

PATHOLOGIE de l'HEMOSTASE

I - Pathologie de l'hémostase primaire

- ◆ Diagnostic d'un purpura
- ◆ PTI

II - Pathologie de la coagulation

- A - Diagnostic d'un allongement du TQ
- B - Diagnostic d'un allongement du TCA
- C - Hémophilie et Willebrand

III - Pathologie de la fibrinolyse

- ◆ CIVD et Fibrinolyse

FIBRINOLYSE

1 - PHYSIOLOGIE

A - Les protéines du système fibrinolytique

- 1) *Plasminogène*
- 2) *Plasmine*
- 3) *Activateurs du plasminogène*
- 4) *Les inhibiteurs de la fibrinolyse*

B - Cinétique de la fibrinolyse

- 1) *Cinétique de l'activation*
- 2) *Dégradation du fibrinogène et de la fibrine*

2 - EXPLORATION

- 1) *Tests globaux*
- 2) *Tests analytiques*
- 3) *Test indirects*
- 4) *Etude après veinostase*

3 - PATHOLOGIE: CIVD et FIBRINOLYSE

- A - Définition*
- B - Etiologie*
- C - Diagnostic*
- D - Diagnostic différentiel*
- E - Traitement*

FIBRINOLYSE

I - PHYSIOLOGIE

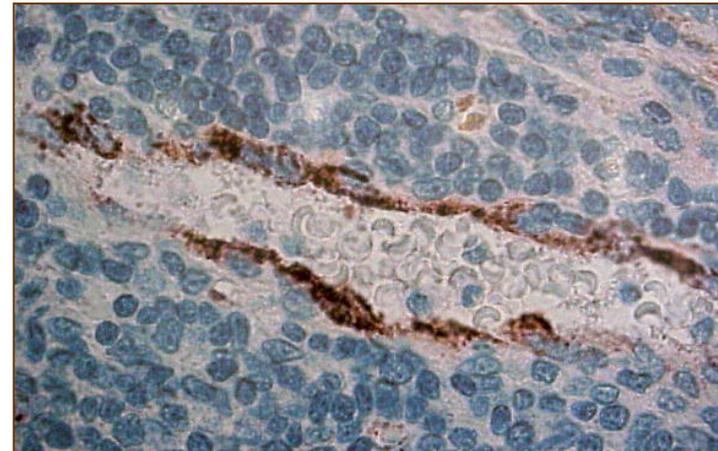
- **Définition**

Fibrinolyse intervient dans l'hémostase physiologique, après la coagulation sanguine, pour éliminer le caillot hémostatique formé de fibrine.

- **Autorégulation :**

↪ Le thrombus plaquettaire et plasmatique est rapidement extensif => obture la lumière du vaisseau.

↪ **Autre système protéolytique plasmatique** s'active pour détruire l'excès de fibrine.

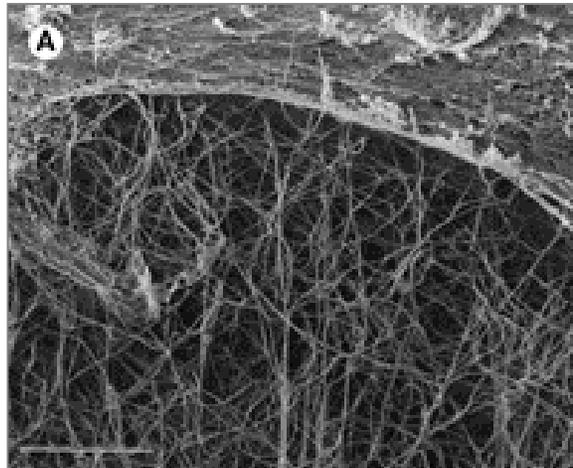


A - LES PROTEINES du SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

1) *Plasminogène / plasmine:*

- ↗ protéine plasmatique, synthétisée par le foie
- ↗ circulante sous forme inactive
- ↗ site de haute affinité pour la lysine (L.B.S.)
qui permet sa fixation sur la fibrine et de la cliver

✉ **Plasmine:** forme active du plasminogène
capable de dégrader I, V, VIII



2) Activateurs du plasminogène

PHYSIOLOGIQUES

↳ Plasmatiques

- Voie extrinsèque : activateur tissulaire (tPA)
 - ✉ tissus riches : utérus, prostate, poumon...
 - ✉ tissus pauvres : foie, placenta, rate
 - ✉ synthétisé par les cellules endothéliales
 - * stimuli : anoxie, stase, acidose
 - * intervention chirurgicale.

- Voie intrinsèque : XIIa

Urinaires: Urokinase :

- ✉ synthétisé par les reins.
- ✉ éliminé dans les urines

◆ NON PHYSIOLOGIQUES

↳ streptokinase :

Streptocoque β hémolytique
Fixation sur la molécule \Rightarrow ouverture du site actif.

3) Les inhibiteurs de la fibrinolyse

PHYSIOLOGIQUES :

1) **antiplasmines** : grande affinité pour la plasmine qui est neutralisée :

- ↪ α_2 antiplasmine (rapide)
- ↪ α_2 macroglobuline (lente)

2) **Inhibiteurs de l'activation du plasminogène: (IAP)**

- ↪ inhibiteur de la C'1 estérase
- ↪ inhibiteur de l'activateur tissulaire

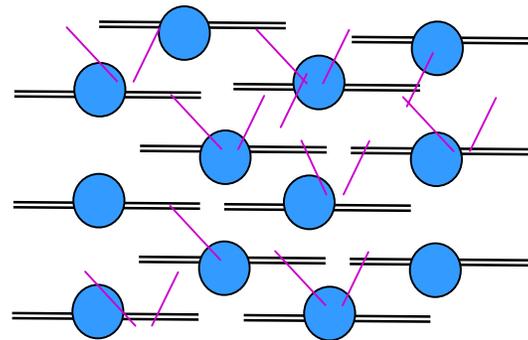
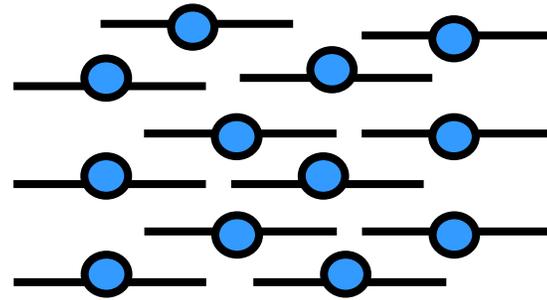
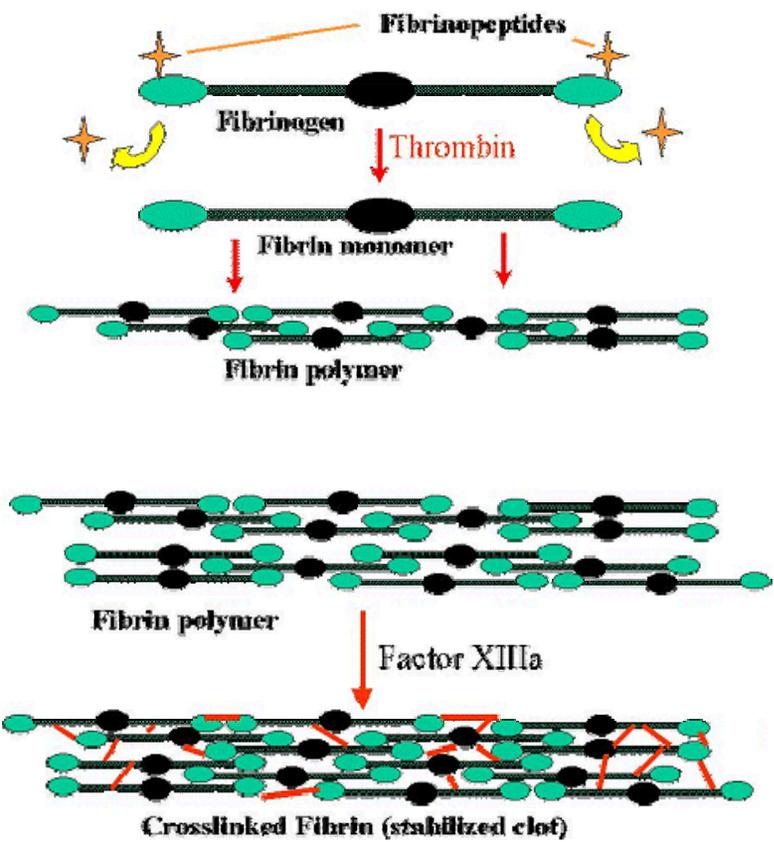
◆ THERAPEUTIQUES :

1) **Acide Epsilon-Aminocaproïque**

(Capramol*, hemocaprol*)

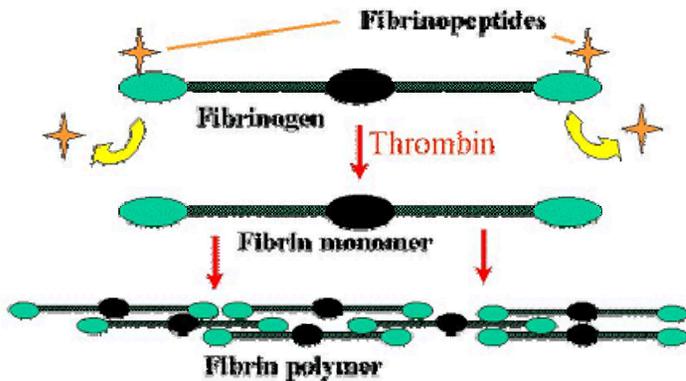
2) **Acide tranexamique**

(Frenolyse*, Exacyl*)



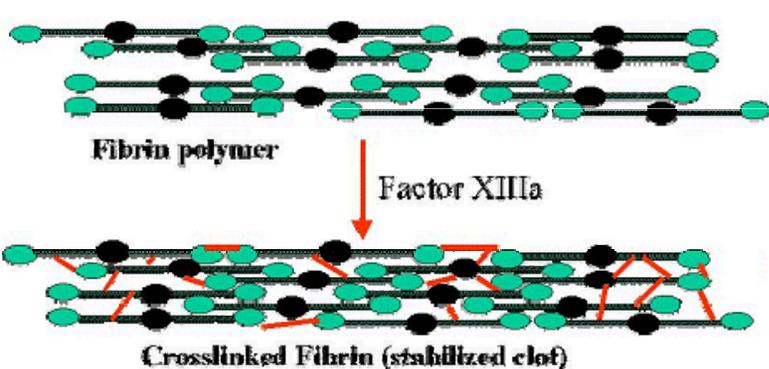
B - CINETIQUE DE LA FIBRINOLYSE

1) Cinétique de l'activation



- ◆ activateur tissulaire du plasminogène se fixe sur la fibrine avec une grande affinité (LBS)
- ◆ le plasminogène circulant est transformé en plasmine autour de la fibrine.
- ◆ la plasmine lyse in situ le dépôt fibrineux et sa libération dans le plasma est négativée par α_2 antiplasmine.
- ◆ protection du fibrinogène mais lyse de la fibrine.

2) Dégradation du fibrinogène et de la fibrine.



- ◆ lyse aboutit à la dégradation en PDF
 - ↪ produits précoces X, Y
 - ↪ produits tardifs D, E
- ◆ propriétés des PDF :
 - ↪ inhibiteur de la fibrinoformation (PDF X et Y)
 - ↪ inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

3) Test indirects

- ◆ dosage du fibrinogène
- ◆ Temps de Thrombine / Tps Reptilase: allongés par PDF
- ◆ Test à l'ethanol: complexes solubles
monomères de fibrine + PDF
- ◆ dosage des PDF : produits de dégradation de la Fibrine
issus de la coagulation + fibrinolyse.
- ◆ dosage des D-Dimers: Ac monoclonaux
spécifiques PDF de la fibrine.
Technique ELISA

4) Etude après veinostase

- ◆ après stase veineuse on étudie les réserves endothéliales
de l'activateur tissu.
Temps de lyse des euglobulines avant et après veinostase
>2heures

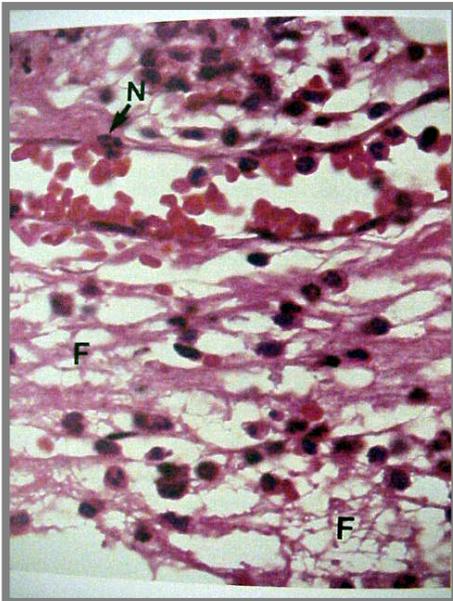


N.B. : attention variations physiologiques

↙ âge élevé
↙ grossesse

III - PATHOLOGIE: CIVD et FIBRINOLYSE

A - DEFINITION



CIVD et fibrinolyse sont deux syndromes de **défibrination aiguë**, non spécifique de nombreuses affections

◆ CIVD :

- ↳ déclenchement pathologique de la coagulation en intravasculaire de façon disséminée.
- ↳ fibrinolyse secondaire réactionnelle.

◆ Fibrinolyse :

- ↳ pas de CIVD initiale.
- ↳ activation pathologique de la fibrinogénolyse beaucoup plus rare.

B - PHYSIOPATHOLOGIE

1) CIVD

- ◆ **le déclenchement de la coagulation est pathologique par:**
 - ↳ **lésions de l'endothélium** (*toxines des G-*)
 - ↳ **passage massif intravasculaire de thrombo-plastine tissulaire** (*cancer métastasé*)
 - ↳ **ou d'enzymes activateurs de la coagulation** (*venins*)

- ◆ **Rupture des mécanismes de contrôle maintenant la coagulation localisée:**
 - ↳ **dilution rapide des facteurs activés** (Fa) de la coagulation dans le flux sanguin
 - ↳ **épuration hépatique des Fa et thromboplastines tissulaires**
 - ↳ **phagocytose de la fibrine et des protéases**
 - ↳ **inhibition des protéases par les inhibiteurs physiologiques plasmatiques** (ATIII, protéines C,S....)

- ◆ **Facteurs favorisants:**
 - ↳ **choc** favorise la stase veineuse
 - ↳ **saturation des macrophages**
 - ↳ **insuffisance hépatique**

ETIOLOGIE

MECANISME PROBABLE

- COMPLICATIONS OBSTETRIQUES

- rétention du fœtus in utero
- inertie utérine
- embolie amniotique
- hématome rétroplacentaire
- toxémie gravidique non surveillée

- POLYTRAUMATISMES et CHIRURGIE LOURDE

- brûlure
- rhabdomyolyse

- HEMOLYSE intravasculaire aigue



- Passage brutal dans le sang de **facteur tissulaire**

- CANCERS DISSEMINES (adénocarcinome) LEUCEMIE AIGUE PROMYELOCYTAIRE

- **Propriété procoagulante** des cellules tumorales.

- ETATS INFECTIEUX GRAVE

avec endotoxinémie

- Septicémie à meningocoque et BG-
- clostridium perfringens

- **Lésions diffuses de l'endothélium.**

- VASCULARITES

- MORSURES DE SERPENTS VENIMEUX champignons

- Activation des facteurs de la coagulation par **reptilases**

2) Fibrinolyse

◆ **activation de plasmine** => lyse du fibrinogène circulant, par:

↳ **libération en grande quantité t-PA**

Plasminogène -> plasmine -> I -> PDF

↳ **action anticoagulante des PDF**

◆ **étiologies :**

chirurgie

pancréatique

pulmonaire

prostatique

↳ **anastomose porto-cave, CEC**

↳ **insuffisance hépatique aiguë**

↳ **pancréatite aiguë**

C - DIAGNOSTIC

1) Clinique: associe **SIMULTANEMENT**++++



◆ Thromboses multifocales :

- ↗ pulmonaire: Insuffisance respiratoire aiguë
- ↗ rénale: oligoanurie.
- ↗ neurologique: coma.
- ↗ cutanée: purpura nécrotique extensif.
gangrène ischémique des extrémités

◆ Manifestations hémorragiques :

- ↗ purpura ecchymotique extensif
ecchymoses en carte de géographie
- ↗ saignement diffus cutanéomuqueux
=> saignement « en nappe » du champ opératoire
=> aucune tendance à l'arrêt spontané
- ↗ reprise des saignements aux points de ponction +++ ou sur les plaies
- ↗ saignement viscéraux

C - DIAGNOSTIC

1) Clinique:



C - DIAGNOSTIC

2) Biologique

- ◆ **NFS: thrombopénie profonde** souvent $< 20\ 000/\text{mm}^3$
 - ↪ rechercher des schisocytes sur le frottis

Coagulation:

- ↪ allongement des temps de coagulation (TCA, TP, TT)
car baisse du V, VIII, I
- ↪ **Fibrinogène effondré** $< 1\text{g/l}$ ou en phase précoce \searrow de 50%
- ↪ **V et VIII (ATIII)** $\searrow \searrow \searrow$ X-VII, II normaux

Fibrinolyse:

- ↪ **augmentation des PDF**
- ↪ **test à Ethanol: présence de complexes solubles**
- ↪ **présence de D-dimers**

D - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Insuffisance hépatique aiguë

à discuter car:

- ↪ thrombopénie par hypersplénisme
- ↪ I,V,II ↓ mais par défaut de synthèse

fibrinolyse

pathologies peuvent être associées +++

	CIVD	Fibrinolyse	Ins Hépatique
Plaquettes	↓ ↓ ↓	normales	+ / - ↓
Fibrinogène	↓	↓	↓
V VIII,ATIII	↓ ↓	Normaux (↓)	↓
PDF	↗↗↗	↗↗↗	(↗)
Ethanol	+++	-	-
D-dimers	+++	-	-

1) CIVD

- traitement de la cause : septicémie, choc...

restauration de l'hémostase par traitement substitutif :

- ↪ transfusion plaquettaire
- ↪ fibrinogène si < 1 g/l
- ↪ plasma frais congelé 20 ml/Kg
pour maintenir le taux de FV $> 30\%$
- traitement anticoagulant:
 - antithrombine III
 - ↪ uniquement si sepsis avec déficit en ATIII $< 60\%$
 - ↪ de 40 à 100 U/Kg /24h
 - héparinothérapie :
 - ↪ CIVD chroniques ou compensées
 - ↪ 1 à 2 mg/kg/24 heures.
 - ↪ lutte contre les microthrombi mais efficacité ??

Contre-indication: PPSB + antifibrinolytiques

2) Fibrinolyse

- ◆ ttt de la cause +++
- ◆ deux types d'antifibrinolytiques :
 - ↪ les antiplasmines (ex : *iniprol**)
 - ↪ les inhibiteurs des activateurs du plasminogène (ex : *hemocaprol**).