

Thromboses veineuses et artérielle

**Dr Nassim BRAIK
Chef de Clinique Cardiologie
CHU Besançon.**

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

B. Les thromboses veineuses

Thromboses vasculaires : Introduction (1)

-Masse organisée de **cellules sanguines** (plaquettes, GR, leucocytes), de **fibrine**, et de **protéines plasmatiques** (fibronectine, facteur de Willebrand, plasminogène, activateur tissulaire du plasminogène) **à l'intérieur** du système cardiovasculaire

Mécanismes

-Proches de ceux de l'hémostase
-Pathologiques par

- La localisation **intravasculaire**
- La **croissance rapide** intravasculaire
- La fragmentation **emboligène** ds la microcirculation

Thromboses vasculaires : Introduction (2)

Conséquences

- Cause principale des complications des pathologies CV et de l'athérosclérose qui touchent coeur, cerveau, rein,

Plusieurs types de thromboses

- Artérielles
- Veineuses
- De la microcirculation
- Des cavités cardiaques
- Des surfaces artificielles en contact avec le sang

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

B. Les thromboses veineuses

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

-3 types de facteurs thrombogènes

1. Facteurs hémodynamiques et rhéologiques

2. Facteurs vasculaires :

- lésions de l'endothélium et libération de médiateurs biologiques qui favorisent ou limitent la thrombose

3. Facteurs sanguins :

- activation des constituants du sang (plaquettes et système de la coagulation) aboutissant à la formation de thrombine

La triade de Virchow :

- Stase + Altération de la paroi vasculaire + Hypercoagulabilité

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

B. Les thromboses veineuses

I. Mécanismes généraux des thromboses

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

1. Régimes hémodynamiques

- zones de stase et de turbulences : anévrismes, bifurcations, sténoses
- favorisent la formation de thrombose

2. Forces de cisaillement (aorte, bifurcations, sténoses)

- Stress mécaniques générant des lésions de l'endothélium

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

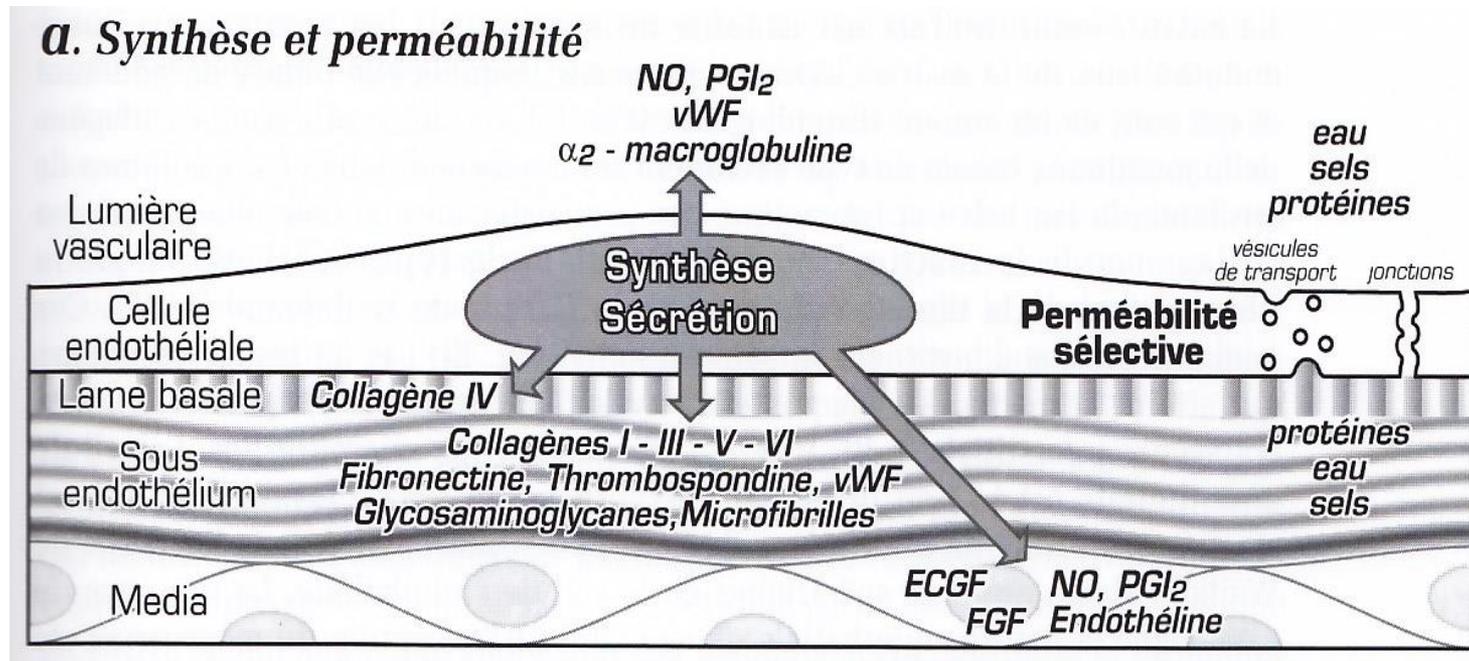
B. Les thromboses veineuses

I. Mécanismes généraux des thromboses

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

-Lésions de l'endothélium : evt déclencheur

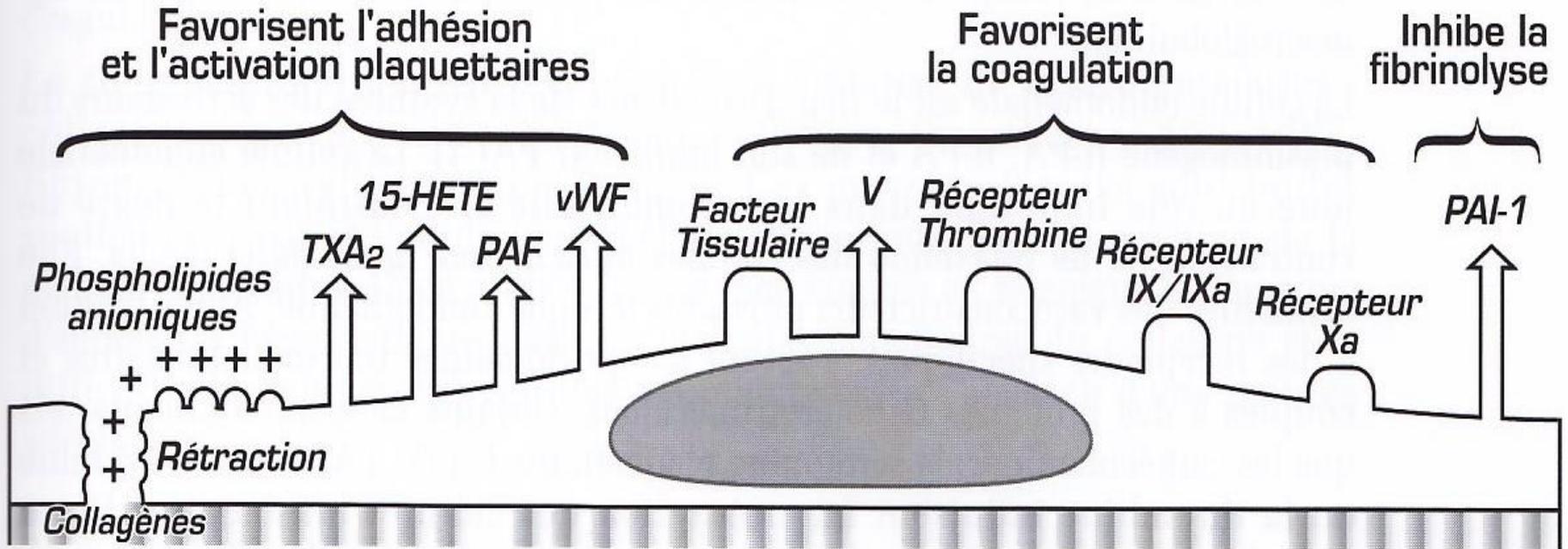
- La surface interne de l'endothélium n'est pas thrombogène



Les cellules endothéliales ont des propriétés de synthèse très importantes : vWF, prostacycline (PGI²), NO, facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (PAI), TXA₂, PAF (platelet activating factor), facteur V,...

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

C. Cellule activée



- La cellule endothéliale activée est thrombogène : induction des propriétés thrombogènes sous l'effet de molécules procoagulantes (thrombine) ou inflammatoires (endotoxine, cytokines, IL1, TNF α).
- Exposition des phospholipides membranaires, synthèse de facteur tissulaire et facteur V, expression de récepteurs membranaires pour les facteurs IX/IXa et Xa membranaires.
- Génération rapide et localisée de thrombine.

I. Mécanismes généraux des thromboses

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

-Lésions de l'endothélium : evt déclencheur

- Permet l'activation de la coagulation et la mise à nu du sous endothélium auquel les plaquettes vont adhérer

Causes de lésion de la cellule endothéliale

- Anoxie, interface avec l'air, O², CO
- Amines vasoactives (adrénaline, sérotonine, histamine), kinines
- Homocystine, cadmium
- Acides gras, cholestérol
- Facteurs hémodynamiques (HTA, turbulences)
- Lésions mécaniques, chaud, froid, radiation
- Plaquettes, leucocytes
- Bactéries, virus, rickettsies, endotoxines bactériennes
- Agents immunologiques : complexes immuns, Ac, activation du complément

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

B. Les thromboses veineuses

I. Mécanismes généraux des thromboses

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

Modifications selon la nature unique ou répétée de la lésion de l'endothélium

- **Lésion unique de la paroi vasculaire :**
 - vasospasme,
 - accumulation d'une monocouche de plaquettes,
 - réparation par migration/prolifération de C musculaires lisses
- **Lésions répétées de la paroi vasculaire :**
 - génération de thrombine en quantité importante,
 - formation de fibrine,
 - formation d'une thrombose,
 - éventuellement développement de lésions d'athérosclérose

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

B. Les thromboses veineuses

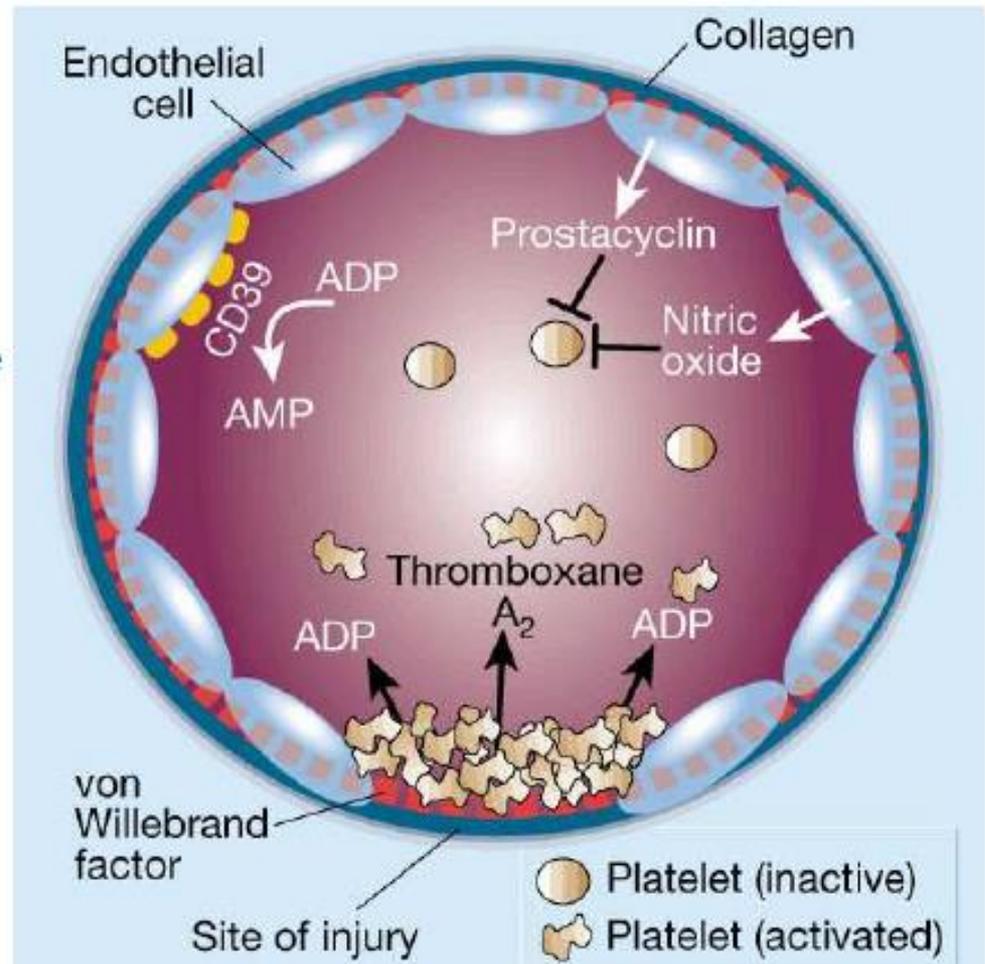
La paroi vasculaire

La paroi vasculaire intacte est non thrombogène:

- 1) les cellules endothéliales secrètent des inhibiteurs de l'activation plaquettaire (prostacycline, NO, etc.)
- 2) Le collagène est non accessible au sang, car sous l'endothélium.

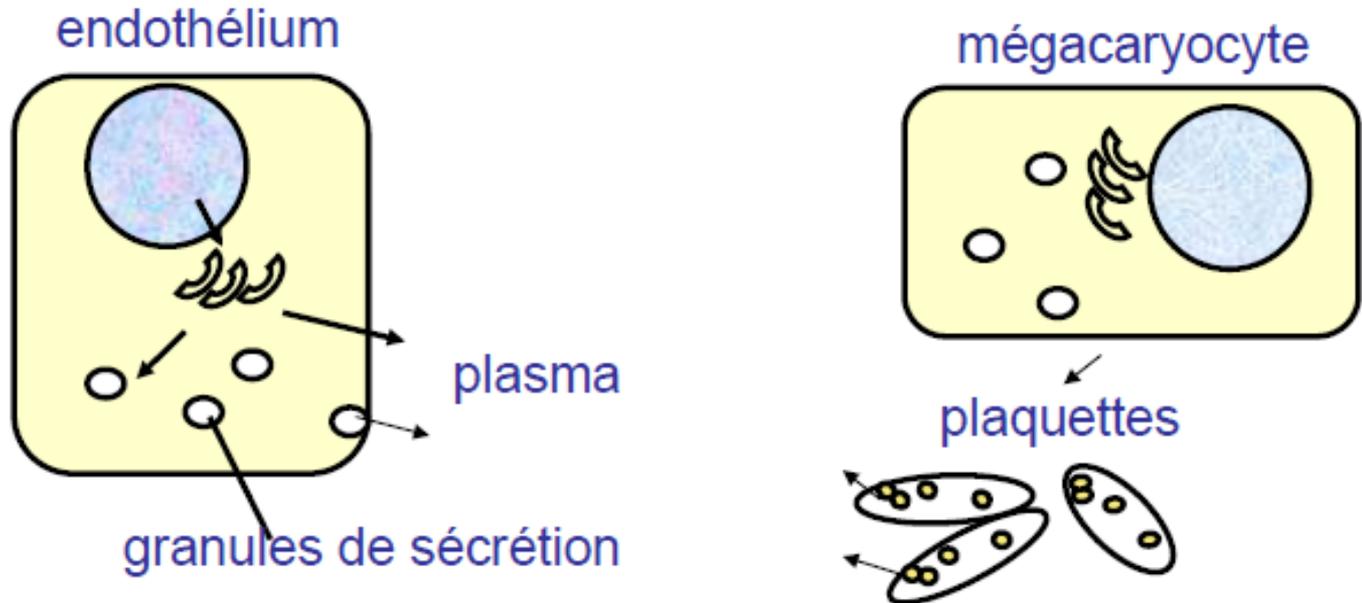
En cas de brèche vasculaire:

- 1) Les cellules endothéliales ont disparu;
- 2) Le collagène, devient accessible à une protéine adhésive plasmatique (facteur de Willebrand) et aux plaquettes, qui s'activent.



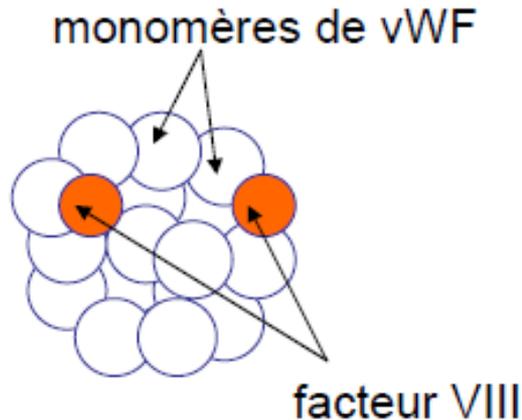
Comment les plaquettes adhèrent à la paroi du vaisseau

- Le facteur de Willebrand (vWF) est une protéine d'adhésion soluble plasmatique, qui sert de « colle moléculaire » entre le collagène du sous-endothélium et les plaquettes pour lequel elles ont un récepteur membranaire spécifique, la glycoprotéine Ib (Gp1b).
- Le vWF est synthétisé dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est libéré dans le plasma, où il circule avec une $\frac{1}{2}$ vie de 12 h, mais il est également stocké dans les granules des cellules qui le produisent et le secrètent lorsqu'elles sont activées.



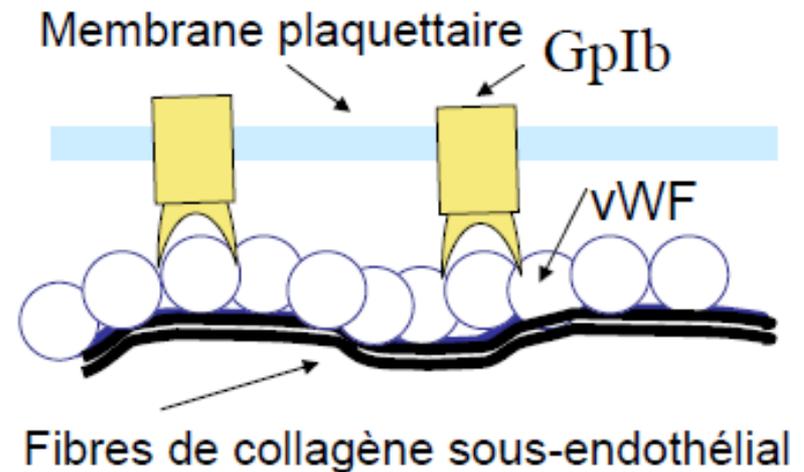
Grâce à ses ligands le vWF a 2 rôles physiologiques

- Il transporte le facteur VIII de la coagulation dans le plasma.



- Sous sa forme globulaire plasmatique, le vWF n'est pas reconnu par son récepteur plaquettaire (GpIb)

- Lorsque le sous-endothélium est exposé au sang, le vWF s'accroche aux fibres de collagène, change de conformation, et peut être reconnu par le récepteur plaquettaire GpIb.

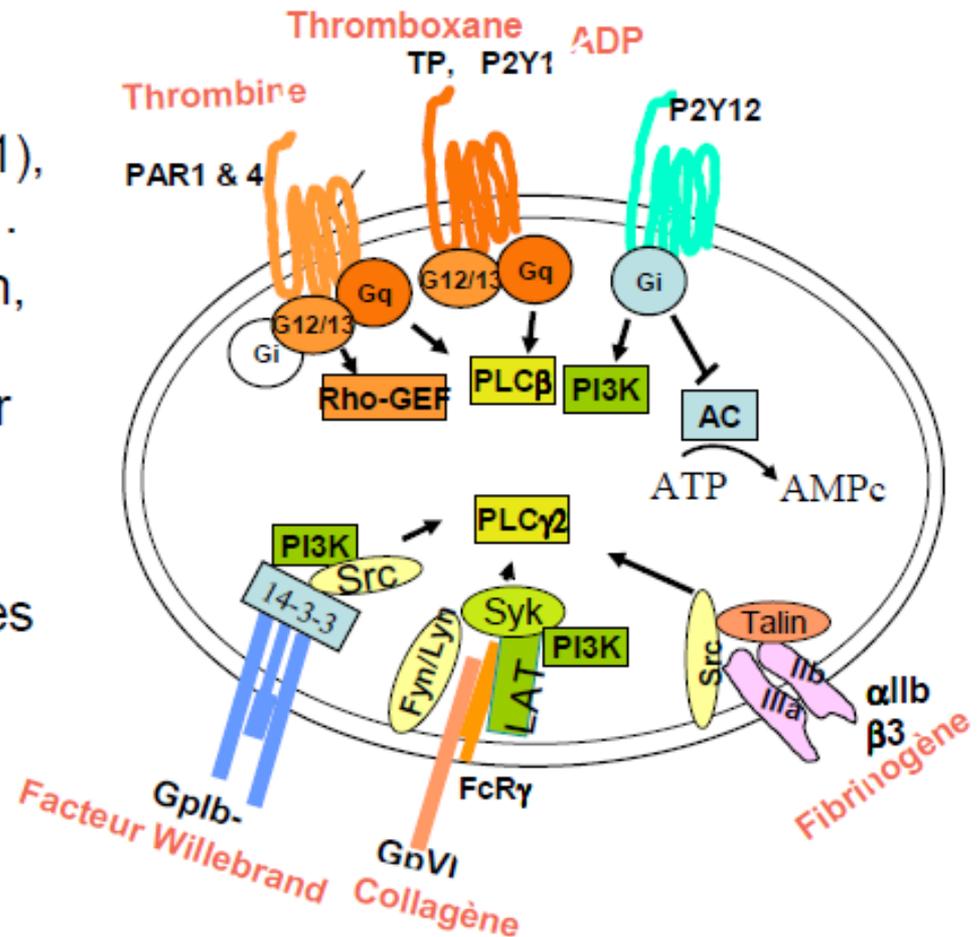


Comment les plaquettes sont elles activées ?

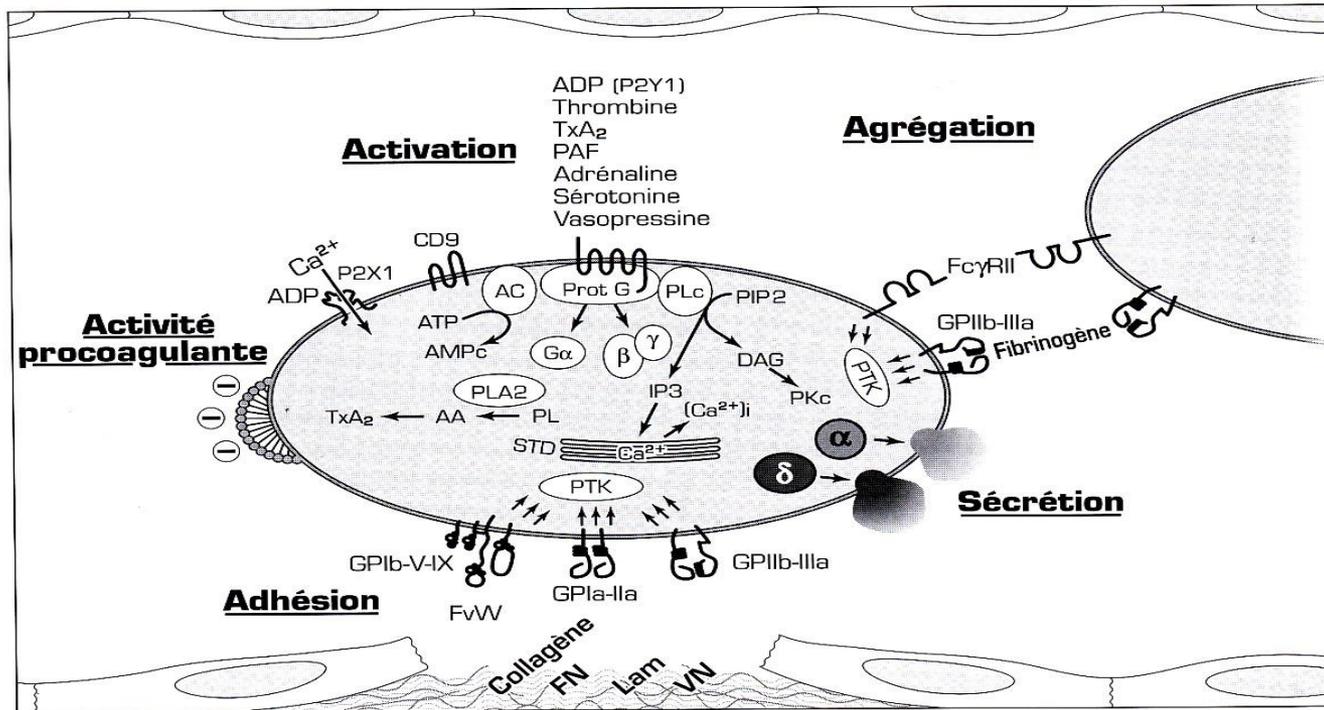
Les plaquettes ont à leur surface de nombreux récepteurs

- pour des agonistes solubles: ADP (P2Y), thrombine (PAR-1), thromboxane A2, sérotonine...
- pour des protéines d'adhésion, solubles ou matricielles: collagène, fibrinogène, facteur Willebrand

Ces récepteurs sont couplés à des systèmes de transduction du signal. Ces différentes voies sont redondantes et agissent en synergie. Elles déclenchent ou renforcent un signal d'activation.



Activation des fonctions plaquettaires

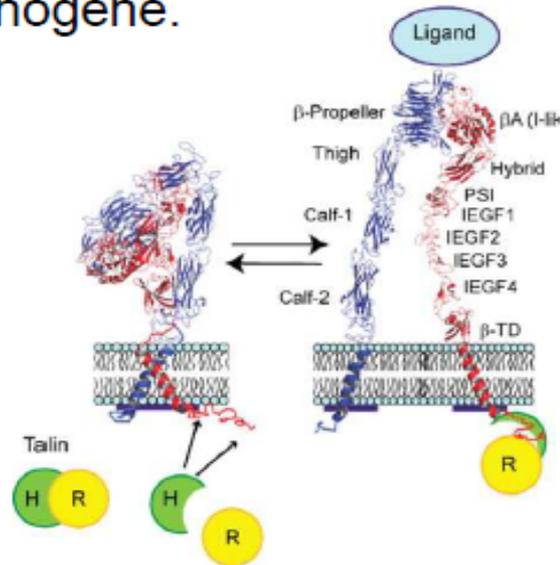


- Les plaquettes circulantes discoïdes rencontrent une surface vasculaire lésée où est exposée la matrice sous endothéliale (collagène, FN, laminine, vitronectine) ou des activateurs solubles (ADP, thrombine, TxA₂, PAF, adrénaline, sérotonine, vasopressine).
- Ces agonistes activent la plaquette via des récepteurs membranaires.
- Changement de forme des plaquettes, liaison fibrinogène sur GPIIbIIIa, sécrétion granules δ (ADP, ATP, sérotonine, Ca²⁺) et α (Pr- adhésives, PF4, βTG) et expression d'une activité procoagulante liée à l'exposition de phospholipides anioniques.

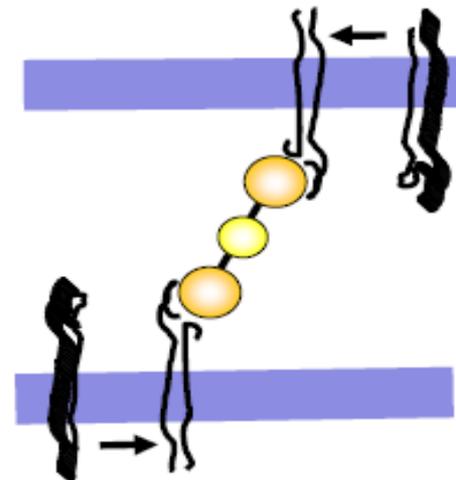
Comment les plaquettes s'agrègent-elles mutuellement ?

- L'agrégation plaquettaire est le terme ultime de l'activation.
- Elle est médiée par une protéine plasmatique, le fibrinogène, ligand d'une intégrine (GpIIb-IIIa, ou intégrine $\alpha 2b\beta 3$ suivant la nomenclature biochimique) présente sur la membrane plaquettaire.

Lorsque la plaquette est activée, l'intégrine subit un changement de conformation qui rend accessible le site de liaison au fibrinogène.



Le fibrinogène, molécule symétrique de taille suffisante, sert alors de pont entre les plaquettes



PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

C. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

B. Les thromboses veineuses

Succession des étapes de la coagulation

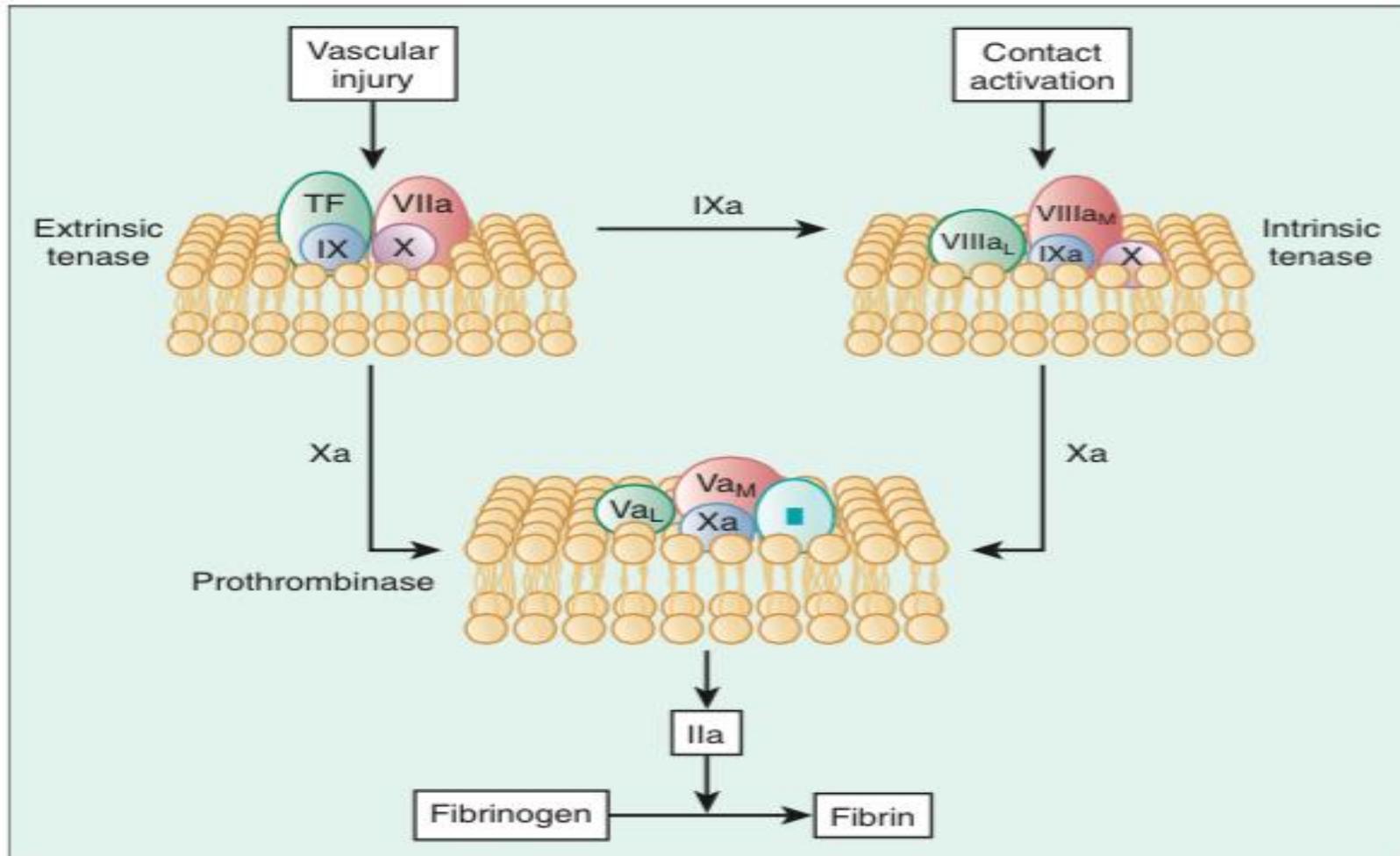
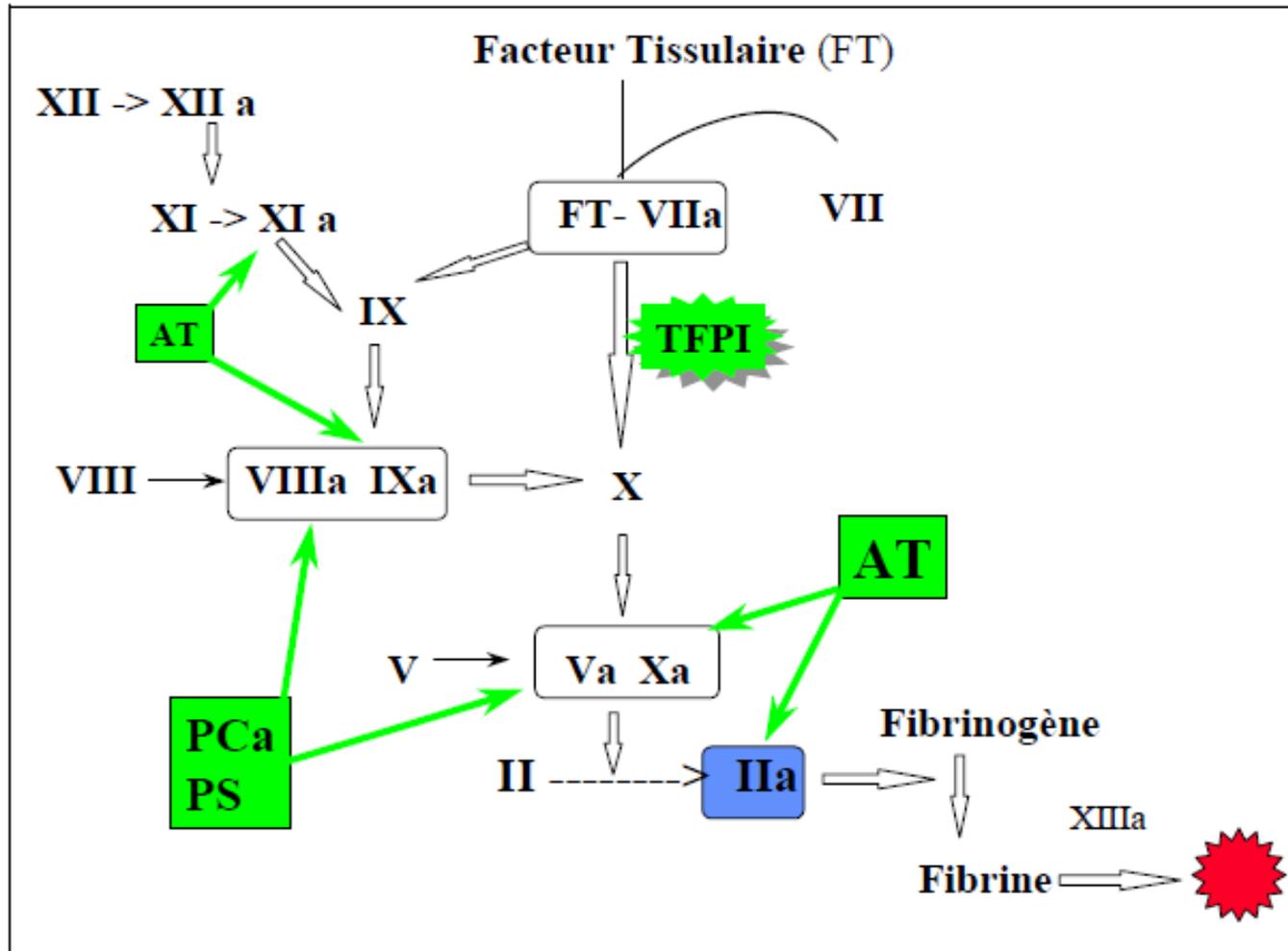


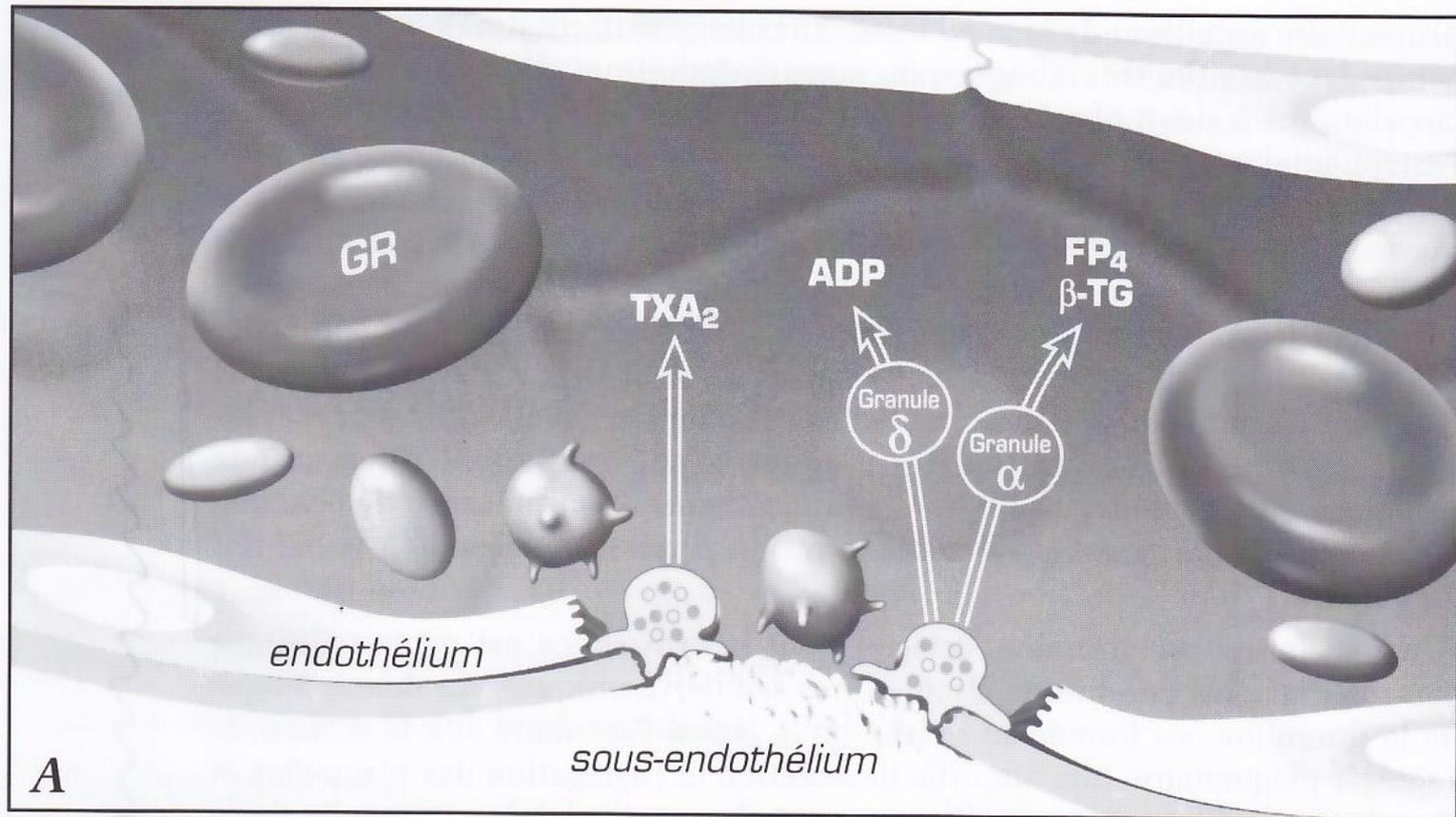
FIGURE 87-5 Coagulation system. Coagulation occurs through the action of discrete enzyme complexes, which are composed of a vitamin K–dependent enzyme and a nonenzyme cofactor. These complexes assemble on anionic phospholipid membranes in a calcium-dependent fashion. Vascular injury exposes tissue factor (TF), which binds factor VIIa to form extrinsic tenase. Extrinsic tenase activates factors IX and X. Factor IXa binds to factor VIIIa to form intrinsic tenase, which activates factor X. Factor Xa binds to factor Va to form prothrombinase, which converts prothrombin (II) to thrombin (IIa). Thrombin then converts soluble fibrinogen into insoluble fibrin.

Succession des étapes de la coagulation



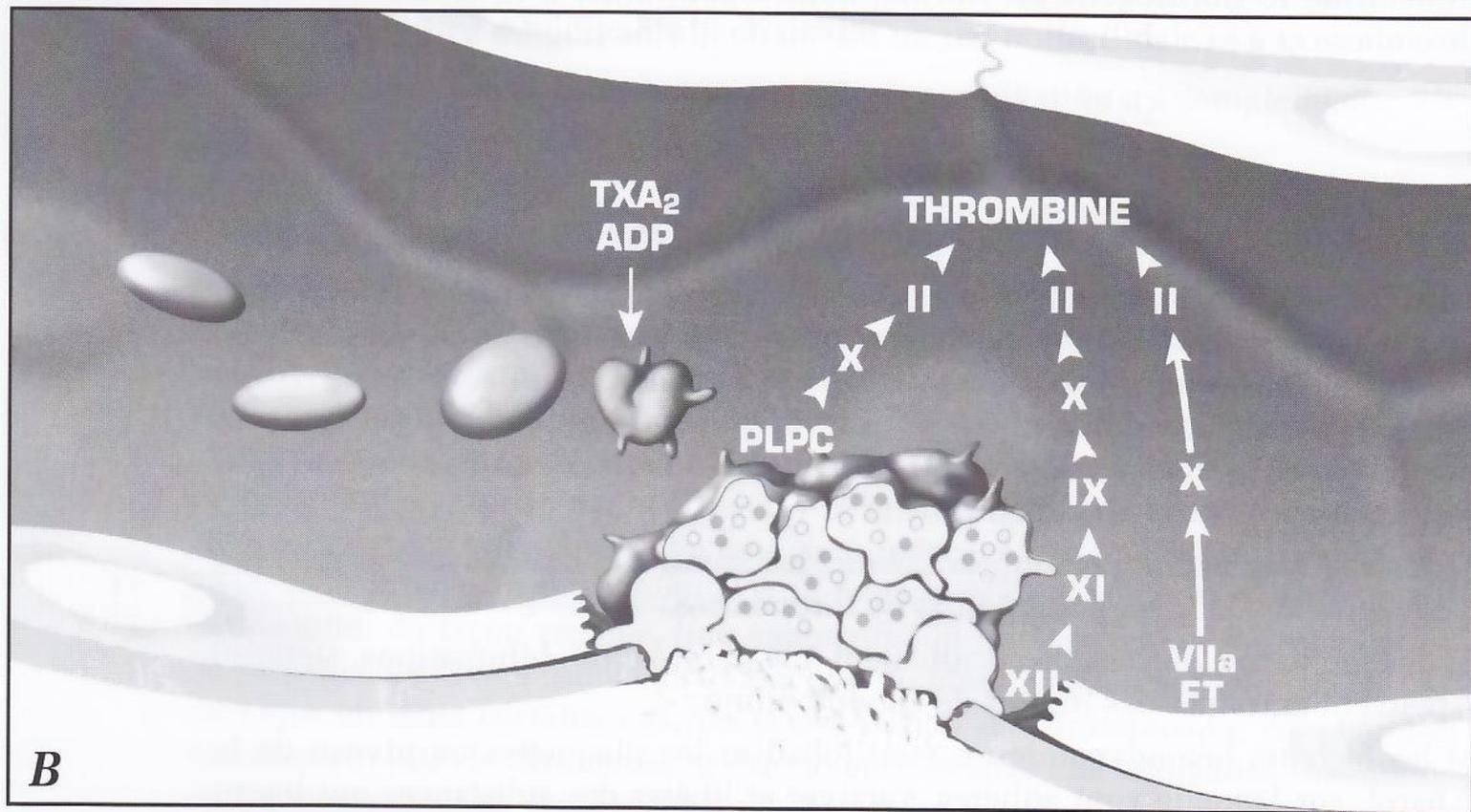
- Il y a 3 systèmes inhibiteurs principaux : l'antithrombine III, le système protéine S –protéine C, et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire(TFPI).

Formation d'une thrombose (1)



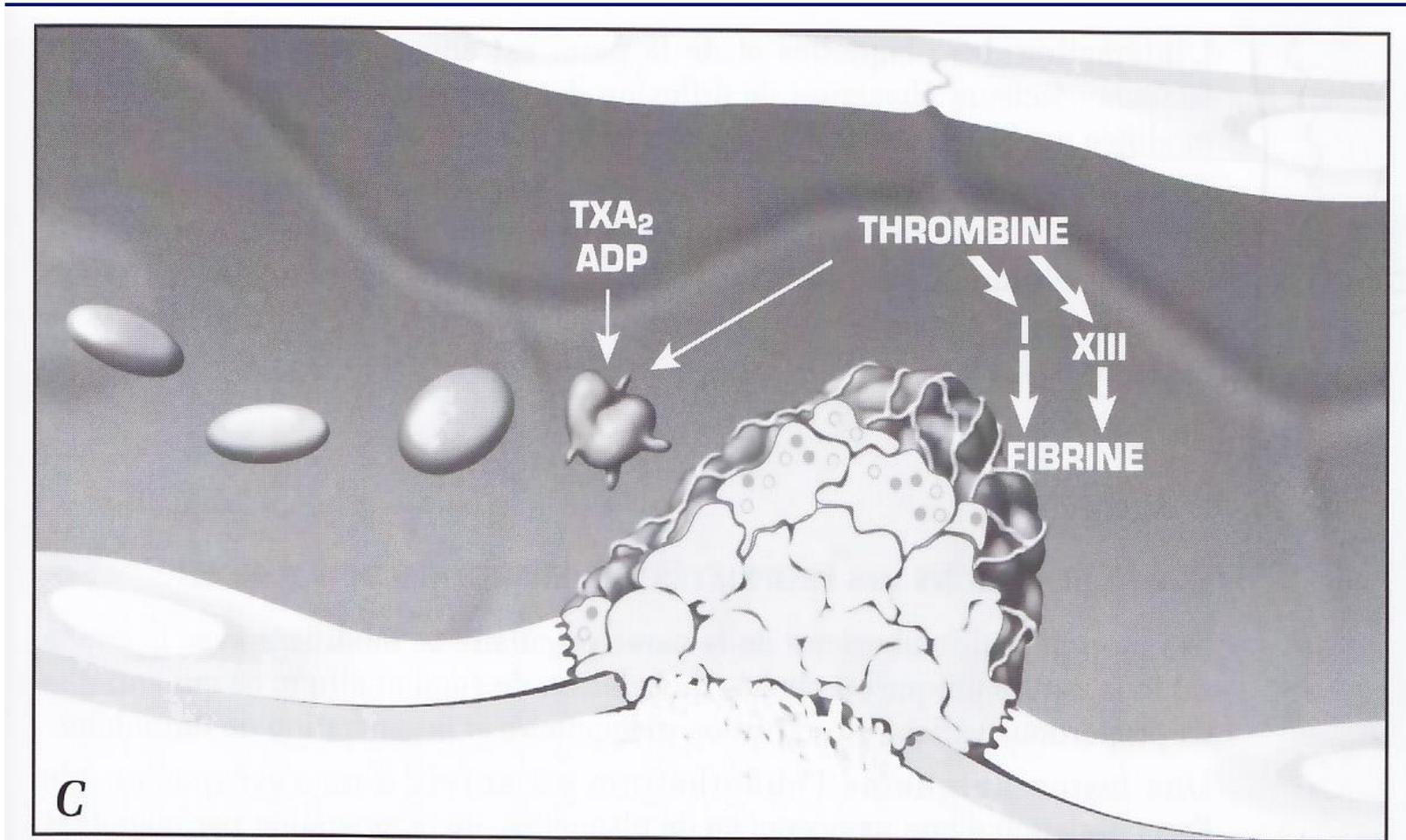
- Les conditions hémodynamiques d'écoulement du sang et des GR vont influencer l'adhésion des plaquettes au sous endothélium thrombogène.
- L'adhésion des plaquettes entraîne la formation de thromboxane A₂ (TXA₂) et la sécrétion du contenu des granules α et δ.

Formation d'une thrombose (2)



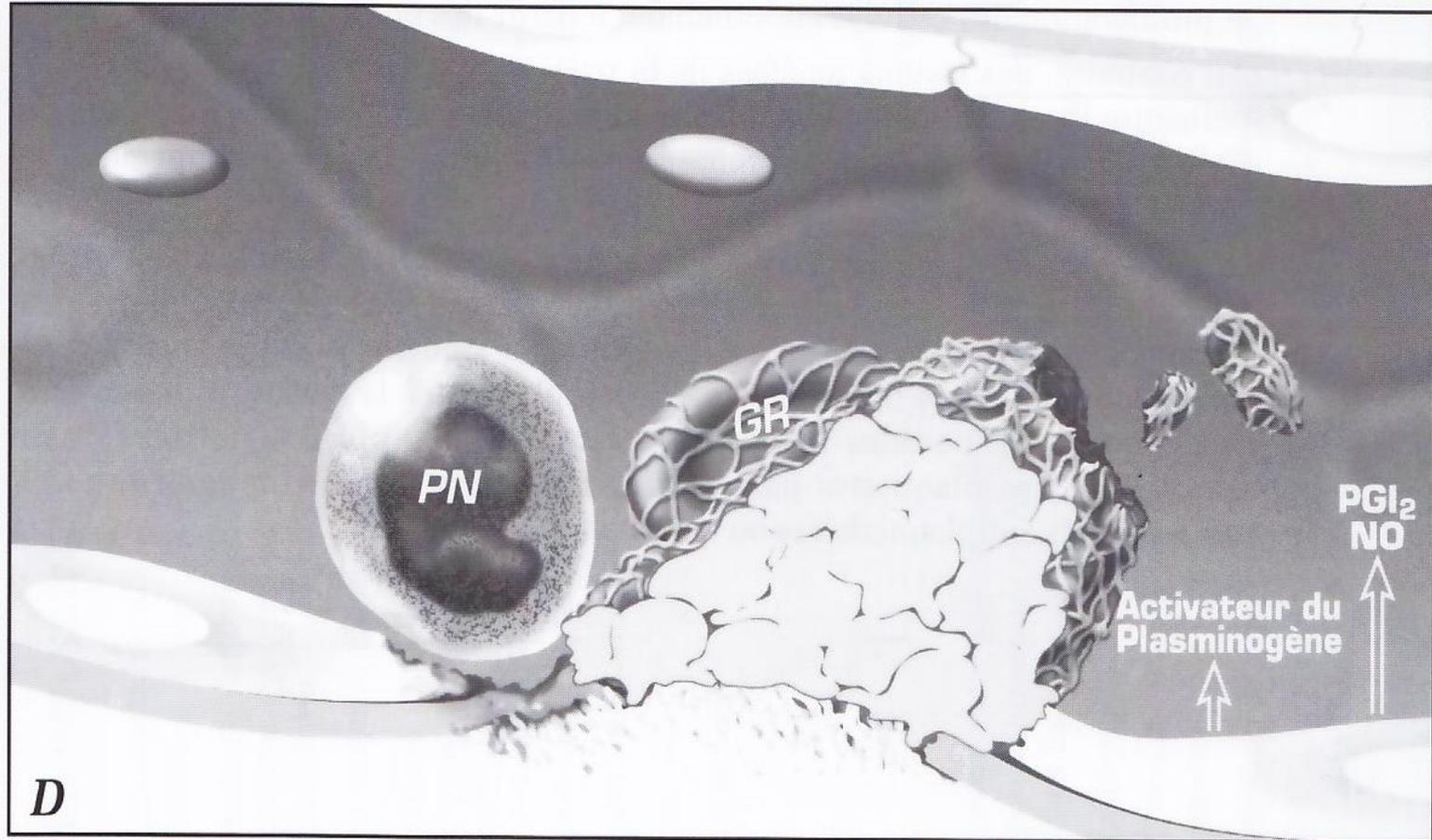
- L'activation de la coagulation est initiée au site de la lésion par l'interaction du facteur tissulaire et du facteur VIIa, et entretenue par l'activation de la phase contact (facteur XII), ce qui aboutit à la génération de thrombine.
- L'activation des plaquettes entraîne l'exposition de phospholipides procoagulants (PLPC) qui permet l'assemblage des complexes tenase et prothrombinase et la génération de thrombine.

Formation d'une thrombose



Le TXA₂, l'ADP et la thrombine vont agréger les plaquettes et augmenter la masse du thrombus.

Formation d'une thrombose



La formation de fibrine à la surface de l'agrégat plaquettaire va le stabiliser. Le thrombus plaquettaire mural est intravasculaire et va avoir tendance à se fragmenter et à emboliser la circulation distale. Les substances plaquettaires libérées vont contribuer à accroître la lésion de la paroi vasculaire et attirer les polynucléaires (PN). La paroi vasculaire produit des substances qui vont limiter la croissance du thrombus en activant la fibrinolyse (activateur du plasminogène) et en inhibant les fonctions plaquettaires (PGI₂, NO).

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

B. Les thromboses veineuses

II. Les différentes variétés de thrombose

On distingue :

- les thromboses artérielles
- Les thromboses veineuses
- Les thromboses cardiaques
- Les thromboses au contact d'une surface artificielle

Les thromboses artérielles et veineuses diffèrent par leur physiopathologie, les facteurs de risque, les méthodes de prévention.

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

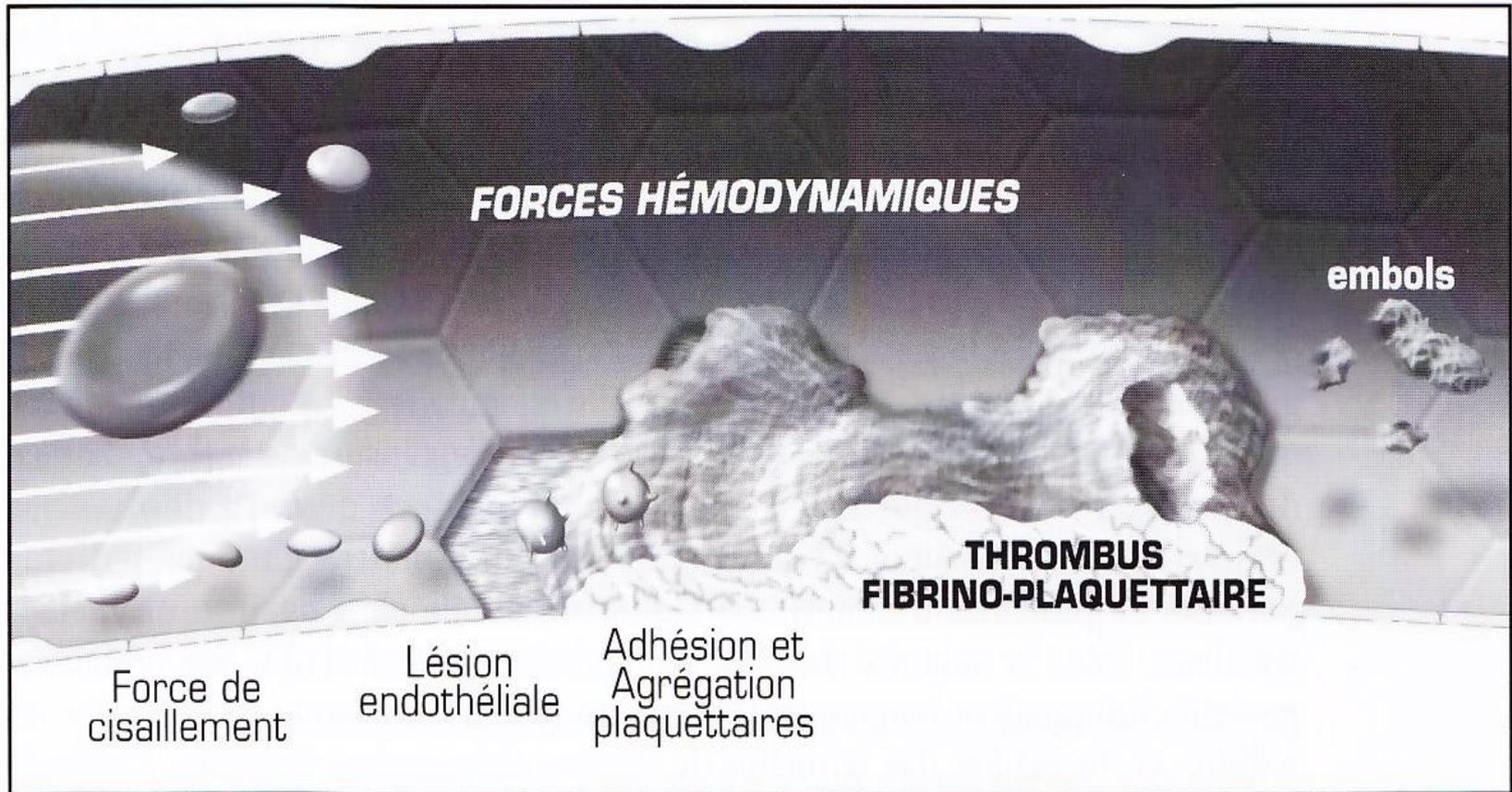
F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

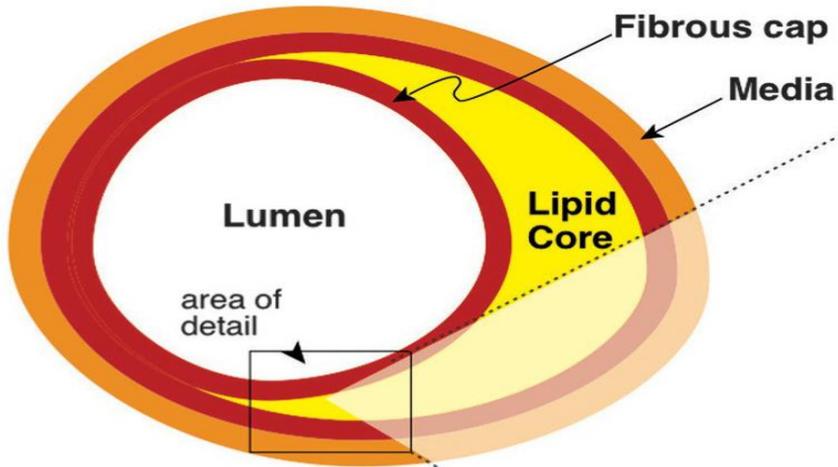
B. Les thromboses veineuses

Thrombose artérielle

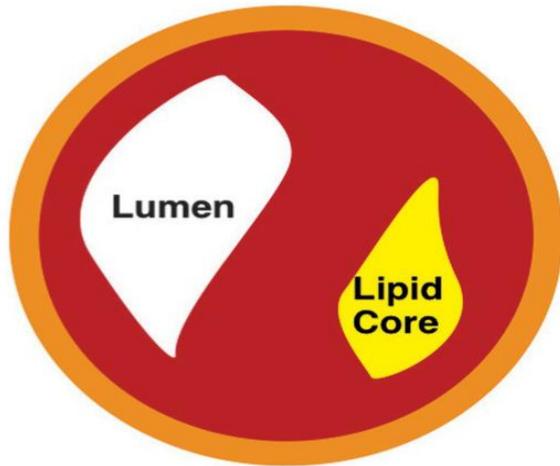
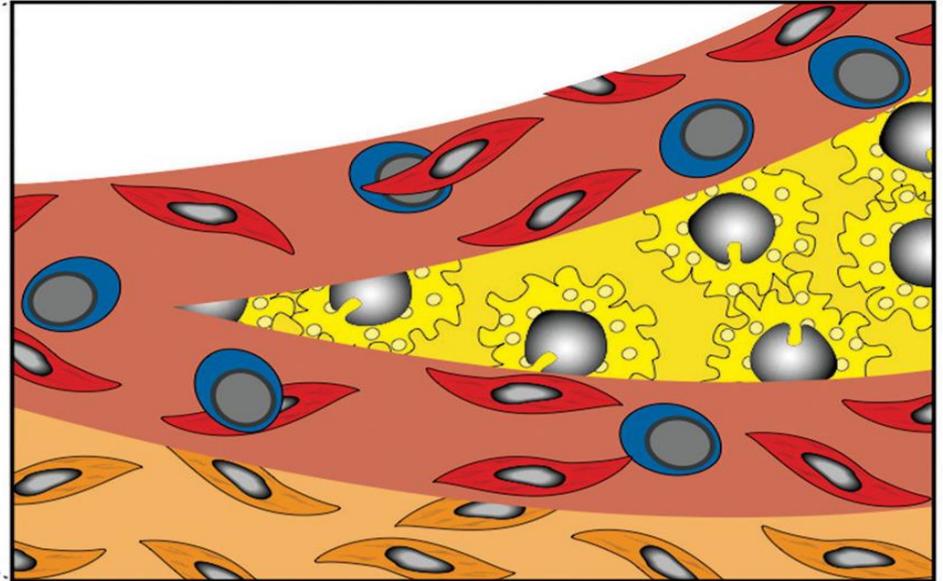


- Typiquement, la thrombose artérielle se forme dans un vaisseau à débit élevé et se compose essentiellement d'agrégats plaquettaires stabilisés par un réseau de fibrine.
- C'est un thrombus blanc plaquettaire, qui est souvent mural et a tendance à se fragmenter et à emboliser dans la microcirculation.

Thrombose artérielle



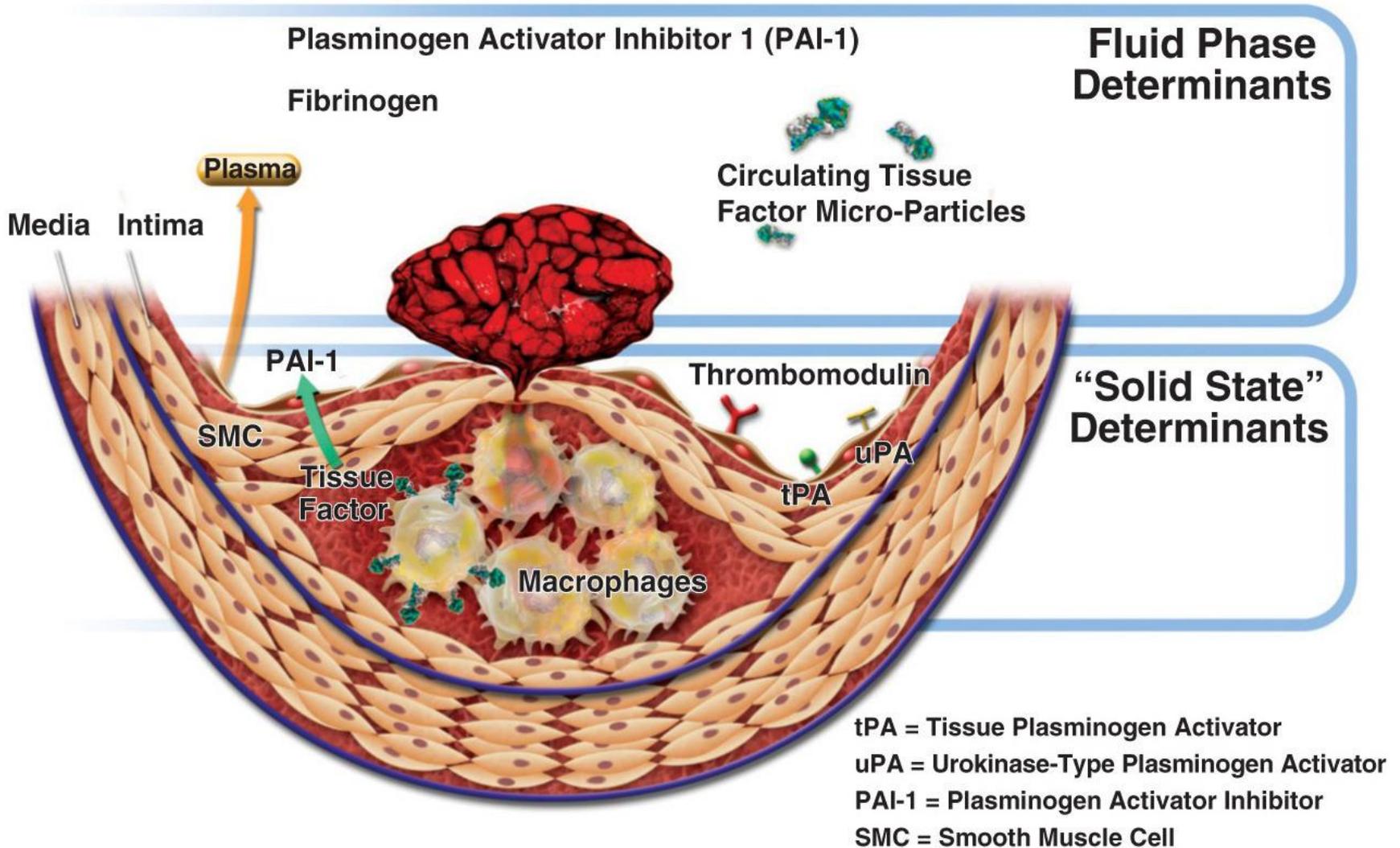
“Vulnerable” Plaque



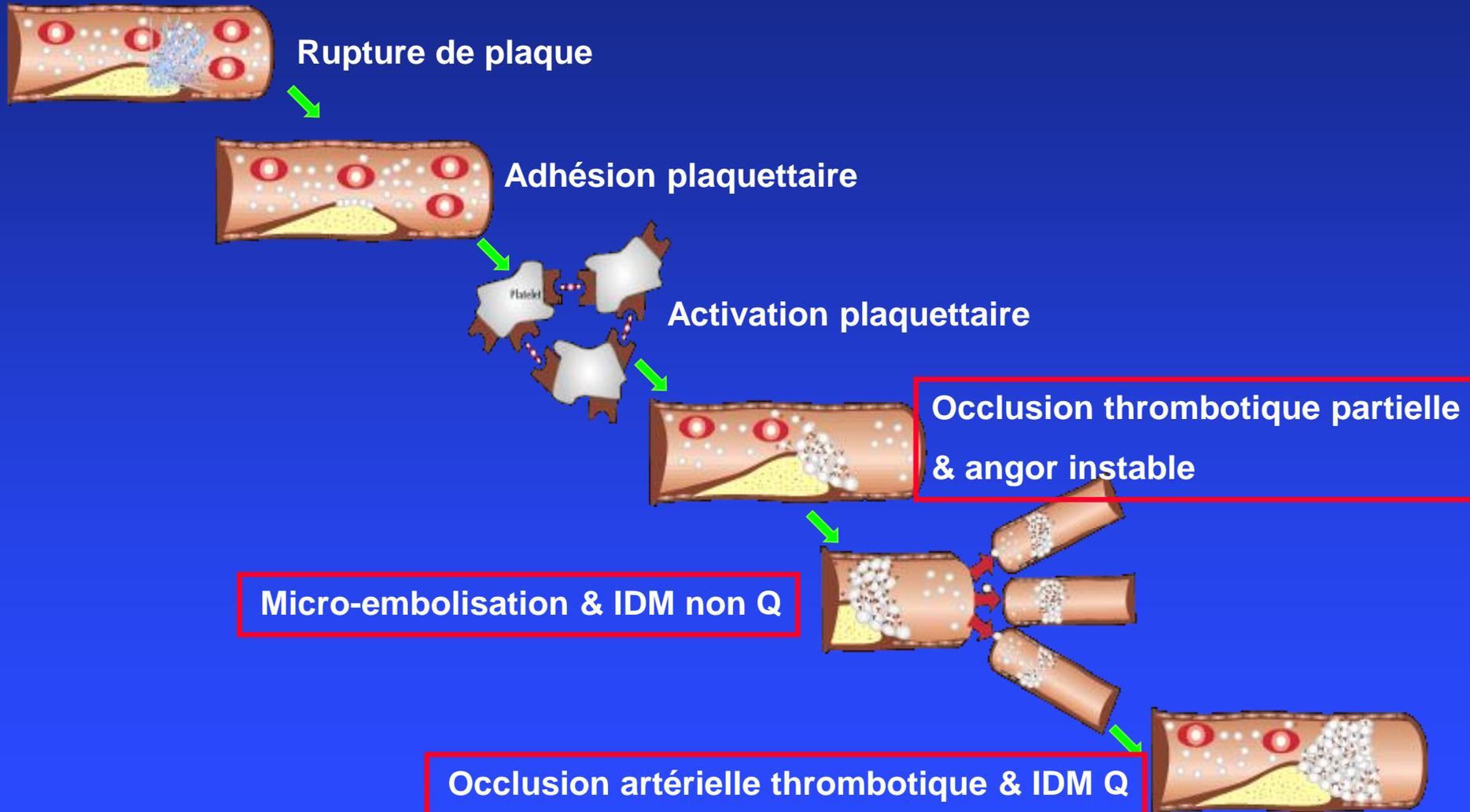
“Stable” Plaque

-  - T-Lymphocyte
-  - Macrophage
Foam cell (Tissue Factor⁺)
-  - “Activated” intimal SMC (HLA-DR⁺)
-  - Normal Medial SMC

Thrombose artérielle

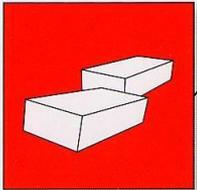
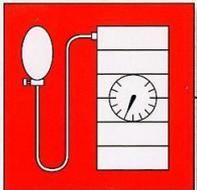
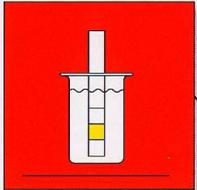


Physiopathologie des syndrômes coronariens aigus



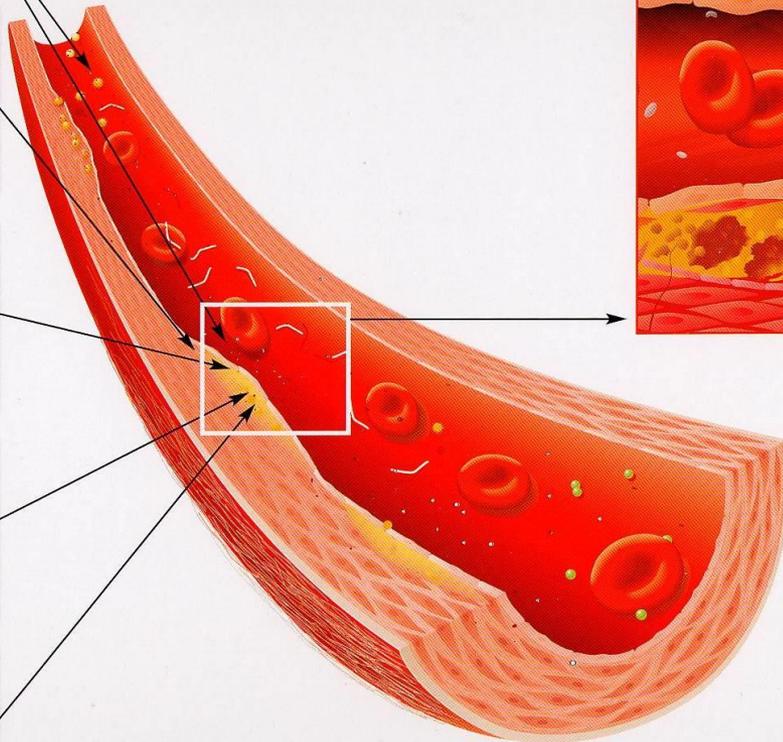
Thrombose artérielle : IDM, AVC, AOMI

A. 5 grands facteurs de l'athéromatose

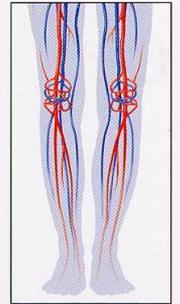
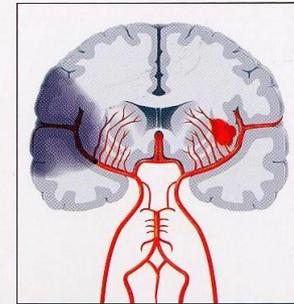
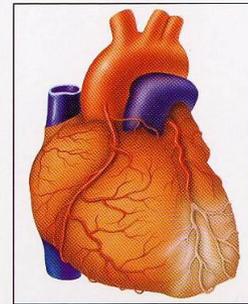


Information aux patients

B. Formation de la plaque d'athérome



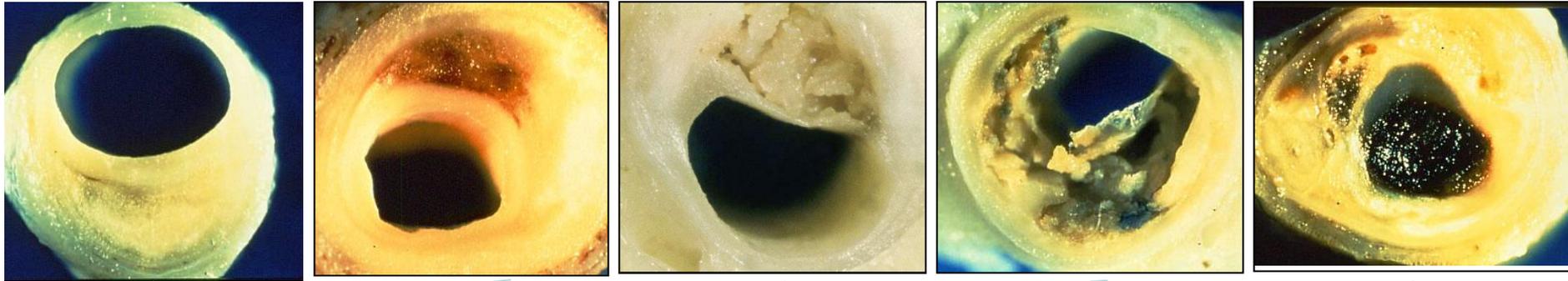
C. Rupture de la plaque d'athérome, thrombose



D. Infarctus du myocarde, AIT/AVC, AOMI

Thrombose artérielle : les syndromes coronariens aigus

La théorie de la plaque athéromateuse « instable »



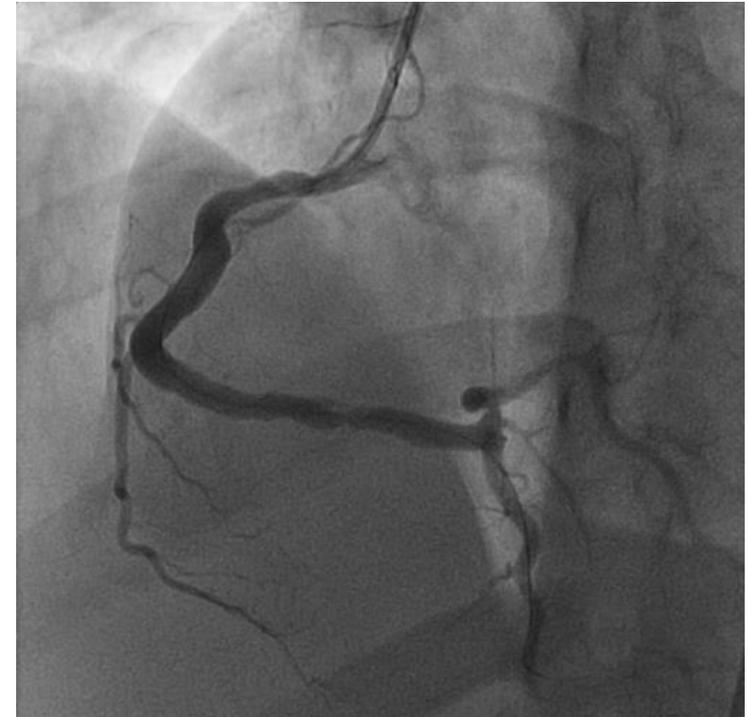
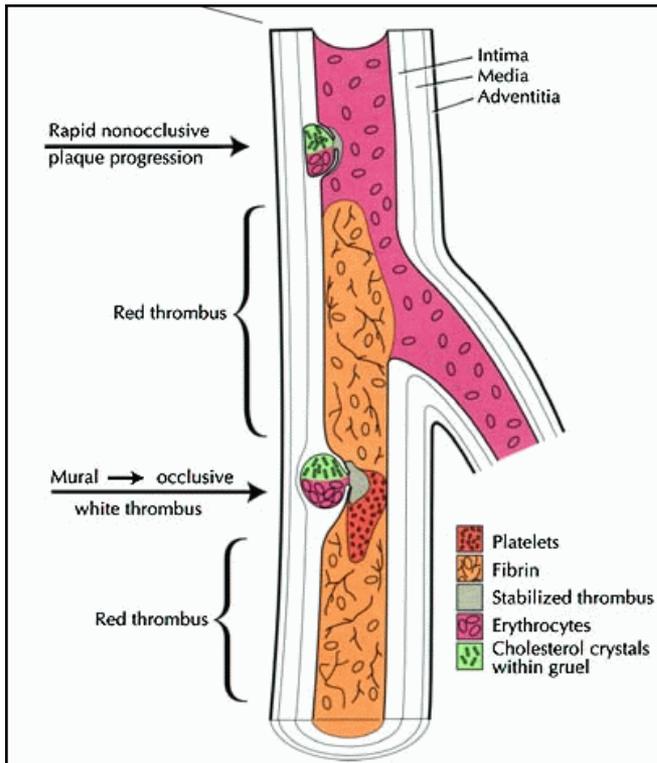
Plaque « stable » :
progression lente,
vers l'extérieur puis
l'intérieur

Plaque vulnérable :
modification du contenu de la
plaque séparé de la lumière
de l'artère par une couche
fibreuse fine

Plaque instable rompue :
rupture de la chape
fibreuse, formation d'un
caillot

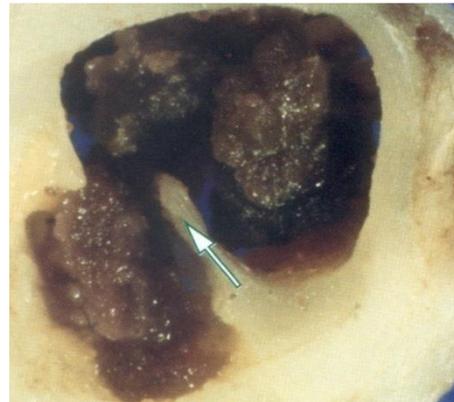
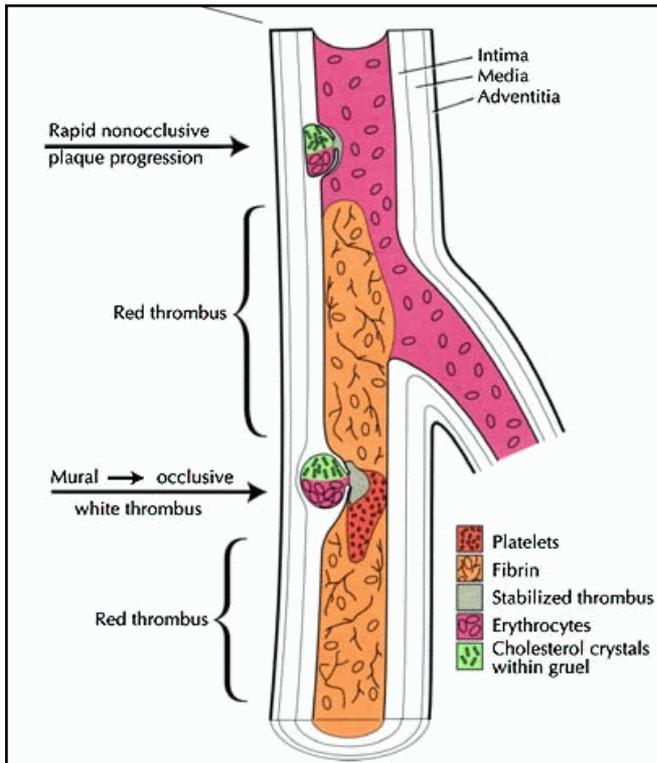
Thrombose artérielle : les syndromes coronariens aigus

La théorie de la plaque athéromateuse « instable »



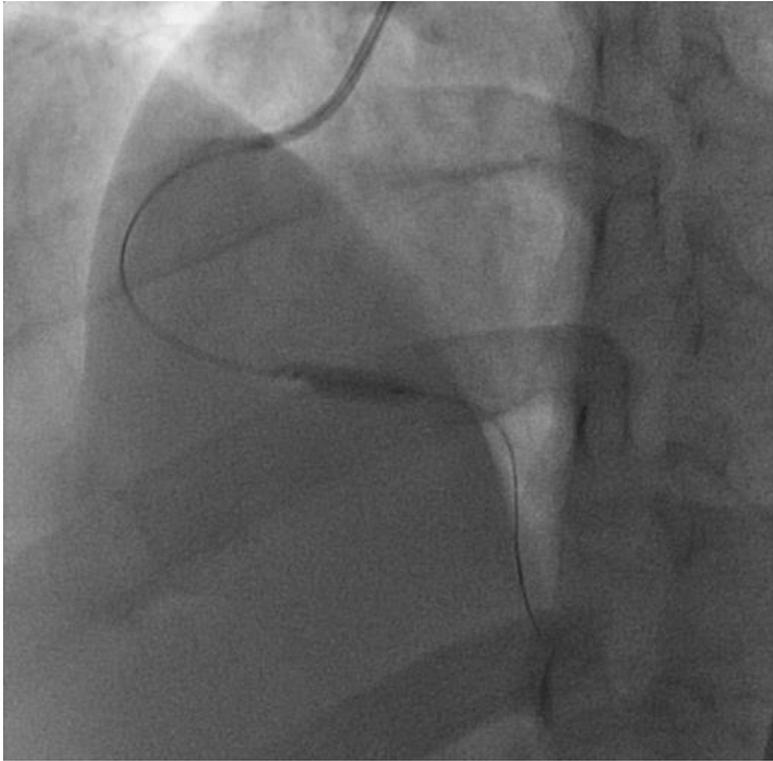
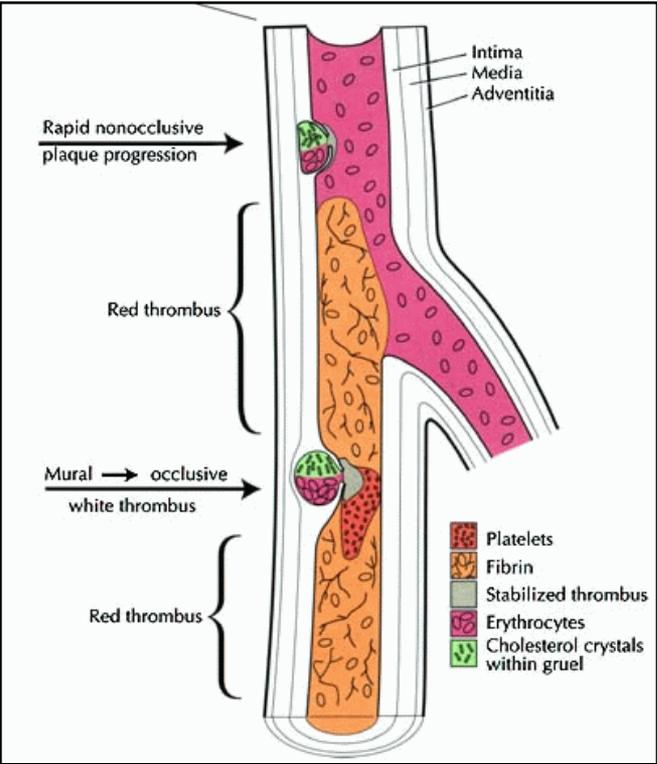
Thrombose artérielle : les syndromes coronariens aigus

La théorie de la plaque athéromateuse « instable »



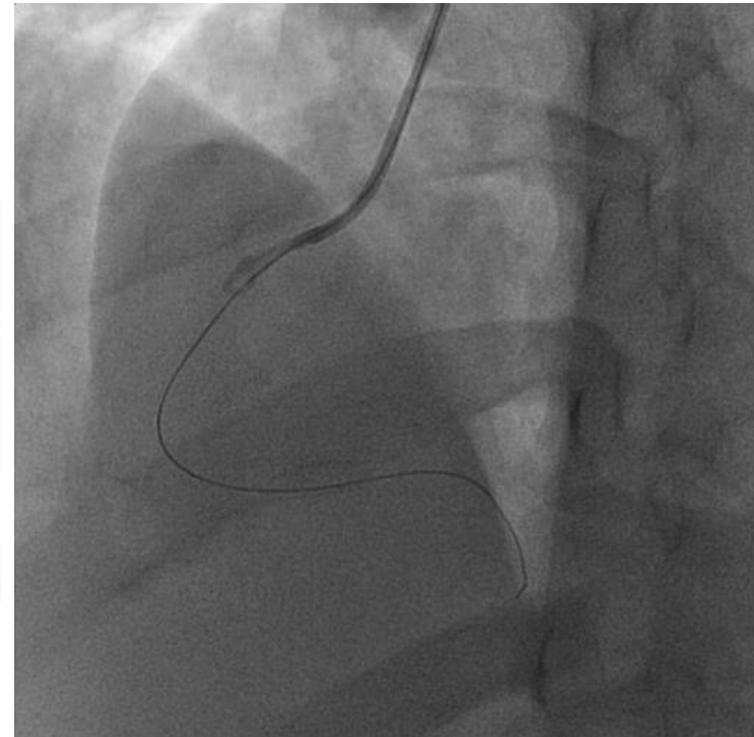
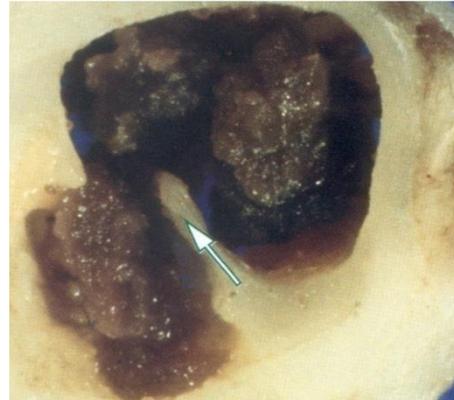
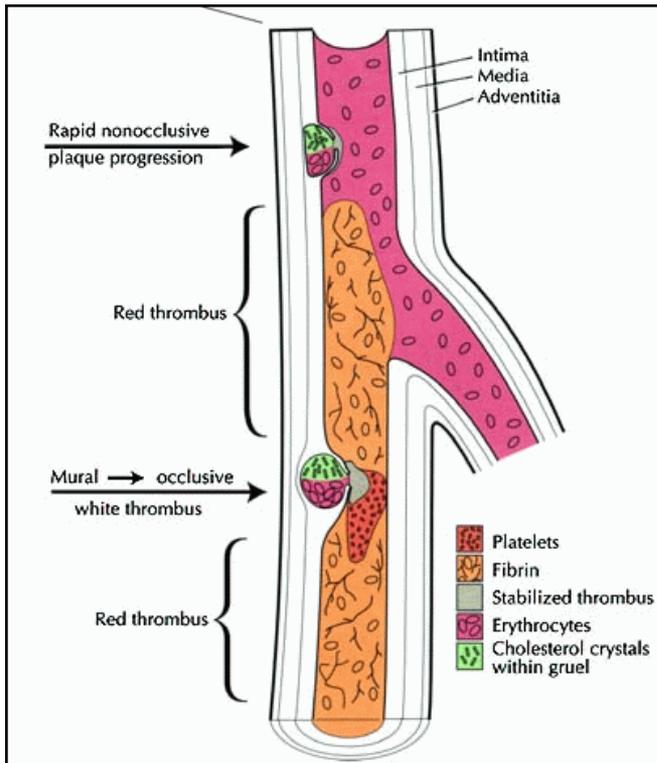
Thrombose artérielle : les syndromes coronariens aigus

La théorie de la plaque athéromateuse « instable »



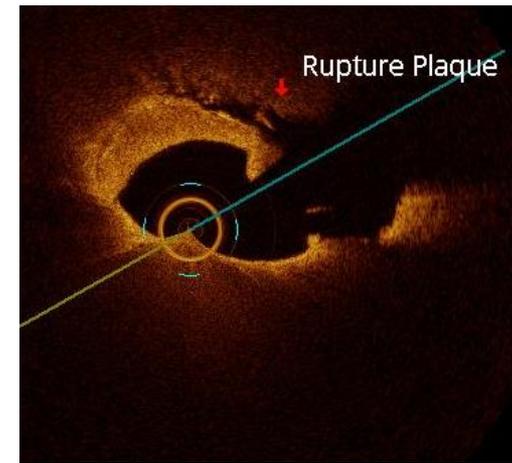
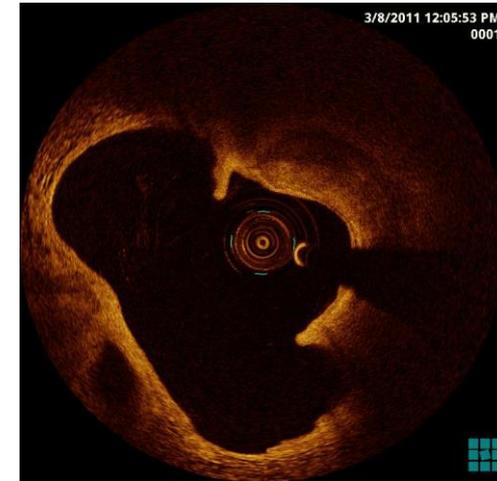
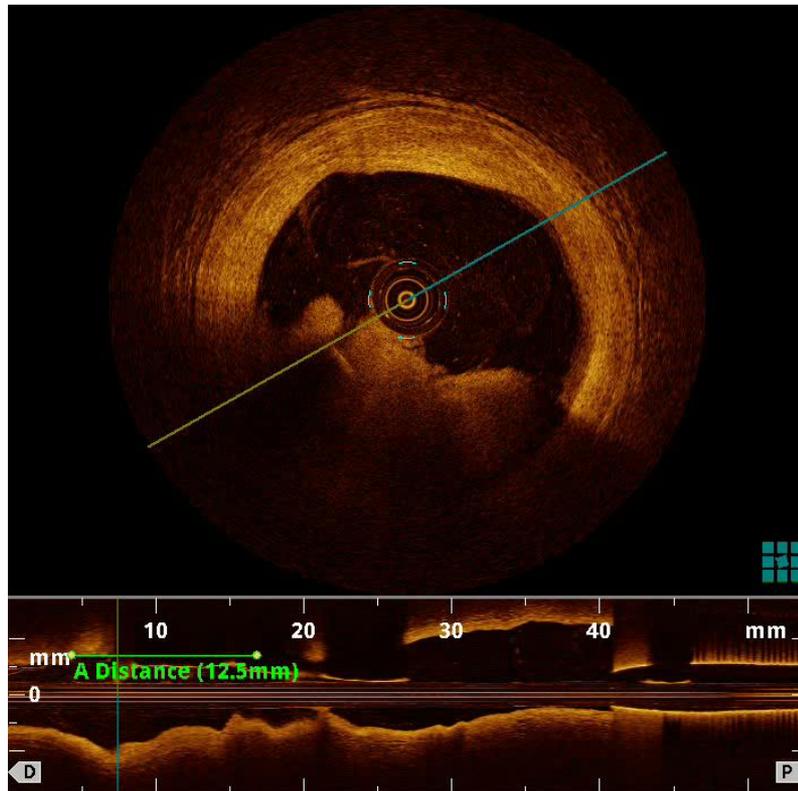
Thrombose artérielle : les syndromes coronariens aigus

La théorie de la plaque athéromateuse « instable »



Thrombose artérielle : les syndromes coronariens aigus

La théorie de la plaque athéromateuse « instable »



Rupture intimale

PLAN

Introduction

I. Mécanismes généraux des thromboses

A. Les facteurs thrombogènes

B. Rôle des facteurs hémodynamiques et rhéologiques

C. Rôle des lésions de la paroi vasculaire

D. Modifications des propriétés thrombogènes du vaisseau

E. Hémostase I

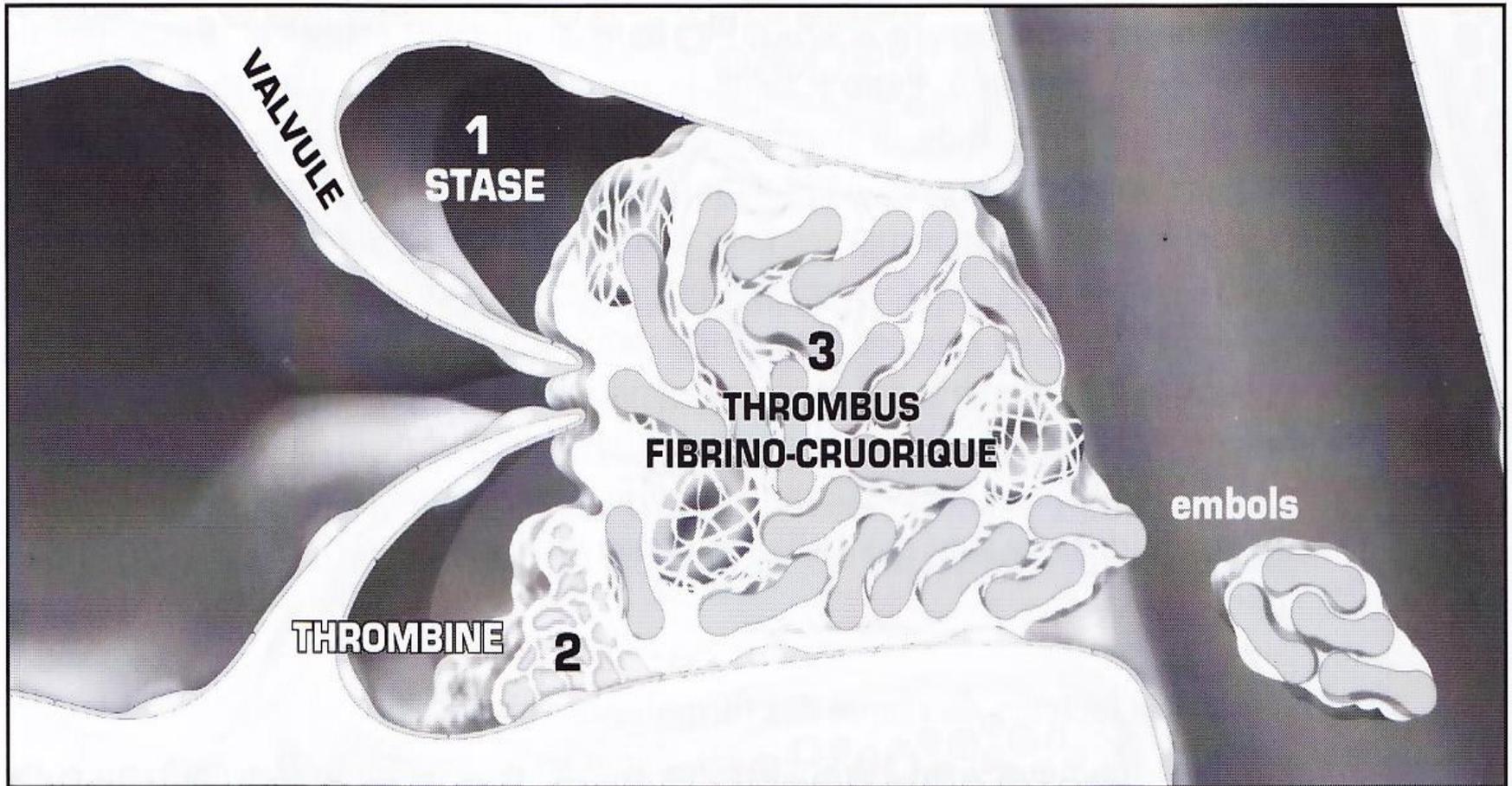
F. Coagulation

II. Les différentes variétés de thrombose

A. Les thromboses artérielles

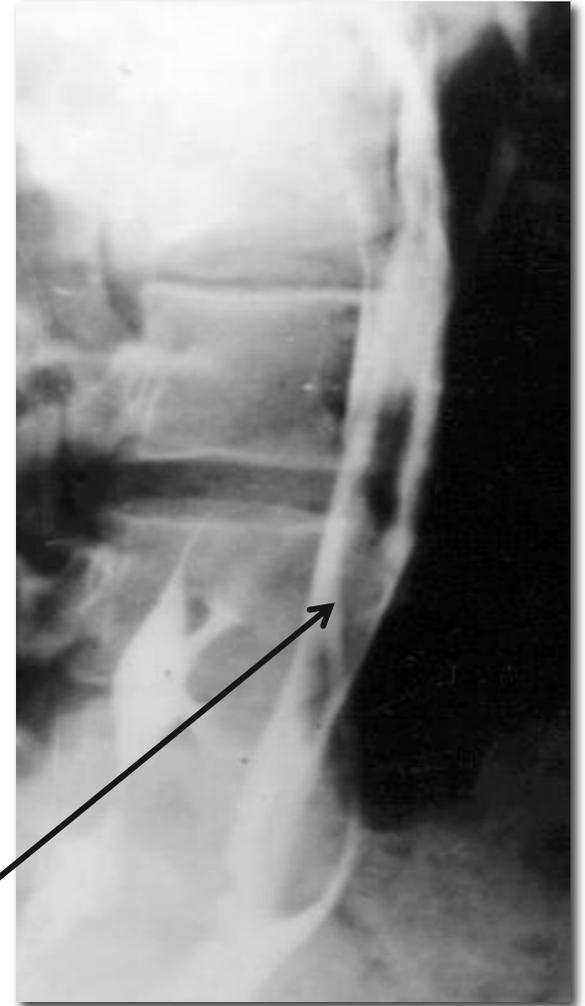
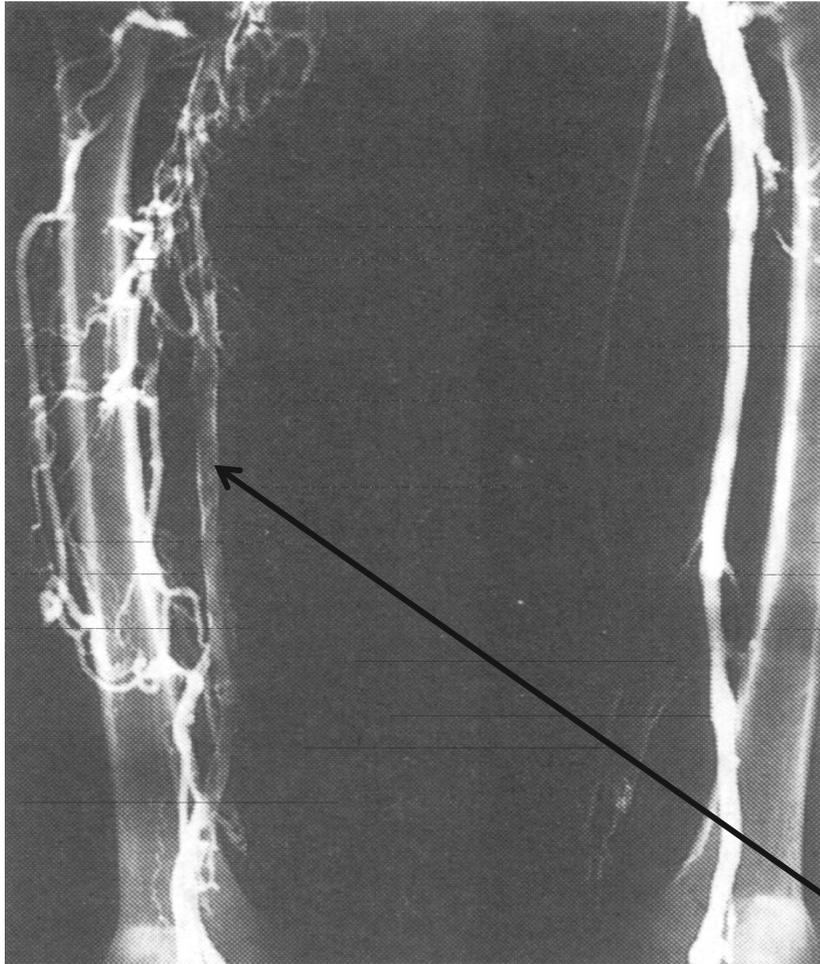
B. Les thromboses veineuses

Thrombose veineuse



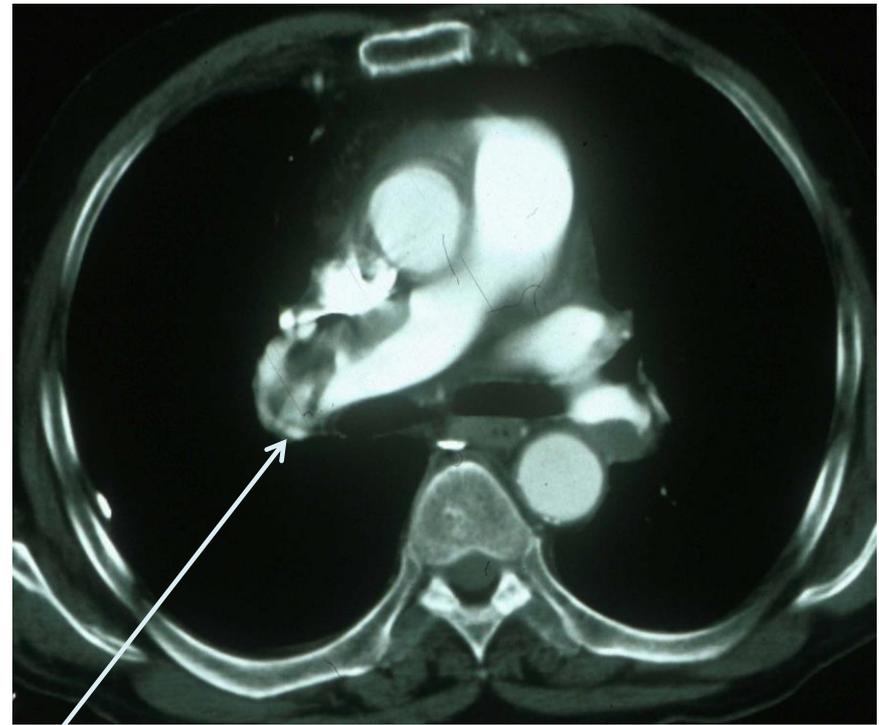
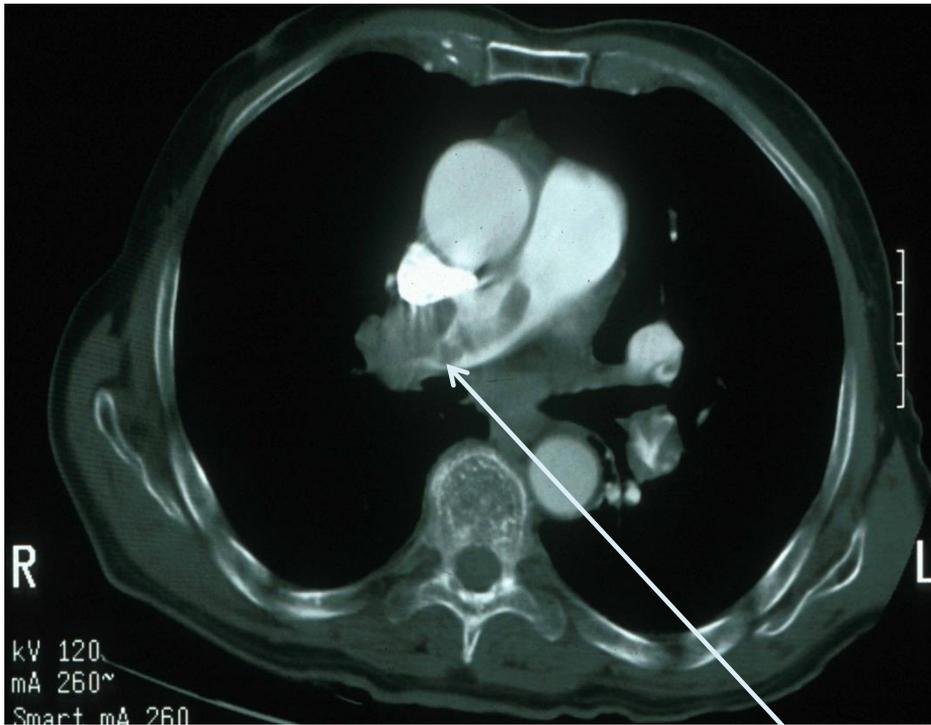
- La thrombose veineuse se forme dans des zones de stase complète, souvent au niveau d'une valvule altérée (1), et se compose essentiellement de globules rouges pris dans un réseau abondant de fibrine. C'est le thrombus fibrino-cruorique (3), qui est souvent obstructif et a tendance à se fragmenter et à emboliser dans la circulation pulmonaire.
- Le rôle de la lésion endothéliale et du thrombus fibrino-plaquettaire (2) est moins important.

Thrombose veineuse profonde



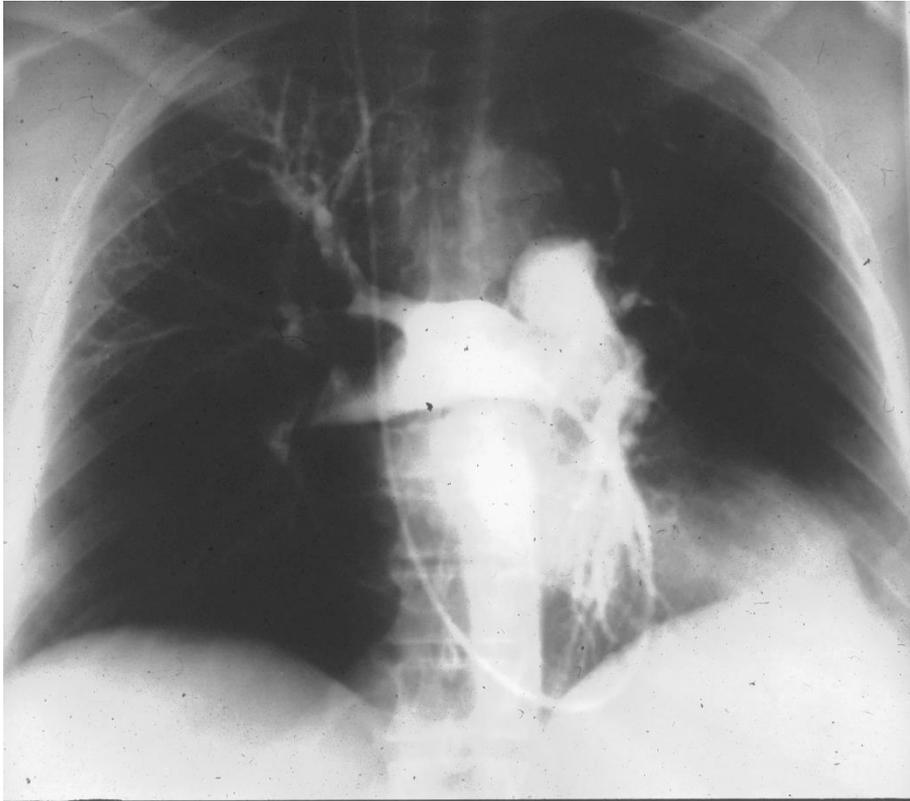
Thrombose veineuse

Embolie pulmonaire : angioscanner



Thrombus AP droite

Embolie pulmonaire : angiopneumographie



Thrombus AP droite



Thrombus AP gauche



Thrombose Veineuse Profonde

Epidémiologie :

- Incidence population générale : 0.5/1000 patients-années
- Augmente avec l'âge :
 - 1.8/1000 pts-années entre 65-69 ans
 - 3.1/1000 pts-années entre 85-89 ans

Physiopathologie : la triade de Virshov

- **Stase veineuse** : alitement, immobilisation, IC, compression , ...
- **Altération de la paroi vasculaire** : trauma, chirurgie, KT, patho infl (lupus)
- **Contenu sanguin** : hypercoagulabilité



TVP : Etiologie

Stase veineuse :

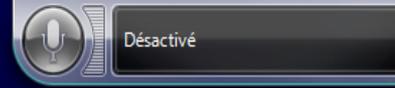
- Âge : risque X 5 après 50
- Obésité : risque X 3
- Insuffisance veineuse
- Alitement, immobilisation
- Compression Veineuse (tumeur...)

Trbles de la coagulation :

- Tabac
- Kc : risque X 3
- Hémopathies
- Prise d'oestrogènes : risque X 4-7 au delà de 50 γ d'oestrogènes
- Compression Veineuse (tumeur...)
- Sd des antiphospholipides : 5% des MTEV (anticoagulant circulant, Ac anticardioline, Ac β 2GP1)
- Thrombophilie



Prévalence et RR des facteurs thrombophiliques



Facteurs de risque	Prévalence pop générale (%)	Prévalence pop avec MTEV (%)	RR
Déficit en antithrombine	0.02	1	10
Déficit en prot C	0.2 à 0.4	3.2	10
Déficit en prot S	0.03 à 0.13	7.3	10
Facteur V Leiden	5 à 8	20	7 si hétérozygote 80 si homozygote
Prothrombine 20210A	0.7 à 4	7 à 18	2 à 6
Facteur VIII > 150 UI/dl	11	25	4.8
Facteur IX > 129 UI/dl	5	10 à 20	2.8
Facteur XI > 121 UI/dl	5	10 à 20	2.2
Homocystéine > 18,5 μ mol/l	5	25	2.7