formation du thrombus plaquettaire.
- Rôle physiologique des plaquettes dans l'hémostase.
- Facteur Willebrand : structure, éléments de son métabolisme et rôle dans l'hémostase.
- Citez les principales causes d'un allongement du temps de saignement en précisant les mécanismes en cause.
- Définition du temps de Quick (TP) et exploration d'une diminution du TP en citant les causes les plus fréquentes.
- Définition du TCA et exploration d'un allongement isolé du TCA en citant les anomalies responsables ainsi que leurs conséquences physiopathologiques.
- Anti-coagulants circulants : définitions, classification et importance physiopathologique.
- Les D-dimères : définition, mécanisme d'apparition et intérêt de leur dosage.
- Citez les principales anomalies de la coagulation considérées comme facteurs de risque de thrombose veineuse et décrivez-en le rôle physiopathologique.

NDLR :

ATTENTION, dans le **II.** / **3.** / **c-**

Le prof a dit que les déficits en la majorité des facteurs de la coagulation étaient à transmission autosomique DOMINANTE .

Or, tous les bouquins que nous avons consultés et tous les sites d'hémato stipulent que ces déficits sont à transmission autosomique RECESSIVE.

Cette notion n'est pas demandée dans les questions « tombables ».

Donc ce n'est pas vital pour le contrôle continu.

Nous avons quand même envoyé un mail au prof pour lui demander confirmation et on corrigera la ronéo si on a une réponse avant qu'elle soit imprimée.