

Physiologie de l'hémostase

Dr.F.Soltani

Introduction:

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses).

On distingue 3 temps :

a- Hémostase primaire : ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire).

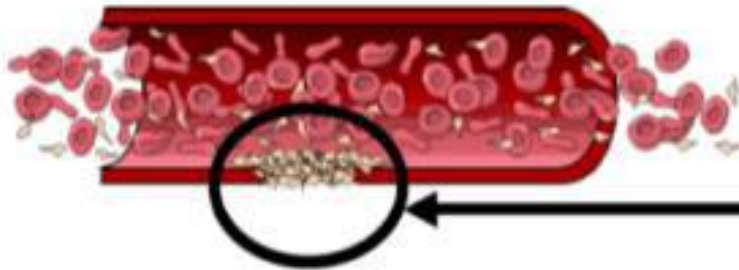
b- Coagulation : consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge).

c- Fibrinolyse : permet la destruction des caillots ou la limitation de leur extension.

Brèche vasculaire



Hémostase primaire



Thrombus plaquettaire

Coagulation



Thrombus fibrino-plaquettaire



Arrêt du saignement

Fibrinolyse



*Dissolution du caillot
Reperméabilisation du vaisseau*

1 – L'hémostase primaire

C'est la première phase d'hémostase,
définie par une succession
d'événements aboutissant à la formation
d'un clou plaquettaire

Les éléments intervenants dans l'hémostase primaire

1- Paroi vasculaire :

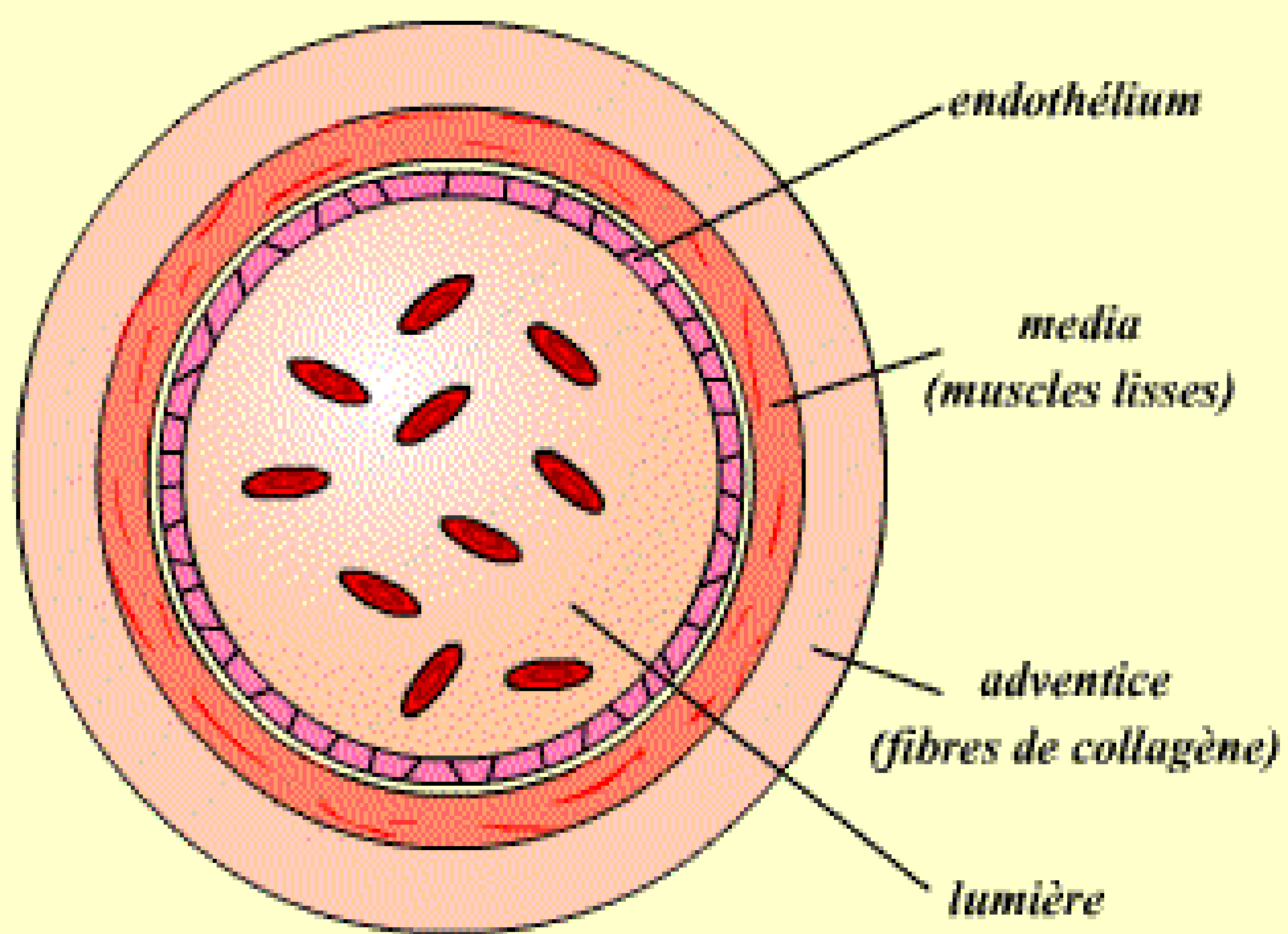
l'endothélium et le sous-endothélium

Endothélium Intima : surface
thrombo-résistante

Sous-endothélium : thrombogène
(collagène)

Média

Adventice



2-Plaquettes :

Les plus petits éléments figurés du sang, anucléés de 2 à 4 microns. Leur durée de vie est courte 4 à 8 jours

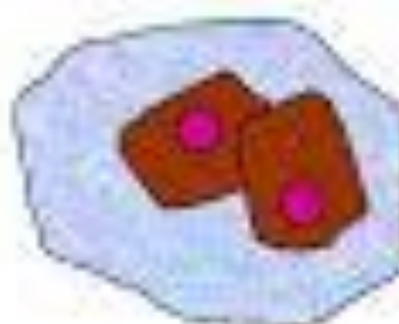
Membrane :

Double couche de phospholipides (PL)

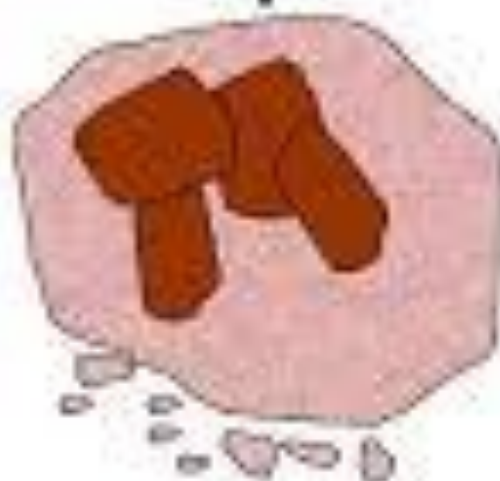
Glycoprotéines (GP) : GP IIb-IIIa, GP Ib-IX-V, récepteur à la thrombine.

Cytoplasme : granules denses, granules alpha, grains lysosomiaux

Lignée
mégacaryocytaire



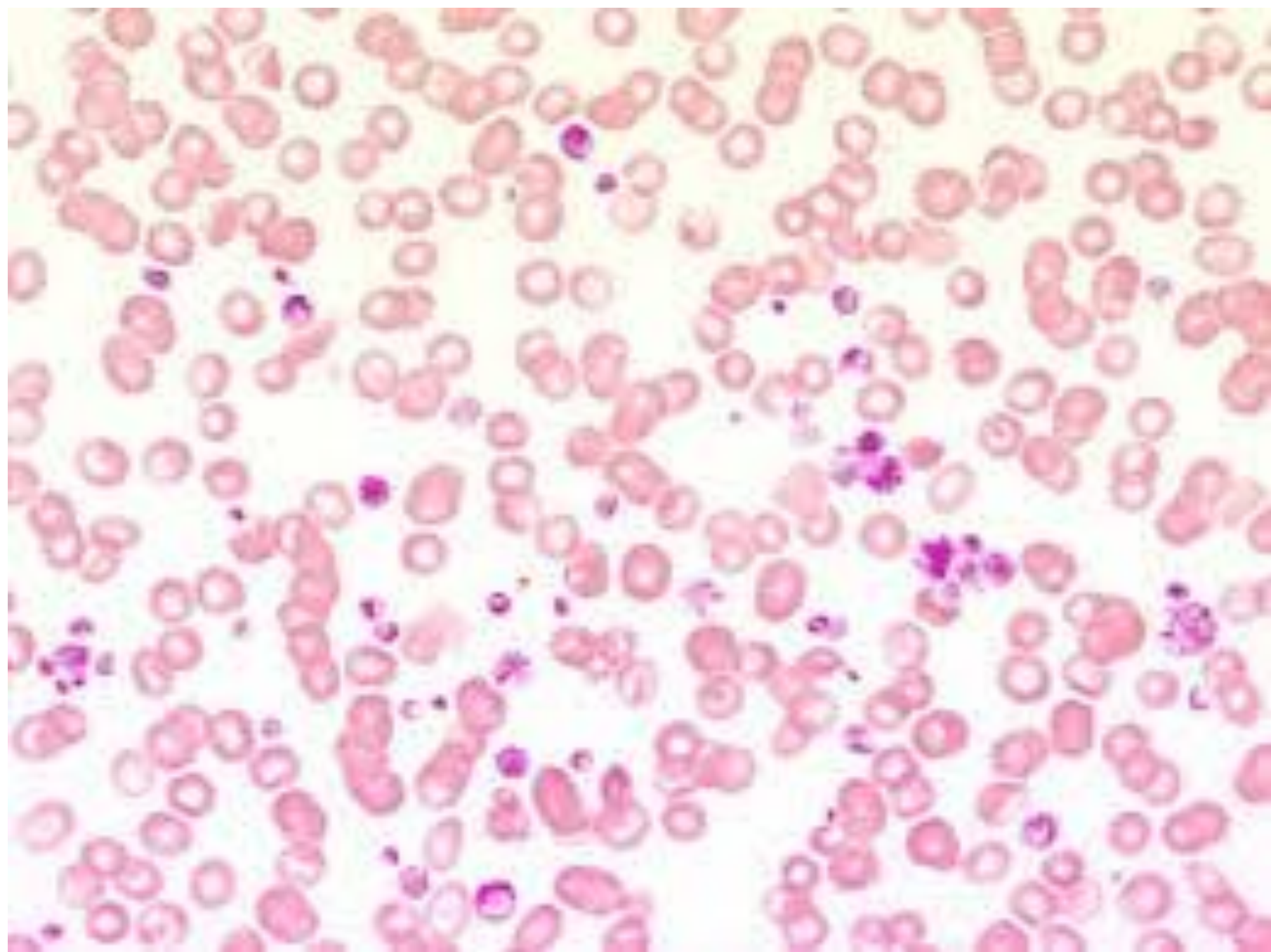
Mégacaryoblaste

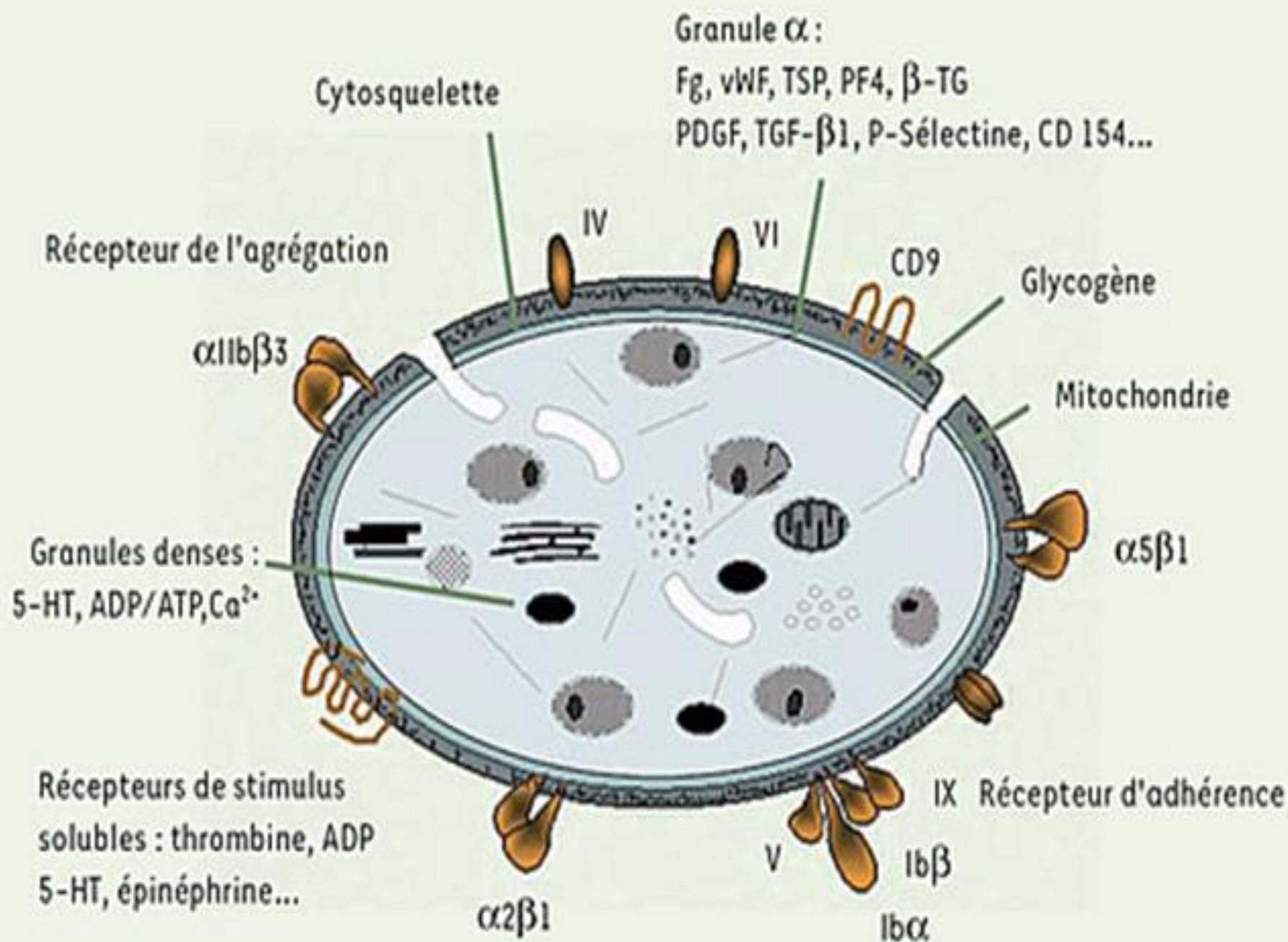


Mégacaryocyte



Amas de
plaquettes





3-Facteur Von Willebrand :

glycoprotéine synthétisée dans les cellules endothéliales (70%) et les mégacaryocytes (30%). Interviendra dans l'adhésion plaquettaire, il circule lié au facteur anti-hémophilique A (FVIII) qu'il protège contre la protéolyse.

4-Fibrinogène :

un dimère synthétisé par le foie, il interviendra dans l'agrégation plaquettaire et également la coagulation.

Déroulement de l'hémostase primaire:

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu.

1- Temps vasculaire :

une vasoconstriction reflexe et
immédiate

2-Temps plaquettaire :

a- Adhésion plaquettaire :

les plaquettes adhèrent à la structure sous-endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la GP-Ib-IX-V plaquettaire qui se colle au sous-endothélium grâce au facteur Willebrand qui sert de ciment.

L'Adhésion plaquettaire

Plaquette quiescente circulante

Rolling

Interaction

GPIb-V-IX / vWF / Collagène

Immobilisation

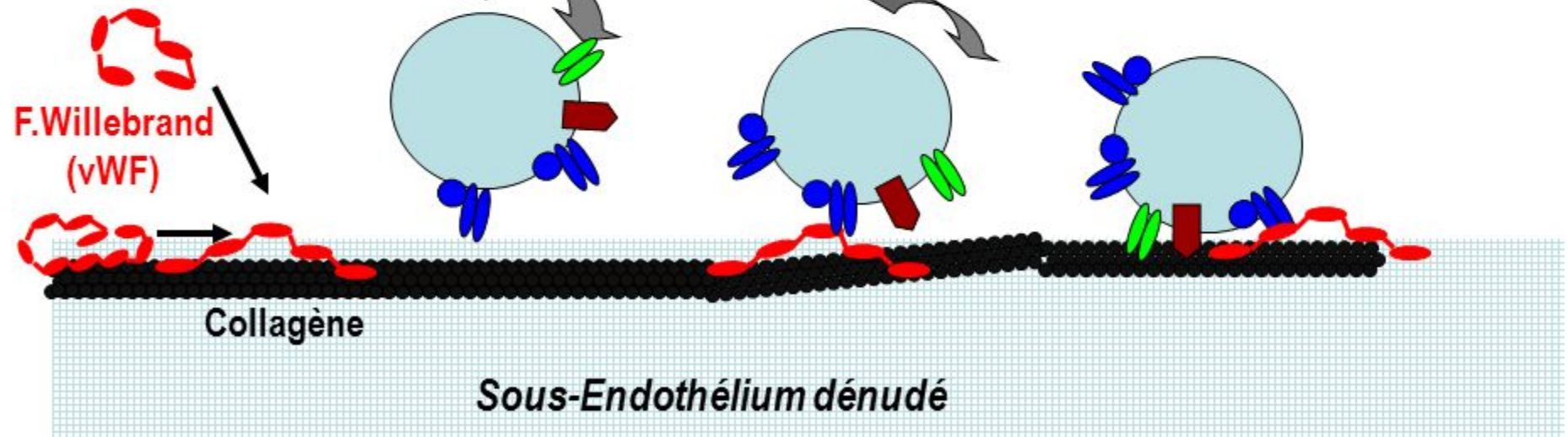
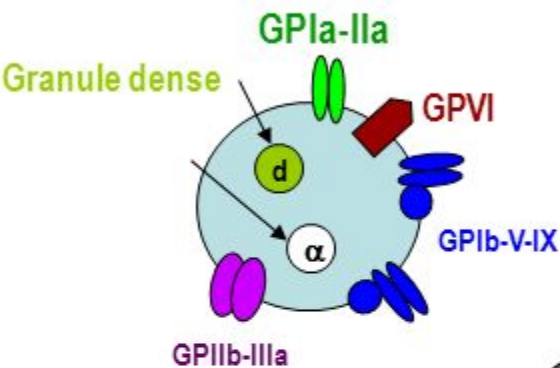
Interaction

GPVI / Collagène

GPIIb/IIIa / Collagène

→ Activation plaquettaire

GP-Ib-IX-V



b-Activation et sécrétion plaquettaire :

Les plaquettes adhérentes s'activent et changent de forme

Les plaquettes activées vont libérer les substances contenues dans leur granules alpha et denses ayant une action agrégante :
ADP, sérotonine, adrénaline,

cette activation aboutit aussi à la transformation des phospholipides membranaires en thromboxane A2 (TXA2), puissant agrégeant plaquettaire

La sécrétion d'ADP et la production de TxA2 entraine l'amplification du processus d'activation plaquettaire.

c-Agrégation plaquettaire :

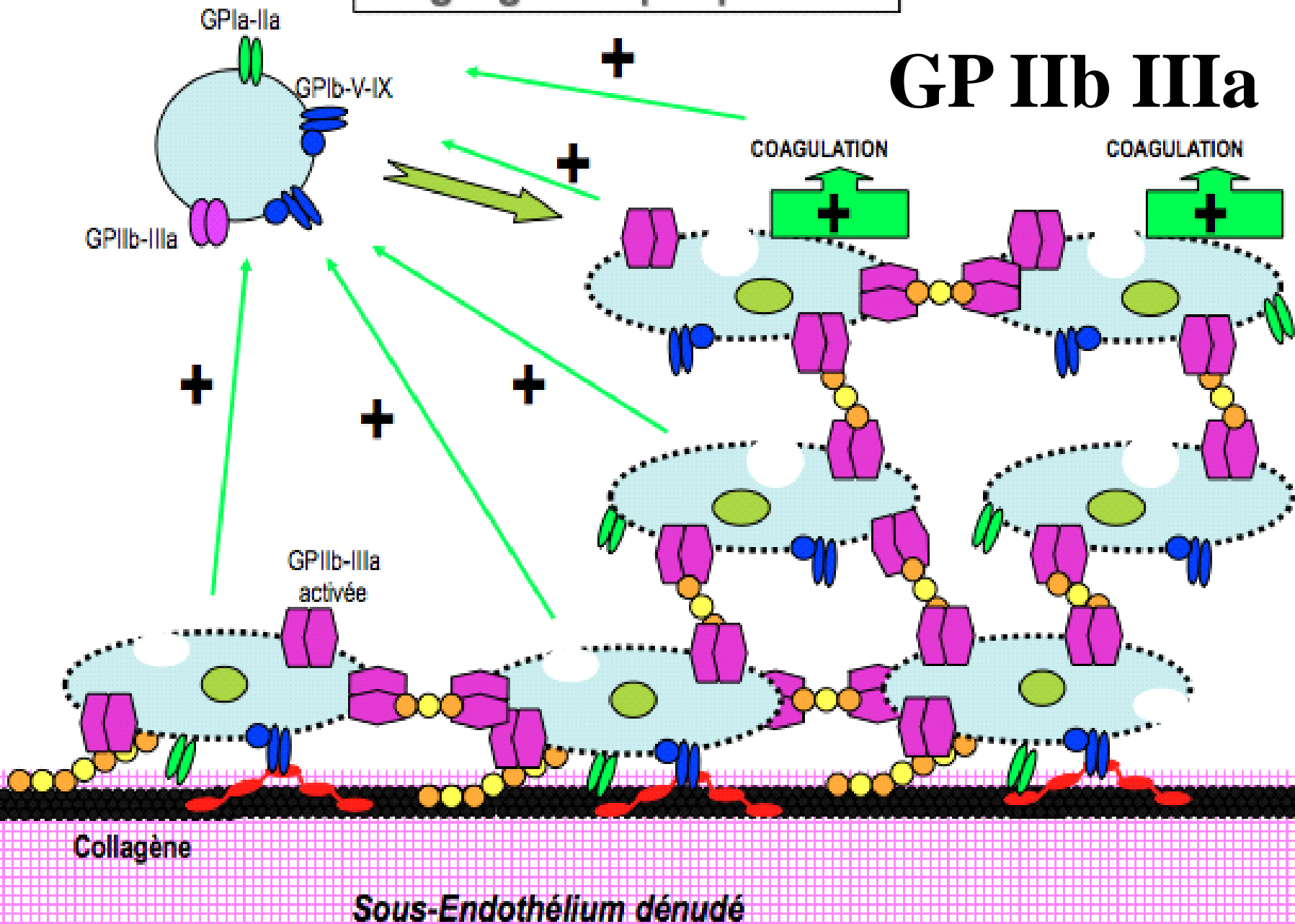
c'est l'adhésion des plaquettes entre elles

Les complexes GP IIb IIIa des plaquettes vont établir des ponts grâce au fibrinogène,

Avec formation du thrombus blanc ou clou plaquettaire.

L'agrégation plaquettaire

GP IIb IIIa

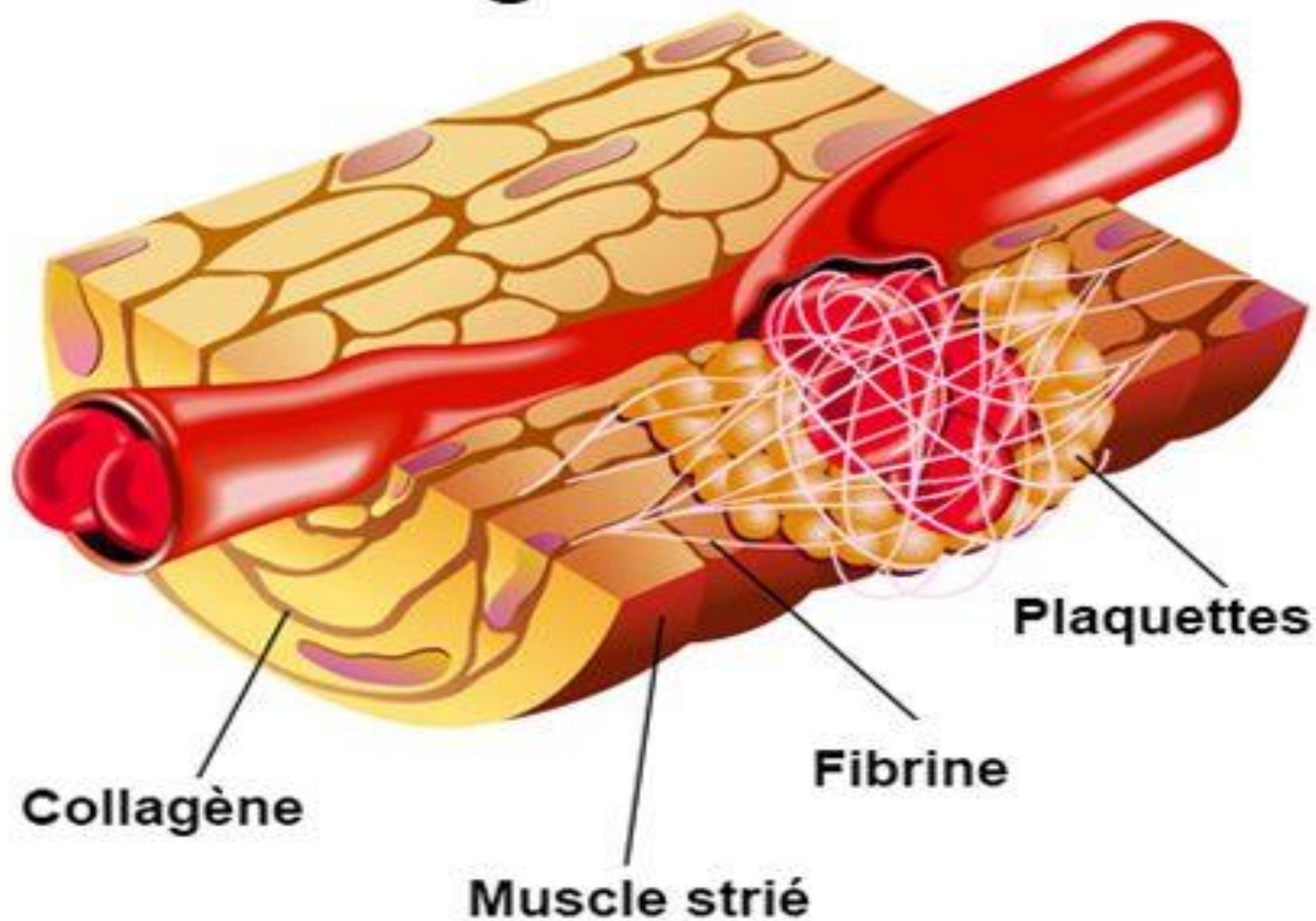


2- La coagulation

L'hémostase secondaire correspond à l'étape de coagulation au sens strict. Elle aboutit à la formation d'un caillot sanguin composé de filaments très solides de fibrine, qui emprisonnent les hématies

Elle met en jeu une cascade de réactions enzymatiques.

Coagulation

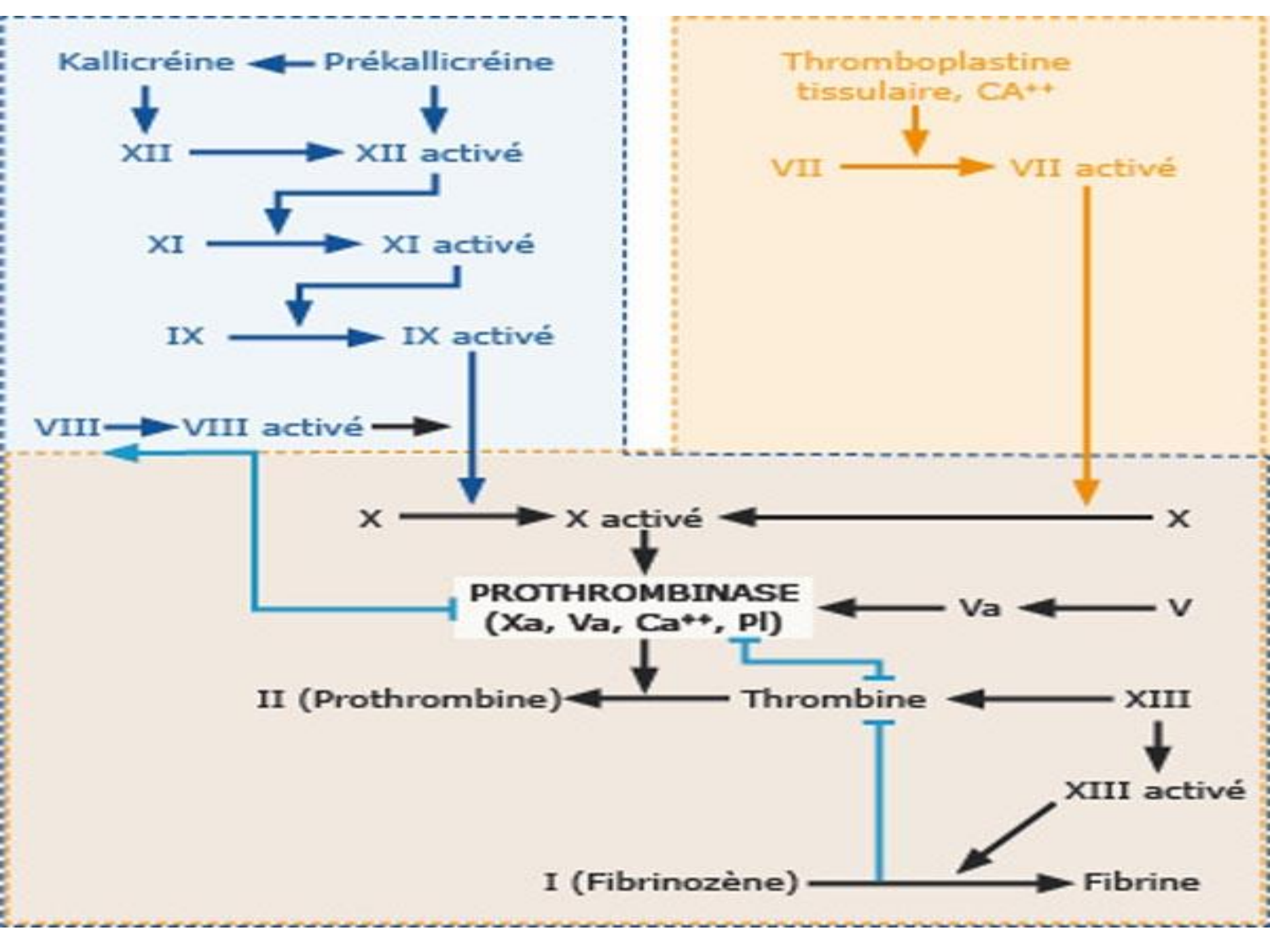


Le but de la coagulation est de transformer le fibrinogène en une substance insoluble appelée fibrine sous l'action de la thrombine (IIa). Cette formation de fibrine correspond à la fin d'une longue cascade enzymatique .

Il existe deux voies d'activation de la coagulation, qui en pratique sont plus ou moins imbriquées :

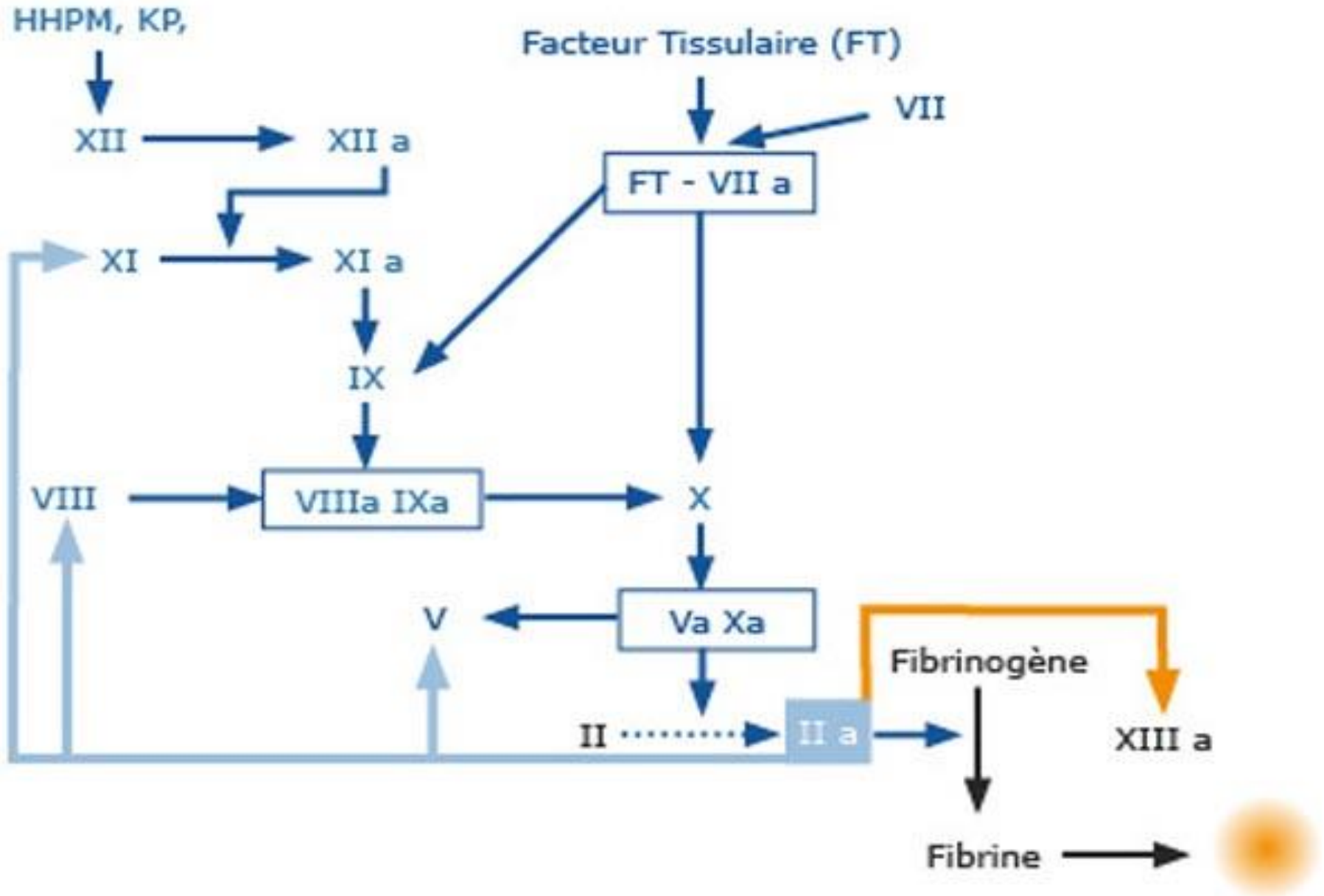
- *A. la voie endogène ou intrinsèque* ne faisant intervenir que des *facteurs plasmatiques*, dont le premier est activé au contact du sous endothélium vasculaire.
- *B. la voie exogène ou extrinsèque* nécessitant le passage dans le sang d'un *facteur tissulaire*, libéré par la destruction des cellules endothéliales suite à une brèche.

N°	Nom	Origine	Fonction
I	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes Vitamine K dépendant
III	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
IV	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
V	Proaccélélerine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
VI	Accélélerine (ancien nom Facteur Va)		
VII	Proconvertine	Foie	Active IX, X Vitamine K dépendant
VIII	Facteur antihémophile A	Foie	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
IX	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II Vitamine K dépendant
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine



La thrombine n'existe pas à l'état physiologique. Elle est formée localement à partir d'un complexe moléculaire enzymatique (complexe prothrombinase), lui-même constitué de facteur **X** activé (Xa), de facteur **V** activé, de **calcium** et d'un **phospholipide** (facteur 3 plaquettaire).

Schéma simplifié de la coagulation montrant le rôle de la thrombine et l'importance du VII



3- La fibrinolyse :

La fibrinolyse est un phénomène physiologique consistant à dégrader la fibrine insoluble lorsque le vaisseau est réparé.

Elle fait intervenir une enzyme très puissante : la plasmine.

Schéma 8

Coagulation



Thrombine



**Formation de Fibrine
(Polymérisation)**

Fibrinolyse



Plasmine



**Dégradation de Fibrine
(Hydrolyse)**

- Plasminogène**: glycoprotéine plasmatique, synthétisée par foie
- L'activation du plasminogène libère plasmine, qui reste localisée au niveau de la fibrine
- dégradation progressive de la fibrine en **PDF**, de plus en plus courts.
- tous les **PDFibrine** contiennent structure **domaines D-D appelée D-Dimères**(car les liaisons covalentes entre monomères de fibrine ne sont pas rompues par la plasmine)
- L'existence de **D-Dimères**: preuve de la formation de fibrine stabilisée donc d'une coagulation, puis de sa lyse par plasmine

Schéma 1

Activateurs de l'H I et II :

Plaquettes

Facteurs de coagulation



**Hémostase primaire
et secondaire**



**Inhibiteurs physiologiques
de la coagulation :**

antithrombine, protéine C,
protéine S, TFPI (l'inhibiteur de
la voie du facteur tissulaire)

Activateurs de la fibrinolyse :

plasminogène, tPA, XII, urokinase



Fibrinolyse



**Inhibiteurs physiologiques
de la fibrinolyse :**

alpha 2 plasmine



Exploration de l'hémostase :

Hémostase primaire:

a-Numération des plaquettes :

se fait à l'aide de compteurs globulaires automatiques. Le nombre normal est de 150.000 à 400.000 éléments/mm³

b- **Temps de saignements** :

une exploration globale de l'hémostase primaire in vivo.

TS < 5 min si méthode de Duke (lobe de l'oreille)

TS < 10 min si méthode d'Ivy (avant-bras, 3 points de piqûre ou incision d'1 cm sous pression de 50 mmHg).

c- **Temps d'occlusion plaquettaire:**

_(Platelet Function Analyzer) :

le test consiste à mesurer le temps d'adhésion et d'agrégation des plaquettes

Allongement : déficit en facteur de Willebrand et les Thrombopathies.

d- Tests d'agrégation :

ce sont des tests qui sont fait en présence d'agents qui entraînent l'agrégation : ADP, collagène, épinephrine, ristrocétine

e-Immunomarquage par Cytométrie en flux :

une technique qui permet la détection des protéines membranaires, utilisée pour confirmer le diagnostic des Thrombopathies par anomalies des glycoprotéines de la surface plaquettaire : La thrombasthenie de Glanzman, Maladie de Bernard Soulier

Maladie de Bernard Soulier : défaut d'adhésion plaquettaire.

thrombasthénie de Glanzman :
défaut d'agrégation

Exploration de la coagulation

Le TCA et le TQ sont les tests les plus utilisés

TCA (ou TCK): temps de Cepheline Activé
(kaoulin).

TQ: temps de Quiq

Dosage des facteurs de la coagulation.

Le TCA (Temps de Céphaline avec Activateur)

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaquetté auquel on ajoute un activateur des facteurs contacts et de la céphaline, substitut du facteur 3 plaquettaire, puis après incubation à 37°C du Calcium.

Le TCA explore la voie endogène de la coagulation : prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire, XII, XI, VIII et IX (et la voie finale commune : X, V, II, I).

Le TQ (Temps de Quick):

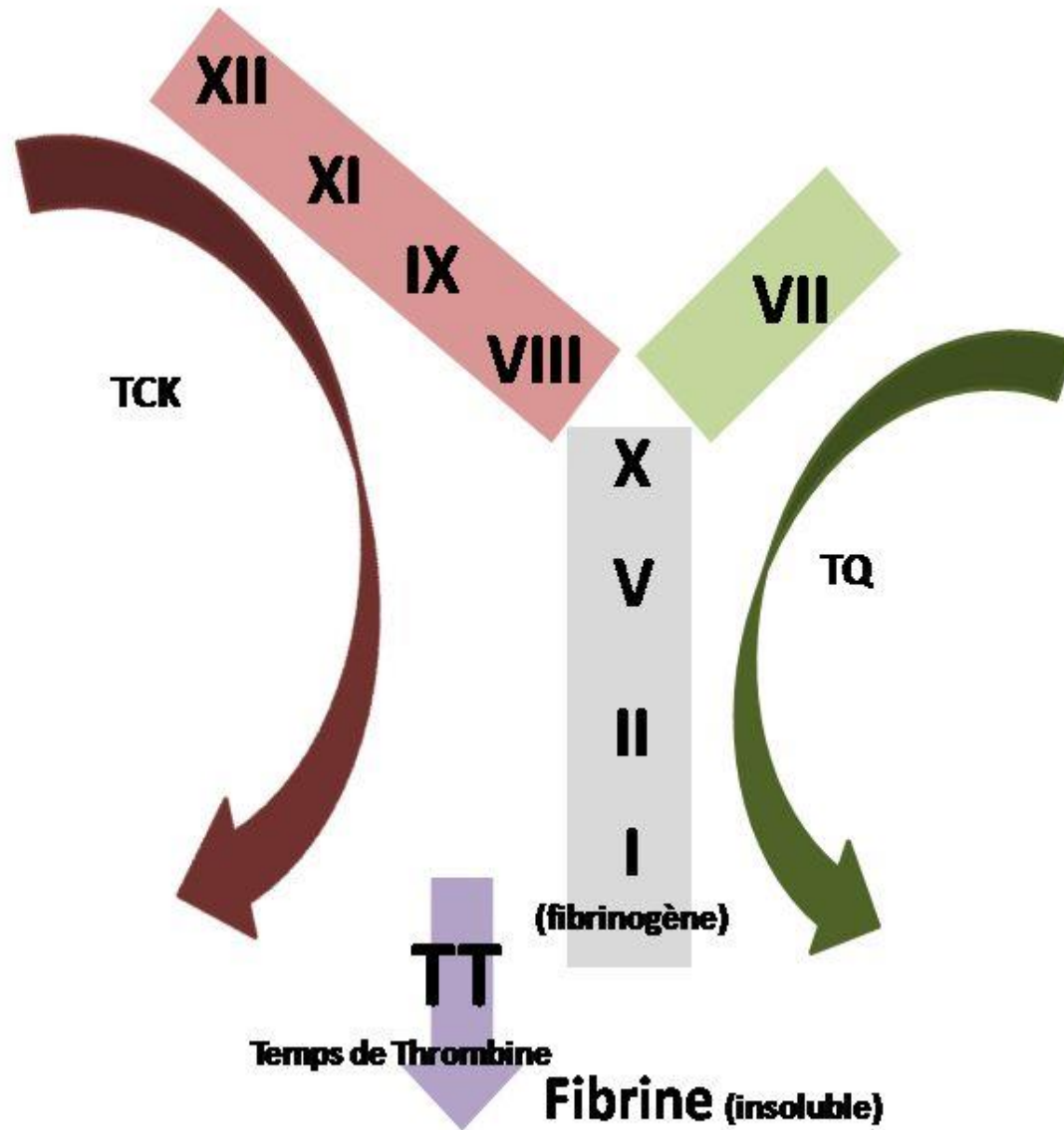
C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié in vitro en présence de thromboplastine tissulaire.

Il explore la thromboplastinoformation exogène, la thrombinoformation et la fibrinoformation, c'est-à-dire le facteur VII et la voie finale commune : X, V, II, I.

Les résultats peuvent être exprimés de plusieurs façons en :

- pourcentage d'activité par rapport à une droite d'étalonnage (taux de prothrombine : TP, normal de 70 à 100%).
- INR (International Normalised Ratio). $INR = [TQ_{\text{malade}} / TQ_{\text{témoin}}]^{isi}$. (ISI : International Sensitivity Index défini pour chaque thromboplastine afin de faciliter la comparaison des résultats du TP entre laboratoire dans le cadre de la surveillance des traitements par AVK où ce mode d'expression du résultat est indispensable).

Les facteurs de coagulation explorés par le TT, TQ et TCK



Dosage des différents facteurs de la coagulation:

Le fibrinogène est exprimé en gramme par litre (normale de 2 à 4 g/l). Les autres facteurs sont exprimés en pourcentage de la valeur normale.

Merci pour votre attention