

## **PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE**

- 1. Bilan de l'eau et des électrolytes*
- 2. Déshydratations*
- 3. Déséquilibres acido-basiques*
- 4. Œdèmes*
- 5. Etats de chocs*
- 6. Thermorégulation : Fièvre et Hyperthermie*
- 7. Troubles de l'hémostase*
- 8. Douleur*
- 9. Réaction inflammatoire*

# HEMOSTASE:

## Rappels physiologiques

### Définition

- L'**hémostase**, *l'interruption du saignement due à une lésion vasculaire*,
- Elle nécessite la mise en œuvre d'un ensemble de facteurs **vasculaires**, **plaquettaires** et **plasmatiques** contrebalancés par des mécanismes limitant au niveau de la zone lésée l'accumulation des plaquettes et de la fibrine.
- Les **troubles de l'hémostase** peuvent être responsables d'**hémorragie** ou de **thrombose**.

### Facteurs vasculaires

- Les facteurs vasculaires réduisent le flux sanguin du vaisseau lésé par :
  - vasoconstriction locale (réaction immédiate à la lésion)
  - Compression de ce vaisseau par le sang épanché dans les tissus voisins.

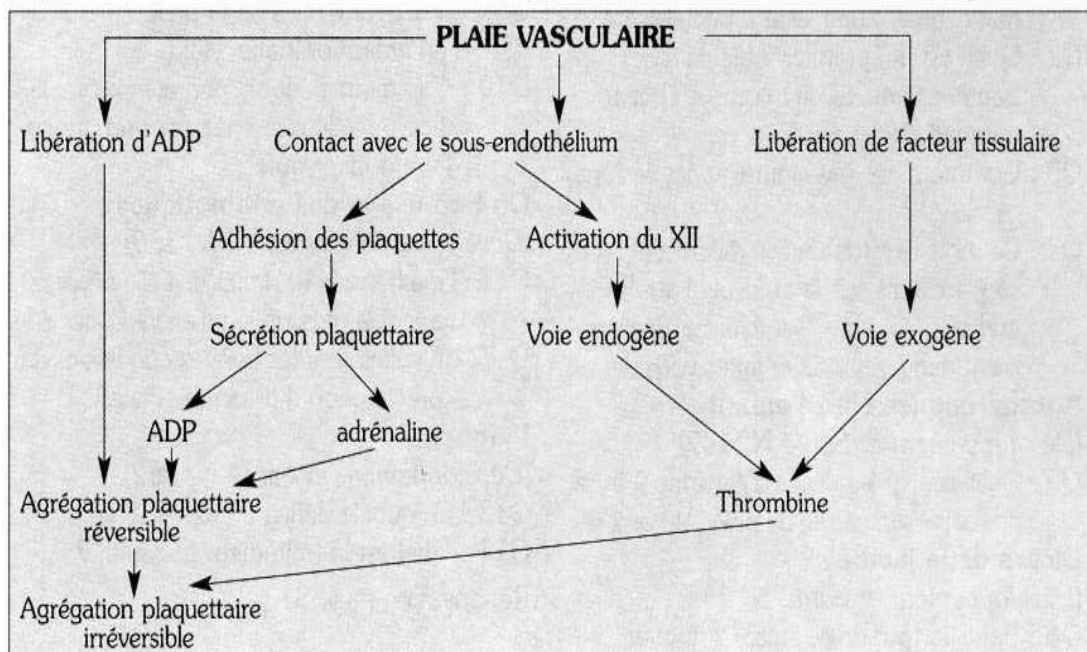
### Facteurs plaquettaires

- Les plaquettes adhérentes au niveau de la lésion vasculaire forment des agrégats, dénommés clou hémostatique, lequel est un élément clé du scellement hémostatique.
  - Les plaquettes libèrent également des facteurs afin :
    - D'augmenter la vasoconstriction (p. ex. sérotonine, thromboxane A2),
    - De déclencher la réparation de la paroi vasculaire (facteur de croissance dérivé des plaquettes),
    - De fournir des sites de surface membranaire et des composants pour la formation des complexes «enzyme/co-facteur» des réactions de la coagulation sanguine.
- Les plaquettes circulantes n'adhèrent pas à l'endothélium normal, ou entre elles, avant qu'une rupture de la tunique endothéliale n'expose le sous-endothélium.
- L'adhésion plaquettaire nécessite la participation d'une protéine sécrétée par les cellules endothéliales appelée facteur Von Willebrand (FVW), retrouvée dans la paroi vasculaire et dans le plasma ;

- le FVW se fixe au cours de l'adhésion plaquettaire à un récepteur de glycoprotéine (GP) de la surface membranaire plaquettaire (GP Ib).

- Le collagène et les premières traces de thrombine formée au niveau de la lésion activent les plaquettes.
- Ces réactions activent la phospholipase C, une enzyme qui hydrolyse les phospholipides spécifiques de la membrane appelées phospholipides « inositol ».
- Les produits de cette réaction activent la protéine kinase C et augmentent également la concentration en Ca du cytosol plaquettaire, entraînant une série de cascades intracellulaires.

**Figure 1. Schéma de l'hémostase primaire et liens avec la coagulation.**



## Facteurs plaquettaires

- Les plaquettes changent de forme et développent de longs pseudopodes.
- Un récepteur s'assemble à la surface des plaquettes à partir de la glycoprotéine GPIIb et GPIIIa.
- Le fibrinogène et d'autres protéines adhésives se fixent sur ce récepteur, entraînant l'agrégation plaquettaire.
- L'acide arachidonique libéré à partir des phospholipides de la membrane est oxydé en **prostaglandine H2**, un cofacteur important dans l'activation plaquettaire induite par le collagène, et en **thromboxane A2**, qui peut lui aussi activer les plaquettes.

- Les plaquettes sécrètent l'**adénosine diphosphate**, qui peut également activer les plaquettes et en recruter de nouvelles pour la croissance du clou hémostatique.
- A la surface de la plaquette, la membrane subit une réorganisation qui expose les phospholipides procoagulants indispensables pour que les complexes enzyme/cofacteur de coagulation puissent se former.
- La sécrétion du **facteur V plaquettaire** à partir des granules alpha des plaquettes fournit un autre composant clé de l'un des complexes enzyme/cofacteur.
- Par la suite, le taux de thrombine augmente, ce qui provoque la formation du fibrinogène ; filaments de fibrine, lesquels rayonnent autour des plaquettes agrégées, pour faciliter la fixation du clou plaquettaire.
- Un mécanisme intra plaquettaire est activé pour contracter de l'actinomyosine des plaquettes.
- Le clou plaquettaire est rétracté et consolidé et se fixe plus efficacement à la lésion.

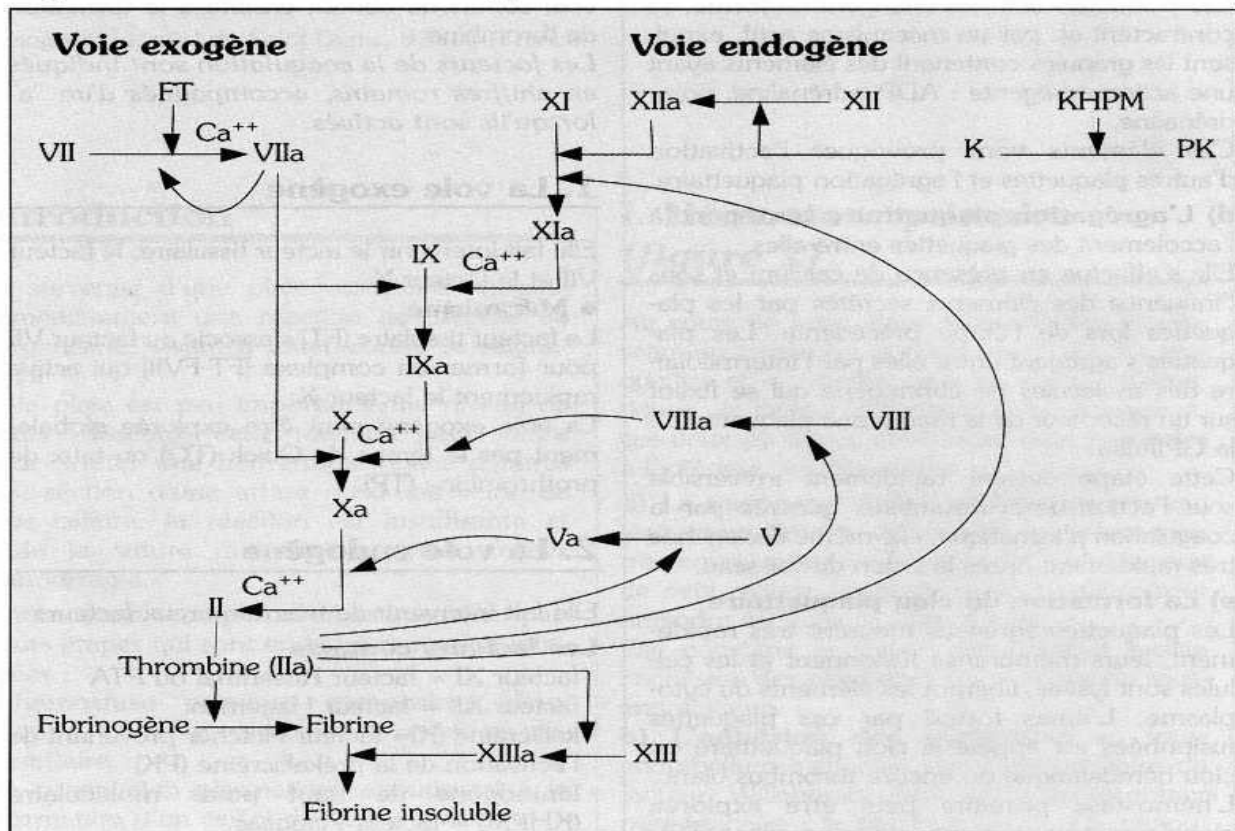
## Facteurs plasmatiques

- les réactions de coagulation sanguine constituent un second élément clé du scellement hémostatique, le **caillot de fibrine**.
- S'étendant à partir du **clou plaquettaire** et se fixant à la paroi, la masse du caillot de fibrine améliore l'occlusion du défaut pariétal.
- La nomenclature des composants de ces réactions est listée dans le Tableau suivant :

**Les protéines plasmatiques de la coagulation.**

	Dénomination	Lieu de synthèse	Demi-vie (en heures)
<b>Facteurs</b>			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine K	50-120
V	Proaccélérine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine K	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine K	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine K	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300
PK	Prékallitréine = facteur Fletcher		35
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire		150
<b>Inhibiteurs</b>			
ATIII	Antithrombine III	Foie	50-70
PC	Protéine C	Foie + vitamine K	6-8
PS	Protéine S	Foie + vitamine K	ND

ND = non déterminé

**Figure 2. schéma de la coagulation.**

■ La coagulation peut être envisagée comme une cascade d'événements :

- Des séquences de réactions dans au moins 2 voies (**voie intrinsèque** et **extrinsèque**) activent des pro enzymes protéasiques, ce qui aboutit à la formation d'un **activateur de la prothrombine**, qui est un complexe (d'une enzyme ; **le facteur Xa** ; et **2 cofacteurs**, le **facteur Va** et les **phospholipides procoagulants**) sur la surface des plaquettes activées ou sur les cellules tissulaires.
- L'**activateur prothrombinique** clive la prothrombine en 2 fragments, dont l'un est une enzyme, la **thrombine**.
- **La thrombine, par clivage du fibrinogène, donne naissance à une molécule altérée (monomère de fibrine), qui se polymérise alors pour donner le polymère de fibrine insoluble.**
- **La thrombine active également le facteur XIII, une enzyme qui catalyse la formation de liaisons covalentes entre les molécules de fibrine, donnant un caillot résistant à la dissolution.**
- Le  **$Ca^{++}$  ionisé** est nécessaire à la plupart des réactions de formation de la thrombine ; ainsi, les chélateurs du  $Ca^{++}$  (p. ex. citrate) sont utilisés in vitro en tant qu'anticoagulants.

- Ces protéines possédant des résidus  **$\gamma$ -carboxyglutamiques** sont appelées **facteurs de coagulation vitamine K dépendants**, car la vitamine K est nécessaire à la liaison du groupement carboxyl à l'acide glutamique.
- Lorsqu'elles sont synthétisées sans vitamine K, ces protéines ne peuvent fixer normalement le  $Ca^{++}$  ni jouer leur rôle normal dans la coagulation.
- Les réactions qui forment le complexe activateur de la prothrombine peuvent être déclenchées :
  - in vitro en exposant le plasma à une surface chargée négativement (p. ex. du verre),
  - ou en ajoutant au plasma un facteur tissulaire (une lipoprotéine tissulaire).
- Dans la voie précédente, le **facteur XII**, le **Kininogène de haut PM (HMWK)**, la **prékallicréine** et le **facteur XI** venant au contact d'une surface chargée négativement (réactions d'activation par contact) donnent naissance au **facteur XI activé**.
- Le **facteur XIa** active alors le **facteur IX**.
- Un activateur intrinsèque du **facteur X** se forme alors : c'est un complexe associant le **facteur IXa** et **2 cofacteurs**, le **facteur VIIIa** et les **phospholipides procoagulants** ;
- les phospholipides procoagulants sont présents à la surface des plaquettes activées ou des cellules tissulaires.

## Tests biologiques d'exploration de l'hémostase

- L'exploration de l'hémostase repose sur quelques tests simples et pour la plupart reproductibles.
- En fonction de l'équipement du laboratoire et du degré d'urgence, il est possible de réaliser des tests plus ou moins compliqués.

### I. Examens standards

1. Numération des plaquettes
2. Temps de saignement (TS)
3. Temps de coagulation (TC)

4. Etude de l'aspect du caillot (variante du TC)
5. Temps de Howell (TH)
6. Temps de céphaline + activateur (TCA)
7. Temps de Quick (TQ) ou Taux de prothrombine (TP)
8. Temps de thrombine (TT)
9. Dosage du fibrinogène

### **1. Numération des plaquettes**

- Les résultats sont obtenus rapidement grâce à des compteurs automatiques.
- La technique est reproductible d'un appareil à l'autre.
- En l'absence de compteur automatique il est possible de compter les plaquettes si l'on dispose d'un microscope, au mieux, à contraste de phase et d'une lame de verre quadrillée, dite cellule de Malassez.
- Valeurs normales : **150 à 400 Giga/l (150 à 400 000/mm<sup>3</sup>)**
- **Interprétation :**
  - Permet la quantification de l'importance de la consommation et/ou de la dilution.
  - Il est impossible de fixer une valeur limite en dessous de laquelle le risque hémorragique est en rapport avec la diminution du nombre de plaquettes (50 Giga/l n'est pas un critère absolu).
  - La répétition de la numération plaquettaire à intervalles rapprochés permet de suivre l'évolution du patient et de la thérapeutique.

### **2. Temps de saignement (TS)**

- Il explore globalement l'hémostase primaire en évaluant qualitativement et quantitativement les plaquettes, le facteur Von Willebrand et l'état du sous-endothélium vasculaire ;
- La corrélation est inconstante avec la numération plaquettaire si < 100 Giga/l.

**Selon la méthode d'Ivy,**

- Doit être pratiqué en dessous d'un brassard placé sur le bras et gonflé à 40 mm Hg, pour évaluer la résistance du clou hémostatique à cette pression.
- Le sang est absorbé sur le bord d'un morceau de papier buvard toutes les 30 s jusqu'à la fin du saignement.
- La limite supérieure de la normale du temps de saignement ainsi mesuré est de 7,5 min.
- Les thrombopénies, troubles de la fonction plaquettaire, et la maladie de Von Willebrand peuvent allonger le temps de saignement, mais il n'est pas modifié dans les troubles de la phase secondaire de la coagulation.

#### **Méthode de Duke**

- Incision du lobe de l'oreille avec un vaccinostyle ou une aiguille stérile.
- Recueil de la goutte de sang toutes les 30 secondes à l'aide d'un papier buvard.
- Normale : de 2 à 4 minutes.
- Cette technique est peu sensible et peu reproductible.

#### **Remarques**

- C'est le seul test in vivo qui explore l'hémostase primaire, mais sa sensibilité et sa spécificité sont insuffisantes.
- La réalisation isolée du TS ne permet pas à elle seule de prédire un risque hémorragique.
- ***Causes de l'allongement du TS***
  - Thrombopénie
  - Thrombopathies
  - Maladie de Willebrand
  - Atteinte du sous-endothélium vasculaire
  - Afibrinogénémie congénitale
- **Les thrombopathies peuvent être :**



- Héritaires
- Acquis
- Insuffisance rénale chronique
- Leucémies
- Dysprotéïnémies
- Hypoglycémie chronique
- Atteinte hépatique
- Anticorps anti-plaquettes
- Médicaments

### **3. Temps de coagulation (TC)**

- C'est un test global réalisé sur sang total.
- Le sang est recueilli dans 2 tubes secs en verre, rincés au sérum physiologique, après ponction veineuse franche.
- Un premier tube est agité toutes les minutes à 37°C, jusqu'à coagulation complète, puis on mesure également le temps de coagulation, sans agitation, d'un deuxième tube à la même température de 37°C;
- l'écart entre le temps de coagulation des deux tubes ne doit pas dépasser 2 minutes.
- La durée normale de ce test est de 10 à 12 minutes, il est pathologique au-delà de 15 minutes à 37°C.
- A température ambiante (20° C), la normale est 16 -18 minutes.
- Son intérêt principal est de détecter une fibrinolyse aiguë : lyse du caillot < 1 h, parfois < 30 minutes (normale : 72 h).
- En cas de défibrination majeure, on observe l'absence de formation de caillot.
- Ce test est peu sensible et ne devrait être pratiqué qu'en l'absence de matériel permettant la réalisation du TCA et du TQ.

### **4. Etude de l'aspect du caillot (variante du TC)**

- Après avoir recueilli 2 ml de sang du patient sur tube sec et l'avoir laissé coaguler, on pourra observer :

- La taille du caillot,
- Sa capacité de rétraction (hémostase primaire),
- Sa lyse (fibrinolyse)
- Et l'aspect du sérum (ictère ou hémolyse).

### **5. Temps de HOWELL (TH)**

- Le temps de Howell est un temps de coagulation d'un plasma décalcifié puis recalcifié.
- Il explore l'activité de tous les facteurs de la voie endogène et les plaquettes.
- La normale se situe entre 1,30 minute et 2,30 minutes.
- Toutefois, peu automatisable, il est difficile à interpréter en l'absence de numération plaquettaire.

### **6. Temps de céphaline + activateur (TCA)**

- Test global qui explore la voie intrinsèque de la coagulation incluant les facteurs de la phase de contact :
  - Prékallcréine (PK),
  - Kininogène (KHPM),
  - Facteurs XI, XII,
- et les facteurs IX, VIII, X,
- ainsi que la voie commune,
- La fibrinoformation : facteurs V, II, I.
- Il est exprimé en secondes par rapport à un témoin (normale inférieure à 1,2 fois le temps du témoin exprimé en secondes soit par exemple un temps inférieur ou égal à 36 s pour un témoin à 30 s).
- Il est automatisable, simple et peu coûteux.
- **Sensibilité du TCA**
  - Bonne détection d'un déficit isolé (si taux de FVIII, IX, XI, XII < 40 % à 50 %).
  - Moins bonne pour les facteurs de la voie finale commune.

- Sensibilité diminuée en cas de forte élévation du VIII (stress, effort physique, inflammation, fin de grossesse).
- Le TCA est allongé en présence d'anticoagulant circulant, non corrigé par l'adjonction d'un plasma normal.
- Le TCA n'a pas de valeur prédictive du risque hémorragique.
- **Causes de l'allongement isolé du TCA**
  - Déficit constitutionnel en facteurs VIII, IX, XI, XII
  - Déficit en kininogène ou en kallicréine
  - Inhibiteur (héparine ou anticoagulant circulant)

### **7. Temps de Quick (TQ) ou Taux de prothrombine (TP)**

- Il explore la voie extrinsèque (facteurs VII et X) et la voie commune (V, II, I).
- Il va donc faire double emploi avec le TCA, puisqu'il teste les mêmes facteurs, à l'exception de la proconvertine (**facteur VII**).
- La très grande rareté du déficit en facteur VII limite la portée de cet examen, d'autant que le taux de facteur VII nécessaire à une hémostase chirurgicale est bas (10 à 15%).
- **Expression des résultats**
  - Soit en secondes par rapport à un témoin temps de quick (TQ),
  - Soit en pourcentage d'activité : taux de prothrombine (TP), valeur normale : 70 à 100 %,
  - Soit en INR (*international normalized ratio*) permettant une standardisation du suivi des patients traités par antivitamines K (AVK) exclusivement.
- **Cause de l'allongement isolé du TQ**
  - Il ne se rencontre qu'en cas de déficit en **facteur VII** et en début de **traitement par les AVK**.
- **Causes de l'allongement du TCA et du TQ**
  - Traitement par antivitamines K
  - Insuffisance hépatocellulaire
  - Coagulation intravasculaire disséminée

- Déficit en facteurs **X, V, II, I**
- Hémodilution
- Dysfibrinogénémie
- Anticoagulant circulant
- Malabsorption - Ictère par rétention
- Surdosage en héparine

### **8. Temps de thrombine (TT)**

- ***C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié en présence de thrombine.***
- ***Il explore la fibrinoformation sauf le facteur XII.***
- ***Exprimé, comme le TCA, en secondes par rapport à un témoin, il explore la fibrino-formation.***
- ***Normale : 15 à 20 secondes (en fonction des réactifs).***
- ***Causes de l'allongement isolé du temps de thrombine***
  - Fibrinogène < 0,50 g/l
  - Dysfibrinogénémie - Afibrinogénémie
  - Traitement par l'héparine
  - Présence de produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF)

### **Temps de reptilase**

- C'est le TT mais où la thrombine est remplacée par la reptilase.
- La reptilase est insensible à l'héparine et permet d'explorer la fibrinoformation chez les patients sous héparine.

### **9. Dosage du fibrinogène**

- Praticqué fréquemment en période préopératoire (normale : 1,5 - 4 g/l),
- Son interprétation peut être faussée dans un contexte inflammatoire ou en fin de gestation (dans ces cas, le fibrinogène est généralement plus élevé).
- On tiendra compte des variations observées entre plusieurs mesures.

- **Causes d'une diminution du fibrinogène**
  - Hypo ou afibrinogénémie constitutionnelle
  - Insuffisance hépatocellulaire
  - CIVD
  - Fibrinolyse

## II. Tests analytiques

### 1. Facteurs de la coagulation

- Tous les facteurs de coagulation (voie intrinsèque et voie extrinsèque) peuvent être dosés séparément.
- Le choix des facteurs à tester est fonction des résultats des tests globaux et du contexte clinique.

### 2. Recherche d'un anticoagulant circulant

- Au moins un des tests de dépistage est allongé (TCA le plus souvent).
- **Méthodes**
  - **Test de correction (Malade + Témoin)**
    - Ce test permet la distinction entre un **déficit** (T + M corrigé) et la **présence d'un inhibiteur** (T + M non corrigé).
    - Il peut se pratiquer sur tous les tests de coagulation.
    - En cas d'anticoagulant circulant, l'addition à partie égale de plasma normal au plasma du sujet ne corrige pas, ou partiellement, l'allongement du test anormal.
  - **Les anticorps**
    - Au moins un des tests de dépistage est allongé (TCA le plus souvent).
    - **Méthodes :**
      - **Test de correction (Malade + Témoin)**
      - Ce test permet la distinction entre un **déficit** (T + M corrigé) et la **présence d'un inhibiteur** (T + M non corrigé).
      - Il peut se pratiquer sur tous les tests de coagulation.

- En cas d'anticoagulant circulant, l'addition à partie égale de plasma normal au plasma du sujet ne corrige pas, ou partiellement, l'allongement du test anormal.
- **Les anticorps**
  - Anticorps spécifiques d'un facteur (le plus souvent F VIII)
    - Leur présence entraîne un risque hémorragique très élevé nécessitant un traitement adapté en service spécialisé.
- **Anticorps anti phospholipides**
  - Ils sont mis en évidence par des techniques immunologiques complémentaires des techniques d'hémostase.
  - Un bilan immunologique normal n'exclut pas la présence d'un anticorps anti phospholipide.
  - Ces anticorps sont retrouvés le plus souvent lors d'infections aiguës bactériennes ou virales, ou de maladies systémiques (lupus ... ).
  - *Il existe des examens plus spécifiques permettant d'étudier les fonctions plaquettaires et la maladie de Willebrand.*

### III. En pratique

- Il n'est pas toujours possible de disposer de tous ces examens.
- En l'absence de TCA, TQ, TH, TT, dosage du fibrinogène ou de numération des plaquettes, et si l'interrogatoire, l'examen clinique, l'intervention prévue ou ses suites immédiates laissent apparaître un risque hémorragique réel, il convient, au minimum :
  - De réaliser un temps de saignement au lobe de l'oreille (Duke).
    - Ce test peut constituer une alternative intéressante à la numération plaquettaire.
    - Il renseigne également plus généralement sur l'hémostase primaire.
    - Il ne dispense toutefois pas d'une étude de la phase de coagulation.

- De réaliser un temps de coagulation qui permettra de quantifier grossièrement le trouble hémorragique sans pouvoir définir la cause du trouble.
- De prévenir le chirurgien afin que l'hémostase chirurgicale soit la plus soigneuse possible.