

# PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES THROMBOTIQUES :

ETAT DES CONNAISSANCES DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LE TRAITEMENT

Dr Y.L. DIALLO

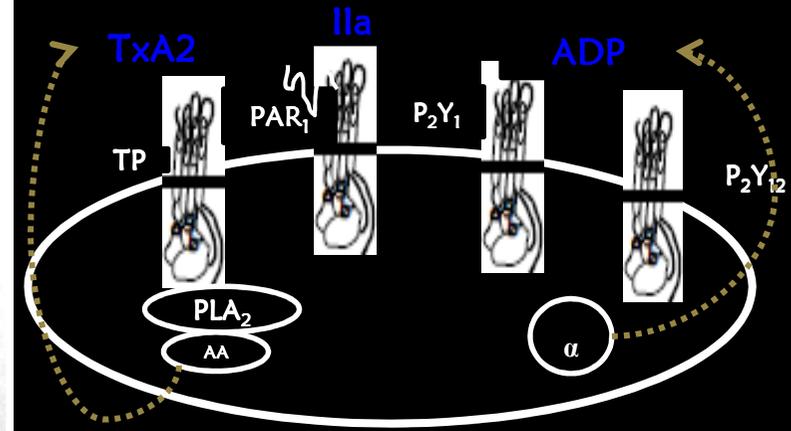
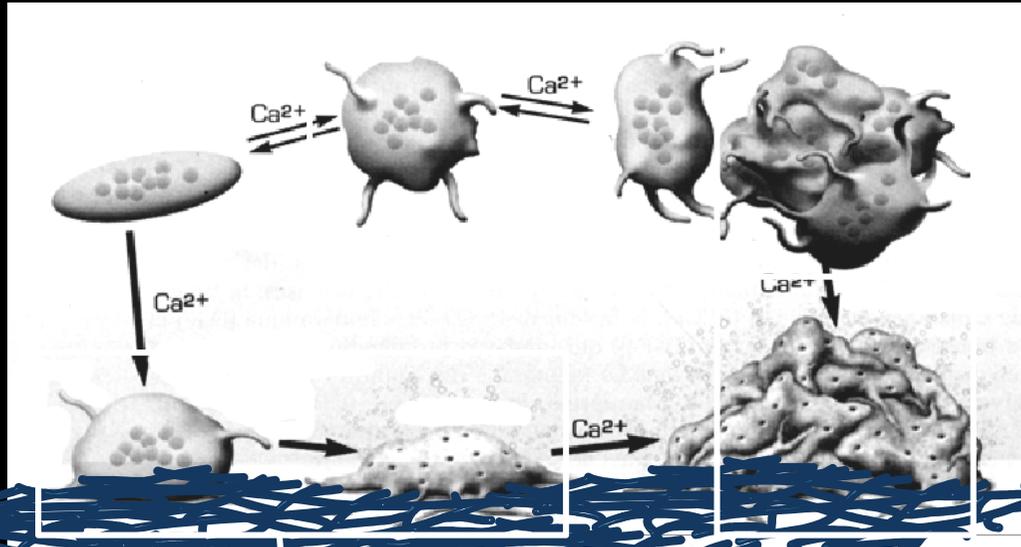
Service d'hématologie et d'oncologie médicale

Centre Hospitalier et Universitaire du Point "G" Bamako-Mali

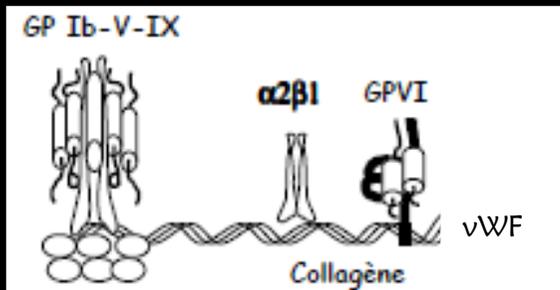
# Généralités sur l'hémostase

- ▣ Ensemble des mécanismes qui assurent :
  - La prévention des saignements spontanés,
  - L'arrêt des saignements en cas de lésion vasculaire,
  - Le maintien de la fluidité vasculaire,
  - La cicatrisation des lésions vasculaires.
  
- ▣ Trois étapes obligatoires, interdépendantes et intriquées.
  - Hémostase primaire: => « thrombus blanc »,
  - Coagulation plasmatique: => consolidation du clou plaquettaire,
  - Fibrinolyse: => maintien de la perméabilité vasculaire.

# Hémostase Primaire

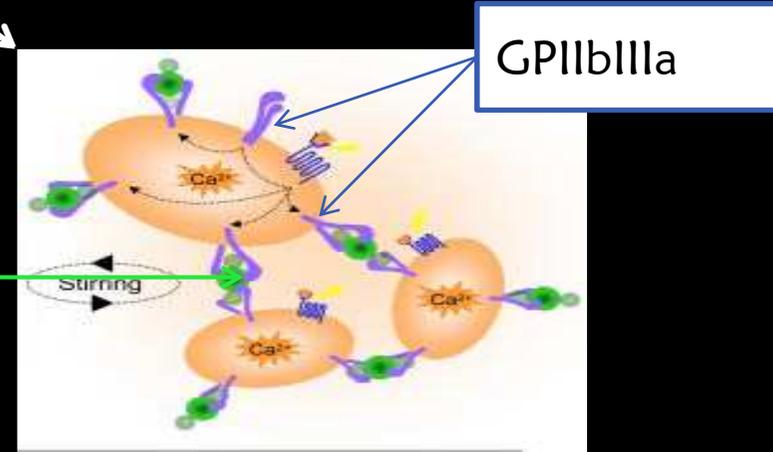


## 2. Activation



## 1. Adhésion

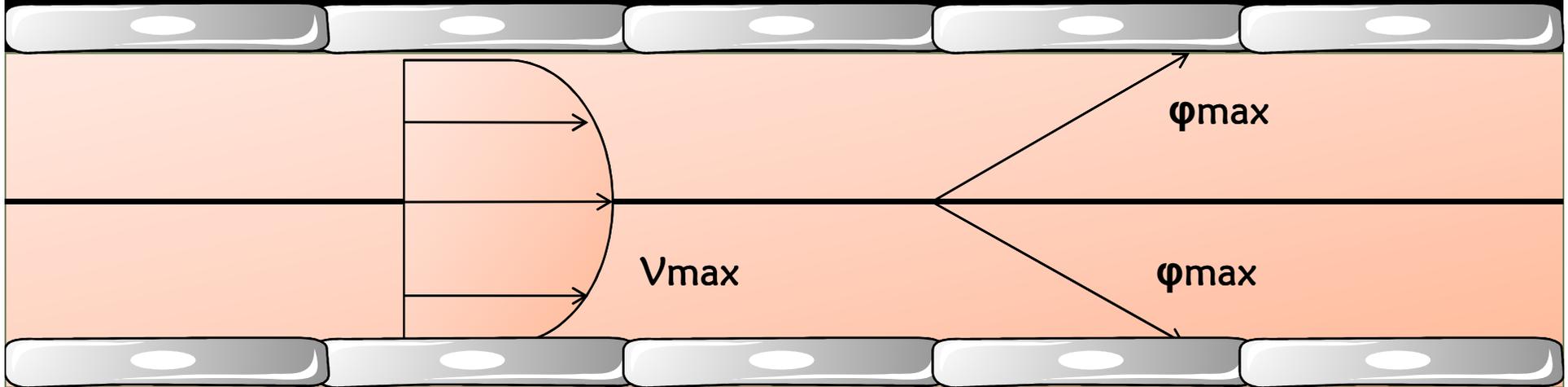
Fg+vWF+Ca<sup>2+</sup>



## 3. Agrégation

Dr YL DIALLO service HOM/CHU Point G

# Hémodynamique et hémostase primaire



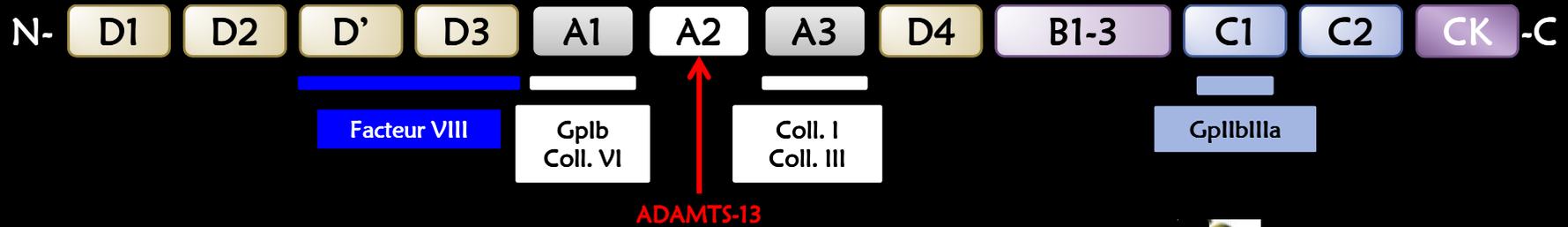
Taux de cisaillement ( $\text{sec}^{-1}$ ) = taux de la vitesse entre deux surfaces

Contrainte de cisaillement ( $\text{dyn/cm}^2$ ) = Force par unité de surface.

# Variation des taux de cisaillement dans les vaisseaux

Vaisseau	Diamètre (en mm)	Taux en ( $\text{sec}^{-1}$ )	Contraintes ( $\text{dyne/cm}^2$ )
Artère descendante	23 – 45	50 – 300	2 – 10
Artère fémorale	5	350	11
Artérioles	0,3	1500	55
Capillaires	0,006	2 000 – 5 000	?
Veines	5 – 10	200	7
Veine cave inférieure	20	50	2
Artère sténosée	?	800 – 40 000	3 000

# Rôle des taux de cisaillement dans: l'interaction vWF-GPIb et ADAMT-13



## Forme globulaire:

- Très faible affinité pour la GPIb, faible adhésion,
- Résistante au clivage par l'ADAMTS-13



TC (Sec<sup>-1</sup>)

1000 Sec<sup>-1</sup>



2000- 5000 Sec<sup>-1</sup>



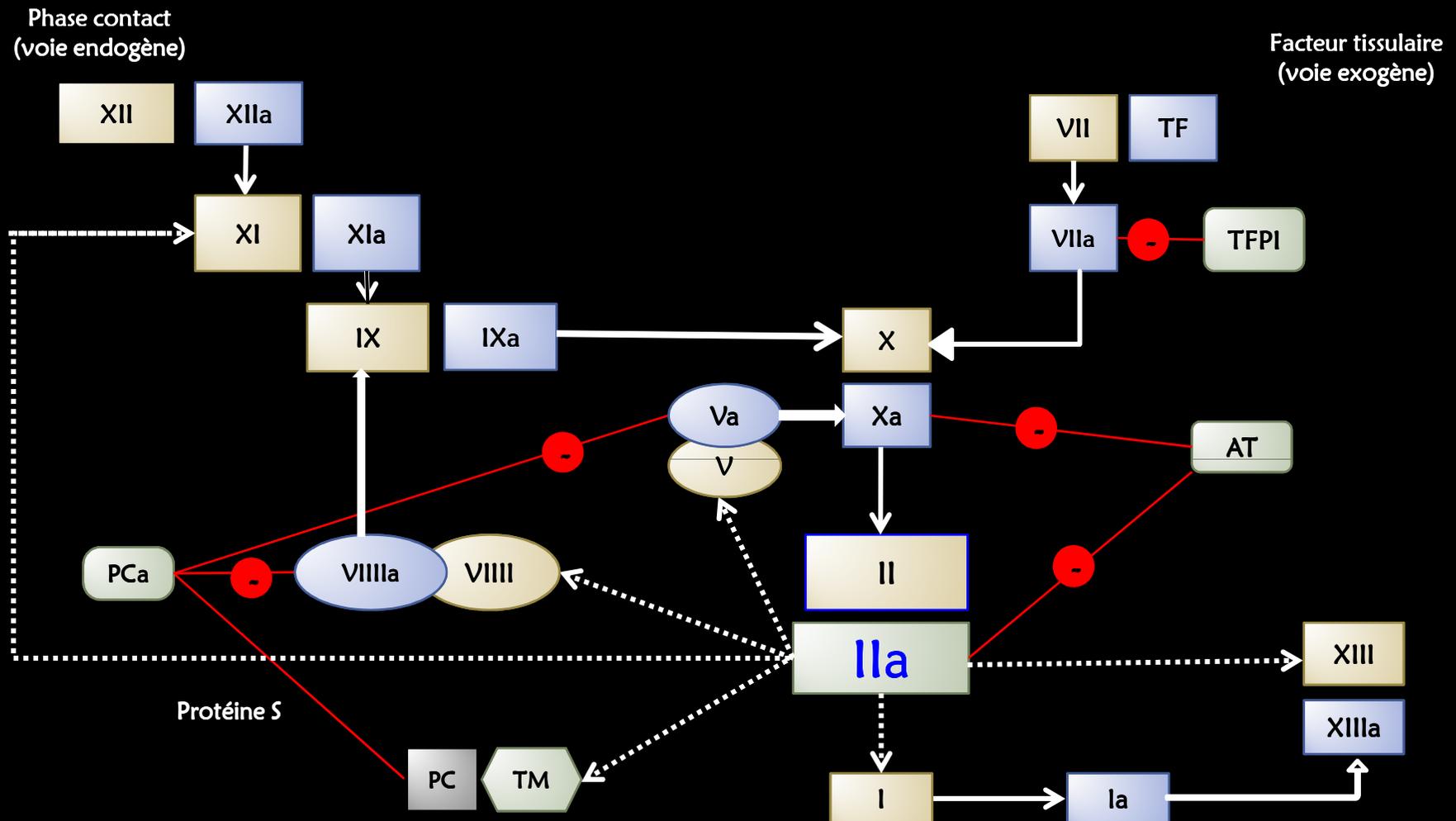
> 5000 Sec<sup>-1</sup>

## Forme étendue:

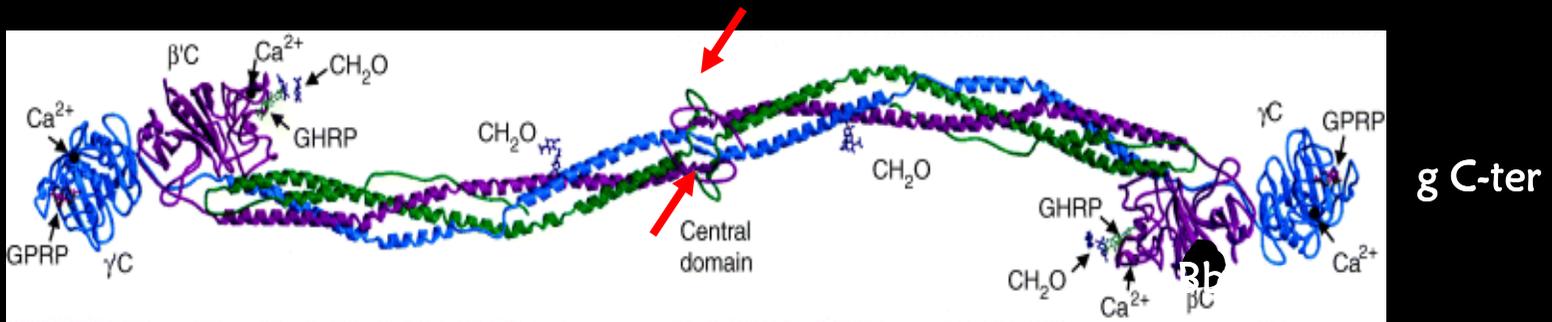
- Forte affinité pour la GPIb,
- Forte capacité d'adhésion,
- Pas de résistance au clivage par l'ADAMTS-13

A.J. Reininger, *Thrombosis Research*, 2008, 513  
Siedlecki et al, *Blood* 1996, 88, 2939-2950

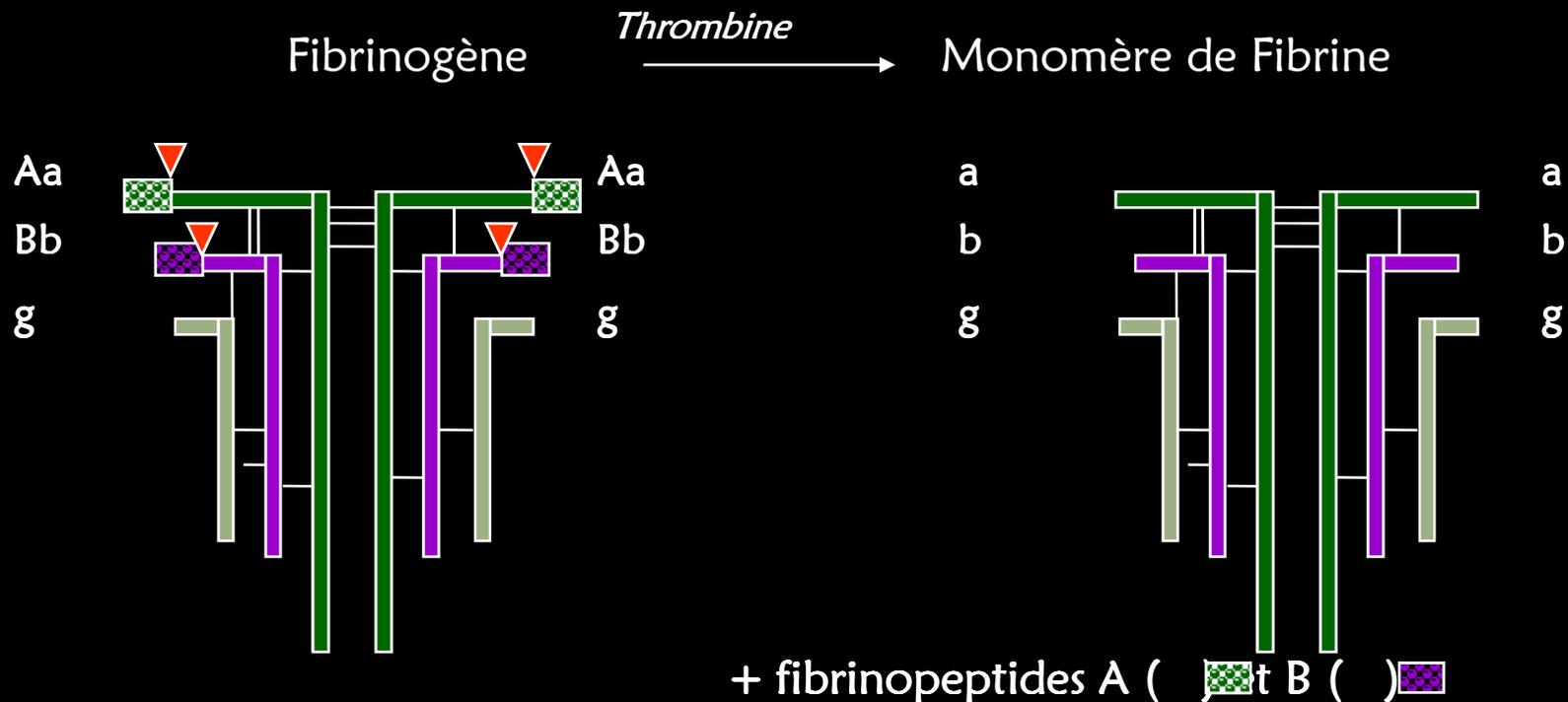
# La coagulation



# La Fibrinolyse



## Protéolyse du fibrinogène par la thrombine



# La thrombose:

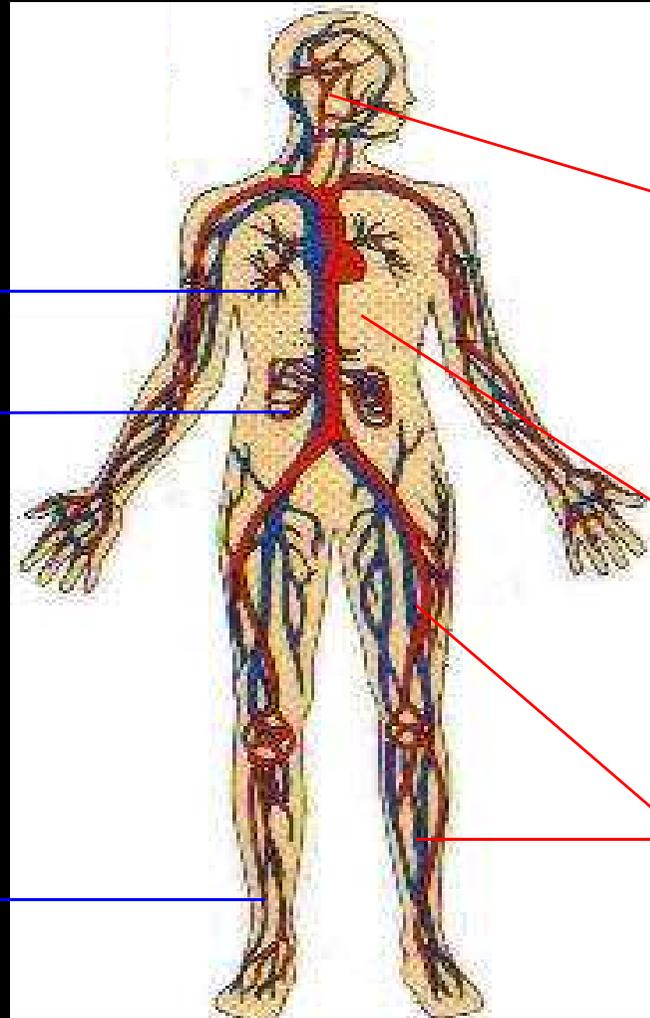
## Déclenchement inapproprié de l'hémostase

**Veineuse**

Embolie pulmonaire

Thrombose de la  
Veine Cave

Phlébite membres  
inférieurs



**Artérielle**

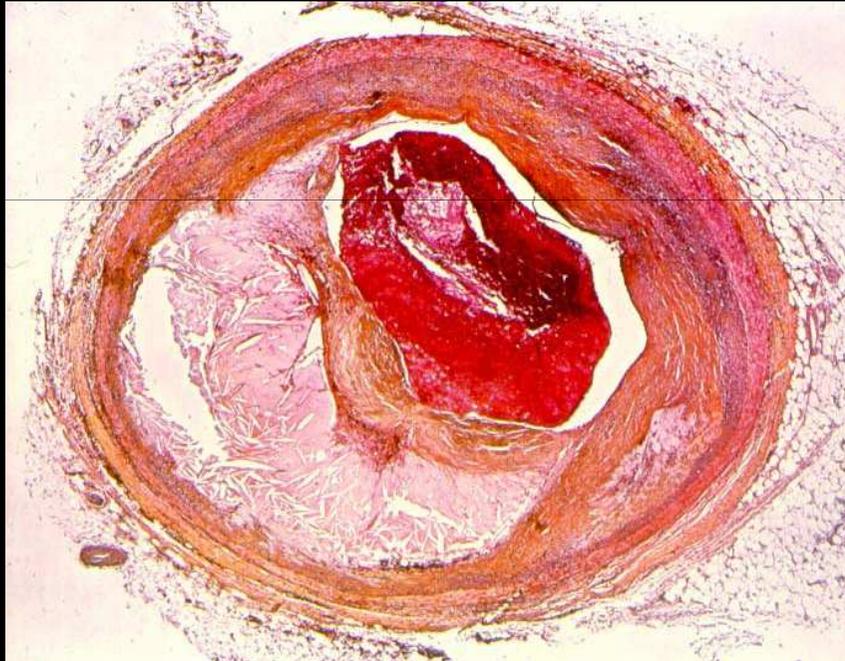
Accident ischémique transitoire  
Accident Vasculaire Cérébral

Angor instable  
Infarctus  
Mort subite

Claudication intermittente  
Nécrose ischémique distale

# Deux pathologies différentes.

## THROMBOSE ARTÉRIELLE



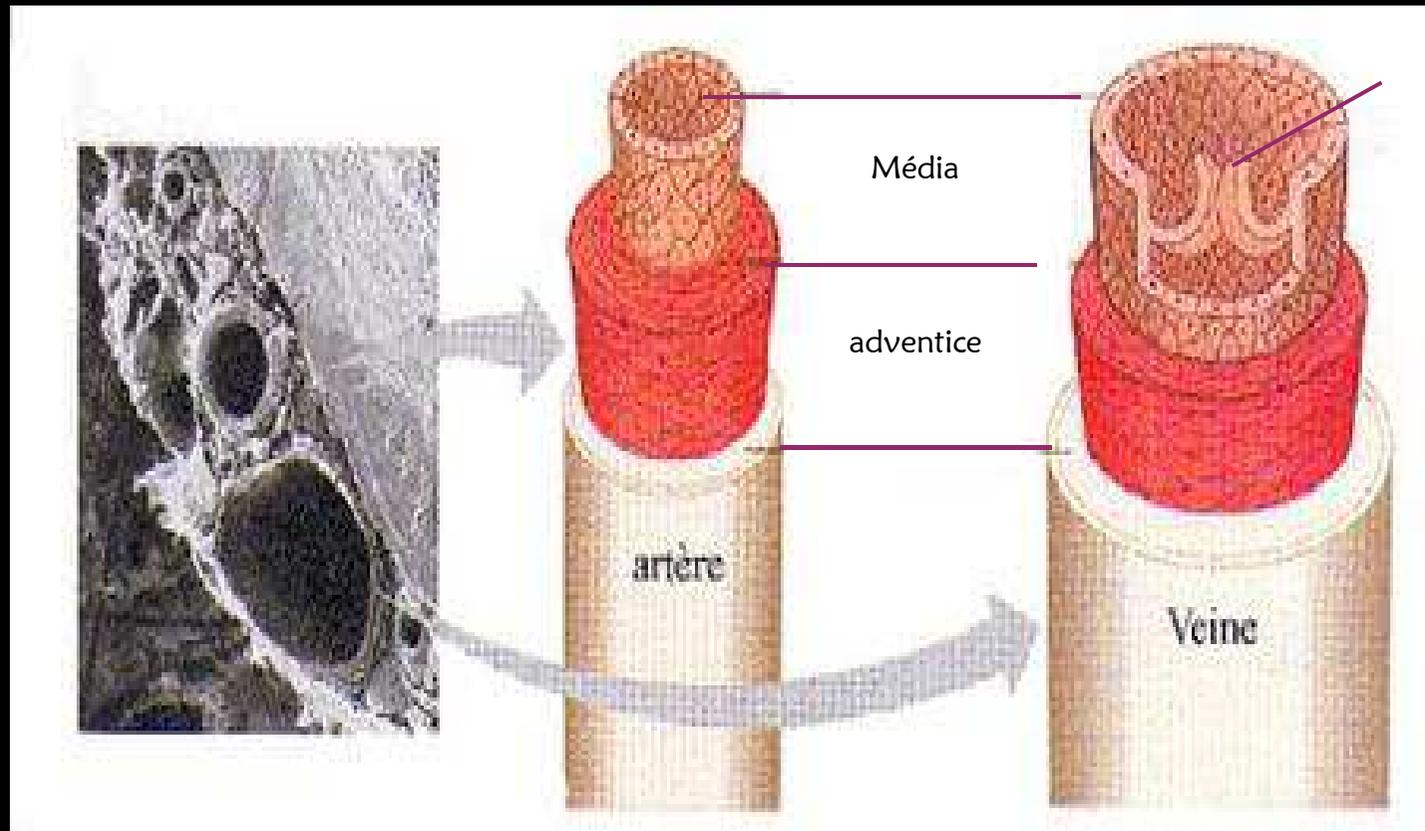
Rôle des plaquettes +++  
Rôle de la coagulation +

## THROMBOSE VEINEUSE



Rôle des plaquettes +  
Rôle de la coagulation +++

## Différence structurale de la paroi vasculaire: un élément important dans la thrombogénèse!



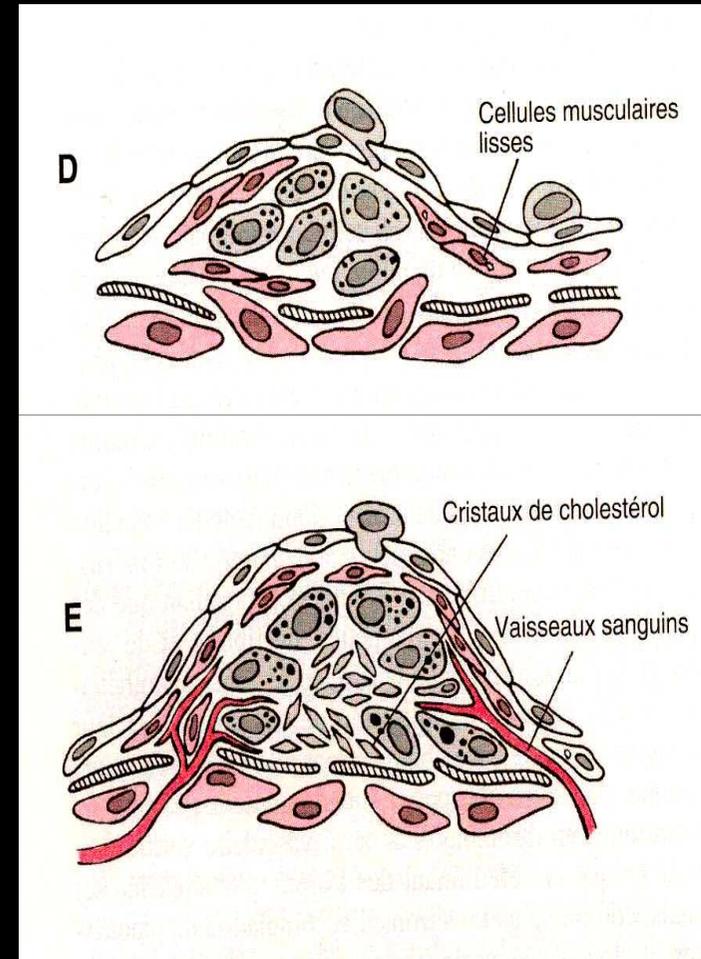
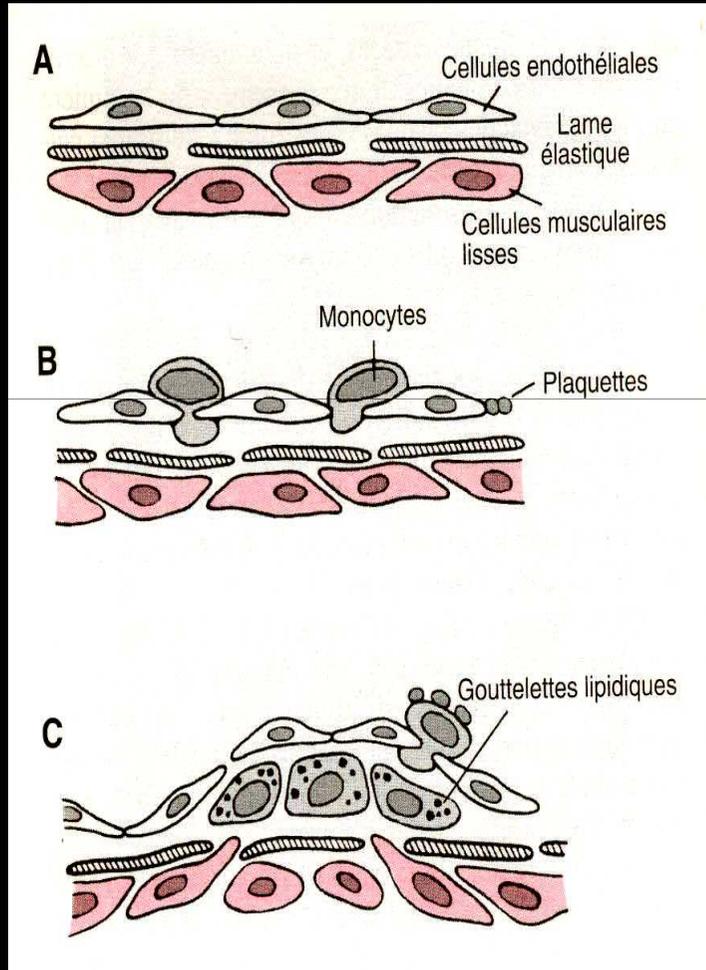
# La Thrombose artérielle.

- ▣ 1<sup>ère</sup> cause de mortalité dans les pays industrialisés,
  - 500 000 DC/an aux USA,
  - 100 000 DC/en France,
  
- ▣ Cause fréquente: rupture de plaque d'athérosclérose ,
  
- ▣ Rupture parfois asymptomatique de la plaque,
  
- ▣ Plusieurs facteurs de risques d'athérombose

# Athérogenèse: mécanismes théoriques

- Rôle initiateur de la "lésion endothéliale" :
  - rarement avec dénudation endothéliale (desendothélialisation)
  - le plus souvent dysfonction endothéliale induite par un ou des facteurs de risque
  
- Rôle initiateur de l'hyperlipidémie :
  - hypercholestérolémie à LDL → dysfonction endothéliale et accumulation de lipoprotéines dans le sous-endothélium → macrophages spumeux

# Evolution des lésions athéromateuses



# Rupture de la plaque et thrombose

perte de substance



ulcération

colmatée par un thrombus



thrombose

Mécanismes : perte du revêtement endothélial → thrombose

Facteurs des complications ? Inflammation, lyse de la MEC, shear stress ?

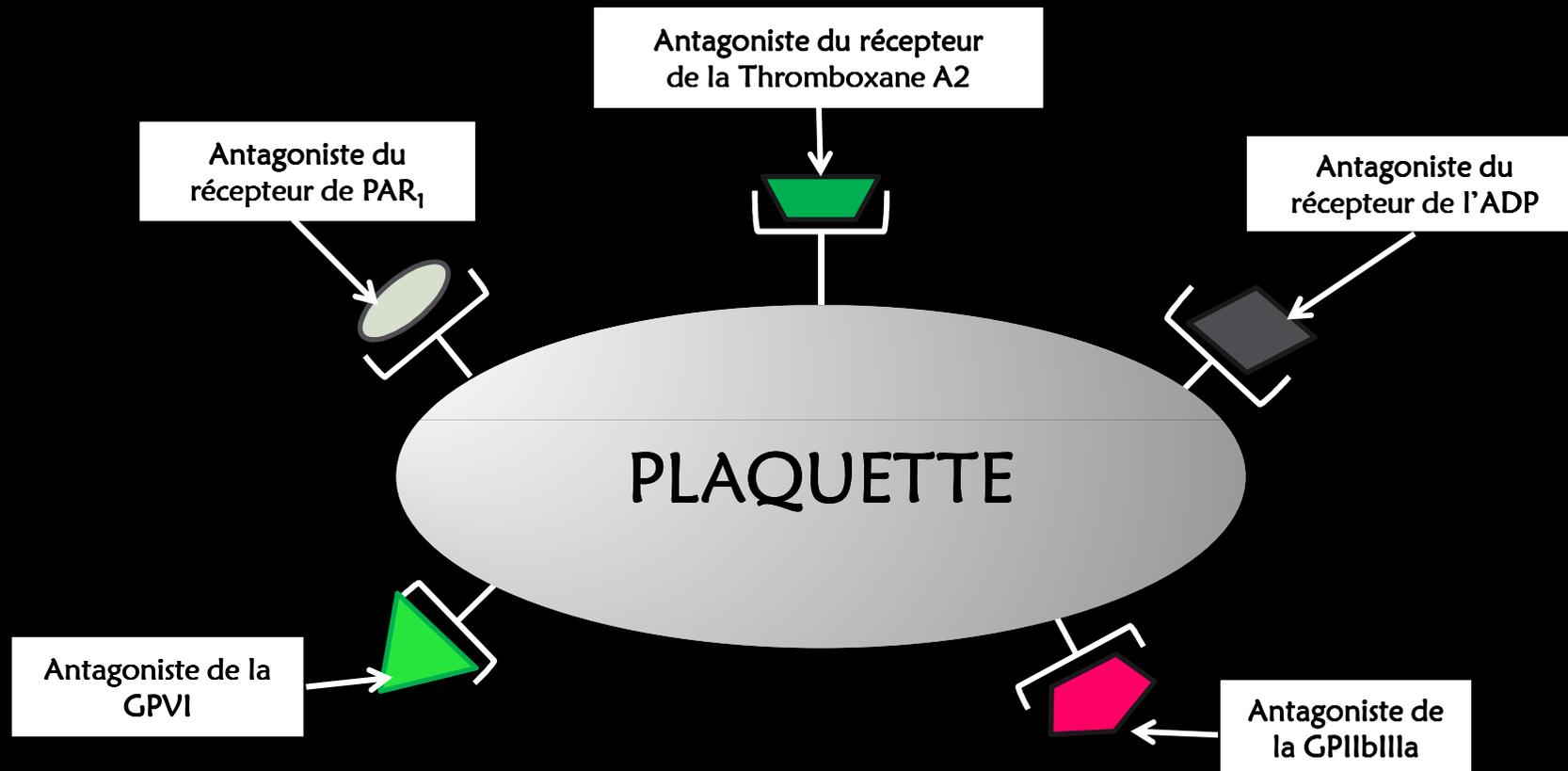
# Facteurs influencants la rupture de la plaque

Type de facteurs	Mécanismes associés
Mécaniques	Taux de cisaillement
	Vasospasme
	Centre lipidique de grande taille
	Finesse de la chape fibreuse (<65 µm)
Constituants de la plaque	↗ Cholestérol estérifié
	↘ Matrice extracellulaire
	↗ Métalloprotéase
	↗ Cellules T et des macrophages
	↗ Facteur tissulaire
	↗ Cytokines pro-inflammatoires
Chape fibreuse	↘ Synthèse du collagène
	↗ Dégradation du collagène
	↘ Cellules musculaires lisses

# Facteurs de risques de la thrombose artérielle

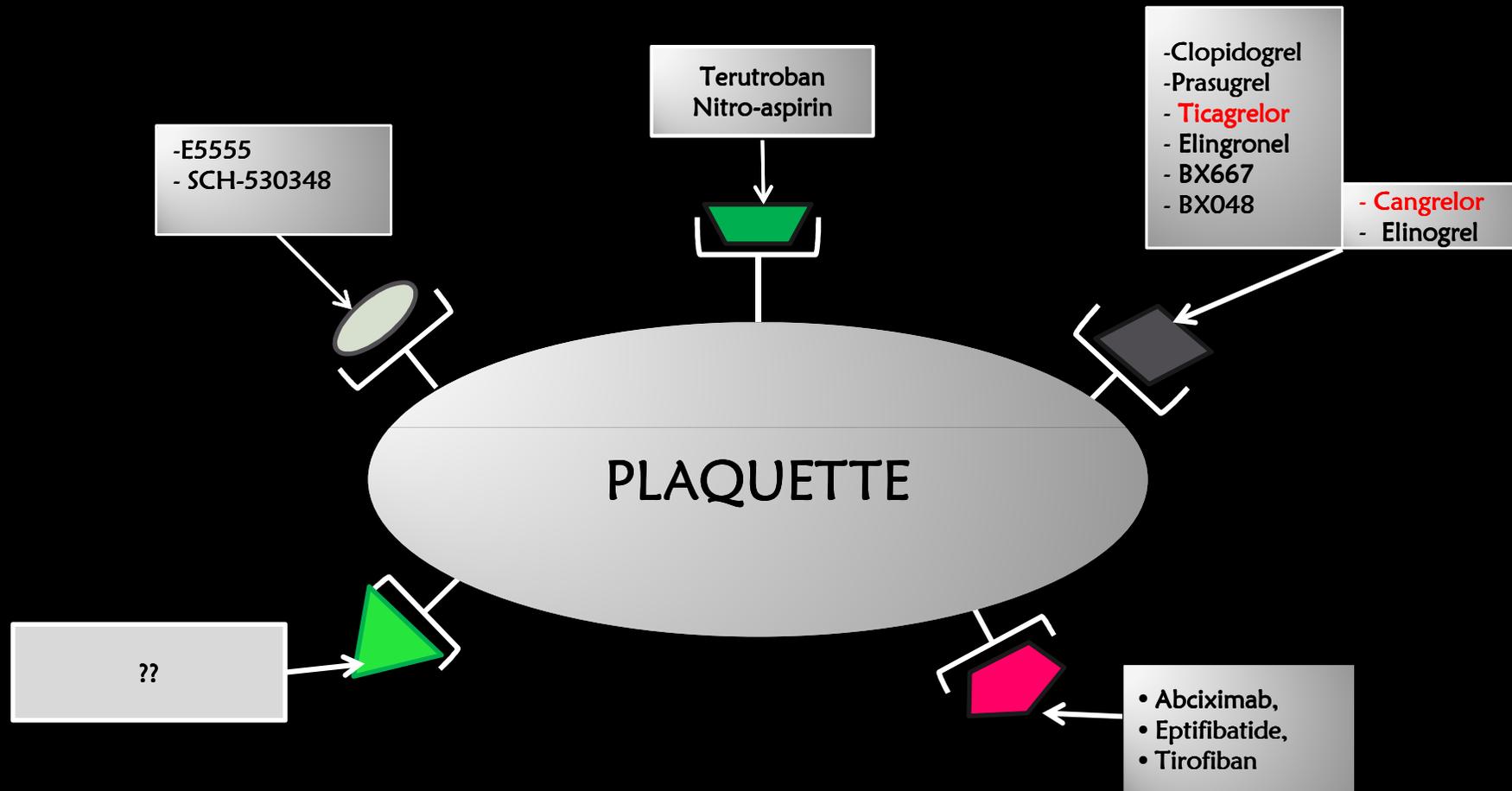
- *Modifiables*
  - Tabac
  - ↑ Pression artérielle
  - ↑ Cholestérol total ou fraction LDL
  - ↓ HDL cholestérol
  - Diabète
- *Non modifiables*
  - Age
  - Sexe
  - Antécédents familiaux

# Cibles pharmaceutiques de la thrombose artérielle



Mahan CE et al, Thrombosis Research 2011; 127 : 518–524

# Nouvelles molécules de la thrombose artérielle

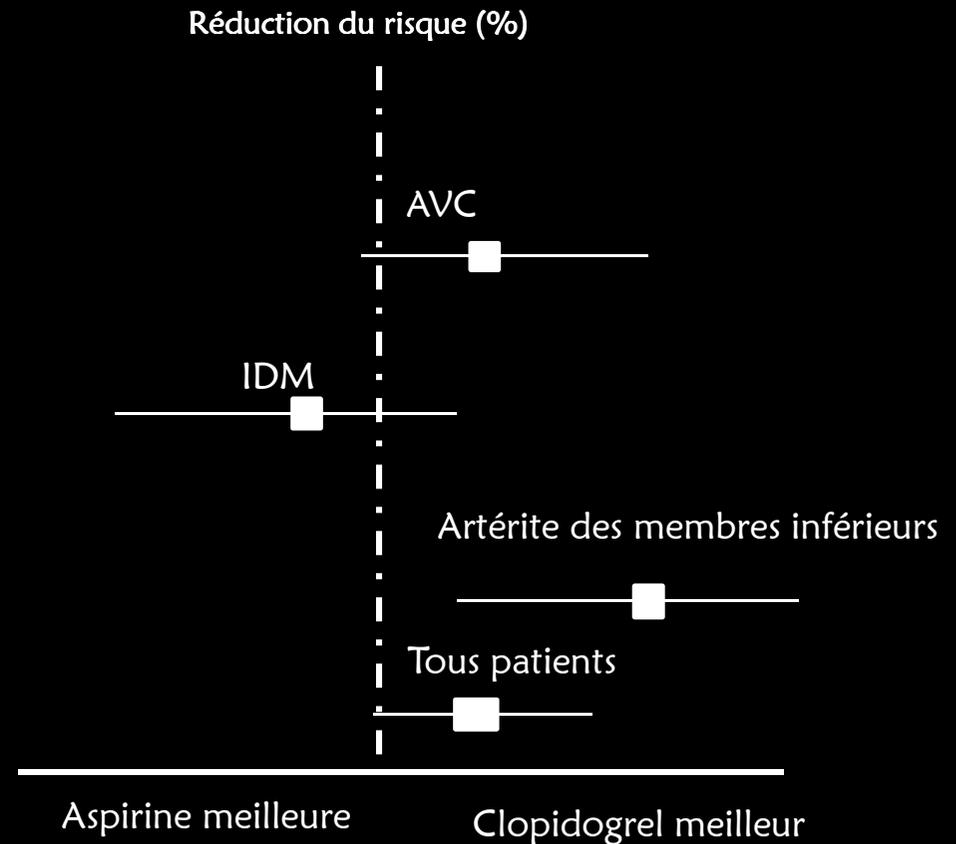


Mahan CE et al, Thrombosis Research 2011; 127 : 518–524

# Étude CAPRIE (Clopidogrel 75 mg versus aspirine 325 mg)

19185 patients

- CURE (SCA) : ↘ recours au ttt thrombolytique
- COMMIT (IDM): ↘ RR de DC tt causes 7%



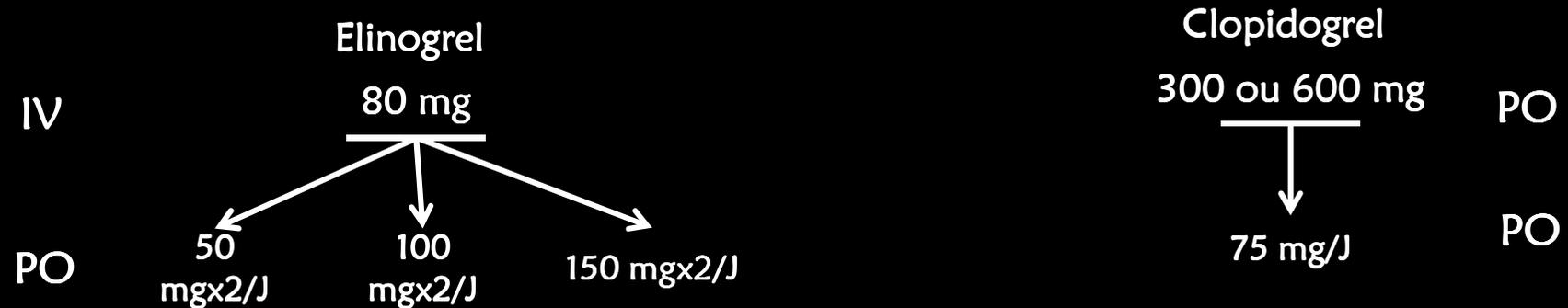
Mais! Tous ne répondent pas au clopidogrel => nécessité de nouvelles molécules

Lancet 1996, 348: 1329

# Etude INNOVATE phase II: Eligronel vs Clopidogrel

Objectif: évaluer l'efficacité et la tolérance de Eligronel.

652 patients



- ▣ Pas de différence sur les objectifs thérapeutiques (ischaemic end-points).
- ▣ Risque hémorragique identique,
- ▣ Dyspnée et élévation des transaminases plus fréquente sous elinogrel.

Résultat encourageant , à proposer pour la phase III

# La Thrombose veineuse.

- ▣ Pathologie très fréquente, incidence sous estimé-études variées-formes asymptomatiques,
- ▣ Deux entités à considérer: TVS et TVP/EP,
- ▣ TVS : 3 à 11% de la population générale,
- ▣ Principale complication: Embolie pulmonaire,
- ▣ Coexistence TVS et TVP/EP 25 - 30% des cas,
- ▣ Pathologie complexe et multifactorielle.

[Zakai N et al, J Thromb Haemost 2011; 9: 1877-82.](#)

# Thrombose veineuse dans le monde

- ▣ Données épidémiologiques diversement étudiées dans le monde (TV et EP)
- ▣ Variabilité géographique et génétique?

Incidence	Population	Sources
103 à 109	Nord Amérique et Europe	Administrative
148	Suisse	MATS
198	USA > 40 ans	LISTE (étude multicentrique observationnelle)
141 et 155	USA afro américains >18 ans	
318	Afro américain tout âge	
56	Inde	Données administratives
51	Chine	Données administratives

Zakai N et al, J Thromb Haemost 2011; 9: 1877–82.

# Thrombose veineuse en Afrique

- ▣ Peu de données locales.
- ▣ Fréquence élevée, survenu précoce.

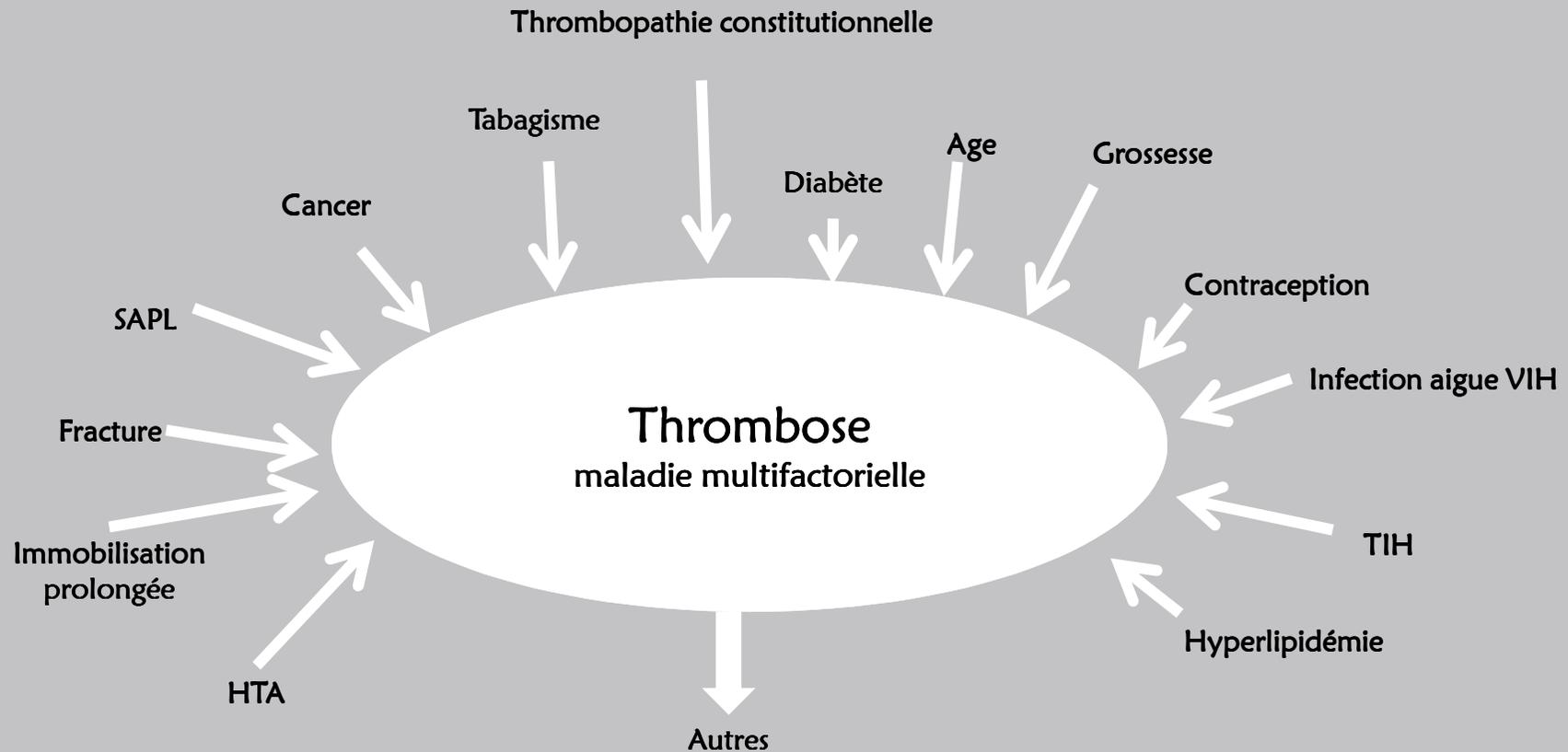
*Zakai N et al, J Thromb Haemost 2011; 9: 1877–82.*

*Obimbo MM et al J Thromb Thromb 2011;32:386–391*

- ▣ Janvier 2005 à Décembre 2009 étude rétrospective de 128 EP
  - Age moyen: 40,8 ans,
  - Pic 30-56 ans
  - 46% < 40ans,
  - Comorbidité:
    - Tuberculose pulmonaire 12,5%
    - VIH : 11%.
  - Mortalité: 28,1%.

*Obimbo MM et al J Thromb Thromb 2011;32:386–391*

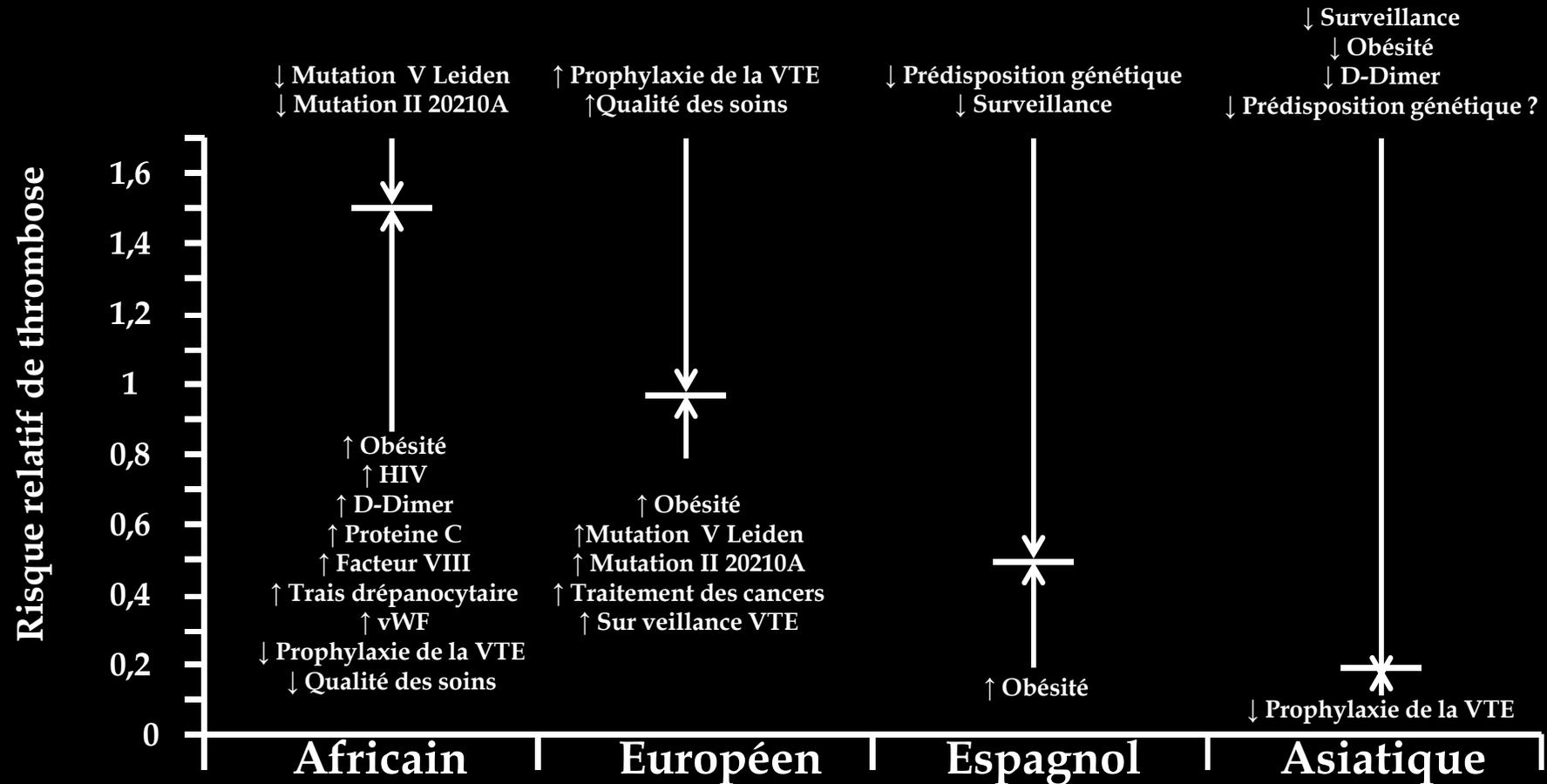
# Thrombose veineuse: Maladie multifactorielle



Possible association entre thrombose artérielle et veineuse

# Facteurs de risques de la TV

## Raisons théoriques de la variabilité ethnique



*Zakai N et al, J Thromb Haemost 2011; 9: 1877–82.*

*Obimbo MM et al, J Thromb Thromb 2011*

# Evolution du traitement anticoagulant

- ▣ Depuis les années 50: traitement par les glycosaminoglycanes (HNF et HBPM), relayés par les antagonistes de la vitamine K (AVK).
- ▣ Dans les 20 dernières années: glycosaminoglycanes à la structure améliorée; mais recours à la voie parentérale.
- ▣ Aujourd'hui: anticoagulants sélectifs, à l'effet rapide et prévisible, et, surtout, utilisables par voie orale, phase III en cours

*Schulman S. J Intern Med 2010 ; 268 : 109-19.*



# Quelques résultats:

Efficacité de la Thrombo prophylaxis HBPMs versus placebo

Etude	RRR	Thromboprophylaxie	Patients avec ATV (%)
MEDENOX <sup>1</sup> p<0,001	63%	Placebo	14,9 <sup>a</sup>
		Enoxaparin 4 000 UI	5,5
PREVENT <sup>2</sup> p=0,0015	45%	Placebo	5,0 <sup>a</sup>
		Dalteparin	2,8
ARTEMIS <sup>3</sup> p=0,029	47%	Placebo	10,5 <sup>b</sup>
		Fondaparinux	5,6

<sup>a</sup>ATV:J14, <sup>b</sup>ATV:J15

RRR: Réduction du Risque relatif

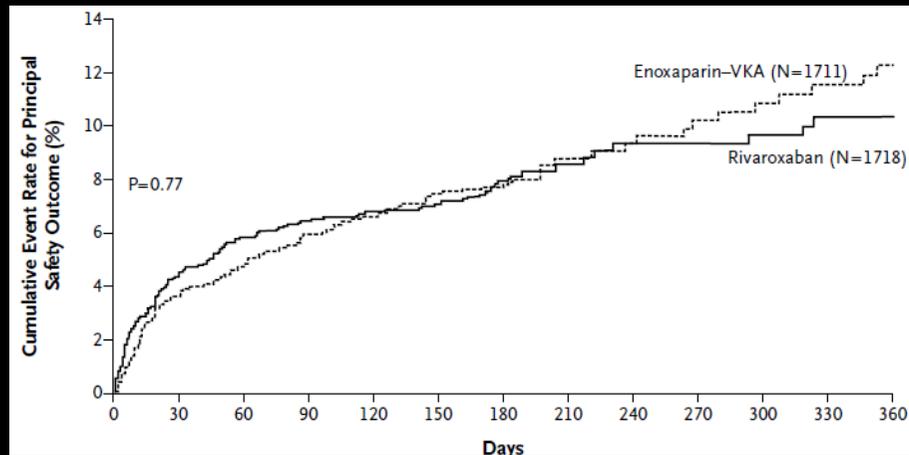
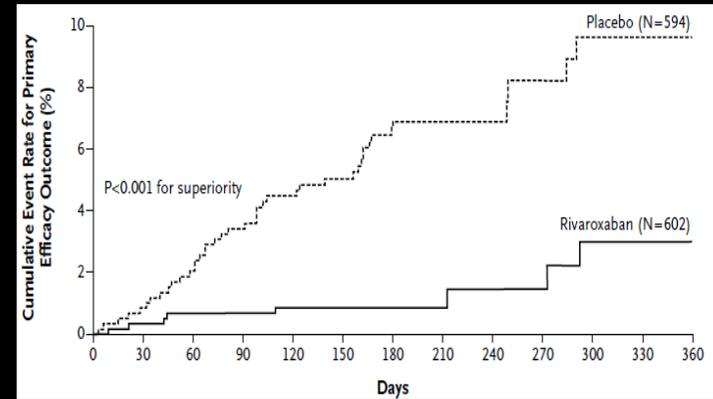
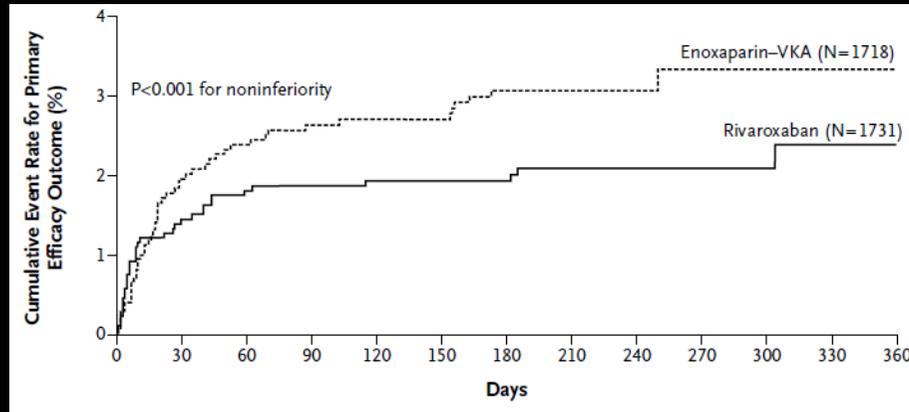
<sup>1</sup>Samama MM et al. N Engl J Med 1999;341:793–800

<sup>2</sup>Leizorovicz A et al. Circulation 2004;110:874–9

<sup>3</sup>Cohen AT et al. J Thromb Haemost 2003;1 (Suppl 1):P2046



# Rivaroxaban vs Enoxaparin -AVK



Rivaxaban non < Enoxaparine - AVK

N Engl J Med 2010: 363;26

# Conclusion

- ▣ Pathologies fréquentes et complexes,
- ▣ Plusieurs anticoagulants disponibles,
- ▣ Anticoagulant idéal ?
- ▣ Vaste champs d'investigation thérapeutique,
- ▣ Quelle place pour l'Afrique?
- ▣ Initiation d'études multicentriques.