

Table des matières

Remerciements	2
Table des illustrations	8
Liste des tableaux	9
Résumé	10
Liste des abréviations	11
1 Introduction	13
1.1 Généralités sur l'hémostase	13
1.1.1 Hémostase primaire ou agrégation plaquettaire	15
1.1.1.1 Les principaux acteurs	15
1.1.1.1.1 Le vaisseau sanguin	15
1.1.1.1.2 Les plaquettes	15
1.1.1.1.2.1 Les phospholipides	17
1.1.1.1.2.2 Le Glycocalyx plaquettaire	17
1.1.1.1.2.3 Le système canaliculaire ouvert	18
1.1.1.1.2.4 Le cytosquelette	18
1.1.1.1.2.5 Les granules α	19
1.1.1.1.2.6 Les granules denses	20
1.1.1.1.3 Le facteur von Willebrand	20
1.1.1.2 Formation du thrombus plaquettaire ou clou plaquettaire	20
1.1.1.2.1 Phase vasculaire	20
1.1.1.2.2 Phase plaquettaire	21
1.1.1.2.3 L'adhésion plaquettaire	21
1.1.1.2.4 L'activation plaquettaire	22
1.1.1.2.5 L'agrégation plaquettaire	24
1.1.1.2.6 Le contrôle de l'hémostase primaire	24
1.1.2 Coagulation plasmatique ou hémostase secondaire	25
1.1.2.1 Initiation	26
1.1.2.2 Amplification et propagation	27 5

1.1.3 Hémostase tertiaire	29
1.1.4 Fibrinolyse	30
1.2 Physiopathologie	32
1.2.1 Pathologies plaquettaires	32
1.2.2 Pathologies de la coagulation	34
1.2.3 Pathologies touchant la fibrinolyse	36
1.3 Tests de laboratoire pour évaluer des troubles de l'hémostase	36
1.3.1 Explorations au laboratoire ou tests de « routine »	36
1.3.1.1 Hémostase primaire	36
1.3.1.2 Coagulation plasmatique	36
1.3.1.2.1 Temps de prothrombine (PT)	37
1.3.1.2.2 Temps de céphaline activé (aPTT)	37
1.3.1.2.3 Temps de thrombine (TT)	37
1.3.1.2.4 Dosages individuels de facteurs de la coagulation	37
1.3.1.3 Fibrinolyse	38
1.3.2 Les tests globaux	39
1.3.2.1 Test de génération de thrombine	39
1.3.2.1.1 Principe	41
1.3.2.1.2 Corrections des mesures	45
1.3.2.1.3 Analyse de la courbe de génération de thrombine	48
1.3.2.2 Tests viscoélastiques	49
1.3.2.2.1 Principe de la thrombo-élastométrie	50
1.3.2.2.2 Courbe et paramètres exploités	51
1.3.2.3 Autres tests globaux	53
2 Objectifs du projet	56
2.1 Évaluation du potentiel hémostatique chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) pendant le traitement par Asparaginase	56
2.2 Exploration de la balance hémostatique grâce au TGT suite à la greffe de moelle chez les patients drépanocytaires	57 6

2.3 Utilisation d'un test de viscoélasticité (ROTEM) en chirurgie cardiaque et plus précisément pédiatrique pour déterminer la dose minimale d'acide tranexamique nécessaire pour inhiber la fibrinolyse	59
3 Matériel et méthodes.....	61
3.1 Matériel	61
3.1.1 Appareillages	61
3.1.2 Produits, réactifs et consommables	61
3.2 Méthodes	63
3.2.1 Les tests de coagulation « classiques »	63
3.2.2 Quantification de paramètres biochimiques et hématologiques	63
3.2.3 Test de génération de thrombine TGT	64
3.2.4 Prélèvement et traitement des échantillons	64
3.2.5 Population contrôle pour les deux études avec TGT	64
3.2.6 Évaluation du potentiel hémostatique chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) pendant le traitement par Asparaginase	66
3.2.6.1 Patients	66
3.2.6.2 Analyses statistiques	68
3.2.7 Exploration de la balance hémostatique grâce au TGT suite à la greffe de moelle chez les patients drépanocytaires	69
3.2.7.1 Patients	69
3.2.7.2 Analyse statistique	69
3.2.8 Utilisation d'un test de viscoélasticité (thromboélastomètre ROTEM) en chirurgie cardiaque et plus précisément pédiatrique pour déterminer la dose minimale d'acide tranexamique nécessaire pour inhiber la fibrinolyse	71
3.2.8.1 Adultes sains	72
3.2.8.2 Enfants avec pathologie cardiaque congénitale	72
3.2.8.3 Test viscoélastique : le ROTEM	73
3.2.8.4 Analyses statistiques	73
4 Résultats et discussion	75
4.1 Évaluation du potentiel hémostatique chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) pendant le traitement par Asparaginase	75
4.1.1 Données démographiques et cliniques	75

4.1.2 Génération de thrombine sous Asp	77
4.1.3 Paramètres individuels hémostatiques	79
4.1.4 Discussion	81
4.1.5 Conclusion intermédiaire	85
4.2 Exploration de la balance hémostatique grâce au TGT suite à la greffe de moelle chez les patients drépanocytaires	86
4.2.1 Données démographiques	86
4.2.2 Données cliniques	86
4.2.3 Paramètres de TGT	87
4.2.4 Évolution de l'hémoglobine, de l'HbS et des LDH	92
4.2.5 Discussion	94
4.2.6 Conclusion intermédiaire	96
4.3 Utilisation d'un test de viscoélasticité (ROTEM) en chirurgie cardiaque et plus précisément pédiatrique pour déterminer la dose minimale d'acide tranexamique nécessaire pour inhiber la fibrinolyse	97
4.3.1 Données démographiques	97
4.3.2 Profil des courbes du ROTEM à différentes concentrations de TXA	98
4.3.3 Concentration effective en TXA inhibant une fibrinolyse maximale.....	100
4.3.4 L'effet de l'acide tranexamique sur la lyse du caillot	102
4.3.5 Discussion	103
4.3.6 Conclusion intermédiaire	106
5 Conclusion et perspectives	107
6 Bibliographie	119
7 Annexes	142
7.1 Évaluation du potentiel hémostatique chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) pendant le traitement par Asparaginase	142
7.2 Exploration de la balance hémostatique grâce au TGT suite à la greffe de moelle chez les patients drépanocytaires	150
7.3 Utilisation d'un test de viscoélasticité (ROTEM) en chirurgie cardiaque et plus précisément pédiatrique pour déterminer la dose minimale d'acide tranexamique nécessaire pour inhiber la fibrinolyse	160 8

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma des différentes étapes de la formation du caillot d'après Cito	13
Figure 2 : Structure d'une plaquette et ses différents organites, d'après Watson	16
Figure 3 : Diagramme général des différentes étapes de la formation du thrombus plaquettaire, d'après Harrison ⁸	21
Figure 4 : Schéma de la cascade de la coagulation, d'après Spadarella	26
Figure 5 : Monomère et polymère de fibrine, selon Medved	28
Figure 6 : Schéma illustrant la polymérisation de la fibrine selon Winter ⁴	29
Figure 7 : Schéma illustrant la fibrinolyse, d'après Faure	31
Figure 8 : Principaux désordres plaquettaires héréditaires, selon Salles	34
Figure 9 : Profils de génération de thrombine en fonction du profil hémostatique	40
Figure 10 : Formation de la thrombine et clivage du substrat fluorescent ⁸²	41
Figure 11 : Étapes de la génération de thrombine par méthode CAT	42
Figure 12 : Courbe de génération de thrombine	44
Figure 13 : Courbe de génération de thrombine détaillée, selon Lecompte	45
Figure 14 : Correction du signal	46
Figure 15 : Courbes obtenues pour le calibrateur et le patient	47
Figure 16 : Paramètres du thrombinogramme	49
Figure 17 : Principe de la thromboélastométrie avec le ROTEM ⁸⁹	50
Figure 18 : Courbe de réaction (thromboélastogramme) ⁸⁹	51
Figure 19 : Principe de la mesure Thrombodynamics	54
Figure 20 : Schéma d'administration des corticostéroïdes et de l'asparaginase pendant l'induction et l'intensification tardive	67
Figure 21 : Évolution des paramètres du test viscoélastique suite à l'ajout de t-PA .	71
Figure 22 : Paramètres de génération de thrombine sous Asp native et Peg Asp....	78
Figure 23 : Comparaison des paramètres individuels d'hémostase entre les cohortes sous native et Peg Asp	80
Figure 24 : Comparaison des paramètres de TGT en présence de TM.	88
Figure 25 : Modification des paramètres de TGT (médiane et intervalle) avant et après HSCT, en présence de TM	91
Figure 26 : Évolution de l'hémoglobine, de l'hémoglobine S et des LDH	93 9

Figure 27 : Courbes obtenues avec le réactif EXTEM et l'ajout de t-PA et de TXA .. 99
Figure 28 : Index de lyse et amplitude en fonction des doses d'acide tranexamique 101
Figure 29 : Relation dose-effet entre la concentration d'acide tranexamique inhibant l'hyperfibrinolyse et l'index de lyse mesuré après 30 minutes (LI30) 102

Liste des tableaux

Tableau 1 : Acteurs pro- et antithrombotiques de la balance hémostatique, selon Winter 14
Tableau 2 : Protéines stockées au sein d'un granule α , selon Flaumenhaft 19
Tableau 3 : Désordres plaquettaires héréditaires, selon Harrisson⁸ 33
Tableau 4 : Données démographiques des contrôles normaux et des patients sous Asp native ou PEG Asp 76
Tableau 5 : Données démographiques, cliniques et biologiques des 17 patients..... 87
Tableau 6 : Paramètres de TGT pour les NC et les patients avant et après greffe .. 89
Tableau 7 : Données cliniques et démographiques des adultes et enfants 97
Tableau 8 : Lyse et amplitude après 30 minutes 100