

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. GENERALITES SUR LE SANG

Le sang est un liquide rouge, visqueux, circulant dans les artères et dans les veines, grâce à l'action de la pompe cardiaque (le cœur). De par sa composition complexe et sa rapidité de circulation, le sang, en irriguant tous les tissus, assure de multiples fonctions.

1. COMPOSITION DU SANG

Le sang est un tissu composé de cellules : globules rouges, globules blancs, plaquettes (Annexe 1)) et d'une substance interstitielle liquide, le plasma.

Le plasma est la partie liquide du sang. Il constitue environ 55 % du volume sanguin total. C'est un liquide limpide, jaune clair, contenant des sels minéraux et des substances organiques. Son pH varie de 7,33 à 7,45 et sa masse volumique est de 1,023 g/ml (Charrin et Vanneste, 1991 ; Lord-Dubé et Roselyne, 1983).

L'aspect du plasma peut être trouble et blanchâtre si le taux de lipides est augmenté. Il est jaune foncé si le taux de bilirubine est augmenté.

Il faut noter que le sérum est différent du plasma. En effet, ce sérum est obtenu après coagulation du sang et ne contient ni fibrinogène, ni quelques autres protéines consommées au cours de la coagulation (Charrin et Vanneste, 1991).

2. FONCTIONS

Le sang rempli de très nombreuses fonctions telles la fonction respiratoire, la fonction immunitaire, la fonction hémostatique (par les plaquettes), la fonction de nutrition, ainsi que dans le maintien de l'équilibre acido-basique de l'organisme, le transport des hormones et des métabolites et la thermorégulation (Charrin et Vanneste, 1991).

II. GENERALITES SUR L'HEMOSTASE

L'hémostase est définie comme l'ensemble des mécanismes biochimiques et cellulaires qui assurent le maintien du sang dans le système vasculaire, la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion vasculaire.

Elle comprend trois étapes essentielles (Samama, 1990 ; Charrin et Vanneste, 1991) :

- **Hémostase primaire** (2 à 5 min) ⇒ Première étape de la coagulation (Figure 1) aboutissant à la formation du 'Clou plaquettaire' (Thrombus blanc = arrêt du saignement au niveau des petits vaisseaux).
- **Coagulation plasmatique** (5 à 10 min) ⇒ Transformation du "clou plaquettaire" en un véritable caillot de fibrine; 'Caillot fibrino-plaquettaire insoluble'.
- **Fibrinolyse** (> 24) ⇒ Destruction de la fibrine ou dégradation du caillot et retour à la perméabilité vasculaire.

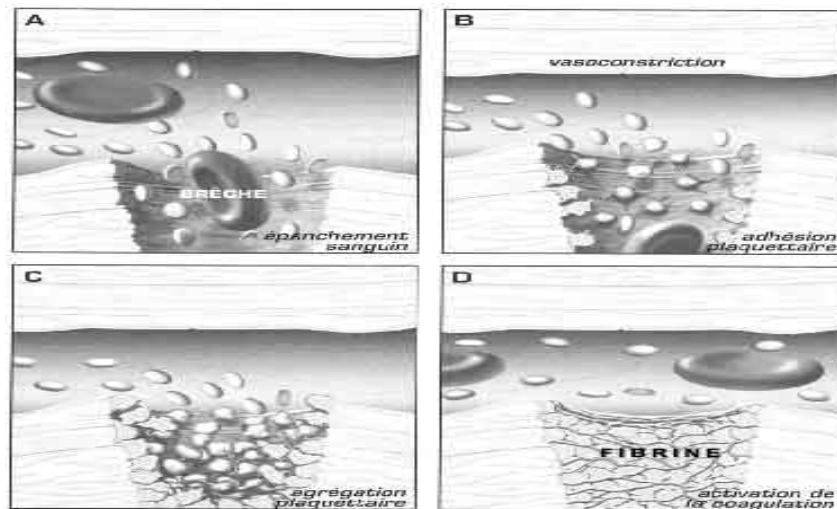


Figure 1 : Mécanismes du maintien du sang dans le système vasculaire.

1. FACTEURS DE LA COAGULATION

La coagulation est un phénomène physiologique complexe, correspondant à la transformation d'une substance liquide en substance plus ou moins solide, qui met en jeu différents facteurs de l'organisme pour aboutir à la formation d'un caillot sanguin (le fibrine, renforçant le thrombus blanc), lequel permet l'arrêt d'une hémorragie ou du saignement.

Les principaux facteurs participant au processus de la coagulation sont, les plaquettes et les facteurs de la coagulation, fabriqués par le foie. Ils sont au nombre de 13 (Annexe 2), circulent librement dans le plasma et sont dénommés par numérotation et par nom : du facteur I ou fibrinogène au facteur XIII (Charrin et Vanneste, 1991).

2. PRINCIPALES MALADIES DE L'HEMOSTASE

Les troubles de l'hémostase sont soit primaires comme la Thrombocytopénie (purpura thrombo-cytopénique idiopathique, CIVD...) ou Maladie de Von Willebrand ; ou secondaires comme l' Hémophilie A ou B, le déficit en vitamine K ou l'insuffisance hépatocellulaire (www.stago.fr/l-hemostase/tests-clinique/).

- a. **Thrombophilie**, constitutionnelle ou acquise, correspond à un désordre de l'hémostase, associé à un état d'hypercoagulabilité à l'origine de la survenue de thromboses veineuses profondes (TVP).
- b. **Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD)** est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation, rencontré dans de nombreuses situations cliniques en réanimation. Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signe cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine, et de la consommation excessive de plaquettes et facteurs de coagulation.
- c. **Hémophilie A** est la plus fréquente des maladies hémorragiques graves. Due à un déficit en facteur VIII (facteur anti-hémophilique A).
- d. **Hémophilie B** est due à un déficit en facteur IX (facteur anti-hémophilique B).

Pour l'hémophilie A et B, l'affection est transmise par les femmes selon un mécanisme récessif lié au chromosome X. Les femmes susceptibles de transmettre l'affection sont appelées conductrices.

- e. **Maladie de Von Willebrand** est la maladie hémorragique la plus répandue. sa prévalence est estimée à environ 1% dans la population générale.
- f. **Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)** est une entité clinico-biologique. Elle associe la persistance d'anticorps anti-phospholipides à des thromboses veineuses ou artérielles récidivantes ou à des manifestations obstétricales.

3. PARAMETRES DE L'HEMOSTASE

Ces paramètres (Charrin et Vanneste, 1991) sont conçus pour explorer globalement l'hémostase primaire et les deux voies de la coagulation (Figure 2).

- **Numération plaquettaire** : les plaquettes sont des cellules clés de la coagulation. Elles interviennent dans la première étape "d'hémostase primaire" pour participer à la formation du caillot ou "clou plaquettaire" en cas de saignement. **Le taux normal de plaquettes est de 150 à 400 (G/l).**
- **Temps de saignement (TS)** : c'est le temps qui s'écoule entre la création au niveau de la peau d'une petite incision et l'arrêt spontané du saignement ainsi provoqué. Ce paramètre permet d'explorer la bonne qualité de l'hémostase primaire.

Deux techniques sont utilisées :

- Technique de Duke réalisée à l'oreille. **Le temps normal ne dépasse pas 5 minutes**
- Technique d'Ivy, au niveau de l'avant-bras. **Le temps normal ne dépasse pas 10 minutes.**
- **Temps de Céphaline avec Activateur (TCA) ou Temps de Céphaline Kaolin (TCK)**, explore la voie endogène de la coagulation.
- **Taux de Prothrombine (TP) ou Temps de Quick (TQ)**, étudie la voie exogène de la coagulation.
- **Temps d'Howell (TH)**, explore la coagulation globale. c'est le temps de la coagulation d'un plasma décalcifié puis recalcifié, mais actuellement ce paramètre n'est plus utilisé puisqu'il a été remplacé par d'autres mesures plus sensibles.
- Dosage du **facteur Willebrand** ou facteur VIII.
- Dosage du **Fibrinogène (FIB)**, réalisé par les méthodes chronométrique et immunologique. La réalisation, en parallèle, de ces deux techniques permet de distinguer les hypo-afibrinogénémies (déficit quantitatif) et les dys-afibrinogénémies (fibrinogène présent en quantité normale mais non fonctionnel).
- **Temps de Thrombine (TT) ou temps de reptilase**, explore la fibrino-formation. Ce paramètre est sensible aux inhibiteurs (antithrombines et anti-polymérase), mais n'est influencé que par un déficit important en fibrinogène.

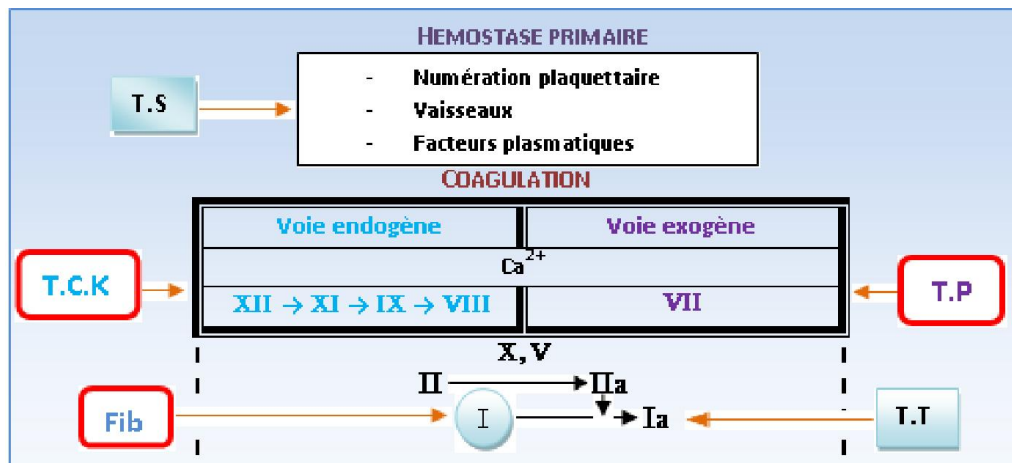


Figure 2 : Exploration de l'hémostase (TP, TCK, Fib).

3.1. Temps de Quick (TQ) et taux de prothrombine (TP)

Le Temps de Quick et le Taux de Prothrombine permettent d'étudier globalement l'activité des facteurs de la coagulation II, V, VII et X ainsi que le fibrinogène (Caen et *al.*, 1975), dont l'un (le facteur V) n'est pas vitamine K dépendant.

Le TQ ignore certains facteurs de coagulations vitamine K dépendants et n'inclut pas le facteur XII et les protéines C et S (Duxbry et Poller, 2011).

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté, dans un optimum calcique, en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire, à 37°C (Charrin et Vanneste, 1991). Ce temps est exprimé en secondes (Duxbry et Poller, 2011).

Un allongement du TQ est observé dans les situations cliniques suivantes :

- Déficiets congénitaux ou acquis en facteurs II, V, VII, X ou fibrinogène (Caen et *al.*, 1975).
- Insuffisance hépatique (cirrhose, hépatite) (Caen et *al.*, 1975).
- Administration d'AVK (Caen et *al.*, 1975).
- Hypovitaminoses K : carence d'apport, trouble de l'absorption ou du métabolisme de la vitamine K (maladie hémorragique du nouveau-né, cholestase, antibiothérapie) (Sampol et *al.*, 1995).
- Fibrinolyse (Caen et *al.*, 1975).
- CIVD (Caen et *al.*, 1975).

Un traitement anticoagulant par les AVK demande une surveillance biologique, habituellement réalisée à l'aide du TQ (Beeser, 1988). Afin de réduire la variabilité des résultats exprimés en pourcentage, variabilité due à l'utilisation de réactifs et de protocoles différents, une standardisation a été préconisée (Van Den Besselaar, 1991). Dans ce cadre, les thromboplastines utilisées sont comparées à des thromboplastines de référence et caractérisées par leur ISI.

3.2. Temps de Céphaline-Kaolin (TCK)

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté dans un optimum calcique, en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et de kaolin (activation standardisée du facteur XII) à 37°C. Il explore la totalité de la voie endogène de la coagulation à l'exception des plaquettes, c'est-à-dire les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et I (Charrin et Vanneste, 1991).

Un allongement du TCK peut être observé dans les situations cliniques suivantes (Charrin et Vanneste, 1991) :

- Diminution de la concentration de facteur VIII : maladie de Willebrand (déficit en facteur de Willebrand).
- Déficit en facteur XI : maladie de Rosenthal (rare)
- Avitaminoses K (Absence de la l'apport de la vitamine K)
- Atteintes hépatiques (cirrhose)
- CIVD
- Fibrinolyse primitive.

3.3. Fibrinogène (Fib)

Le fibrinogène est la principale protéine plasmatique effectuant la vitesse de sédimentation (Tietz et *al.*, 1999 ; Tietz, 2006). En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma préalablement dilué est inversement proportionnel à la concentration en FIB (Charrin et Vanneste, 1991 ; Hurlet et Josso, 1972).

Une augmentation du FIB plasmatique constitue un facteur de risque pour les maladies coronariennes ou du système cérébro-vasculaire. L'augmentation de la concentration plasmatique en FIB peut être observée dans les situations cliniques suivantes :

- Inflammation, de nécrose tissulaire, de diabète ou d'obésité.
- Administration d'œstrogène et la grossesse.

La diminution de la concentration plasmatique en FIB est en général à mettre en rapport avec :

- Une anomalie du métabolisme hépatique (cirrhose, ictère...) ;
- Des cas de fibrinolyse ;
- CIVD (Tietz et *al.*, 1999 ; Tietz, 2006).

III. GENERALITES SUR LE BILAN PRE-OPERATOIRE EN HEMOSTASE

Le bilan préopératoire en hémostase vise à s'assurer de l'absence de facteurs de risque hémorragique chez un patient devant subir une intervention chirurgicale. Autrement dit il a pour but de contrôler les fonctions hémostatiques avant toute opération et il est recommandé pour dépister une anomalie de l'hémostase susceptible d'engendrer des troubles pendant et après l'opération (www.stago.fr/l-hemostase/tests-clinique/bilan-pre-operatoire/).

Les tests biologiques demandés au bilan pré-opératoire sont la formule sanguine avec numération plaquettaire, le TP, le TCK et le fibrinogène : parfois le TS. Ces tests permettant d'étudier l'hémostase sont réalisés dans deux circonstances (www.stago.fr/l-hemostase/tests-clinique/bilan-pre-operatoire/) :

- Dans le cadre de trouble cliniques de l'hémostase, syndromes hémorragiques ou thrombotiques, pour diagnostiquer l'origine de ces troubles.
- Pour la femme enceinte, la décision du mode d'accouchement, reste à l'appréciation de l'obstétricien et tient compte d'une part des risques pour le bébé et d'autre part des risques pour la mère qu'il s'agisse de la voie basse ou de la césarienne.

IV. TRAITEMENT ADAPTE

Le traitement adapté, vise à limiter et ralentir une coagulation excessive. Il s'agit d'un médicament utilisé sous contrôle médical étroit. Il permet de fluidifier le sang et d'empêcher la formation de caillot sanguin; c'est un anticoagulant (Charrin et Vanneste, 1991).

Les anticoagulants sont prescrits en cas de phlébite, d'embolie pulmonaire, d'un ralentissement de l'afflux sanguin aux organes ou d'insuffisance cardiaque. Deux types d'anticoagulants sont utilisés en médecine : les héparines (héparinothérapie), anticoagulants rapidement actifs, mais peu recommandés pour une utilisation sur de longues périodes, et les antivitamines K (AVK), agissant plus lentement, mais pouvant être pris au long cours.

1. HEPARINO-THERAPIE

L'héparine est un muco-polysaccharide sulfaté extrait de tissus riches en mastocytes. En fait, par différents procédés, on a isolé deux sortes d'héparine, l'héparine standard (HS) et l'héparine de bas poids moléculaires (HBPM) (Charrin et Vanneste, 1991).

L'héparine a un effet anticoagulant immédiat et temporaire. Il est employé à titre préventif (surtout les HBPM). Elle agit en se combinant à l'antithrombine III dont elle augmente l'action inhibitrice vis-à-vis des sérine-protéases, à savoir surtout la thrombine, mais aussi les facteurs Xa, IXa, XIa, XIIa, et Kallicréine. L'action de l'héparine sur ces facteurs varie selon le type d'héparine et selon la dose administrée. Globalement, *in vivo*, l'HS a une activité préférentiellement anti-IIa alors que les HBPM ont une activité préférentiellement anti-Xa (Charrin et Vanneste, 1991).

2. TRAITEMENTS AUX ANTI VITAMINES K (AVK)

Il existe de très nombreux antagonistes de la vitamine K (Annexe 3), répartis en deux groupes, les dérivés coumariniques et les dérivés de l'indane-dione. Ils diffèrent par leurs délai et durée d'action (Charrin et Vanneste, 1991).

Les AVK restent, à ce jour, les seuls anticoagulants administrables par voie orale - sont absorbés au niveau gastro-intestinal, et ils traversent la barrière placentaire - en traitement de longue durée. Ils agissent en inhibant certains facteurs ou certaines étapes de la cascade de la

coagulation sanguine, limitant ainsi la formation de la fibrine insoluble (Charrin et Vanneste, 1991).

Leur mode d'action repose sur le blocage de l'effet de la vitamine K, qui est nécessaire à la synthèse de plusieurs facteurs de coagulation dits "vitamine-K-dépendants " (facteurs II, VII, IX, X, et des inhibitrices protéines C et S). Il en résulte l'obtention de taux bas et stables des facteurs vitamine-K-dépendants, impliqués normalement dans la survenue des thromboses (www.afssaps.fr, 2004).

Les traitements par anticoagulants, et les facteurs influençant l'action des AVK sont très nombreux, ce qui imposera donc une surveillance stricte. La zone thérapeutique est en fonction de l'effet recherché, la dose d'anticoagulant permettant de l'atteindre est en fonction de nombreux paramètres liés (Charrin et Vanneste, 1991) :

- à l'étendue du risque thrombotique, en cas de dose insuffisante ;
- à l'étendue du risque hémorragique, en cas de dose trop élevée ;
- à l'anticoagulant : nature, mode et rythme d'administration ;
- au sujet lui-même : âge, mode de vie, habitudes alimentaires, pathologie et traitements associés....