



Frédéric Elie on
ResearchGate

La coagulation du sang et ses défauts : *Taux de prothrombine, INR, phlébite, thrombose, embolie pulmonaire*

Frédéric Elie

octobre 2009

CopyrightFrance.com

La reproduction des articles, images ou graphiques de ce site, pour usage collectif, y compris dans le cadre des études scolaires et supérieures, est INTERDITE. Seuls sont autorisés les extraits, pour exemple ou illustration, à la seule condition de mentionner clairement l'auteur et la référence de l'article.

« Si vous ne dites rien à votre brouillon, votre brouillon ne vous dira rien ! »
Jacques Breuneval, mathématicien, professeur à l'université Aix-Marseille I, 1980

Abstract : Cet article sur un sujet médical est écrit par un non-spécialiste, il ne saurait donc être question de l'exploiter à des fins thérapeutiques, il poursuit juste un but d'information pour les personnes, patientes ou leur entourage, qui s'interrogent sur ce qu'est l'INR dans le cas d'une phlébite ou d'une thrombose. C'est en m'intéressant au cas de ma mère qui a rencontré ce problème que j'ai eu l'idée de rédiger cet article sans aucune prétention, et de faire ainsi le point. Dans les bonnes occasions, comme dans les plus difficiles, il est toujours utile de faire preuve de vigilance scientifique, de curiosité et... d'humilité.

SOMMAIRE

- 1 - Le taux de prothrombine (ou TP)
 - 2 - Plages d'évolution du TQ, du TP et de l'INR
 - 3 - Thrombus et thrombose
 - 4 - Thrombophlébite et TVP
 - 5 - Embolie pulmonaire
- Bibliographie



1 - Le taux de prothrombine (ou TP)

Le **taux de prothrombine** (TP) est le résultat d'une mesure de la coagulation du sang. Il est obtenu en laboratoire et se base sur la mesure du **temps de Quick** (TQ): ce temps est celui que met un échantillon de sang à coaguler dans des conditions bien spécifiées. Lorsqu'on le

réfère, par un ratio, à un temps de référence mesuré dans un groupe témoin d'individus « normalisés », le taux de prothrombine s'exprime en pourcentage. Comme la mesure utilise un réactif spécifique, variant d'un laboratoire à l'autre, le taux de prothrombine n'est pas aisément comparable à un autre. C'est pourquoi on le remplace par **l'INR (International Normalized Ratio)** en pratique médicale. Sous la forme INR, le taux de prothrombine sert surtout à suivre l'évolution de la coagulation sanguine consécutive à un traitement anticoagulant par **anti-vitamine K (AVK)**, il est en fait adapté à ce suivi.

La mesure du TP n'est pas seule à donner une photographie des anomalies de coagulation sanguine dans l'organisme. Elle doit souvent s'accompagner des mesures du **temps de céphaline activé (TCA)** et de la numération plaquettaire. Ces analyses sont notamment mises en œuvre en présence de risque d'hémorragie, par exemple avant un acte chirurgical lourd. Plusieurs facteurs interviennent dans la coagulation du sang, mais le taux de prothrombine est retenu pour l'exploration de la voie extrinsèque de la coagulation, c'est-à-dire les facteurs II, V, VII et X de la coagulation. Parmi ces facteurs les II, VII et X sont dépendants de la vitamine K, c'est pourquoi le TP est l'indicateur le plus pertinent pour la surveillance des traitements anticoagulants à base d'antivitamine K (AVK).

Pour mesurer le TP une simple prise de sang suffit, même non à jeun et le résultat s'obtient en une heure environ. Le temps de Quick sur la base duquel le TP est obtenu est mesuré de la façon suivante :

- On met en présence avec un réactif (variable d'un labo à l'autre) un échantillon de plasma décoagulé (plasma citraté). Le réactif est la thromboplastine calcique, c'est un activateur tissulaire de coagulation ;
- Le temps mis par le plasma pour coaguler est par définition le temps de Quick.
- Pour faire correspondre un TQ à un TP on utilise une droite de conversion (ou **droite de Thivolle**, voir figure 1) associée au réactif utilisé par chaque labo : un TP de référence est de 100% par définition pour des plasmas témoins et correspond à un TQ de référence (TQ_R), tandis que pour deux plasmas dilués choisis les TP sont de 25% et 50%. En supposant la relation linéaire, tout couple de valeurs (TP, TQ) est sur la droite passant par ces deux points ($100, TQ_R$) et ($25, TQ_{25}$) ou ($50, TQ_{50}$), de sorte que l'on a :

$$TP/TQ = 100/TQ_R = \dots$$

CONVERSION DES TEMPS DE QUICK EN TAUX DE PROTHROMBINE

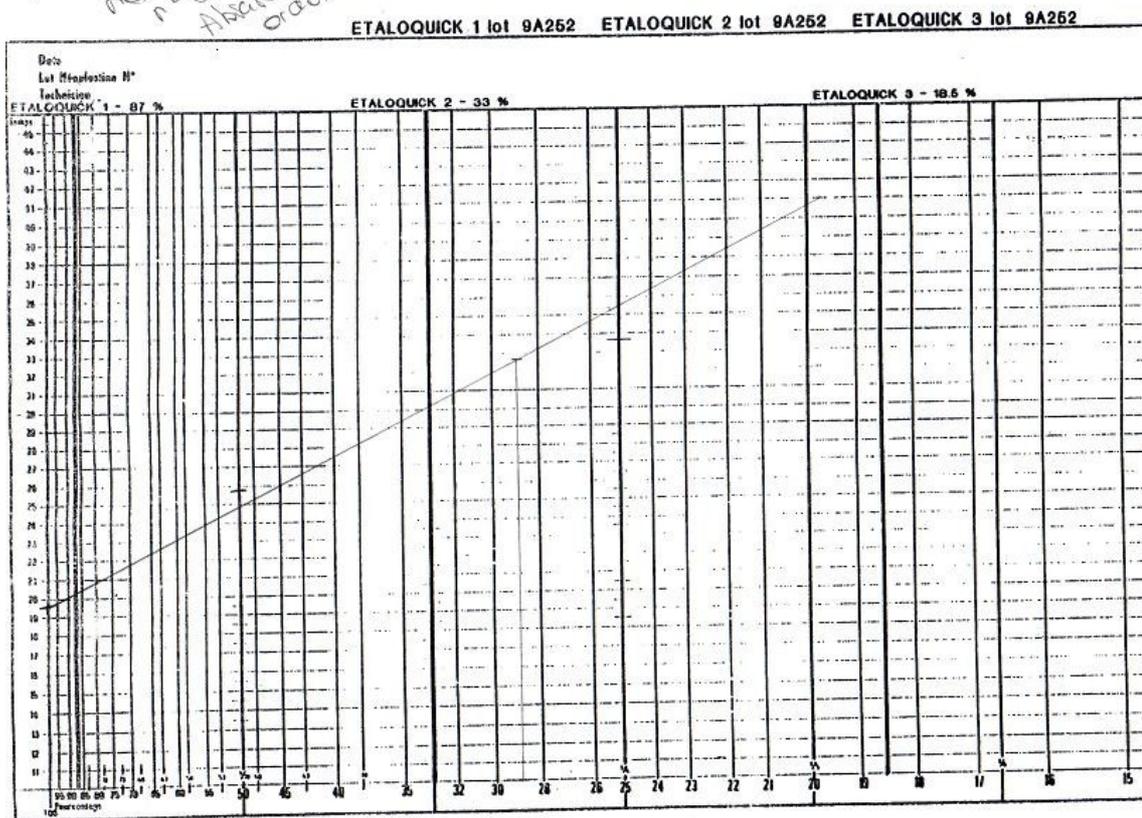


figure 1 – correspondance linéaire entre le temps de Quick (TQ, en ordonnée) et le taux de prothrombine (TP, en abscisse), ou droite de Thivolle. Remarquer que les valeurs de TP sont graduées en ordre inverse : elles sont proches de 100% vers l'origine et proche de 0 à droite, autrement dit dans un repère normal la droite de Thivolle est décroissante. Il y a bien cohérence avec le fait qu'un TQ élevé correspond à un TP faible.

- Le TQ est exprimé en secondes et est référencé à un plasma témoin qui est la moyenne sur une population composée de 50 personnes « normalisées ». Le réactif utilisé pour la coagulation de l'échantillon de plasma décoagulé, et qui s'appelle thromboplastine calcique, est constitué d'un facteur tissulaire et de phospholipides en excès, et donc est très variable. C'est cette grande variabilité qui empêche de comparer les résultats bruts des mesures de TP, et c'est pour s'en affranchir que l'on a recours à l'INR.

Le réactif utilisé est repéré par un indice normalisé, **l'ISI (indice de sensibilité internationale)** spécifique du réactif thromboplastine. Si TQ est le temps de Quick pour le plasma du patient testé, et si TQ_R est le temps de Quick de l'échantillon de référence (donc correspondant à un TP = 100%), l'INR se déduit du TQ par la relation :

$$INR = \left(\frac{TQ}{TQ_R} \right)^{ISI}$$

Sous cette forme, l'INR est indépendante des réactifs utilisés et permet de comparer les valeurs obtenues par différents laboratoires.

L'ISI de la thromboplastine de référence est égal à 1, les ISI des réactifs les plus courants sont compris entre 1 et 2. Une thromboplastine proche de celle de référence correspond à un ISI

voisin de 1.

Dans la formule ci-dessus donnant l'INR, on remarque que l'INR varie très vite en fonction de TQ avec un ISI élevé (proche de 2). Un labo utilisant un réactif d'ISI = 2 donnera un INR plus élevé que celui obtenu avec un ISI faible pour un même TQ (figure 2). A l'inverse, s'il utilise un ISI proche de 1 les INR varient peu avec le TQ et sont donc difficiles à interpréter. Le meilleur compromis est ISI = 1,5.

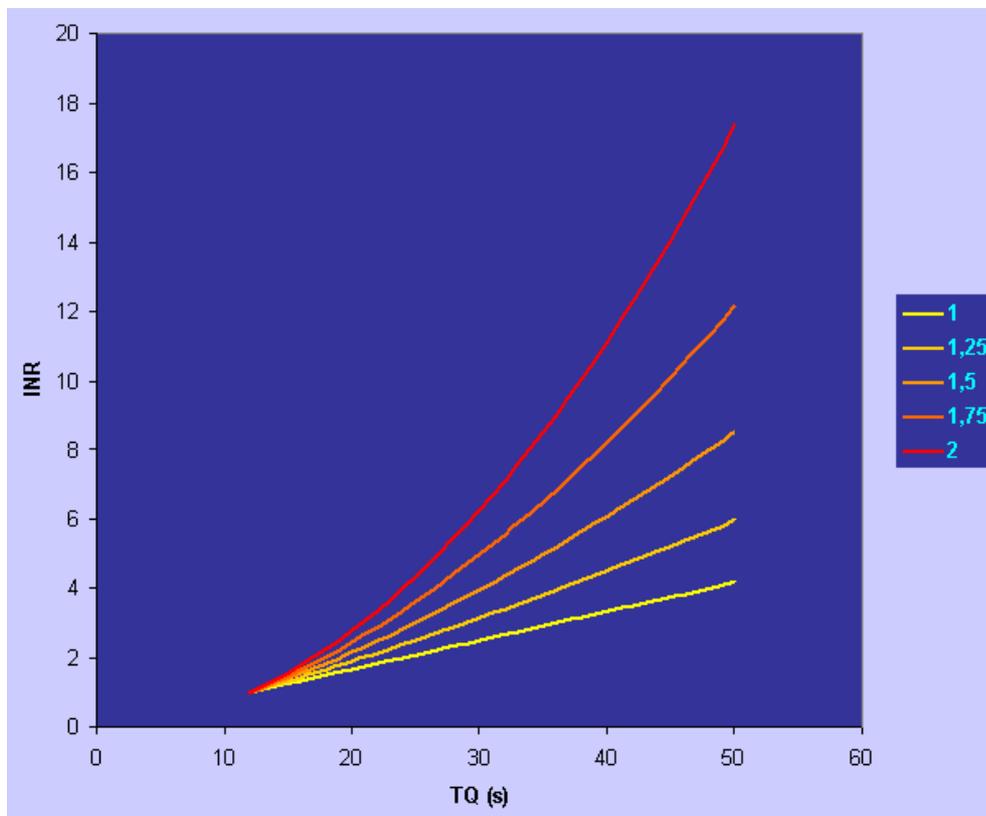


figure 2 – courbe INR en fonction de TQ pour différents ISI (le temps de Quick de référence a été choisi égal à 12s)

2 - Plages d'évolution du TQ, du TP et de l'INR

Pour un individu non malade le temps de Quick évolue entre 12 et 15 secondes.

La prothrombine est une protéine facteur de coagulation sanguine, elle est produite par le foie. Chez un individu sain, le TP est compris entre 70 et 100%, et l'INR est aux environs de 1.

Un temps de Quick grand correspond à un taux de prothrombine faible, le sang étant moins pourvu de facteur de coagulation il met plus de temps pour coaguler. L'INR est alors élevé. Un TP faible (coagulation difficile) est observé dans les cas pathologiques suivants :

- insuffisance hépato-cellulaire (cirrhose, hépatite, ictères)
 - déficit en vitamine K par malabsorption ou consécutif à un traitement AVK (anticoagulant).
- Pour les personnes traitées par anticoagulants, afin de réduire les risques de thromboses veineuses consécutives à la formation de caillots sanguins, le traitement est efficace si l'INR monte à 2,5 (ou s'il est compris entre 2 et 3), mais il arrive souvent que l'INR monte jusqu'à 4,5 pour des traitements à fortes doses (cas du traitement contre les thromboses artérielles). Sont un facteur aggravant dans l'augmentation de l'INR lors d'un traitement AVK les antibiotiques, la nortryptiline, le phanylbutazone, l'aspirine, la thyroxine... A l'inverse, les substances suivantes contribuent à la diminution de l'action des AVK (donc diminuent l'INR) : barbituriques, glutéthimide, oestrogènes... Le tableau 1 ci-dessous donne les valeurs cibles de TP et d'INR pour les traitements.

traitement	TP où le traitement est efficace (%)	INR où le traitement est efficace
traitement des thromboses veineuses	30-40	2-3
phlébite ou embolie	25-35	2-4
traitement préventif des thromboses récidivantes	25-35	2-4
traitement préventif des thromboses artérielles	20-30	3-4,5
prophylaxie opératoire	30-40	2-3
traitement associé au port d'une prothèse cardiaque	20-30	3-4,5

Tableau 1 – valeurs cibles de TP ou INR pour certains traitements (zones d'efficacité biologique)

- fibrinolyse (cassure de la fibrine)
- maladie hémorragique du nouveau-né

3 - Thrombus et thrombose

La coagulation du sang est réalisée par la formation du **thrombus** : c'est un corps mi-solide, mi-liquide, de structure poreuse comme une éponge, formé principalement de fibrine, protéine contenue dans le sang. La structure spongieuse du thrombus, encore appelé caillot de sang, a pour effet de retenir dans ses interstices les plaquettes et les globules rouges (ou hématies). La coagulation permet l'arrêt du saignement consécutif à une blessure. Le processus se déroule en plusieurs phases :

- les plaquettes s'agrègent entre elles, d'où apparition d'un « clou plaquettaire » de coloration blanche (ou thrombus blanc). Cette première phase correspond à l'hémostase primaire.
- puis, les protéines contenues dans le plasma sont activées pour former le caillot : c'est la phase d'hémostase secondaire. La concentration des protéines dans le sang est de 400 g/L, et à l'état normal elles sont inactives. Au moment de la coagulation, elles sont activées principalement par certaines protéines dites du facteur XII, ou facteur Hageman. Lorsque ces protéines facteur XII rencontrent la paroi d'un vaisseau dont l'intérieur (ou endothélium) est abîmé suite à une blessure, elles produisent une cascade d'activation des protéines facteur I à XIII du plasma. Au terme de cette cascade de réactions complexes le **fibrinogène** (ou protéine facteur I), qui est une protéine soluble produite par le foie, est transformée en protéine insoluble : la **fibrine**. C'est principalement la **thrombine**, une des protéines intervenant dans cette cascade, qui permet la transformation du fibrinogène en fibrine.
- la fibrine se polymérise et devient insoluble par le facteur XIII.
- enfin, la fibrine permet la formation d'un bouchon (ou caillot définitif) par rassemblement de plusieurs protéines, et ce bouchon n'étant pas soluble il entraîne l'arrêt du saignement.
- après plusieurs heures, le bouchon se rétracte et un liquide transparent, le sérum, s'en échappe par exsudation. C'est par le sérum que le caillot est amené à la surface, au contact de l'air.

Les situations pathologiques sont celles où le sang coagule à l'intérieur des vaisseaux : on parle de **thrombophlébite** dans le cas où les vaisseaux sont les veines, et de thrombose artérielle lorsqu'il s'agit des artères.

Les thrombophlébites peuvent causer une **embolie pulmonaire** : les veines pulmonaires sont obstruées par le caillot de sang qui y a été transporté.

Les caillots formés dans les artères peuvent entraîner une thrombose artérielle coronaire (obstruction des vaisseaux du muscle cardiaque, le myocarde), une thrombose des artères cérébrales, causant alors un **AVC (accident vasculaire cérébral)**, ou encore une thrombose artérielle périphérique (obstruction des artères de la circulation périphérique : membres, etc.).

En situation normale, un caillot de sang formé se dissout en quelques jours par **fibrinolyse**

(cassure de la fibrine), sans aide extérieure. Chez un individu pour lequel ce processus est devenu limité voire impossible, il faut forcer la fibrinolyse par une thrombolyse (désagrégation de la thrombose).

Quelles situations favorisent l'apparition pathologique de caillots dans les vaisseaux ? Elles sont très nombreuses, nous citerons principalement :

- Le ralentissement de la circulation du sang, notamment consécutive à une sédentarité prolongée (patient immobilisé, alité longtemps...).
- La détérioration des parois internes des vaisseaux (ou *intima*) causée par des infections ou des dépôts de substances grasses (athéroscléroses).
- La baisse de l'hématocrite qui a pour effet d'augmenter la viscosité du sang.
- Dans certaines formes d'hémophilie ou d'anémies graves, le sang coagule de manière anormale : il coagule avec du retard, ce qui laisse le temps aux globules rouges de se déposer sur le caillot. C'est la **coagulation plasmatique de Gilbert et Weil**. Le caillot présente un aspect inhabituel : à sa partie supérieure les plaquettes et les globules blancs donnent une couleur blanche, à sa partie inférieure l'accumulation des globules rouges donne une coloration rouge opaque.
- La disparition du fibrinogène dans la circulation du sang entraîne des anomalies de la coagulation, qui donne lieu au syndrome de **coagulation intravasculaire disséminée de Hardaway et Mac Kay (ou CIVD)**. Cette disparition trouve son origine dans l'activation brutale de la thrombine, et par conséquent la formation d'un excès de fibrine dans les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles) qui sera responsable de leur obstruction par thromboses. Paradoxalement, cela entraîne à terme une tendance aux hémorragies parce que, suite à la consommation totale du fibrinogène et des autres facteurs de coagulation (facteurs V et VIII), le sang est devenu non coagulable.
- La thrombophilie, ou hypercoagulabilité du sang, où la vitesse de coagulation est élevée et la résistance du caillot grande. Cette résistance est mesurée par **l'indice du potentiel thrombodynamique (IPT)** Un IPT normal se situe entre 5 et 10. Pour IPT > 12 on a affaire à l'hypercoagulabilité structurale, et pour IPT < 5 il s'agit d'hypocoagulabilité structurale. La résistance du caillot est également évaluée par le **test du temps de lyse** (Fearnley, Von Kaulla) : c'est le temps de destruction du caillot dans des conditions de préparation et de réactifs normalisées. La destruction du caillot résulte de la cassure de la fibrine (fibrinolyse) par des activateurs dont le **plasminogène** est le principal constituant. Ces activateurs sont inclus dans les **euglobulines**, qui sont des protéines. Pour évaluer l'efficacité des activateurs on fait donc le test sur les euglobulines comme suit : on ajoute de l'acide à l'échantillon d'euglobuline, ce qui a pour effet de le précipiter (les protéines sont précipitées par certains acides, voir article « [analyse d'urine](#) »), puis il est dilué et enfin coagulé. On obtient alors une phase liquide à la surface de laquelle surnagent les inhibiteurs de la fibrinolyse (antiplasmine) qui étaient inclus dans l'euglobuline, et une phase solide (le caillot d'euglobuline). Normalement le caillot d'euglobuline se dissout au bout de trois heures : c'est le temps normal de lyse. Si ce temps est plus rapide que 3 heures, il y a excès d'activateurs de fibrinolyse, ce qui peut poser problème pour l'arrêt des saignements.

4 - Thrombophlébite et TVP

Etudiée pour la première fois par Breschet en 1818, la **phlébite** désigne une inflammation d'une ou plusieurs veines. Il y a deux types de phlébite :

- La thrombophlébite est liée à la formation d'un caillot sanguin (le thrombus, voir ci-dessus) accompagnant l'inflammation d'une veine (on a vu que l'intima abîmée peut conduire à la formation d'un caillot).
- La **thrombose veineuse profonde (TVP)** correspond à la formation d'un thrombus dans les veines des membres inférieurs (mollet et cuisse) suite à diverses causes (voir paragraphe

précédent).

Une phlébite apparaît et se développe selon les phases suivantes :

- formation du caillot, son origine pouvant être due à une altération de l'intima de la veine ;
- l'inflammation initiale de la veine, qui a contribué à la formation du thrombus, est à son tour entretenue et amplifiée par la présence du caillot : on est en présence d'un processus d'auto-emballlement ;
- la circulation veineuse ralentit voire s'arrête dans la zone affectée, ce qui provoque l'accumulation de liquide en provenance des tissus de la région (ce liquide est principalement constitué d'eau contenant les résidus des déchets cellulaires) : c'est l'œdème, il s'accumule en amont de la formation du caillot. Pour une thrombophlébite, on observe un durcissement des veines sous-cutanées, le membre est chaud et gonflé. Pour une TVP, le mollet est gonflé, douloureux au toucher, et la flexion dorsale du pied est douloureuse.
- les tissus étant mal irrigués par le sang et comprimés par l'œdème, la phlébite s'accompagne de douleurs.
- dans le cas de la TVP, le patient ressent de l'angoisse, de la fièvre et une accélération du rythme cardiaque.

Lors de la coagulation sanguine le fibrinogène est cassé (lysé) par la prothrombine et se transforme en fibrine, ainsi que nous l'avons vu. La fibrine à son tour subit une dégradation qui génère des **D-dimères**. La recherche des D-dimères offre donc un moyen d'évaluer par analyse de laboratoire une thrombose éventuelle. A l'état normal, le D-dimère a une concentration de 500 microgrammes par litre de sang. Au-delà de cette valeur le diagnostic d'une thrombose est très probable. C'est par la **méthode ELISA** que cette concentration est évaluée (voir article « [légionellose](#) » sur la méthode ELISA).

Signalons que la survenue d'une phlébite en cours de grossesse est un problème sérieux : elle est source d'environ 4% des complications de grossesse, notamment à la onzième semaine où l'activité de fibrinolyse diminue. Elle est une des premières causes de mortalité de la future mère.

5 - Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire est une conséquence possible de la thrombophlébite. C'est l'obstruction soudaine par un caillot de sang de l'artère pulmonaire ou de l'une de ses ramifications. Le caillot provient généralement des membres inférieurs et transite par l'abdomen ou le petit bassin et finit par arriver dans le poumon. Cette migration s'appelle l'embolisation : le caillot est transféré du système veineux dans le système artériel pulmonaire. Ces deux systèmes étant séparés, le transfert n'est rendu possible que par le passage dans un foramen ovale perméable ou entre les oreillettes du cœur.

La moitié des patients présentant une thrombose veineuse du bassin ou des membres inférieurs font une embolie pulmonaire.

Suite à l'obstruction causée par un caillot dans le système circulatoire pulmonaire, l'organisme réagit de différentes manières :

- élévation de la tension artérielle pulmonaire ;
- libération des vasoconstricteurs ;
- augmentation du ventricule droit du cœur avec pour effet de diminuer le débit du sang à la sortie du ventricule droit ;
- restriction de la circulation du muscle cardiaque ;
- restriction de la circulation sanguine dans les poumons, et conséquemment baisse du flux d'oxygène dans les poumons entraînant une détresse respiratoire.

Il en résulte les symptômes suivants :

- angoisse
- douleur sur le côté de la poitrine
- augmentation du rythme cardiaque atteignant au moins 120 pulsations par minute
- faible tension artérielle
- fièvre à 38°C
- dyspnée (gêne respiratoire)
- expectorations sanguinolentes
- syncope
- cyanose (coloration bleue de la peau) consécutive à une baisse du flux d'oxygène dans les vaisseaux pulmonaires
- bruit de galop de cheval perceptible au stéthoscope
- bruit spécifique des poumons (râle sous crépitant) perceptible au stéthoscope.

Le traitement d'une embolie pulmonaire consiste prioritairement en l'apport d'oxygène (oxygénothérapie), l'administration d'anticoagulants, traitement préventif de la formation de nouveaux caillots (héparine), administration d'AVK jusqu'à une période de 6 mois, thrombolytiques (streptokinase, urokinase) destinés à dissoudre les caillots dans les cas sévères.

Bibliographie

site <http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/preanalytique/hemato/tp-tq.htm>

site http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_719_prothrombine_.htm

site <http://www.vulgaris-medical.com>

V. Fattorusso, O. Ritter : *Vademecum clinique, du diagnostic au traitement* – Masson éd. 2001