

UE / ENSEIGNANT : UE 15 Système cardiovasculaire - Pr GALINAT

DATE : 15/02/24

GROUPE : Lénaëlle Esvelin, Ibrahim Moussa, Eléonore de Coattarel

REMARQUES : Pas vraiment de changement.

Hémostase et Thrombose artérielles et veineuses

I. Physiologie de l'hémostase

A.	L'hémostase : un système en équilibre	3
1/	Le Vaisseau	4
2/	Les plaquettes	4
B.	La coagulation (et sa régulation)	8
1/	Description de la coagulation	8
a)	Nomenclature des facteurs de la coagulation :	8
b)	Principe de fonctionnement	9
c)	La voie extrinsèque (initiation) : explorée biologiquement par le TP	9
d)	La voie intrinsèque (amplification) : explorée par le TCA	10
2/	Version schématique (à retenir +++)	10
3/	Fibrinogène et fibrine	11
4/	"Couplage" hémostase primaire – coagulation	12
C-	La fibrinolyse (et sa régulation)	14
1/	Schéma de la fibrinolyse	14
2/	Régulation/Inhibition de la fibrinolyse	15

II. Mécanismes généraux de thrombose et facteurs de risque **15**

1/	Lésion endothéliale	16
2/	Stase	17
3/	Hypercoagulabilité	17
A.	Thromboses artérielles : mécanismes et facteurs de risque	17
1/	Athérosclérose : évolution de la plaque athéroscléreuse	17
2/	Athérosclérose : mécanismes de l'athéromatose	18
3/	Thrombose artérielle : facteurs de risque non modifiables	19
4/	Thrombose artérielle : facteurs de risque modifiables	19
B.	Thromboses veineuses	19
1/	Thrombophilies constitutionnelles	20
2/	Thrombophilies acquises	21

III. Médicaments antithrombotiques : pharmacodynamie et suivi biologique **24**

A.	Les antiagrégants plaquettaires	24
1/	L'aspirine +++	24
2/	Les thiényridines et apparentés ++	25
3/	Le dipyridamole	26
4/	Les anti Gp IIb-IIIa	26
B.	Les anticoagulants	26
1/	Les héparines et héparinoïdes	26
2/	Les anti-vitamines K (AVK)	28
3/	Les anticoagulants oraux directs	28
4/	Suivi biologique des anticoagulants	29
5/	Les fibrinolytiques (ou thrombolytiques)	30

I. Physiologie de l'hémostasie

→ **Hémostasie** :

Ensemble des processus qui assure la **prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies** en cas d'effraction vasculaire.

But : formation d'un **THROMBUS**, qui empêche le sang de couler quand le vaisseau est coupé.

Cela implique des systèmes cellulaires et plasmatiques dont le fonctionnement est coopératif et régulé dans le temps et l'espace.

→ Maintient le sang fluide dans les vaisseaux car si on coagule trop, on risque de thromboser.

On empêche de saigner mais également de thromboser. C'est un équilibre physiologique entre l'hémostasie primaire et la coagulation d'un côté, et de l'autre on retrouve la fibrinolyse et les inhibiteurs de la coagulation.

→ **3 temps de l'hémostasie** :

1/ Hémostasie primaire : On a une brèche vasculaire. Les plaquettes essentiellement et le facteur Willebrand vont constituer une sorte de thrombus (un bouchon). Imaginons un mur de pierres sèches qui va contenir le flux.

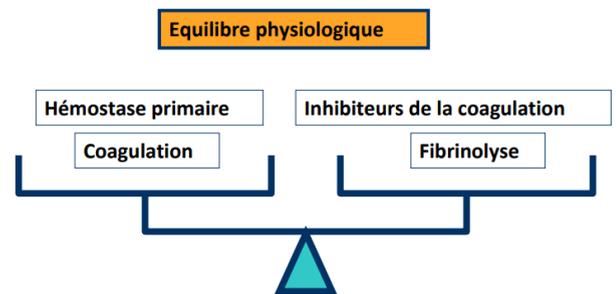
Cela va diminuer le flux mais pas complètement : il reste des trous entre les plaquettes (il manque le ciment = fibrine sous forme de gel).

2/ Hémostasie secondaire = la coagulation

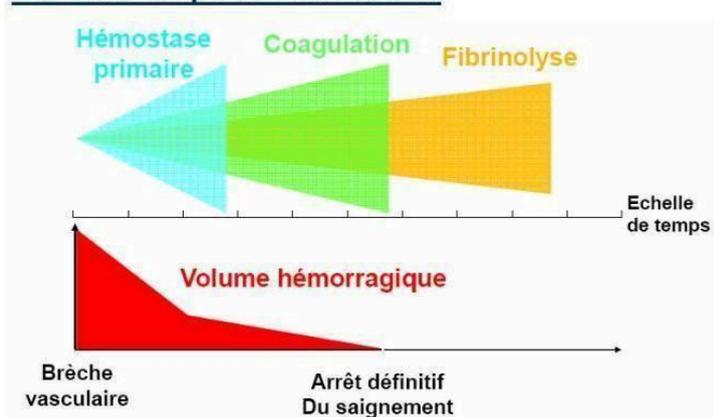
: Ce bouchon plaquettaire va être consolidé par des polymères de fibrine qui se mettent autour des plaquettes. On a un bouchon hermétique qui va complètement arrêter le saignement (le ciment).

3/ Fibrinolyse : Mais ce bouchon va devoir se résorber au fur et à mesure, de manière progressive, quand la cicatrisation est faite. La fibrinolyse va dissoudre ce bouchon.

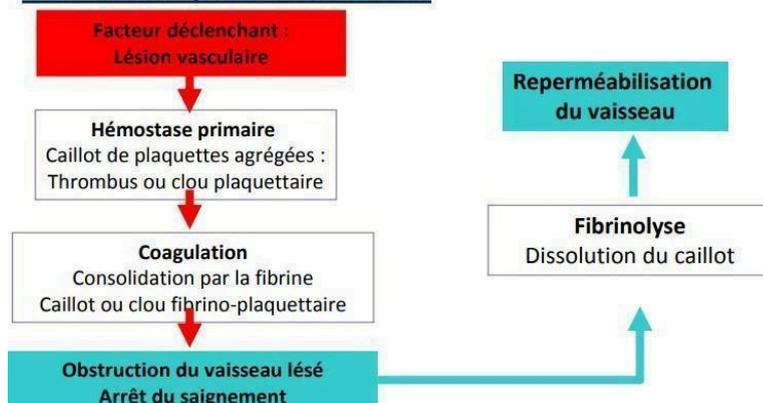
L'hémostasie : un système en équilibre



Les trois temps de l'hémostasie



Les trois temps de l'hémostasie



⇒ Pour résumer, une lésion vasculaire apparaît et il y a déclenchement de l'**hémostasie primaire** avec un caillot de plaquettes agrégées. Cela donne un **thrombus ou clou plaquettaire**, la **coagulation** se déclenche ensuite.

Les espaces entre les plaquettes (les pierres) sont colmatés par de la **fibrine** (le ciment). Le

*thrombus est consolidé et devient un clou fibrino-plaquettaire. Le vaisseau lésé est obstrué et le saignement est arrêté. Ensuite, plus tard, la **fibrinolyse** se met en place pour **dissoudre progressivement le caillot** afin de reperméabiliser le vaisseau.*

A. L'hémostasie : un système en équilibre

Tout est en équilibre physiologique. L'**hémostasie primaire et la coagulation** d'un côté vont avoir tendance à **arrêter le saignement**. Mais à contrario, s'ils sont trop sollicités, on va thromboser.

De l'autre côté, il y a des **inhibiteurs de la coagulation** qui empêchent la coagulation de s'emballer, de thromboser, et la **fibrinolyse** qui va dissoudre le caillot.

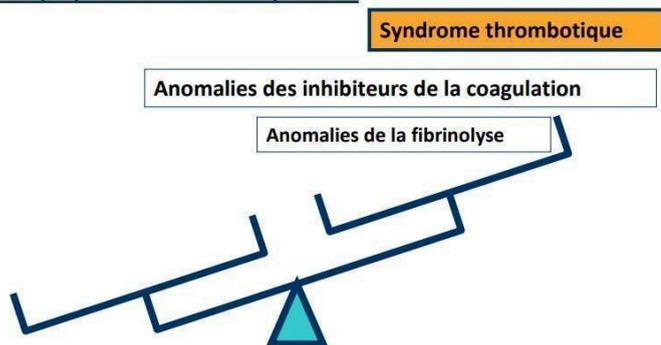
Dans les syndromes thrombotiques il y a :

- Une anomalie des inhibiteurs de la coagulation (en nombre ou en qualité).
- Une anomalie de la fibrinolyse

A l'inverse, les syndromes hémorragiques existent :

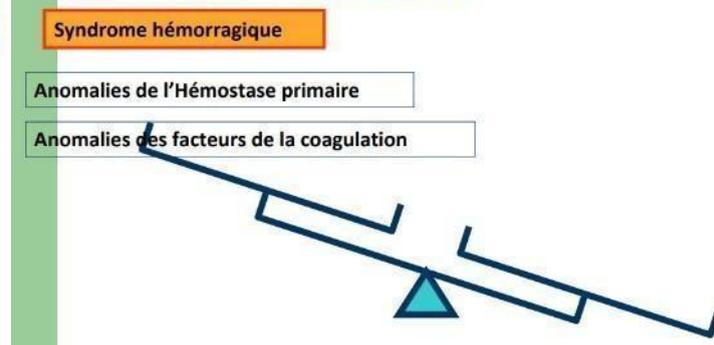
- Avec des anomalies de l'hémostasie primaire (problèmes avec les plaquettes ou le facteur Willebrand) : les plaquettes ne fonctionnent pas bien, il est difficile de les mobiliser via le facteur de Willebrand.
- Avec des anomalies des facteurs de la coagulation : on n'arrive pas à fabriquer de la fibrine.

Mais qui peut vite se déséquilibrer



→ L'hémostasie primaire

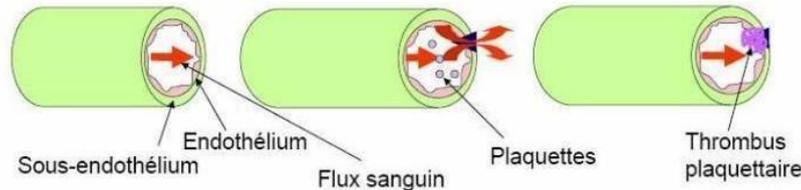
Mais qui peut vite se déséquilibrer



C'est la fermeture de la brèche vasculaire par un **clou plaquettaire**. Cela aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement dans les petits vaisseaux. En effet l'hémostasie primaire est beaucoup plus sollicitée dans les vaisseaux où il y a de forts cisaillements, de grandes vitesses, car on y retrouve des différences de vitesse entre le centre et la périphérie.

Elle fait intervenir **plusieurs acteurs** (en coopération) :

- Des **éléments cellulaires** : les **cellules endothéliales** qui revêtent le vaisseau et les **plaquettes** présentes dans le sang.
- Des éléments **plasmatiques** (présent dans le sang): le **facteur Willebrand** (« le lasso qui va chercher la plaquette », les immobilise et permet de les activer aussi) et le **fibrinogène** (il a également une action dans l'hémostasie primaire et pas uniquement dans la coagulation. Il va permettre de faire des ponts entre les plaquettes).

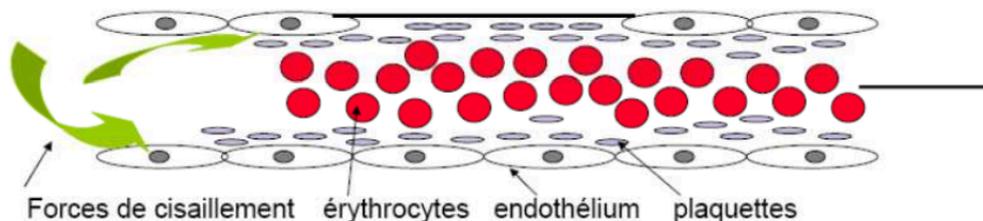


1) Le Vaisseau

a) Le flux sanguin

Il y a des **grandes forces de cisaillement** dans la microcirculation. En effet, la vitesse est importante au centre des petits vaisseaux à cause de la conservation de la quantité de mouvement dans un liquide incompressible. Dans ces vaisseaux à fort cisaillement (petits vaisseaux), il y a l'activation des plaquettes et la mobilisation des protéines d'adhésion.

Les globules rouges au centre de la lumière repoussent les plaquettes à la périphérie contre les cellules endothéliales, de manière naturelle. Cela favorise donc l'**interaction entre les plaquettes et la paroi** favorisées par les érythrocytes circulant dans la colonne centrale d'écoulement et éventuellement avec la brèche vasculaire.



b) La paroi vasculaire

Lors d'une brèche vasculaire, les cellules endothéliales ne sont plus intactes et dévoilent le sous-endothélium qui est très riche en **collagène**. Le collagène a deux fonctions : il entraîne l'**activation des plaquettes** et il permet au **facteur Willebrand** (le « lasso qui attrape la plaquette ») **de s'accrocher à la paroi du vaisseau** (au sous-endothélium).

Lorsque la **paroi vasculaire est intacte**, elle est **non thrombogène**, puisqu'il y a beaucoup d'inhibiteurs d'activation plaquettaire sécrétés par les cellules endothéliales (NO : monoxyde d'azote, prostacyclines) et que le collagène (pro-agrégant, qui se trouve au niveau du sous-endothélium) est inaccessible (étant présent sous l'endothélium).

En cas de brèche vasculaire, le sous-endothélium est exposé et le collagène est accessible.

Premièrement le **collagène** sert de **point d'accroche pour le facteur Willebrand** et *deuxièmement* il y a une **activation des plaquettes avec le Facteur de Willebrand** qui vient attraper les plaquettes en se déroulant (comme une pelote).

2) Les plaquettes

a. Description et structure

Ce sont les plus petits éléments figurés du sang (volume voisin de 10 fl). Le taux normal de plaquettes est de : **150 à 400 G/L**. A l'état non activé, ce sont des **disques plats** de 2 à 4 microns de diamètre. La durée de vie est de **8 à 10 jours** en moyenne.

Les plaquettes n'ont **pas de noyau** mais comportent des réseaux de canaux (réseau canaliculaire ouvert et tubulaire dense : Ca et TXA₂). La plaquette possède des **granules de sécrétions denses** (sombres en ME : ADP, sérotonine, calcium) et des **granules alpha** (mauves au MGG : facteur Willebrand, P-Sélectine, FV, FVIII, le fibrinogène, le PF4...) Ces granules participent d'une part à l'activation des autres plaquettes voisines mais ont aussi un rôle dans la coagulation.

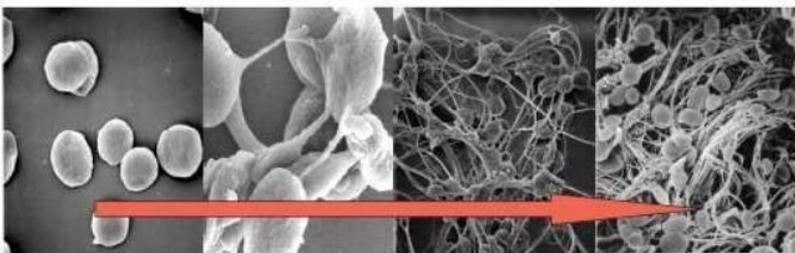
Quand la plaquette est activée, ces granules vont être expulsées en passant par le système canaliculaire ouvert et la plaquette va changer de forme et va devenir sphérique. Cela contribue à colmater les trous avant que la coagulation ne se mette en place.

Les plaquettes vont devenir le support privilégié de la coagulation.

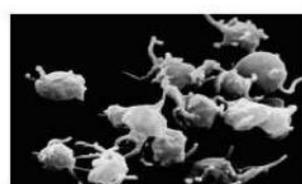
b. Fonctions

Les plaquettes permettent d'arrêter l'hémorragie lors des plaies des petits vaisseaux :

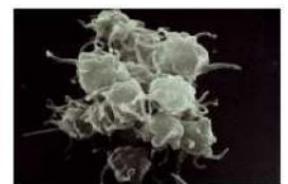
- **Adhésion** à la brèche vasculaire, par l'intermédiaire du facteur de Willebrand.
- **Activation** : En s'activant, les plaquettes **sécrètent le contenu des granules**. Ce contenu va permettre aux plaquettes d'adhérer aux vaisseaux, d'interagir entre elles et de recruter les plaquettes voisines pour les activer à leur tour. Ce sont des réactions en chaîne. Ensuite la plaquette **change de forme** ("comme un poisson lune"), le disque devient une sphère. Cela prend plus de place et donc augmente la capacité de boucher les vaisseaux. C'est un « mur de briques gonflables ». La plaquette activée émet ensuite des **pseudopodes** qui vont permettre de faire des **entrelacs entre les plaquettes** de façon à emprisonner tous les autres éléments figurés du sang (GR, GB).
- **Agrégation** : Au moment de l'agrégation proprement dite, ce sont des **ponts interplaquettaires** qui se mettent en place de façon rigide avec du **fibrinogène** et du facteur Willebrand entre les plaquettes. But : faire un thrombus dense.



Plaquettes discoïdes non activées



Plaquettes activées



Plaquettes agrégées

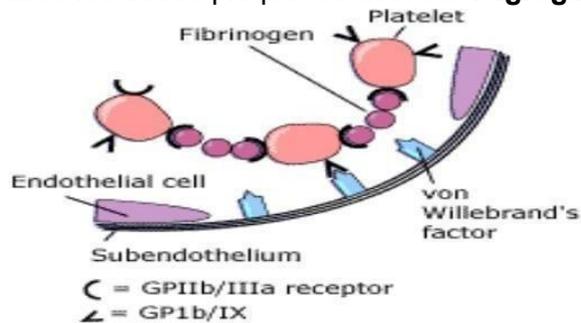
c. Comment les plaquettes adhèrent à la brèche vasculaire ?

La plaquette circule à haute vitesse dans le vaisseau. Il y a une brèche vasculaire avec un endothélium lésé et un sous-endothélium apparent avec le collagène. Le **facteur Willebrand** est à la fois dans les cellules endothéliales mais également dans le sang. C'est "une sorte de pelote" en circulation qui va se dérouler grâce au flux circulant. Il a 2 extrémités. **Une extrémité va s'accrocher au collagène et une extrémité va s'accrocher aux plaquettes**.

Le collagène est exposé, le facteur de Willebrand peut donc s'accrocher. Le facteur de Willebrand, sous forme de pelote, est ballotté dans le vaisseau où il y a de fortes forces de cisaillement et il se déroule. Dans le flux à haute vitesse, la pelote (facteur Willebrand) se déroule.

Son extrémité libre **accroche une plaquette circulante par son récepteur Gp1b**. Cette plaquette va être activée et changer de forme. Elle va sécréter des granules et activer des plaquettes voisines à son tour.

Puis elle va changer de forme et exprimer à sa surface un autre type de récepteur, le **Gp2b3a** qui va permettre de **créer des ponts interplaquettaires avec du fibrinogène** avec les autres plaquettes activées : **agrégat plaquettaire**



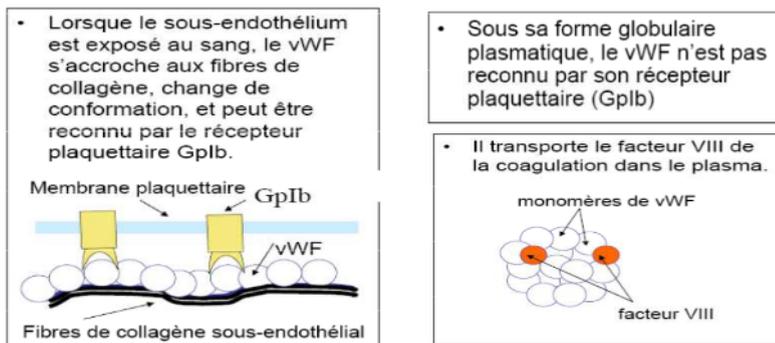
d. Synthèse et structure du facteur Willebrand

C'est une glycoprotéine synthétisée (multimères) dans les cellules endothéliales et dans les mégacaryocytes (très grandes cellules qui se fragmentent pour donner les plaquettes).

Le facteur est donc présent dans les plaquettes et également libéré **dans le plasma** par les cellules endothéliales. Il circule sous forme **globulaire inactive**, étant replié sur lui-même. C'est un **multimère** hautement polymérisé (multimérisation variable : multimère long ou court) d'une même sous-unité (poids moléculaire très élevé). Chaque sous-unité élémentaire comporte plusieurs sites de liaison (collagène, Gp1b, facteur VIII et à d'autres intégrines... **On le retrouve accroché au facteur VIII : il permet alors de retarder la clairance de ce dernier par les protéases sanguines. On dit qu'il transporte le facteur 8.**

Le facteur Willbrand est un carrosse qui protège la princesse facteur 8 (fragile) des bandits de grands chemins, les protéases.

Rôles physiologiques du facteur Willebrand : **hémostase primaire et coagulation.**



e. Comment les plaquettes sont-elles activées ?

De nombreux récepteurs sont présents à la surface des plaquettes pour différents agonistes solubles : l'épinéphrine, l'adrénaline, l'ADP, la thrombine (enzyme de la coagulation), le thromboxane A2 (*résultat de la métabolisation de l'acide arachidonique par la plaquette, on trouve cet acide arachidonique au niveau de sa membrane*) et pour des protéines d'adhésion: le collagène, le fibrinogène et le facteur Willebrand.

La plaquette est activée par :

- Le récepteur **Gp1b** via le **facteur Willebrand**
- Ses récepteurs via tous les **agonistes** précédemment cités

Cela active plein de systèmes de transductions :

- Augmentation du **calcium** intra-plaquettaire qui entraîne une modification du cytosquelette et va rendre la plaquette sphérique.
- Activation de la voie de la **cyclo-oxygénase**
- Exposition de certains récepteurs à la surface dont le **Gp2b3a** qui va permettre de faire des ponts inter plaquettaires
- Exposition des **phospholipides** négatifs dit anioniques, à la surface de la plaquette, qui seront le support de la coagulation (flip flop)
- Augmentation de l'**ADP**
- Sécrétion des **granules**

→ **Tous ces inducteurs vont permettre de faire une réaction en chaîne !**

NB : voie de l'acide arachidonique emprunte la voie de la cyclo oxygénase pour faire des thromboxane A2 (inhibition par l'aspirine)

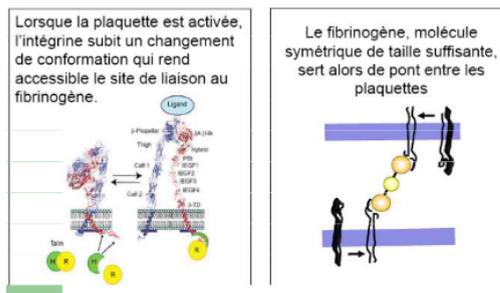
En résumé, l'activation plaquettaire entraîne :

- Un changement de forme.
- L'exposition des phospholipides anioniques
- La sécrétion du contenu des granules
- L'exposition du Gp2b3a

f. Comment les plaquettes s'agrègent les unes aux autres ?

Le **pont interplaquettaire** permet de rigidifier le clou plaquettaire. Ce pont s'établit **entre deux récepteurs Gp2b3a de deux plaquettes adjacentes**. Ces récepteurs sont masqués lorsque la plaquette n'est pas activée. C'est l'activation qui les démasque.

Un pont est constitué soit par du fibrinogène, soit par du facteur Willebrand (le facteur Willebrand est utilisé dans les vaisseaux à grande vitesse car cela permet de faire un étirement assez long alors que le fibrinogène est plus court.)



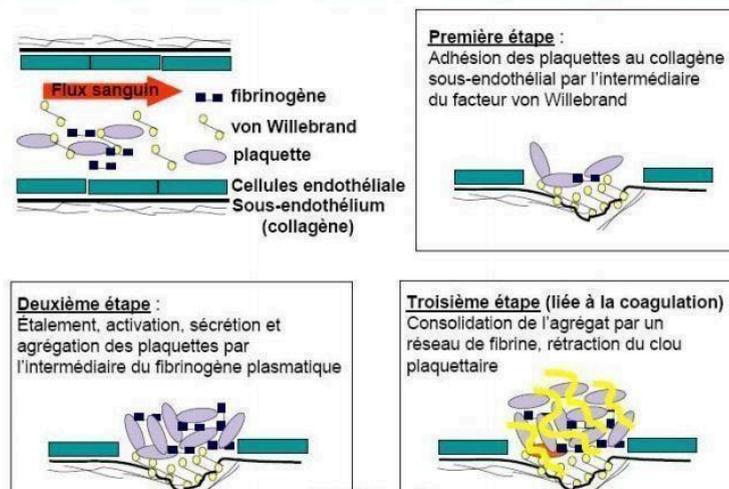
g. Résumé : les principales étapes de l'hémostasie primaire

Dans le flux sanguin, il y a les plaquettes, le fibrinogène, le facteur Willebrand. Les cellules endothéliales protègent le sous-endothélium et le collagène.

Lors d'une lésion

- Première étape : adhésion des plaquettes au collagène sous-endothélial par l'intermédiaire du facteur de Willebrand.
- Deuxième étape : Les premières plaquettes activées vont recruter les suivantes qui vont à leur tour s'activer, sécréter, s'agréger, faire des ponts interplaquettaires avec du fibrinogène.
- Troisième étape (liée à la coagulation) : consolidation de ce clou plaquettaire par la fibrine, un polymère, fabriqué pendant la phase de coagulation.

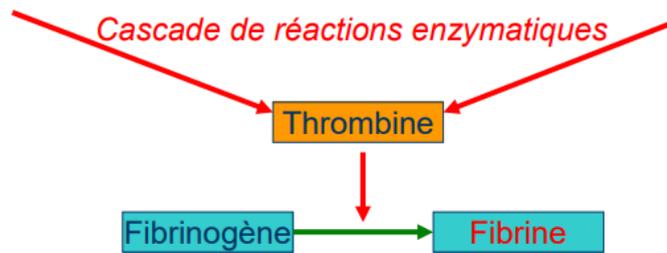
➤ Résumé : les principales étapes de l'hémostasie primaire



B. La coagulation (et sa régulation)

1) Description de la coagulation

C'est une cascade de **réactions enzymatiques en chaîne** faisant intervenir les **facteurs de la coagulation**. Deux cascades principales vont aboutir à la fabrication d'une enzyme : la **thrombine**. Cette **thrombine transforme le fibrinogène** (soluble), une sorte de monomère inactif, en **fibrine** (insoluble), un polymère, qui colmate le clou plaquettaire. La fibrine forme l'armature du caillot et a une consistance de gel.



a) Nomenclature des facteurs de la coagulation :

Les facteurs existent sous **forme active et inactive**. Les **formes activées activent les formes inactives** (réaction en chaîne).

NB : La thrombine (IIa), c'est la prothrombine activée.

NB : Colonne de gauche = non activé et colonne de droite = facteur activé = "a"

> Nomenclature des facteurs de la coagulation :

I	Fibrinogène		Monomère de fibrine
II	Prothrombine	IIa	Enzyme
V	Accélerine	Va	Cofacteu
VII	Proconvertine	VIIa	Enzyme
VIII	Anti-hémophilique A	VIIIa	Cofacteu
IX	Anti-hémophilique B	IXa	Enzyme
X	Stuart	Xa	Enzyme
XI	Rosenthal	XIa	Enzyme
XII	Hageman	XIIa	Enzyme
XIII	Stabilisant de la fibrine	XIIIa	Enzyme

"Ce n'est pas la peine de les apprendre par coeur"

Le facteur V est impliqué dans les problèmes hépatiques, le facteur VIII dans l'hémophilie A, le facteur IX dans l'hémophilie B.

b) Principe de fonctionnement

C'est une cascade enzymatique qui s'initie, et il y a plein d'étapes qui propagent la réaction. Chaque étape correspond à la **protéolyse d'un facteur inactif en facteur actif**, une proenzyme devient une enzyme. La protéolyse est assurée par le facteur au-dessus qui est activé.

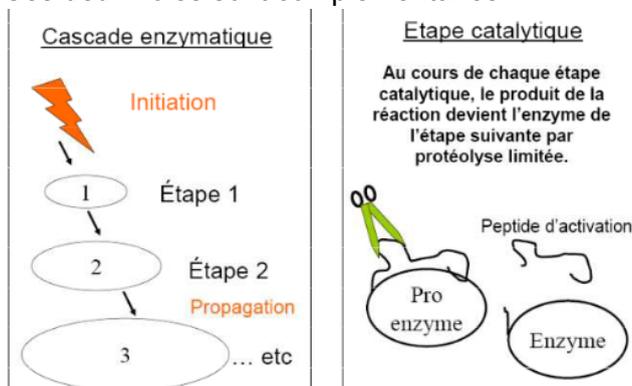
Deux phases (deux voies) :

- **Initiation** : la blessure vasculaire expose le **facteur tissulaire** et se crée les **premières traces de thrombine = voie extrinsèque**. Mais il n'y a pas assez de thrombine pour transformer le fibrinogène en fibrine et donc faire de la coagulation. Ici la stimulation vient de l'extérieur de la circulation, comme une blessure par

exemple.

- **Amplification** : boucle de rétroaction positive **très forte**, va amplifier de manière explosive la formation de thrombine de manière plutôt locale = **voie intrinsèque** car s'appuie uniquement sur des éléments intrinsèques au vaisseau. Les éléments dont on a besoin sont cette fois intravasculaires.

Ces deux voies sont complémentaires.



c) La voie extrinsèque (initiation) : explorée biologiquement par le TP

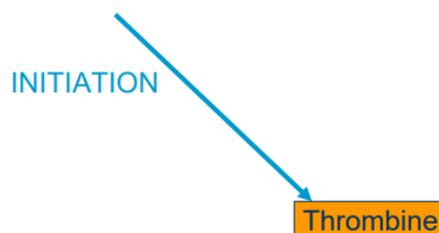
Il y a une lésion vasculaire. Le facteur tissulaire de la lésion vasculaire va s'associer au facteur VII et va l'activer en VIIa. Le facteur VIIa va activer le facteur X en Xa.

Ce facteur Xa va s'associer au facteur Va (*déjà activé par la thrombolyse*). Le Va va s'associer à la prothrombine II pour l'activer en thrombine IIa. Cette thrombine va transformer le fibrinogène en fibrine. C'est une cascade de réactions en chaîne. Cela aboutit aux premières traces de thrombine.

L'initiation est assurée par le **facteur tissulaire** exprimé de façon constitutive par les fibroblastes tissulaires et de l'adventice (zone la plus périphérique de la paroi vasculaire). Ce facteur tissulaire **n'est au contact du sang que lors d'une lésion vasculaire**.

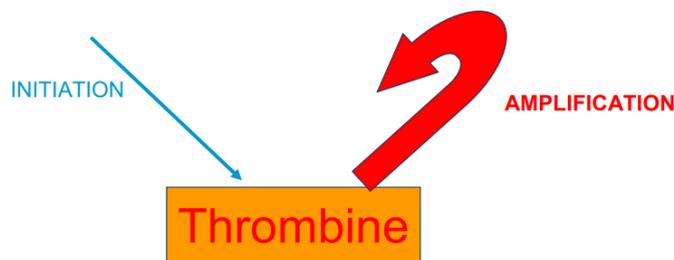
Ce sont des réactions initiales de faible rendement catalytique (**fabrication insuffisante**).

NB : Pendant le test du TP (taux de prothrombine = temps de Quick) = injecté du facteur tissulaire dans un plasma, on simule une brèche vasculaire.

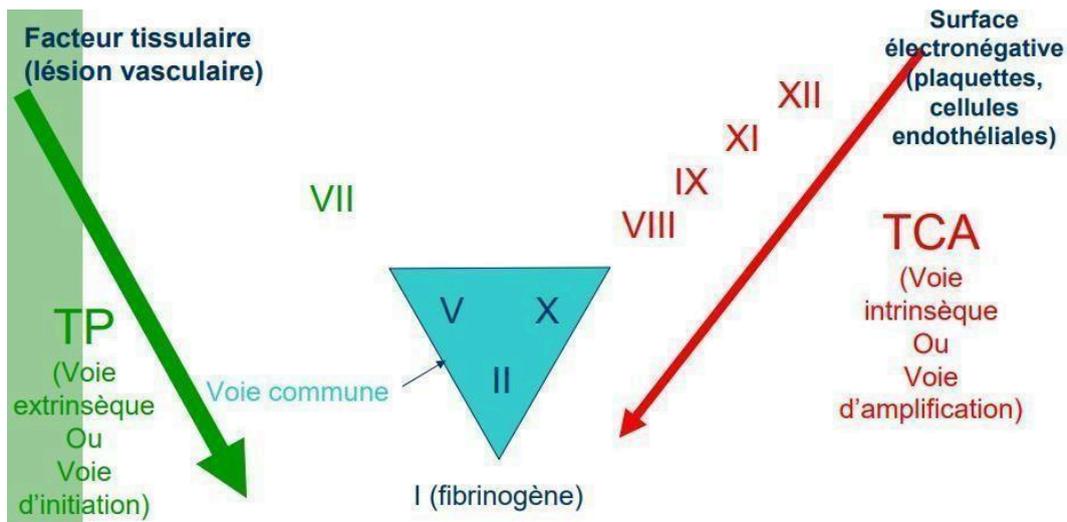


d) La voie intrinsèque (amplification) : explorée par le TCA

Cette réaction se fait sur une **surface électronégative**, au niveau des **cellules endothéliales** et des **plaquettes actives** qui sont de bons supports. (Quand les plaquettes sont activées, elles sont électronégatives). Le facteur XII va s'activer en XIIa, il va activer le XI en XIa qui à son tour va activer le IX en IXa qui avec l'aide du VIIIa (déjà activé par la thrombine comme pour le V) va transformer le X en Xa. Le Va transforme la prothrombine en thrombine.



2) Version schématique (à retenir +++)



→ La **voie commune** est constituée des facteurs **II, V et X** (Moyen mnémotechnique : deux mains avec cinq doigts dix.)

→ La **voie extrinsèque** (ou d'initiation) : facteur **VII** (II + V = VII ou extrinsèque sept, même consonance). Le facteur VII correspond au facteur tissulaire.

Biologiquement, elle est explorée par le **TP (taux de prothrombine)**. Le TP explore la voie extrinsèque de façon globale.

→ La **voie intrinsèque (ou d'amplification)** : facteurs **VIII, IX, XI, XII** (suite de 8 à 12 mais 10 déjà pris, il est dans la voie commune). Il existe un facteur XIII qui stabilise la fibrine.

Cette voie est explorée par le **TCA** et s'appuie sur des surfaces électro-négatives.

NB : c'est surtout 8 9 11 qui font saigner

Astuce pour retenir : Y'a moins de lettre dans "TP" que dans "TCA" donc c'est pour la voie où y'a le moins de facteurs qui interviennent. Mais quelle est la voie avec le moins de facteurs Jamy ? Eh bien c'est la voie extrinsèque ! En effet, lors d'une blessure, il faut arrêter le saignement en urgence, donc il y a moins d'intermédiaire ! 😊

3) Fibrinogène et fibrine

Le fibrinogène ou facteur I possède des « petits bouts » qui l'empêche de se polymériser et de faire de la fibrine (=de la colle). La thrombine (IIa) qui est fabriquée va « couper les petits bouts anti-adhésifs » du fibrinogène, pour lui permettre de s'accoler à lui-même.

Avant de faire de la fibrine, le **fibrinogène devient ainsi un monomère de fibrine** qui est susceptible de s'accrocher à d'autres monomères de fibrine. Ces monomères de fibrine s'assemblent, ils forment un **polymère de fibrine soluble (ce n'est pas encore très solide, ni très bien organisé, c'est solide que dans un plan/une dimension)** qui va générer un réseau de fibres dans une seule dimension. Le polymère est dit soluble car il n'est pas très résistant, avec simplement des liaisons électrostatiques.

Le **facteur XIII** va rigidifier dans la seconde dimension le polymère qui **devient insoluble avec des liaisons covalentes grâce au facteur XIII**. Un caillot de fibrine est obtenu. Sa résistance dépend de sa structure. Or sa structure dépend de plusieurs paramètres :

- La **vitesse** à laquelle on a généré la thrombine (la génération de thrombine dépendant de tous les autres facteurs de la coagulation)
- La concentration de **thrombine**
- La concentration de **fibrinogène**
- La concentration de **facteur XIII**

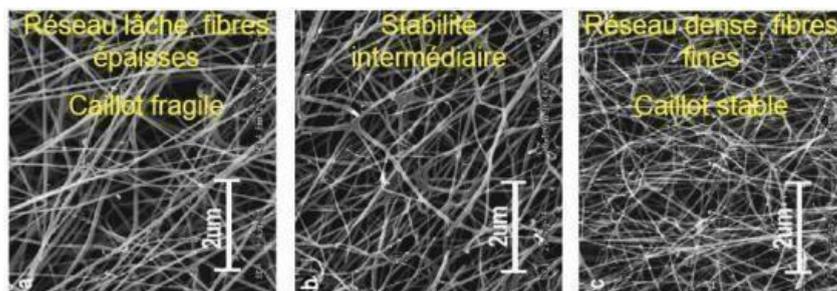
On retiendra que le caillot est d'autant plus solide que les fibres sont fines.

4) "Couplage" hémostasie primaire – coagulation

L'hémostasie primaire est couplée avec la coagulation et inversement.

Hémostasie primaire → coagulation :

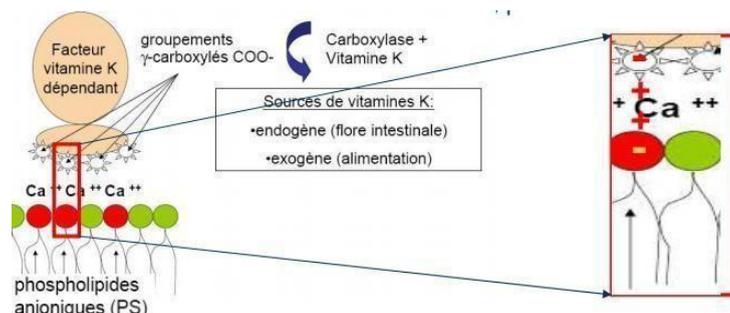
L'**activation plaquettaire** va faire exposer à la surface de la plaquette des **phospholipides anioniques (-)** notamment la phosphatidine sérine. **Les plaquettes vont pouvoir fournir un support aux facteurs de coagulation** notamment aux facteurs dits **vitamine K dépendants** qui ont à leur surface un « bras d'arrimage » chargés négativement (la vitamine K greffe un bras chargé négativement sur les facteurs vit K dépendants). **Le calcium présent dans le sang est indispensable à la coagulation.** (Tube avec anticoagulants citrate et EDTA chélateurs du calcium, empêchent l'action du calcium).



En effet le calcium fait un pont entre ces deux structures négatives (surface de la plaquette et bras d'arrimage) car lui-même **est de charge positive** et permet l'arrimage des facteurs de coagulation vitamine K dépendant. Les autres **facteurs non vitamine K dépendants** vont s'arrimer sur la plaquette par des **interactions hydrophobes car eux-mêmes sont hydrophobes**.

NB : sans vitamine K les facteurs K dépendants n'ont Ø de bras négatifs, et « Ø de bras > Ø de chocolat »

→ Tous les facteurs de la coagulation se retrouvent sur une surface où c'est beaucoup plus facile pour eux de réagir que dans un volume.



Coagulation → hémostasie primaire :

La coagulation fabrique de la thrombine, qui est le produit final des cascades. **La thrombine est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire** puisqu'il y a un récepteur à la thrombine sur les plaquettes. Quand la thrombine arrive sur la plaquette, la plaquette s'active.

NB : on retrouve de l'hémostasie primaire et de la coagulation partout mais en réalité dans les petits vaisseaux, de type cutanéomuqueux par exemple, à cause du fort cisaillement on aura surtout de l'hémostasie primaire tandis que dans les gros vaisseaux, c'est plus de la coagulation.

Dire que l'une a lieu après l'autre est une manière de simplifier, ce n'est pas forcément vrai.

Les deux mécanismes sont couplés et s'entretiennent l'un-l'autre

5) Régulation négative de la coagulation : des systèmes inhibiteurs

Il y a une régulation indispensable de la coagulation pour limiter son emballement. Elle **limite la coagulation** dans le **temps** et dans **l'espace** et met en jeu plusieurs systèmes de contrôle :

- Contrôle de **l'initiation de la coagulation** : régulation du facteur tissulaire.
- Contrôle de la **phase d'amplification de la coagulation** : cible = facteurs de la coagulation.
- Inhibition naturelle de **l'activation plaquettaire** : l'activation plaquettaire étant couplée à la coagulation par l'exposition de charges négatives. Il existe donc trois façons de réguler la coagulation.

Trois principaux systèmes de régulation

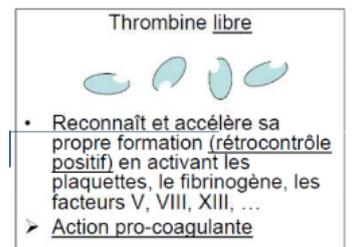
- Le **TFPI** (Tissue Factor Pathway Inhibitor), présent lors l'initiation. Il n'est pas très important et on ne le dose pas en routine. Cela empêche la voie extrinsèque de s'activer en se couplant au facteur tissulaire.
- **L'antithrombine** (III) qui va avoir une action sur le facteur Xa et sur le facteur IIa.
- La **protéine C activée** qui va avoir une action sur le VIIIa et sur le Va. Beaucoup de facteurs sont ciblés par ces inhibiteurs et cela empêche la coagulation de s'emballer.

❖ L'antithrombine :

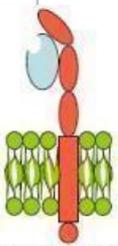
- C'est une serpine (Serine protease inhibitor : action anti sérine protéase) plasmatique à synthèse hépatique.
- Elle a une action **anti IIa et anti Xa majoritaire** en servant de substrat leurre.
- La vitesse de réaction est fortement accélérée par les protéoglycanes membranaires de l'endothélium des vaisseaux (héparanes sulfates, « héparines naturelles », en tous cas sont proche de **l'héparine** car de base on n'a pas d'héparine en tant que telle en telle, on trouve de l'héparine dans le cochon que l'on peut injecter aux patients). Car seule, AT est lente, il lui faut une « batterie », l'héparine, qui est son cofacteur.
- L'héparine est une classe d'antithrombotiques et elle peut avoir une action antithrombotique uniquement parce qu'elle agit via l'antithrombine.

❖ **Le système de la protéine C (PC) :**

- C'est une protéine plasmatique de synthèse hépatique.
- Elle dégrade les facteurs Va et VIIIa.
- Elle a besoin de la **protéine S (PS)** comme cofacteur, pour fonctionner.
- La protéine C est inactive normalement et est activée par la thrombine. La thrombine active la coagulation mais grâce à la thrombomoduline à la surface de vaisseaux, elle change de statut et active les inhibiteurs de la coagulation. C'est le **complexe thrombomoduline ET thrombine** qui permet d'activer la PC.
- La thrombine liée à la thrombomoduline va pouvoir activer la protéine C, et permet d'avoir une action anticoagulante. La thrombomoduline module donc l'action de la thrombine qui devient de procoagulante à anticoagulante.



Thrombine liée à la thrombomoduline



- Ne reconnaît plus les substrats antérieurs
- Active la Protéine C (PC).
- Inhibe sa propre formation car la PCa, avec la protéine S, vont dégrader les facteurs V et VIII de la coagulation
- Action anti-coagulante

❖ **Le TFPI (Tissu Factor Pathway Inhibitor) :** (moins important)

- Il est présent dans le sang et à la surface du vaisseau.
- Il inhibe la voie du facteur tissulaire par inhibition du VIIa et du Xa.
- Agit en amont de la voie **extrinsèque**.

C- La fibrinolyse (et sa régulation)

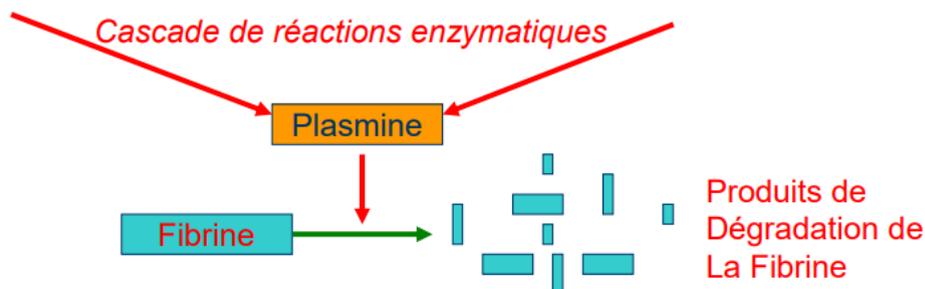
Elle permet de **lyser le caillot** et de **rétablir la perméabilité vasculaire**. C'est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la génération d'une **enzyme clé : la plasmine**. La plasmine **va dégrader la fibrine en produits de dégradation solubles**.

Son action est **retardée**. En effet, il faut attendre que la plaie vasculaire cicatrise. Elle est limitée au caillot parce que si elle s'activait dans tous les vaisseaux, on saignerait ailleurs. Elle fait donc intervenir **la plasmine, l'enzyme clé** qui possède un spectre enzymatique assez large (fibrine, protéines matricielles, protéases...).

En effet c'est une enzyme centrale de plusieurs processus protéolytiques permettant le remodelage des matrices extracellulaires au cours :

- Du développement.
- De la réparation tissulaire (en physiologie).
- De la croissance tumorale (en pathologie).

1) Schéma de la fibrinolyse



La plasmine va dégrader la fibrine en **produits de dégradation**. Cela dissout le caillot. Si la plasmine était active tout le temps, la dissolution serait permanente. Il faut donc une régulation.

La plasmine a donc un **précurseur** : le **plasminogène**. Le plasminogène va se transformer en plasmine quand on en a besoin. Ce plasminogène va être transformé en plasmine par des **activateurs** le **T-PA** (activateur Tissulaire du plasminogène) et l'**U-PA** (activateur Urinaire du plasminogène).

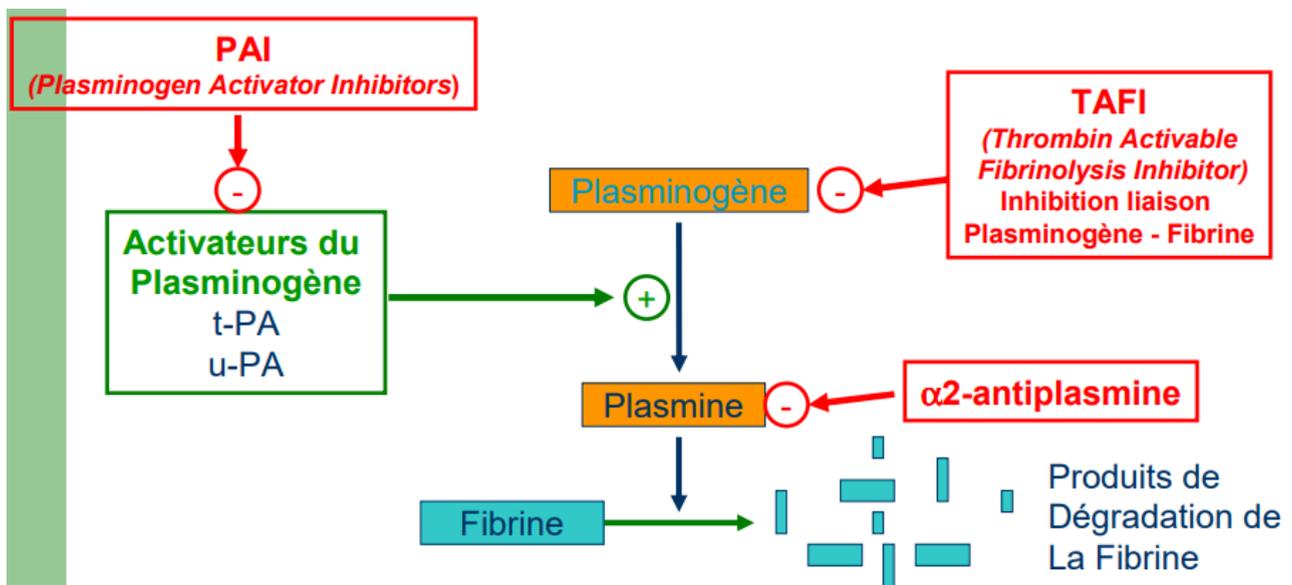
→ Activateur Tissulaire du plasminogène t-PA :

- Il est synthétisé par les cellules endothéliales et libéré dans le plasma.
- Il circule en association avec son inhibiteur (PAI-1).
- Il a une haute affinité pour la fibrine (mêmes sites de liaison à la fibrine que le plasminogène). C'est pourquoi la fibrinolyse est limitée au caillot car l'activateur se trouve uniquement sur le caillot. La plasmine n'est donc générée qu'au voisinage du caillot.

→ Activateur Urinaire du plasminogène u-PA : (passé vite)

- C'est une urokinase, initialement isolée dans les urines.
- Il est produit par de nombreuses cellules normales (reins...) ou pathologiques (tumoraux).
- Il est plutôt associé au remodelage des tissus.

2) Régulation/Inhibition de la fibrinolyse



Mais il existe aussi des systèmes inhibiteurs : (juste cités)

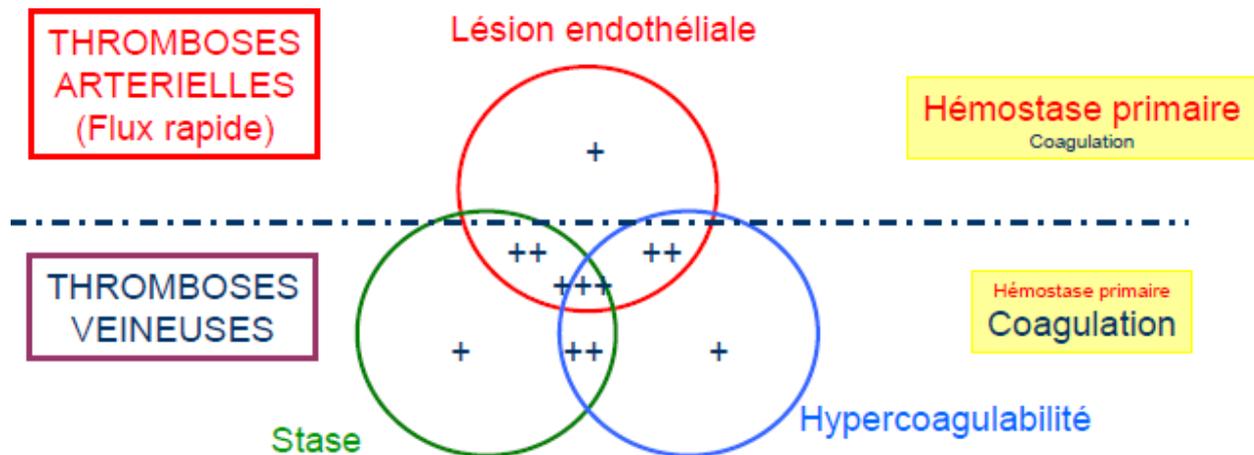
- Le **PAI 1 et 2** sont des inhibiteurs des activateurs de la fibrinolyse.
- Le **TAFI** est un inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine qui empêche la liaison du plasminogène à la fibrine. (Or le plasminogène a une forte affinité pour le caillot). Il est en quelque sorte le régulateur temporel et spatial de la fibrinolyse.
- L'**α2-antiplasmine** neutralise l'effet de la plasmine. En premier lieu, on n'explore jamais la fibrinolyse de façon détaillée. On fait d'abord des tests globaux.

II. Mécanismes généraux de thrombose et facteurs de risque

Lors de thrombose, il y a trois principales causes identifiées :

- Lésion endothéliale
- Stase (le sang sanguin quoi s'immobilise)
- Hypercoagulabilité intrinsèque du sang (le sang va intrinsèquement coaguler plus facilement).

Ces trois causes sont regroupées sous le nom de **triade de Virchow**.



Il y a deux types de thromboses :

- **Thromboses artérielles** : dans le système artériel (vaisseaux à fort cisaillement) à flux rapide ; l'hémostasie primaire est prépondérante et la cause est plutôt la lésion endothéliale.
- **Thromboses veineuses** : dans le système veineux (vaisseaux à faible cisaillement) à flux lent ; la coagulation est prépondérante et les causes sont plutôt la stase et l'hypercoagulabilité.

Évidemment, chacune des causes peut se combiner à une autre, et dans ce cas le risque de thrombose est plus élevé. Le risque est maximal lorsque les trois causes sont réunies.

Pathologie artérielle thrombotique :

- Angor et infarctus du myocarde
- Artériopathie des membres inférieurs
- Accident vasculaire ischémique

Pathologie veineuse : maladie veineuse thrombo-embolique (phlébite, embolie pulmonaire)

Pathologie artérielle embolique : ACFA (fibrillation auriculaire), à l'interface entre les deux (**mixte**). Le cœur fibrille, les oreillettes se contractent de façon anarchique. Cela entraîne une stase donc il y a coagulation. Un caillot va se former dans l'oreillette entraînant une stase et ensuite il y a contraction, le caillot est envoyé dans le système artériel puis au cerveau. Donc on utilise comme traitement des anticoagulants (car il y a une stase) et des antiagrégants (car c'est une pathologie artérielle).

1) Lésion endothéliale

Différentes causes de lésion endothéliale :

- Athérosclérose
- Pathologies valvulaires / valves mécaniques
- Traumatismes opératoires (PTH (Prothèse Totale de Hanche), PTG (Prothèse Totale de Genou) : thrombogène ++)
- KT veineux
- Sondes de stimulateurs cardiaques

- Injections de toxicomanes
- Sclérothérapie

2) Stase

Différentes causes de stase :

- Fibrillation auriculaire
- Insuffisance ventriculaire gauche (entraîne une mauvaise circulation dans le circuit veineux)
- Immobilisation
- Paralysie
- Obésité
- Insuffisance veineuse/ varices (ralentissement du flux veineux)
- Compression extrinsèque (hématome, kyste, tumeur...)
- Hypercytose (SMP : Syndrome MyéloProlifératif / leucémies) = ↗ viscosité
- Dysglobulinémies (myélome, Waldenström) = ↗ viscosité
- Déshydratation = ↗ la viscosité (car ↗ protéines et cellules) et donc ↘ la vitesse
- Sclérothérapie

3) Hypercoagulabilité

Résulte d'une ↗ des facteurs coagulants OU d'une ↘ des facteurs inhibiteurs, et peuvent être acquises ou congénitales.

Différentes causes d'hypercoagulabilité :

- Cancer (car émission de facteurs de pro-coagulation dont VIII ↗ bcp)
- Grossesse ou période péri-partum (les acteurs (facteurs VIII) sont augmentés et les inhibiteurs PS ++ ↘). Pendant cette période, le corps se prépare à l'accouchement, donc il se prépare pour éviter une trop grande perte de sang ! D'où l'hypercoagulabilité.
- Traumatisme ou chirurgie (↗ des facteurs tissulaires)
- Traitement par œstrogènes (↘ de la protéine S (inhibiteur de la coagulation))
- Inflammation / sepsis (↗ du facteur VIII)
- Syndrome néphrotique (fuite de l'AT dans les urines)
- Thrombophilie (bilan), centrée sur l'hémostasie (constitutionnelle le plus souvent) :
 - Déficit en inhibiteurs physiologiques (AT, PS, PC)
 - Mutation du facteur V Leiden (congénitale) → F.V devient résistant à la PC
 - Mutation du gène prothrombine G20210A → Augmentation de la prothrombine
 - Augmentation des facteurs pro-coagulants (notamment le VIII) : **acquis ou constitutionnel**
 - Syndrome des anti-phospholipides : **acquis**
 - Hyperhomocystéinémie constitutionnel ou acquis

A. Thromboses artérielles : mécanismes et facteurs de risque

1) Athérosclérose : évolution de la plaque athéroscléreuse

Les LDL (mauvais cholestérol présent dans le sang) pénètrent dans le sous endothélium. Puis les LDL sont oxydés et l'endothélium est activé : les cellules endothéliales présentent des récepteurs. Les monocytes sont attirés et se fixent sur les récepteurs endothéliaux, ils vont ensuite entrer dans l'endothélium, puis se transformer en macrophages.

Ces macrophages vont phagocyter les LDL, et ainsi devenir des **cellules spumeuses** (remplies de gras).

Il va donc y avoir formation d'un noyau lipidique. Puis, les cellules musculaires lisses des vaisseaux vont être à leur tour attirées. Elles vont sécréter du collagène et des fibres élastiques, permettant la formation d'une **chape fibreuse** autour de ce noyau lipidique. Ce noyau lipidique va obstruer la lumière du vaisseau sanguin. Mais ce noyau lipidique est instable et risque donc de se fissurer et d'activer l'hémostasie primaire, puis la coagulation et de donner une thrombose artérielle.

2) Athérosclérose : mécanismes de l'athérothrombose

Ce noyau lipidique va être ballotté et exposé à des **facteurs mécaniques** (dû au flux), à la pression du sang, à l'oxydation, à la compression, à l'extension du diamètre de l'artère, des **facteurs infectieux**, des **facteurs chimiques** (les cellules spumeuses vont activer des enzymes : collagénase, gélatinase, élastase, qui vont couper les fibres de la chape fibreuse) qui vont le fragiliser, voir même le fissurer.

Lors de la rupture de la plaque athéroscléreuse (noyau lipidique), il y a une atteinte de l'endothélium donc la matrice conjonctive, riche en collagène est mise à nu.

Cela entraîne :

- Sécrétion de **facteur tissulaire**
- Sécrétion de **molécules adhésives** (sICAM-1 et Svcam-1)
- Expression de **E-sélectines** favorisant les contacts cellulaires pro-inflammatoires
- Augmentation du taux de **facteur Willebrand**, notamment les formes de haut poids moléculaire (donc augmentation de l'activation des plaquettes)
- Génération de **microparticules endothéliales** (phospholipides (qui vont activer la coagulation))

Donc **formation d'un thrombus plaquettaire** et **activation de la génération de thrombine** donc activation de la coagulation.

→ **Activation plaquettaire >> coagulation !**

On est dans un circuit artériel, donc le flux est rapide donc normalement ça serait plutôt l'hémostasie primaire avec les plaquettes qui devrait prendre le dessus. Mais dans la brèche, le flux est plus lent donc ça coagule.



1. **Brèche dans la paroi** de la chape fibreuse où l'écoulement est **lent** au voisinage de la paroi donc c'est plutôt la **coagulation** qui est mise en place. Donc il y a formation d'un **premier réseau de fibrine** avec l'augmentation de la thrombine (donc déjà la possibilité d'activer les plaquettes).

2. Dans la lumière du vaisseau, en dehors de la chape fibreuse, il y a un flux rapide donc l'hémostasie primaire, activée par la thrombine déjà générée, se met en place. Donc il y a formation d'un **thrombus plaquettaire**.
3. Ce thrombus plaquettaire va obstruer la lumière en dehors de la chape fibreuse du noyau lipidique donc le flux ralentit donc la coagulation se met en place et **stabilise le thrombus plaquettaire**. Donc l'artère est bouchée (thrombus taille insuffisante va perturber l'écoulement = le flux va ralentir).

3) Thrombose artérielle : facteurs de risque non modifiables

- **Sexe** : H > F
- **Chez les femmes** : ménopause précoce (protection hormonale), hormonothérapie substitutive : risque cardiovasculaire ↑.
- **Age** : H > 50 ans F > 60 ans
- **Hérédité** :
 - ATCD cardiovasculaires précoces (< 55 ans chez père, < 65 ans chez mère).
 - AVC < 45 ans chez les parents ou la fratrie.

4) Thrombose artérielle : facteurs de risque modifiables

- **Tabac**
- **Hypertension artérielle**
 - Seuil : 140-90 mmHg (130-80 mmHg si diabète ou néphropathie).
 - Risque : x3
- **Dyslipidémies** : HDL < 0.4 g/L ; LDL > 1.6 g/L.
(NB : dyslipidémie = peu de HDL et beaucoup de LDL)
- **Diabète** de type I ou II.
- **Obésité androïde** (IMC > 30 kg/m²).
- **Absence d'activité physique régulière** (< 3 x 30 min/semaine).
- **Consommation excessive d'alcool** (H > 3v / jour ; F > 2v / jour).

B. Thromboses veineuses

Il y a deux causes principales : la stase et l'hypercoagulabilité (cf thrombose de Virchow)
Dans le système veineux, le flux est lent donc c'est plutôt la coagulation qui va agir.

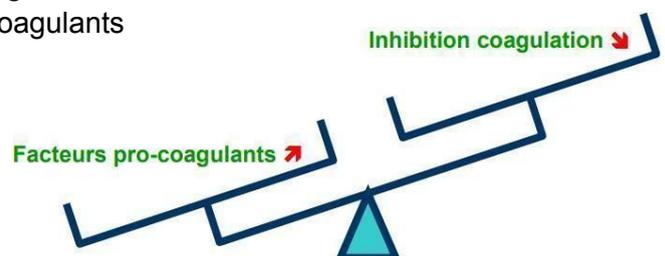
Coagulation >> activation plaquettaire !



Thrombophilie :

Ensemble des contextes constitutionnels ou acquis modifiant la balance hémostatique et entraînant un état d'hypercoagulabilité :

- Soit par diminution de l'inhibition de la coagulation
- Soit par augmentation des facteurs pro-coagulants
- Ou les deux



Thrombophilies constitutionnelles : déficits génétiques

- Déficit en antithrombine
- Déficit en PC
- Déficit en PS
- Mutation du facteur V Leiden
- Mutation G20210A de la prothrombine

Thrombophilie acquise

- Syndrome des antiphospholipides

Thrombophilies mixtes ou non établies

- Augmentation des facteurs VIII surtout ++ (risque x6), IX et XI (risque x2)
- Hyperhomocystéinémie (peut être acquise ou constitutionnelle)
- TAFI augmenté
- Certaines dysfibrinogénémies : fibrinogènes anormaux hémorragie (pas de coagulation) ou thrombose (pas de fibrinolyse)

1) Thrombophilies constitutionnelles

NB : Les mutations qui ont les conséquences les plus graves sont les plus rares !

Déficit en Antithrombine (AT):

- Très rare : **0,02%** de la population générale
- **1 à 4%** des Thrombose veineuse profonde (TVP) inexplicées.
Plus les déficits sont rares, plus le risque relatif de faire une thrombose est élevé (Plus c'est rare plus c'est risqué).
- Deux types de déficits : quantitatifs/qualitatifs (>250 mutations) (quantitative : la molécule est présente en trop faible quantité ; qualitatif : la molécule est présente mais ne joue pas son rôle).
- Risque TEV (thrombose veineuse) **x50** chez l'hétérozygote quantitatif.
- Homozygotie quantitative létale.
- Déficit acquis plus fréquents: insuffisance hépatique (diminution de la synthèse), syndrome néphrotique (antithrombine excrétée), Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD, consomme l'antithrombine), sepsis, syndrome hémorragique et urémique (SHU), traitement hormonosubstitutif (THS), hémodialyse, pré-éclampsie, traitement des leucémies lymphoblastiques par L-asparaginase (qui attaque l'antithrombine) notamment dans les leucémies.

Déficit en Protéine C (PC)

- Rare : 0,3% de la population générale et 3% des TVP inexplicées.
- Deux types de déficits : quantitatifs >> qualitatifs (>330 mutations).
- Risque de TEV x10 chez l'hétérozygote quantitatif.
- Homozygotie quantitative très rare : purpura fulminans + thromboses massives (Ne pas y penser, c'est quasi toujours des hétérozygotes que vous avez).
- Déficit acquis plus fréquents : insuffisance hépatique, hypovitaminose K (**car c'est une protéine vitamine K dépendante**), AVK (idem), CIVD, sepsis, hémodialyse, pré éclampsie, traitement par L-asparaginase.

Déficit en Protéine S (PS)

- Rare : 1% de la population générale et 5% des TVP inexplicées.
- Deux types de déficits : quantitatifs >> qualitatifs (>330 mutations).
- Risque de TEV x 5 à 10 chez l'hétérozygote quantitatif.
- Homozygotie quantitative très rare : purpura fulminans + thromboses massives.
- Déficit acquis plus fréquents : insuffisance hépatique, hypovitaminose K, AVK, THS, grossesse (car la protéine S est très hormonodépendante, les **œstrogènes diminuent la protéine S**), contraception (joue sur les oestrogènes), LED (Lupus Érythémateux Disséminé), VIH, CIVD, sepsis/ inflammation, hémodialyse...

(GroSSeSSe OeStrogène PS)

Chez la femme, la PS est souvent diminuée !

Mutation du facteur V Leiden : la plus fréquente de toutes les thrombophilies constitutionnelles

- Mutation sur le gène du facteur V retard à la protéolyse du facteur Va par la protéine C activée (*le facteur V est une des deux cibles de la protéine C mais si le facteur V est muté, il n'est plus digérable par la protéine C*) donc il y a une résistance à la protéine C activée.
- Assez fréquente : 5% de la population générale et 20 à 40% des TVP inexplicées. **La plus fréquente des thrombophilies constitutionnelles +++.**
- **Prévalence** : Nord Europe > Sud Europe (population caucasienne) / Asie et Afrique = quasi absence.
- Transmission autosomale dominante.
- Risque TEV x7 chez l'hétérozygote et x80 chez l'homozygote (important mais pas létal).

Mutation du gène de la prothrombine (G 20210A)

- ↗ du taux plasmatique du facteur II (+30%) -> génération accrue de thrombine hypercoagulabilité.
- Assez fréquentes : 2 à 3% de la population générale et 7% des TVP inexplicées.
- **Prévalence** : sud Europe > Nord Europe (x2)
- Risque TEV x3 chez l'hétérozygote

2) Thrombophilies acquises

Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

- Antiphospholipides (APL) = famille hétérogène d'anticorps dirigés contre les phospholipides ± les protéines.
- Inhibition des phospholipides IN VITRO donc inhibition de la coagulation donc augmentation du TCA (temps de coagulation). Car in vitro, les PPL remplacent les plaquettes, ce sont eux qui sont le support de la coagulation. Le souci avec ces Ac c'est que c'est trompeur : même si le TCA est ↗ on ne saigne pas forcément car IN VIVO, c'est thrombogène.
- Le plus souvent des IgG, parfois des IgM, rarement des IgA.

Diagnostic biologique :

→ être positif à l'un des 3

- ❖ Recherche d'anticoagulant circulant (ACC) de type lupique ou de « lupus anticoagulant (LA) » (test hémostase (test fonctionnel)). *Attention ces ACC ne se trouvent pas que dans le lupus, existent aussi dans d'autres maladies*
- ❖ Recherche d'anticorps **anticardioline*** (dosage ELISA).
- ❖ Recherche d'anticorps **anti bêta2Gpl*** (dosage ELISA).

→ *Ce sont les deux principaux Ac anti phospholipides retrouvés dans le SAPL

- On parle de SAPL : si on a un LA (test hémostase) positif et/ ou présence d'Ac anticardioline et /ou d'Ac anti bêta2Gpl. La seule positivité du test permet de déterminer le SAPL (1 seul + suffit).
- Positivité « durable » : constatée à 3 mois d'intervalle (c'est thrombogène quand c'est durable).
- Les ACC lupiques transitoires (souvent en post infection) ne sont pas thrombogènes.
 - ACC de type lupique retrouvés chez 10% des patients ayant eu une TVP.

- Risque thrombotique x 5 à 9.

Physiopathologie de l'effet thrombotique des APL :

- APL se lie aux phospholipides liés aux cellules endothéliales.
- Diminution de l'activation de la protéine C.
- Diminution de l'activité antithrombine.
- Monocytes : augmentation de l'expression du facteur tissulaire (coagulation) à leur surface.
- Cellules endothéliales : augmentation de l'expression du facteur tissulaire et des molécules d'adhésion, diminution de la synthèse de prostaglandine (anti-agrégant).
- Plaquettes : ↑ de l'activation plaquettaire et de la synthèse de thromboxane (pro-agrégant).
- Tous ces événements n'ont pas lieu dans le tube d'hémostasie (car il n'y a pas de cellules endothéliales, de monocytes). C'est pourquoi il y a une dissociation entre un TCA allongé in vitro et une activité pro thrombotique in vivo.

3) Thrombophilies mixtes (congénitales ou acquises)

Augmentation des taux de facteur VIII :

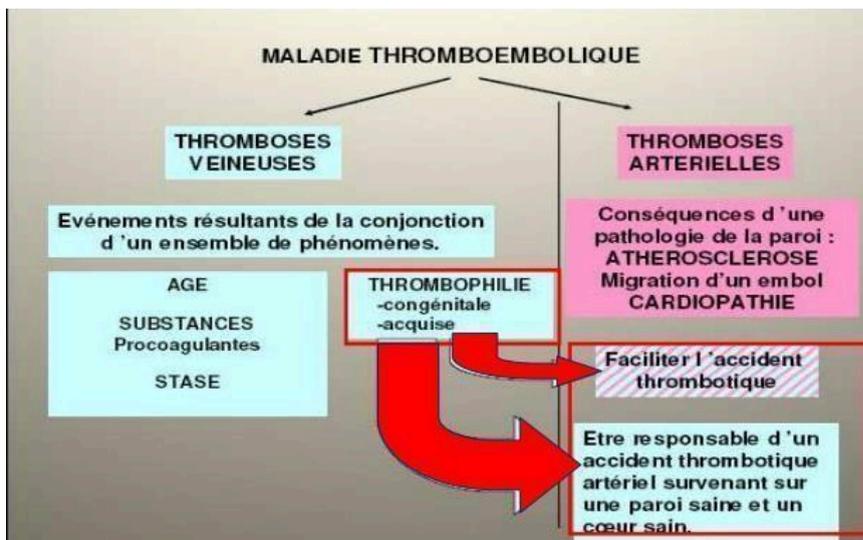
- Variation des taux de facteur VIII avec :
 - L'âge (+6% / 10 ans)
 - Le sexe (F>H)
 - La complexité du groupe sanguin (O<B<A<AB). Le F de Willebrand transporte le VIII et ce facteur est protégé par les Ag sanguins.
 - L'origine ethnique (élevé chez les noirs).
 - De nombreuses circonstances physiologiques (inflammation, grossesse augmentation du facteur VIII donc augmentation de la coagulation)
- Pas de polymorphisme génétique mis en évidence à l'heure actuelle.
- Facteur VIII > 150% chez 25% des patients thrombosés.
- Risque thrombotique : x 6 à 10

Hyperhomocystéinémie (pas très important) :

- Facteur de risque faible et discuté/controversé de thrombose veineuse
 - Risque thrombotique x2
- Origines acquises (hyperhomocystéinémies modérées) :
- Carence d'apport ou d'absorption des vitamines B6, B9, B12 (alcoolisme, Biermer, maladie coeliaque).
 - Hypothyroïdie.
 - Cancer
- Origines congénitales (hyperhomocystéinémies importantes) :
- Mutations des gènes (CBS, MTHFR, MS) gouvernant le métabolisme de la méthionine et de l'homocystéine.

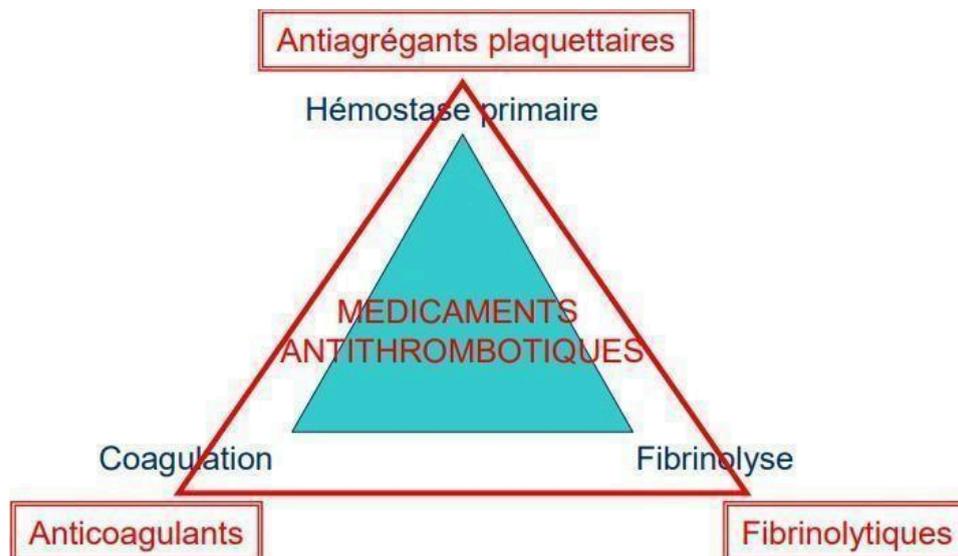
Quand faire un bilan de thrombophilie ?

- ATCD personnel de thrombose veineuse :
- **Idiopathique** : sans facteur déclenchant.
 - **Age** de survenue < 50 ans car physiologiquement plus une personne plus âgée est plus à risque de thrombose.
 - Site **insolite** (cérébral, mésentérique, mammaire).
 - Fausses couches à répétition (il y a souvent présence de lupus anticoagulant).
- **Récidive** thrombotique spontanée ou provoquée à l'arrêt du traitement anticoagulant.
- ATCD **familiaux** de thrombose veineuse.



Cette thrombophilie va bien évidemment pouvoir donner des thromboses veineuses mais elle peut aussi contribuer à faciliter, voir être responsable d'un accident thrombotique artériel (notamment le *lupus anticoagulant*).

III. Médicaments antithrombotiques : pharmacodynamie et suivi biologique



Médicaments qui agissent sur chacun des axes : +++

- Antiagrégants plaquettaires contre l'hémostase primaire
- Anticoagulants contre la coagulation
- Fibrinolytiques pour la fibrinolyse

→ Pour les **thromboses artérielles** (hémostase primaire), on utilisera plutôt des **antiagrégants plaquettaires**.

→ Pour les **thromboses veineuses** (coagulation), plutôt des **anticoagulants**.

L'une des stratégies adoptées consiste en la stimulation artificielle de la fibrinolyse (qui physiologiquement ne suffit donc pas dans une situation de thrombose pathologique).

A. Les antiagrégants plaquettaires

- **L'aspirine** : agit au niveau de la cyclo-oxygénase (COX) plaquettaire
- Les thiénoxyridines et apparentés : agissent sur le récepteur à l'ADP (inducteur de l'agrégation plaquettaire).
- Le dipyridamole : agit au niveau de l'AMPc intraplaquettaire via son action sur l'adénylate cyclase.
- Les anti-GpIIb/IIIa : empêchent les pontages interplaquettaires.

NB : l'aspirine et les AINS au sens plus large + Les 2 DERNIERS moins importants (le dipyridamole et les anti- GpIIb/IIIa mais à connaître « ou cas ou »)

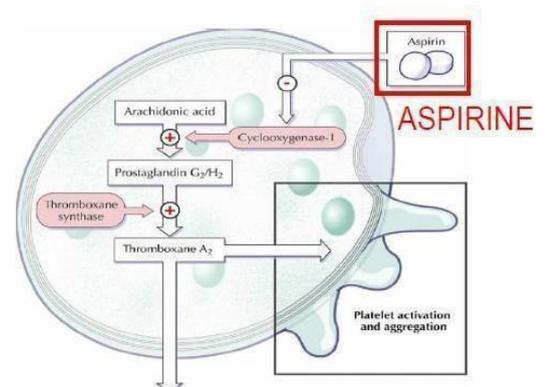
1) L'aspirine +++

- Cible : la **cyclo-oxygénase** (COX) de type 1 dans la plaquette permet la production de thromboxane A₂ par la transformation des acides gras notamment oméga 6 qui sont sur la membrane de la plaquette.
- **Inhibition irréversible** de la cyclo-oxygénase plaquettaire.

→ Donc pendant les 10J de la vie de la plaquette (≠ des AINS inhibant la COX : inhibition réversible donc on ne donne pas de AINS on préfère l'aspirine mais le mécanisme d'action AINS pourrait marcher)

- Inhibition durant toute la vie de la plaquette, ≈ 10% des plaquettes renouvelées /jour (donc il faut attendre un renouvellement plaquettaire pour avoir des plaquettes actives).
- ↘ de synthèse du TXA₂ (thromboxane), pro-agrégant plaquettaire, activateur plaquettaire.
- Impossibilité d'activation des plaquettes par cette voie.

Dans les poissons gras on a de l'oméga 3 (acide eicosapentaénoïque) qui passe aussi par la voie de la COX: inhibition compétitive avec acide arachidonique oméga 6, donc c'est bien pour le système cardiovasculaire, et en plus cet oméga 3 va donner de la thromboxane A₃ complètement inactif sur la plaquette et va lui aussi rentrer en compétition avec le thromboxane A₂.

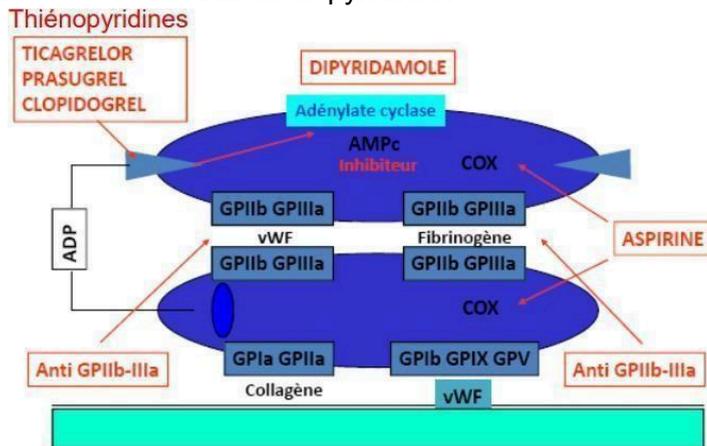


2) Les thiénoxyridines et apparentés ++

● Cible = **récepteurs à l'ADP** (inducteur de l'agrégation plaquettaire) : **P2Y₁₂**.
(Normalement quand ce récepteur est activé, il déclenche un certain nombre de réactions dans la plaquette qui vont avoir pour but d'activer la plaquette, la plaquette dégrane et libère de l'ADP qui va à son tour activer d'autres plaquettes voisines).

- Diminution de l'agrégation plaquettaire par neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré (les plaquettes voisines sont inhibées car leurs récepteurs à l'ADP sont occupés par le thiénoxyridine, donc l'ADP libéré par la première plaquette ne peut pas se lier donc il n'y a pas d'amplification de l'activation plaquettaire).
 - Ticlopidine, Clopidogrel, Prasugrel : Liaison irréversible
 - Ticagrelor : Liaison réversible
- Suivi biologique de l'efficacité du traitement par thiénoxyridine : VASP (Vasodilatator Stimulated Phosphoprotein examen réalisé en cytométrie de flux).
- Le thiénoxyridine se fixe sur le récepteur P2Y₁₂. Ce récepteur va avoir pour rôle de transformer la protéine VASP en VASP-P (phosphorylé). Plus on a de thiénoxyridines, moins on a de VASP. On peut donc doser le VASP : VASP < 50% = le traitement est efficace (car le VASP a été transformé en VASP-P) vs beaucoup de

VASP = patient résistant aux thiéno-pyridines.



3) Le dipyridamole (passé vite)

Inhibition phosphodiesterase donc AMPc plaquettaire augmente et de fait l'agrégation plaquettaire diminue. Action vasodilatatrice par potentialisation de l'effet NO, augmentation de la synthèse et largage de prostacycline de l'endothélium. Peu utilisé.

4) Les anti Gp IIb-IIIa

Inhibition du récepteur Gp IIb-IIIa (qui va permettre de faire des ponts plaquettaires). Empêche la formation de ponts interplaquettaires en empêchant le fibrinogène de se fixer sur le Gp IIb-IIIa ce qui entraîne une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Très rarement utilisés (parfois en cardio) car très hémorragiques (très puissants).

B. Les anticoagulants

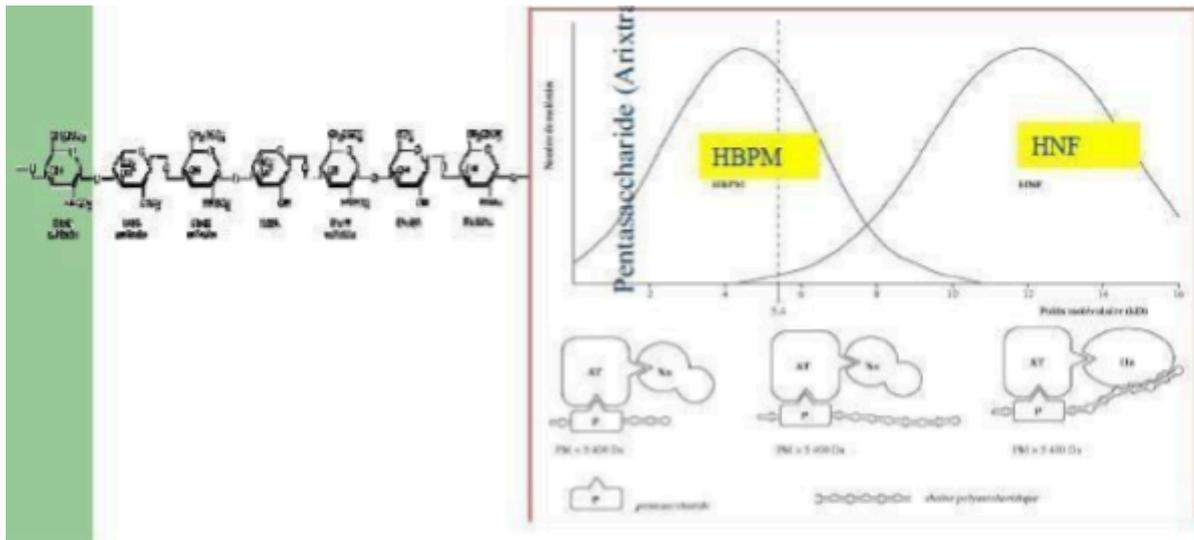
1) Les héparines et héparinoïdes

Inhibiteurs indirects de la thrombine (IIa) et/ou du facteur Xa :

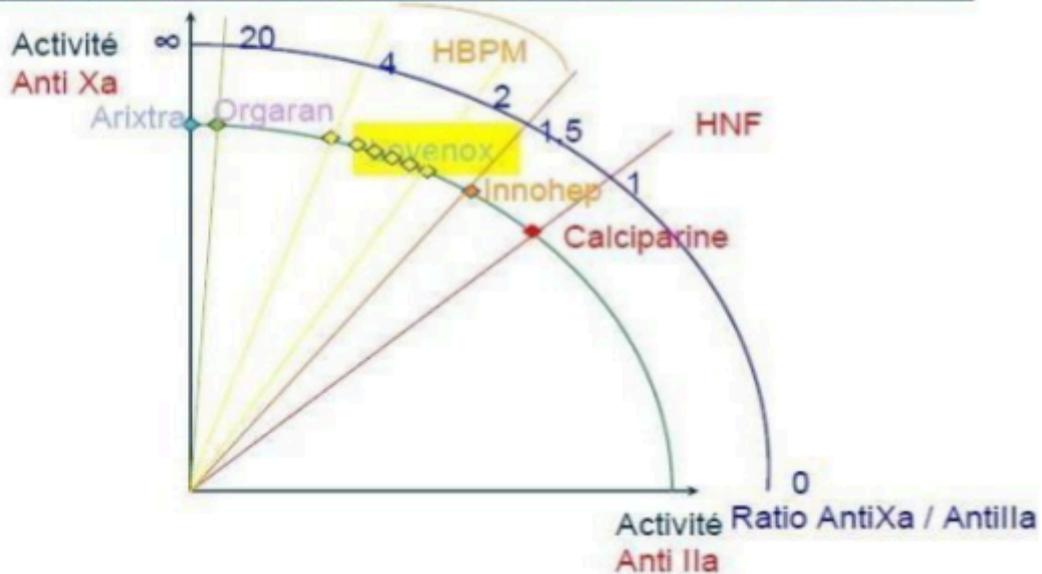
Ce sont des glycosaminoglycanes, ils ont une action anti-IIa et/ou anti-Xa. Cette action est médiée par l'antithrombine (AT). L'héparine va se lier à l'antithrombine et celle-ci va pouvoir avoir une action anti-IIa ou anti-Xa.

Il y a 2 types d'héparines :

- Héparine non fractionnée (**HNF**), très longues, activité sur IIa et Xa.
- Héparine à bas poids moléculaire (**HBPM**), plus courtes, surtout activité Xa.



Les héparines et héparinoïdes : activités anti Xa / IIa



Quelle que soit l'héparine, HNF ou HBPM, elle aura une action **anti-Xa** ! Par contre, l'activité anti-IIa est présente que si les héparines sont assez longues. En effet, pour inactiver le facteur IIa, il faut que l'héparine l'« embrasse », le récupère et le place au contact de l'antithrombine.

L'HNF a autant d'activité anti-IIa que d'activité anti-Xa et les HBPM, plus elles sont courtes, plus elles ont une activité anti-Xa importante par rapport à l'activité anti-IIa.

Héparinoïdes (Orgaran®):

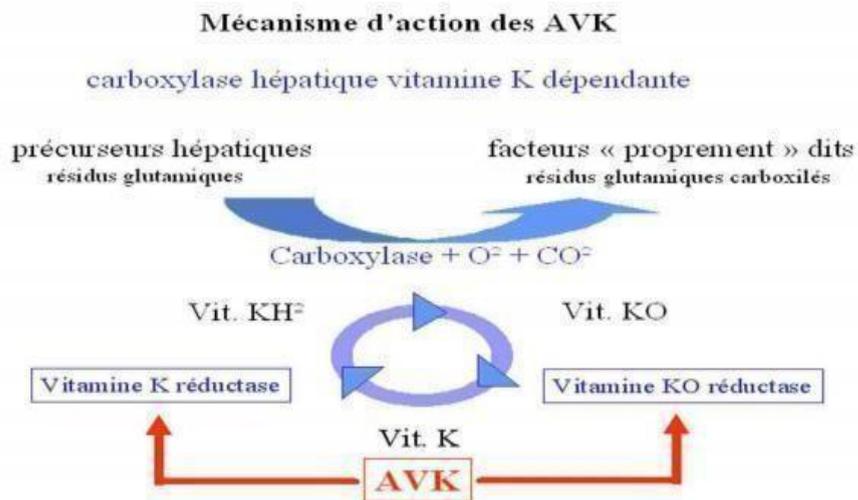
Elles sont encore plus courtes (que les HBPM) donc elles vont avoir une activité anti-Xa plus forte que l'activité anti-IIa.

Pentasaccharide (Arixtra®):

Il possède cinq saccharides qui vont se lier à l'antithrombine et a uniquement une activité anti-Xa (car il est trop court pour avoir une activité anti-IIa).

2) Les anti-vitamines K (AVK)

Inhibition de la gamma-carboxylation des facteurs vitamines K-dépendants (II, VII, IX, X). La gamma-carboxylation permet d'avoir le « bras » qui va s'implanter sur les phospholipides négatifs. L'AVK bloque la boucle (inhibition des réductases) et empêche donc cela. C'est une réaction d'oxydo-réduction. Empêche indirectement une carboxylase hépatique d'agir.
 NB : *bras négatif* > CO-



3) Les anticoagulants oraux directs

= *nouveaux anticoagulant* ne passe pas par l'antithrombine

Inhibiteurs directs du Xa ou IIa (thrombine) : toutes petites molécules qui agissent au sein du caillot. La cible est **la voie commune**.

- Inhibiteurs du **Xa** : Apixaban, Rivaroxaban
- Inhibiteur du **IIa** : Dabigatran

Inhibiteurs du facteur Xa

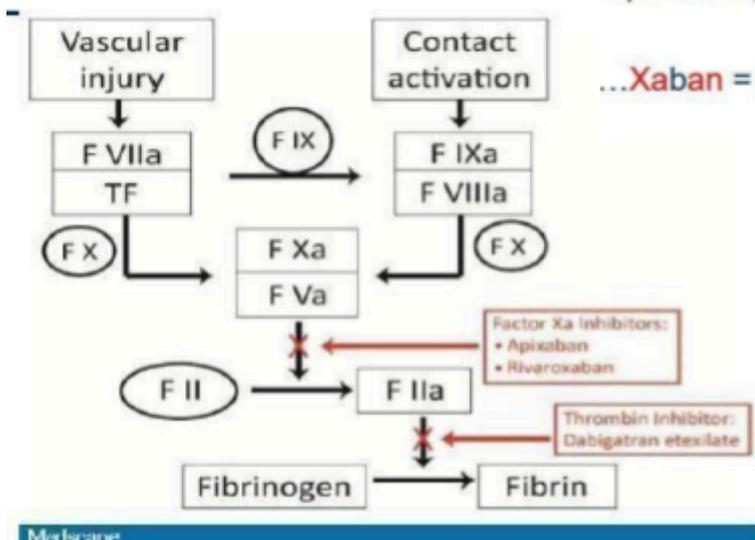
Rivaroxaban (Xarelto®)
 Apixaban (Eliquis®)

Inhibiteurs du IIa

- Dabigatran (Pradaxa®)
- Argatroban (Arganova®)

...**Xaban** = Xa antagonist

...**tr(ob)an** = Thrombin antagonist



Pourquoi de nouveaux anticoagulants / Les anticoagulant oraux directs ?

Limites des héparines :

- Administration parentérale (IV, SC).
- Surveillance biologique nécessaire (TCA (HNF) + plaquettes).
- Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).
- Produit hétérogène d'origine animale.

Limites des AVK :

- Surveillance clinique et biologique ++++ (INR = TP standardisé qui sonde les VK-dep du TP, mais le souci c'est que très lié au FT que l'on utilise, et l'INR le rend quasi indep des réactifs, donc c'est plus facile de comparer si on fait des tests dans 2 labos ≠, INR entre 2 et 3 pour être dans la zone thérapeutique) :
 - Zone thérapeutique étroite.
 - Grande variabilité inter et intra-individuelle.
 - **Interactions médicamenteuses +++**, alimentaires...
- Longue demi-vie (effet d'inertie : lent à apparaître et lent à disparaître) et apparition retardée de l'effet. 3-4J notamment et quand on arrête met du temps à être «éliminé»

Anti Xa DIRECT	Anti IIa DIRECT
<ul style="list-style-type: none"> • Rivaroxaban (Xarelto®) • Apixaban (Eliquis®) • Xaban (XA antag) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatran (Praxada®) • Argatroban (Arganova®) <i>peu utilisé</i> • Tr(ob)an : tbine antag

Indications actuelles des nouveaux anticoagulants :

- Prévention des éléments thrombo-emboliques veineux après les chirurgies de hanches et de genoux.
- Prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à 1 ou plusieurs facteurs de risque.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde et prévention des récives.

4) Suivi biologique des anticoagulants

Héparines (HNF et HBPM) et héparinoïdes :

- HNF : activité antiXa (cible 0,3/0,7) → utilisé aujourd'hui ratio du Temps de Céphaline Activé ((cible 1,5 à 2,5, voire 2 à 3 selon indications) si le TCA est trop bas, on augmente la dose de HNF). HNF augmente le TCA → mais plus d'actualité
- HBPM et héparinoïdes : pas de surveillance nécessaire sauf exceptions : âge, obésité, cachexie, hémorragies. Dans ce cas : activité anti-Xa >> dosage en UI anti-Xa/mL.
- Pas de TP car il y a un inhibiteur d'héparine dans les réactifs

AVK :

- Surveillance par l'INR (TP) : cible entre 2 et 3 le plus souvent.
- Pas de TCA car très variable sous AVK

Anticoagulants oraux directs :

- Pas de surveillance biologique a priori.
- En cas de nécessité (rare) : dosage activité anti-Xa spécifique pour le rivaroxaban et l'apixaban, temps de thrombine modifié pour le dabigatran).

Le dosage se fait par exemple si un patient traité par ces molécules doit se faire opérer d'urgence

(pour savoir si on peut opérer ou pas).

5) Les fibrinolytiques (ou thrombolytiques)

Leur but est de lyser le caillot déjà constitué, d'accélérer la phase de fibrinolyse qui naturellement ne se mettrait pas en place à ce moment-là.

Indications restreintes (x3) :

- Traitement phase aiguë de l'IDM
- Traitement des AVC ischémiques récents (<3h)
- Traitement des EP aiguës massives avec instabilité hémodynamique

Différentes molécules disponibles :

- Dans tous les cas : activateurs du plasminogène.
- Rétéplase / Alteplase (Actilyse®) : rt-PA = t-PA (activateur tissulaire) recombinant à demi-vie prolongée.
- Streptokinase (Streptase®).
- Urokinase.

Suivi :

- **Suivi clinique +++** : risque hémorragique très important (intracérébral ++).
- Suivi biologique : ↗ des produits de dégradation du fibrinogène (PDF) : les D-dimères, diminution du fibrinogène, augmentation du TCA (car Facteur VIII et Facteur V sont lysés).