

**République Algérienne Populaire Démocratique**  
**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**  
**Université de Sidi bel abbes Djillali Liabès**  
**Faculté de médecine Taleb Mourad, Département de médecine**



**Physiologie de l'hémostase, 4ème année de médecine**  
**Dr K.TAYEBI. Année universitaire**

**Objectif principal :**

- Décrire la physiologie de l'hémostase,
- Connaitre les différentes phases et facteurs de l'hémostase.

**Objectifs secondaires :**

- Citer les examens biologiques qui explorent chaque étape de l'hémostase.

**Plan du cours :**

**1-Introduction**

**2-Hémostase primaire:**

**a- Facteurs**

**b- Déroulement**

**3-La coagulation:**

**a- Facteurs**

**b- Déroulement**

**4-Fibrinolyse :**

**a- Facteurs**

**b- Déroulement**

**5-Exploration:**

**a- Hémostase primaire**

**b- Coagulation**

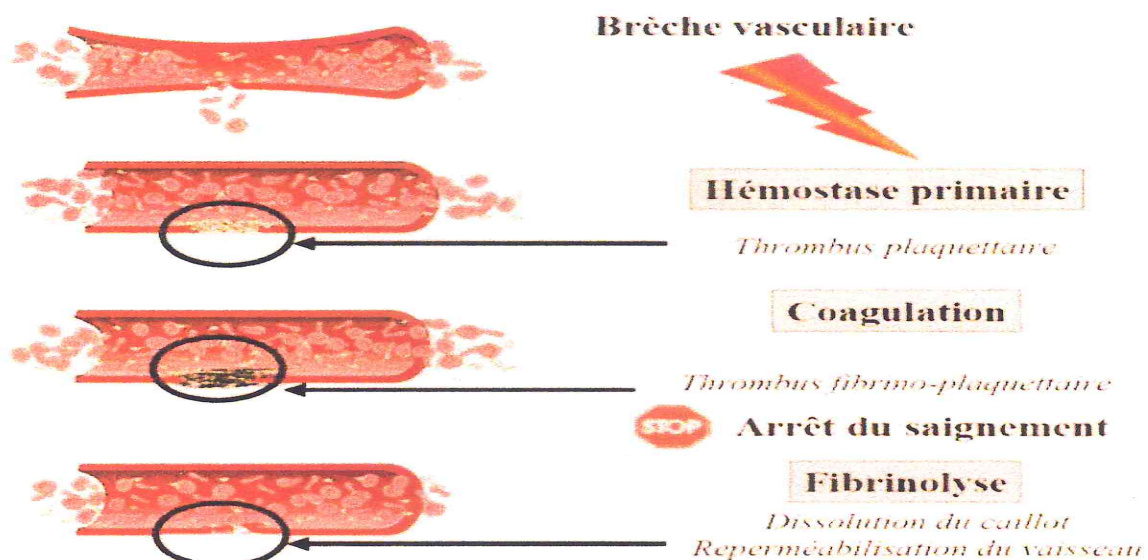
**c- Fibrinolyse**

# Physiologie de l'hémostase

**1-Introduction :** L'hémostase est l'ensemble de mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (arrêter l'hémorragie et empêcher les thromboses).

On distingue classiquement 03 temps :

- 1- L'hémostase primaire → formation du thrombus blanc ou clou plaquettaire
- 2- La coagulation: transformation du thrombus blanc en thrombus rouge fibrino-plaquettaire.
- 3- La fibrinolyse: destruction des caillots sanguins, empêchement de leur extension et repermeabilité vasculaire.



**Figure 1 : les 3 temps de l'hémostase**

**2-Hémostase primaire:** déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux.

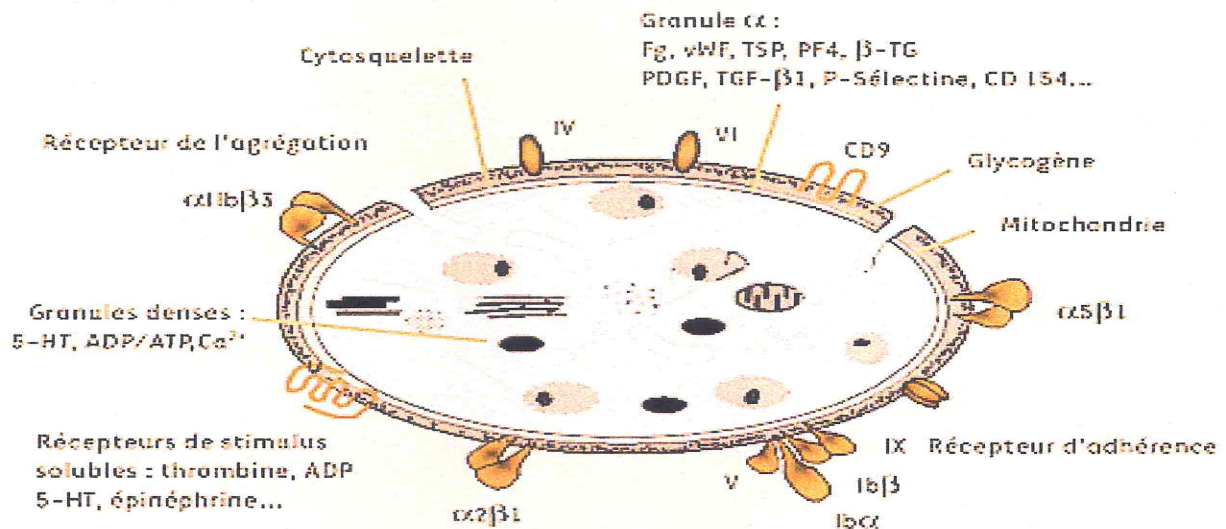
## a- Facteurs

- Facteurs cellulaires : plaquettes et paroi vasculaire.
- Facteurs plasmatiques : Facteur Von Willebrand et fibrinogène.

Facteurs cellulaires :

Plaquettes : plus petits éléments figurés du sang, anucléés. Produits par les mégacaryocytes, taux : 150-400 G/L. Durée de vie : 4 à 8 jours.

- Membrane :
  - Double couche de phospholipides (PL)
  - Glycoprotéines (GP) : GP IIb-IIIa (récepteur du Fg), GP Ib IX (récepteur du Willebrand), récepteur à la thrombine.
- Cytoplasme : granules denses, granules alpha, grains lysosomiaux



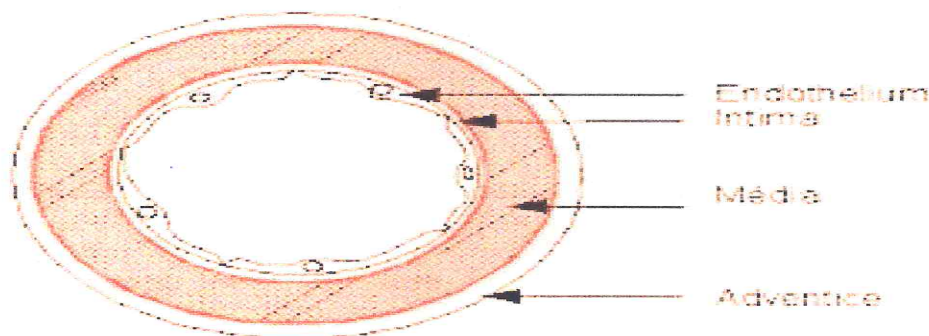
**Figure 2 : plaquette**

Paroi vasculaire : Constituée de 3 couches.

Intima : L'endothélium et le sous endothélium.

Média : fibroblastes et fibres musculaires.

Adventice : terminaisons nerveuses



**Figure 3 : paroi vasculaire**

Facteurs plasmatiques :

Facteur Von Willebrand : Glycoprotéine synthétisée dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, il circule lié au facteur anti-hémophilique A (FVIII) qu'il protège de la protéolyse.

Fibrinogène : Dimère synthétisé dans le foie, il intervient dans l'agrégation plaquettaire et la coagulation.

**b- Déroulement** : On distingue 3 temps :

Le temps vasculaire: La vasoconstriction localisée: 1<sup>ère</sup> réaction de l'organisme qui vise à arrêter l'hémorragie ou à réduire le flux sanguin pour favoriser le processus d'hémostase.

Le temps plaquettaire :

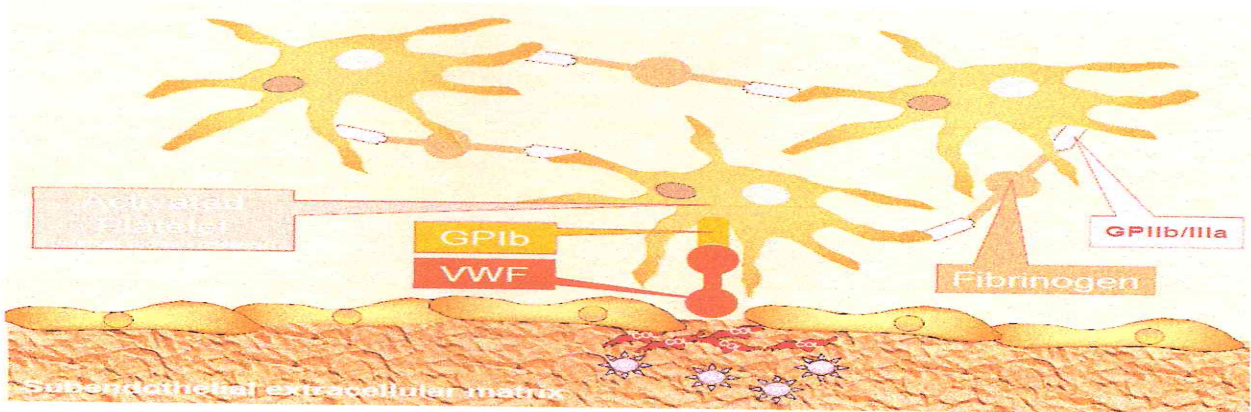


**Adhésion plaquettaire :** La brèche vasculaire met à nu le sous-endothélium, exposant les fibres de collagène et le facteur de Von Willebrand (VWF). Les récepteurs plaquettaires glycoprotéiques GP Ib IX interagissent avec le collagène et initient l'adhésion au sous-endothélium par le facteur de Von Willebrand.

**Activation plaquettaire :** Les plaquettes adhérentes s'activent. Cette activation aboutit à des changements morphologiques et biochimiques.

**Sécrétion plaquettaire :** Les plaquettes activées vont libérer les substances contenues dans leurs granules dans le milieu sanguin. Cette sécrétion améliore le recrutement des plaquettes circulantes qui augmentent ainsi la taille du clou plaquettaire.

**Agrégation plaquettaire :** c'est l'adhésion des plaquettes entre elles. Les complexes GP IIb IIIa des plaquettes activées vont établir des ponts grâce au fibrinogène, créant un thrombus blanc



**Figure 4 : Déroulement du temps plaquettaire de l'hémostase primaire**

**3-La coagulation:** C'est une cascade de réactions enzymatiques ayant pour objectif la consolidation du thrombus plaquettaire et aboutissant à la formation de fibrine

**a- Facteurs :**

Les facteurs cellulaires:

Les fibroblastes: expriment le facteur tissulaire.

Les plaquettes: offrent une surface de catalyse aux réactions de coagulation.

Les facteurs plasmatiques :

Les facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs. Ce sont des protéines plasmatiques synthétisées par le foie. Il existe deux formes pour chaque facteur: une forme non active (pro-enzyme). Au cours de la coagulation ils s'activent et acquièrent une forme active : activité enzymatique (serine protéase). Chaque facteur à l'état activé pourra activer un autre facteur ou modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation.

Les facteurs de coagulation sont définis à la fois par un nom et par un numéro en chiffre romain correspondant à une nomenclature internationale.

Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. Il s'agit des facteurs II, VII, IX, X, et de certains inhibiteurs: protéine C, protéine S.

La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant.

Facteur I : Fibrinogène

Facteur II : Prothrombine

Facteur V : Proaccélélerine

Facteur VII : Proconvertine

Facteur VIII : Facteur Anti-hémophilique A

Facteur IX : Facteur Anti-hémophilique B

Facteur X : Facteur Stuart

Facteur XI : Facteur Rosenthal

Facteur XII : Facteur Hageman

Facteur XIII : Facteur Stabilisant la fibrine

PK : Prékallikrine

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

L'antithrombine.

Le système protéine C-protéine S.

TFPI (Tissue Factor Pathway inhibitor) : inhibiteur de la voie extrinsèque.

**b- Le déroulement de la coagulation :** La conception classique du phénomène de la coagulation distingue deux voies:

La voie intrinsèque où tous les éléments de la coagulation sont présents dans le plasma sans support extérieur et la voie extrinsèque dont l'activation nécessite la présence d'élément tissulaire appelé thromboplastine tissulaire.

Cette conception de la coagulation sera utile pour l'exploration de la coagulation.

**In Vivo : Le déroulement de la coagulation se fait en 03 étapes :**

**Initiation ou déclenchement :** Contact facteur tissulaire - facteur VII .

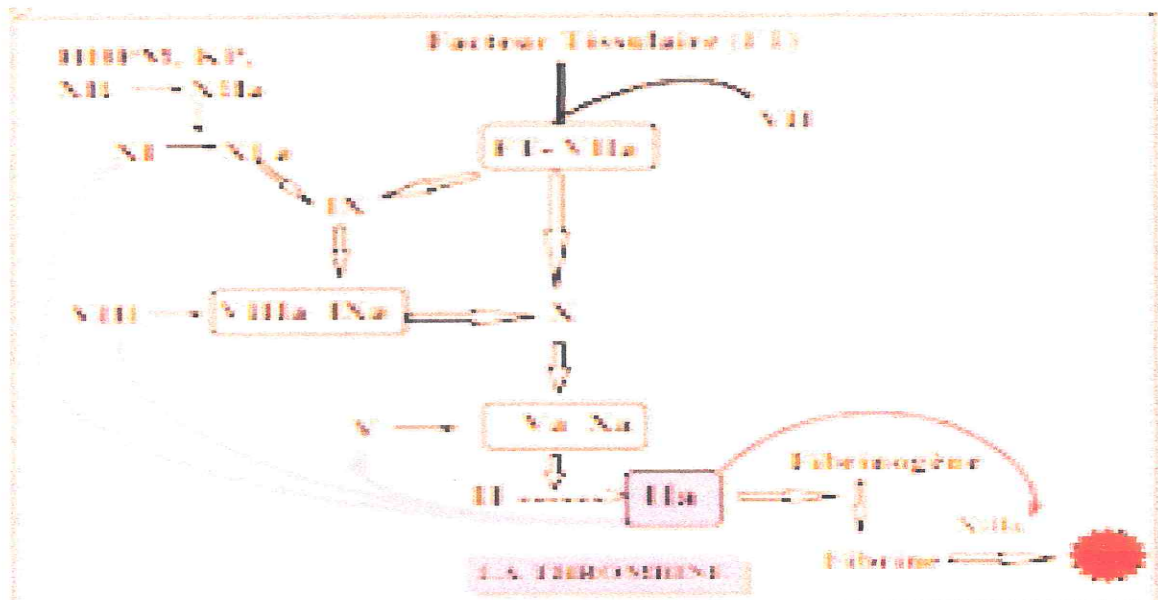
La thrombinoformation: Quelque soit la voie empruntée, le point central sera la génération du facteur Xa qui en présence du facteur Va, des phospholipides et du calcium forment le complexe prothrombinase qui active la prothrombine, et la transforme en petite quantité de thrombine

**Amplification :** La faible quantité de thrombine générée lors de l'initiation active les FVIII, FV, et FXI ce qui va amplifier la coagulation et permettre une plus grande efficacité .

**Propagation :** le complexe FVIIIa /FIXa active le FX à la surface des plaquettes activées, ensuite le FXa avec le FVa transforment de grandes quantités de thrombine générant un pic de thrombine.

**Fibrino formation :** La dégradation du fibrinogène par la thrombine qui va cliver deux peptides (A,B) → monomères de fibrine (fibrine instable) qui se stabilise par des liaisons covalentes générées par le facteur XIII activé





**Figure 5 : Conception classique de la coagulation**

**Régulation de la coagulation :** les mécanismes de régulation contrôlent les réactions de la coagulation afin de limiter l'activation de la coagulation au niveau des brèches vasculaires et empêcher l'extension des caillots

- L'antithrombine inhibe les protéines activées : IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa.
- Le système protéine C activée- protéine S, inhibe les facteurs Va et VIIIa. Ce système est activé par la thrombine
- Le TFPI : forme un complexe avec le facteur Xa, et inhibe le complexe FT-VIIa

**3-La fibrinolyse :** Destruction de fibrine in situ pour empêcher l'extension du caillot pour permettre la perméabilité vasculaire.

#### **a- Facteurs :**

Facteurs cellulaires :

- Monocytes et cellules endothéliales : d'une part synthétisent des facteurs activateurs (t-PA) ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI) et peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène (monocytes).

Facteurs plasmatiques :

- Le plasminogène ; synthétisé au niveau du foie, circule dans le plasma sous forme inactive. Activé, il se transforme en plasmine .
- Les activateurs du plasminogène :
  - L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : synthétisé par la cellule endothéliale. Dès qu'il y a formation de fibrine, elle expose en surface des structures pour lesquelles le t-PA a une affinité très élevée.
  - la pro-urokinase-urokinase (U-PA) : synthétisée essentiellement par les cellules rénales. Au contact de la fibrine, elle s'active en urokinase

b- Le déroulement de la fibrinolyse : Dès que se forment les premières traces de fibrine, les cellules endothéliales libèrent l'activateur tissulaire du plasminogène, qui va activer le plasminogène en plasmine.

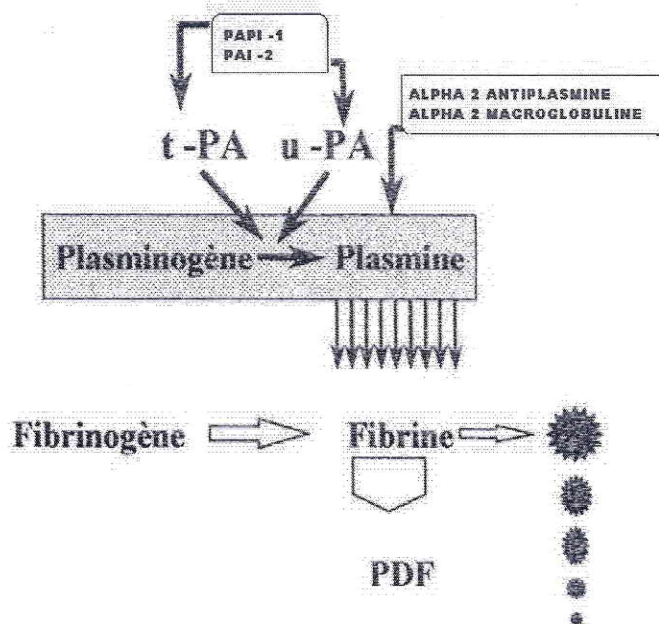
La plasmine générée est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine générant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de dégradation de la Fibrine). Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ce sont les D-Dimères.

- Le fibrinogène. (PDF : Produits de dégradation de fibrinogène)
- Les facteurs de coagulation.

### Régulation de la fibrinolyse :

Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

- **inhibiteurs de la plasmine** : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline.
  - **inhibiteurs des activateurs du plasminogène** : le PAI-1 est l'inhibiteur du t-PA et de l'urokinase, le PAI-2 (synthèse placentaire), est spécifique de l'inhibition de l'urokinase.
- TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)** : inhibiteur de la fibrinolyse dépendant de la présence de thrombine



### D Dimères

Figure 6: Déroulement de la fibrinolyse

### 5- Exploration :

#### Hémostase primaire :

Numération de plaquettes : se fait à l'aide de compteurs automatiques, sur un prélèvement de sang veineux périphérique sur acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA). Taux normal: 150000 à 400000 elts/mm<sup>3</sup>.

Temps de saignement: Test global d'exploration de l'hémostase primaire. Il explore nombre et qualité des plaquettes, fibrinogène; vWF et qualité du vx. Sensibilité est limitée

La méthode d'ivy : incision sur la face antérieure de l'avant bras sous une pression constante de 40mm Hg ou incision 03 points, normalement < 10min

Etude Duke (incision au niveau du lobule de l'oreille), normalement < 5 min. Actuellement standardisée avec des lames automatiques.

Temps d'occlusion plaquettaire (appareil: PFA(100). ) Principe: étudie la capacité d'un échantillon de sang total citraté à former un clou plaquettaire en mesurant le temps d'adhésion et d'agrégation plaquettaire sur une membrane recouverte de collagène (en présence d'adrénaline ou d'ADP) dans des conditions de flux standardisés. Test inutilisable si thrombopénie. Indiquée devant une suspicion de thrombopathie et maladie de Willebrand.

Etude des fonctions plaquettaires : étude de l'agrégation plaquettaire in vitro (ADP, Collagène, ristocétine, acide arachidonique épinéphrine )

Cytométrie en flux : à la recherche d'une anomalie des glycoprotéines membranaires dans les thrombopathies exp : thrombasthénie de Glanzman, Maladie de Bernard- Soulier.

Dosage du facteur Willebrand : antigène vWF-Ag et activité cofacteur a la ristocétine(RCO-Fvw)( normal  $\geq 50\%$ ).

Dosage du fibrinogène : 2-4 g/l

## **Coagulation :**

Les tests globaux de coagulation:

-Le temps de céphaline activé : Principe: mesurer le temps de coagulation à 37° d'un plasma déplaquetté, citraté, en présence de phospholipides (céphaline), de calcium et d'un activateur de la phase contact ( kaolin; célite; éllagique ou autre) . Le temps mesuré est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40s .Le TCA: allongé >10 s / temps témoin. Peut être exprimé en ratio : malade / témoin <1,2.Le TCA explore la voie endogène et commune de la coagulation.

Le temps de quick : Principe: mesurer le temps de coagulation à 37° d'un plasma déplaquetté Citraté en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides et de  $Ca^{++}$ ). Les valeurs normales sont comprises entre 10 et 14s selon les réactifs utilisés. Il est allongé si TQ malade >2 secondes / témoin ou TQ malade / TQ témoin >1,2.En pratique ces valeurs sont transformées en pourcentage d'activité dits taux de prothrombine(TP) et la valeur normale : 70% à 100% . Il explore les voies exogène et commune de la coagulation.

Les tests spécifiques de la coagulation:

Le dosage du fibrinogène: Valeur normale: 2à 4g/ dl.

Dosage spécifique des facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs: Sont effectués si les tests de dépistage (TQ, TCA) sont allongés. Tous les facteurs de coagulation peuvent être dosés individuellement Les résultats sont exprimés en % de la normale. La valeur normale est de 50% à 150% .



Exploration des systèmes de régulation de la coagulation : Elle est nécessaire pour dépister des facteurs de risque de thrombose. Chaque protéine plasmatique doit être dosée séparément : antithrombine, protéine C, protéine S, etc.

Etude en biologie moléculaire : Les principales applications de la biologie moléculaire sont : - La recherche de mutations responsables d'hémophilie A ou B. Ceci peut permettre le diagnostic de conductrice d'hémophilie ou un diagnostic anténatal.

- La recherche de la mutation responsable de la Résistance à la Protéine C Activée (facteur V Leiden).

## **Fibrinolyse**

Tests globaux:

Temps de lyse des euglobulines (TLE ou test de Von Kaulla) : Valeur normale de lyse d'un caillot d'euglobulines >03h. Un raccourcissement important (une 1/2H voire 1/4H témoigne d'une hyperfibrinolyse (fibrinolyse excessive).

Tests analytiques:

Les dosages spécifiques du plasminogène, du tPA, de l'alpha 2antiplasmine, du PAI 1 et des autres inhibiteurs.

Le dosage des produits de dégradation de la fibrine: - Les D dimères (témoin d'un processus thrombotique évolutif) , utilisé en pathologie, dans le diagnostic d'exclusion des thromboses veineuses profondes et dans l'embolie pulmonaire.

Le dosage des produits de dégradation du fibrinogène (PDF).