

République Algérienne Populaire Démocratique
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université de Constantine Salah Boubenider 3
Faculté de médecine
Département de médecine

Physiologie de l'hémostase

Cours destiné aux étudiants de 4eme année de médecine

Présenté par :Pr.N.SALHI

Maitre de conférences A

Hématologie

Année universitaire 2021/2022

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Objectifs pédagogiques :

Objectif principal :

Ce cours permettra aux étudiants de 4^{ème} année de médecine d'expliquer la physiologie de l'hémostase, et d'énumérer les différents mécanismes qui permettent la coagulation sanguine.

Objectifs spécifiques :

Au terme de ce cours, l'étudiant doit être capable de

- Citer les différents intervenants dans l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.
- Décrire les différentes phases de l'hémostase, e
- Énumérer les examens biologiques qui explorent chaque étape de l'hémostase.

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Plan du cours

I-INTRODUCTION

II-Hémostase primaire:

II-1Intervenants

II-2Déroulement

III-La coagulation:

III-1 Intervenants

III-2 Déroulement

IV-Fibrinolyse

VI-I Intervenants

VI-2 Déroulement

V-Exploration:

V-1 Hémostase primaire

V-2 Coagulation

V-3 Fibrinolyse

Bibliographie

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

I. INTRODUCTION

I-1 DEFINITION:

Hémostase: ensemble de mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux.



Arrêter les hémorragies



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 un thrombus rouge fibrino-plaquettaire.

3- La fibrinolyse: destruction des caillots sanguins et empêchement de leur extension.

IN VIVO :

Les 03 temps sont interdépendants et déclenchés simultanément. [1]

Hémostase normale : 3 principaux événements [Fig.1][2]

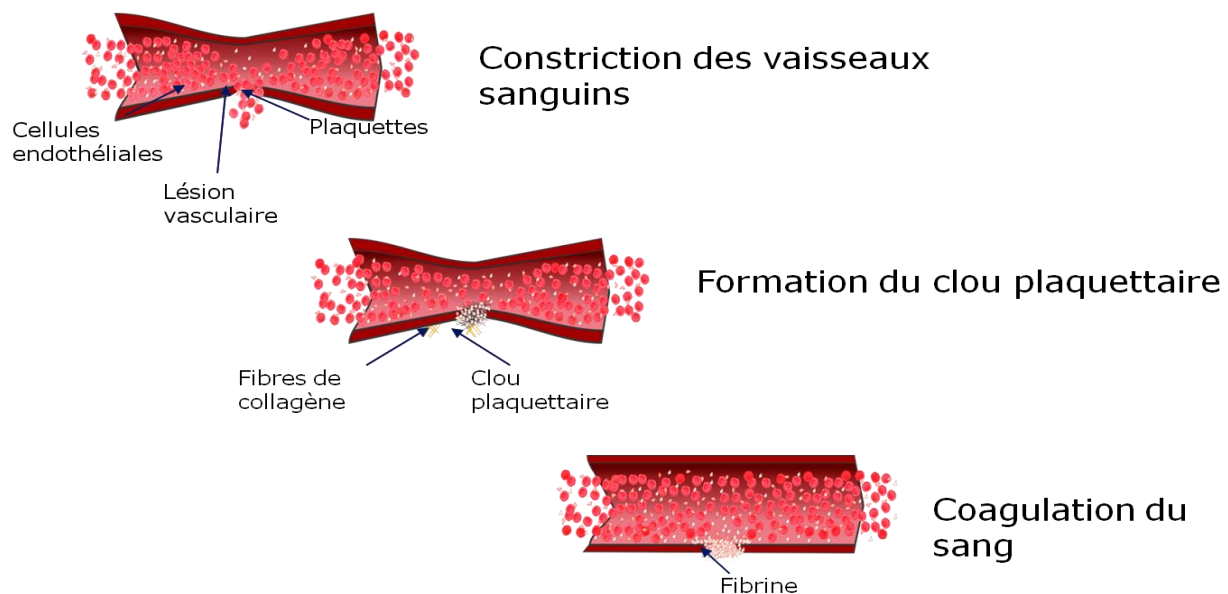


Fig1 : les 3 temps de l'hémostase

II-1 HEMOSTASE PRIMAIRE:

II-1 Les intervenants

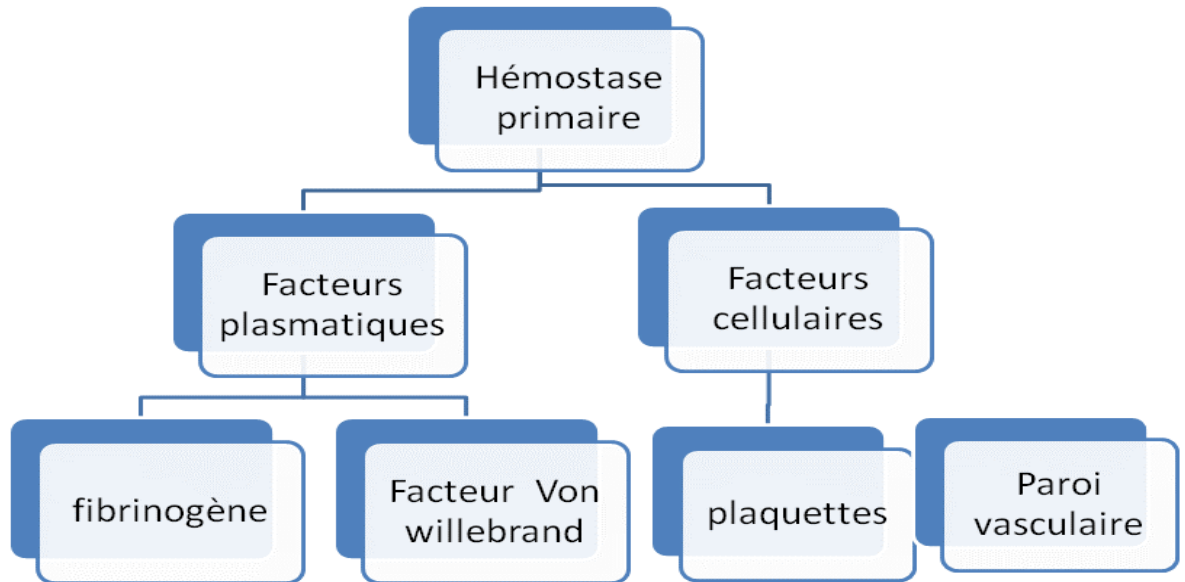


Fig.2 Les différents éléments intervenants dans l'hémostase primaire

II-1-1 La Paroi vasculaire :

Les différents composants de la paroi vasculaire qui interviennent dans l'hémostase sont :(Fig.3)

L'endothélium et le sous endothélium:

Le Sous –endothélium: micro fibrilles avec collagène très thrombogène.

Les cellules endothéliales: sont dotées de 3 fonctions

- ✓ Fonction anti thrombotique
- ✓ Fonction thrombogène
- ✓ Fonction de synthèse: vWF, FT,tPA,PAI [3]

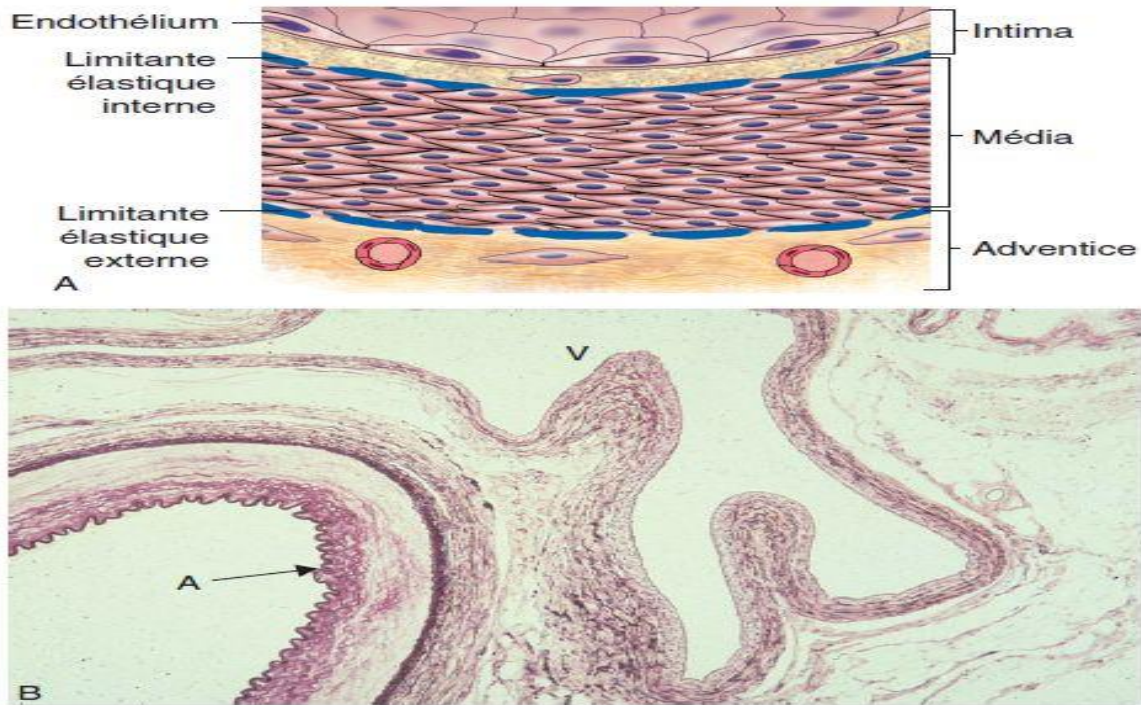


Fig.3 : Les différents constituants de la paroi vasculaire

II-1-2 Les plaquettes : Fig.4

➤ Membrane:

- ✓ double couche phospholipides.
- ✓ Glyco protéines: GPIb; GPIIb/IIIa
- ✓ Récepteurs divers: thrombine++

➤ A L'intérieur:

- ✓ Le système canaliculaire ouvert.
- ✓ Le système tubulaire dense.

➤ Dans le cytoplasme:

03 types de granulations:

- ✓ Granules denses: ATP; ADP;
Sérotonine et Ca^{++} .
- ✓ Granules α : F4P ; FVW ; BTG
- ✓ Grains lysosomiaux: hydrolases, phosphatases libérés lors du déclenchement de l'hémostase.[3]

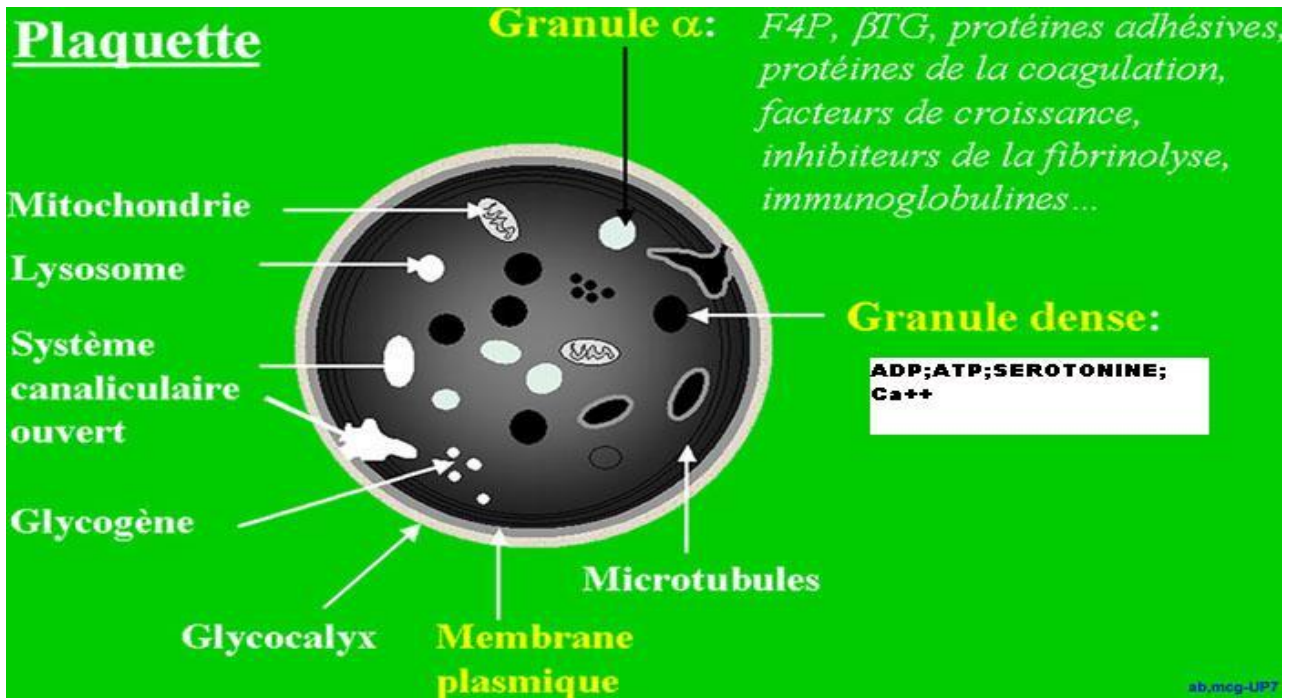


Fig.4 : Les différents constituants de plaquettes[1]

II-2 Le déroulement de l'hémostase primaire :

On distingue 3 temps : (Fig.5)

II-2-1 Le temps vasculaire:

La vasoconstriction localisée: 1^{ère} réaction de l'organisme qui vise à arrêter l'hémorragie ou à réduire le flux sanguin pour favoriser le processus d'hémostase.

II-2-2 Le temps plaquettaire :

- ✓ Adhésion plaquettaire.
- ✓ Activation/sécrétion plaquettaires.
- ✓ Agrégation plaquettaire [3]

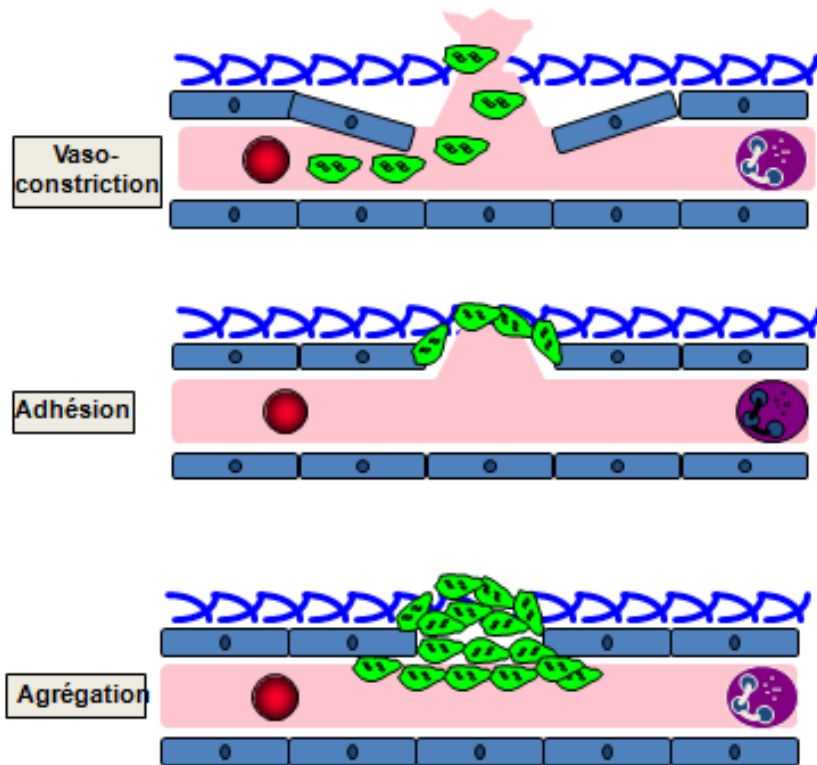


Fig.5 :les différentes étapes de l'hémostasie primaire[3]

II-2-2-1 Adhésion plaquettaire :

Une brèche vasculaire mettant à nu le sous-endothélium, expose les fibres de collagène et le facteur de Von Willebrand(VWF). Les récepteurs plaquettaires glycoprotéiques interagissent avec le collagène et initient l'adhésion au sous-endothélium par le facteur de Von Willebrand et l'activation plaquettaire. [4]

II-2-2-2 Activation et sécrétion :

Après adhésion, les plaquettes sont donc activées ,changent e conformation et secretent le contenu de leurs granules (ADP, sérotonine, etc.).

Cette sécrétion améliore le recrutement des plaquettes circulantes qui augmentent ainsi la taille du clou plaquettaire. [4]

II-2-2-3 Agrégation plaquettaire :

L'activation plaquettaire entraîne un changement qui fixe alors le fibrinogène. L'abondance du fibrinogène circulant va permettre de former un réseau de plaquettes agrégées. Ainsi liées les unes aux autres, les plaquettes forment un clou plaquettaire comblant la brèche vasculaire [4] (Fig.6)

HEMOSTASE PRIMAIRE

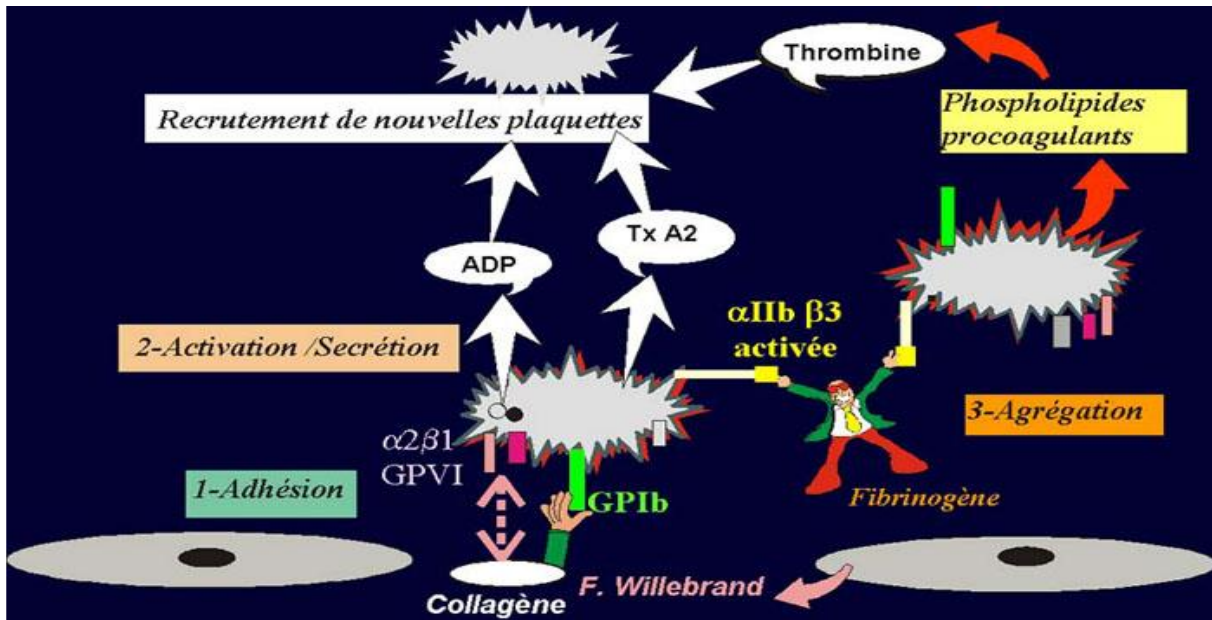


Fig 6. Déroulement du temps plaquettaire de l'hémostase primaire [5]

III- LA COAGULATION:

III-1 Définition:

C'est une cascade de réactions enzymatiques ayant pour objectif la consolidation du thrombus plaquettaire en transformant le fibrinogène en fibrine insoluble.

III-2 Les intervenants dans la coagulation :

III-2-1 Les éléments cellulaires:

- ✓ **Les fibroblastes:** expriment le facteur tissulaire.
- ✓ **Les plaquettes:** offrent une surface de catalyse aux réactions de coagulation.

III-2-2 Les éléments plasmatiques:

➤ Les facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs.

- ✓ Ce sont des protéines plasmatiques synthétisées par l'hépatocyte.
- ✓ Il existe deux formes pour chaque facteur: une forme non active et une forme active.
- ✓ Chaque facteur à l'état activé pourra activer un autre facteur ou modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation.[Tab 1][5]

Tab 1 :Les facteurs plasmatiques de la coagulation et leurs inhibiteurs[5]

	Masse moléculaire (kDa)	Fonction	Concentration plasmatique (mg/L)	Demi-vie plasmatique (h)
Facteurs de coagulation				
I (fibrinogène)	340	Substrat	2-4 x 10 ³	120
II (prothrombine)*	72	Zymogène	100-150	80
V Proaccélérine	330	Cofacteur	5-10	24
VII* Proconvertine	50	Zymogène	0,35-0,6	6
VIII (f. antinémophilique A)	330	Cofacteur	0,1-0,2	12
X* Stuart	59	Zymogène	7-17	48
IX (f. antihémophilique B)*	57	Zymogène	3-5	24
XI Rosenthal	160	Zymogène	3-6	60
XII Hageman	80	Zymogène	30-40	60
XIII (f. stabilisant de la fibrine)	320	Zymogène	20-30	240
Prékallikréine	85	Zymogène	25-50	35
Kininogène de haut poids moléculaire	100	Cofacteur	60-90	150
Inhibiteurs de la coagulation				
Antithrombine	65	Serpine	180-300	60
Protéine C*	62	Zymogène	2,7-6	6
Protéine S*	70	Cofacteur	25	ND
HC II	65	Serpine	60-110	60
TFPI (Inhibiteur du facteur tissulaire)	42	Inhibiteur de type Kunitz	0,1	ND

III-3 Le déroulement de la coagulation

La conception classique du phénomène de la coagulation distingue deux voies:

- ✓ **La voie intrinsèque:** tous les éléments de la coagulation sont présents dans le plasma sans support extérieur.
- ✓ **La voie extrinsèque:** son activation nécessite la présence d'élément tissulaire appelé thromboplastine tissulaire.

Cette conception de la coagulation correspond au processus de coagulation **in vitro** et sera utile pour l'exploration de la coagulation.[Fig 7]

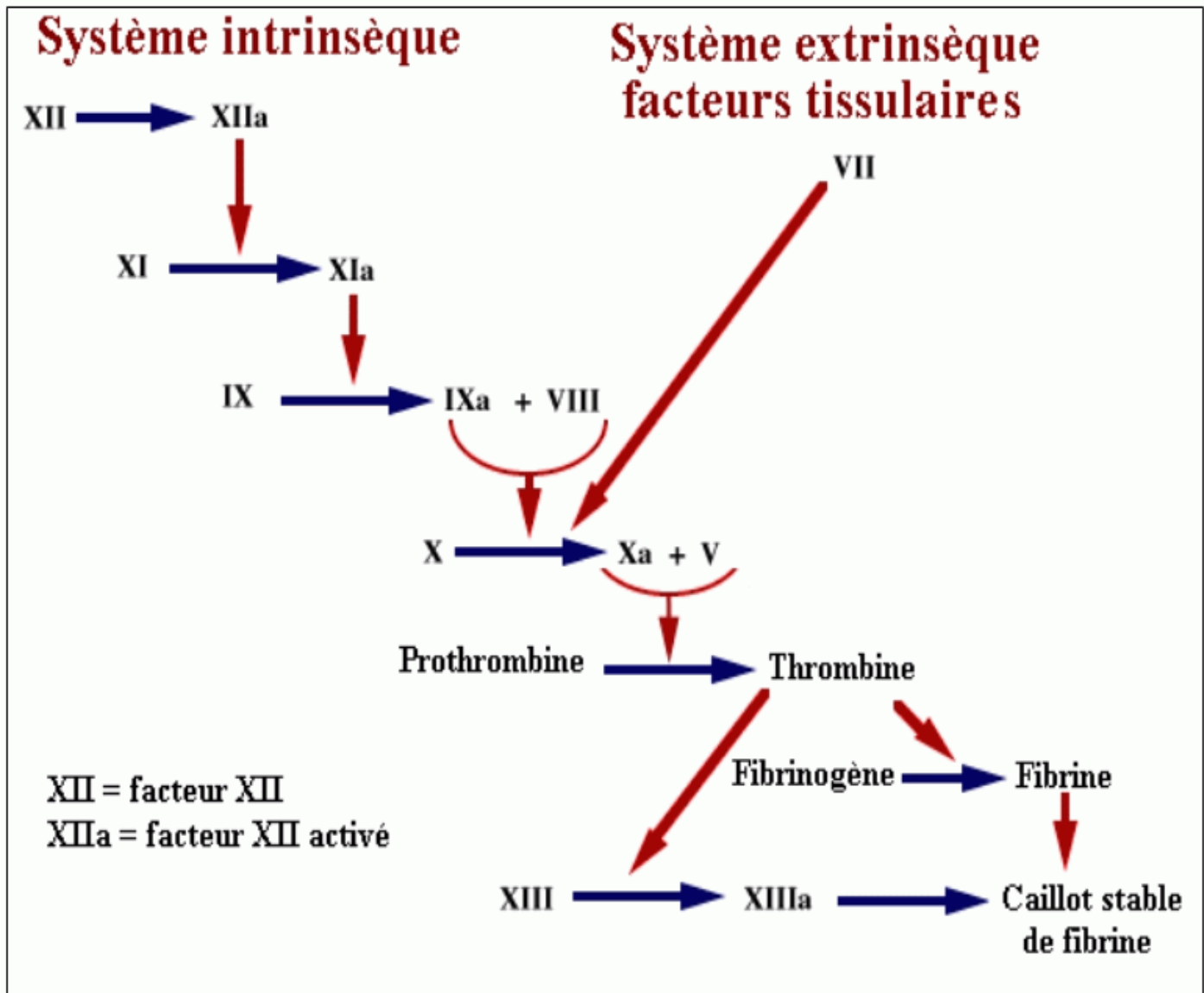


Fig 7 :Conception classique de la coagulation

La Coagulation in vivo: 3 étapes

- ✓ **Initiation de la coagulation:** Contact facteur tissulaire – facteur VII
- ✓ Objectif: La formation de la thrombine
- **Amplification**
- **fibrino formation et propagation** Formation d'un réseau de fibrine en plusieurs étapes:
 - ✓ La thrombine clive deux peptides (A,B):monomères de fibrine.
 - ✓ Stabilisation du réseau par des liaisons covalentes générées par le facteur XIII activé (Fig.9) [2-3]

III-2 Le déroulement de la coagulation in vivo :

In vivo:

cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation **de fibrine** et dont l'enzyme centrale est la **thrombine**.

- ✓ **Le déclenchement de la coagulation:** rôle+++ du facteur tissulaire.
- ✓ **La thrombinofomation:**
- 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 thrombine dont le substrat principal est le fibrinogène. (Fig.8)[2-3]

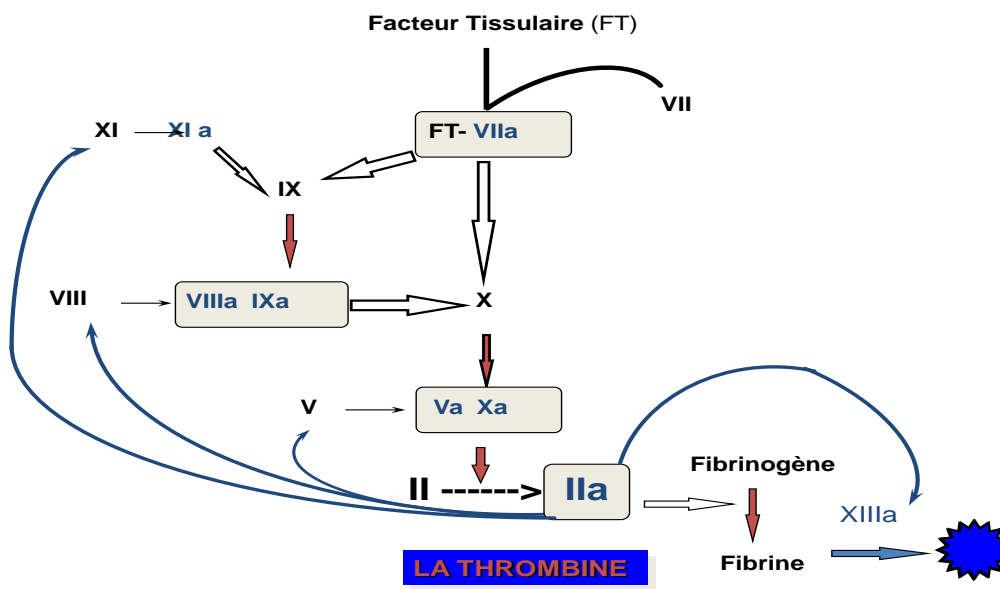


Fig.8 Conception actuelle de la coagulation et les boucles d'amplification

III-3 La Régulation de la coagulation

But:

- ✓ Limiter l'activation de la coagulation au niveau des brèches vasculaires .
- ✓ Empêcher l'extension des caillots.
- ✓ Maintenir l'équilibre des enzymes de la coagulation

03 systèmes inhibiteurs:

- ✓ L'antithrombine.
- ✓ Le système protéine C-protéine S.
- ✓ LE TFPI(tissue factor pathway inhibitor).(Fig.9)[2-3]

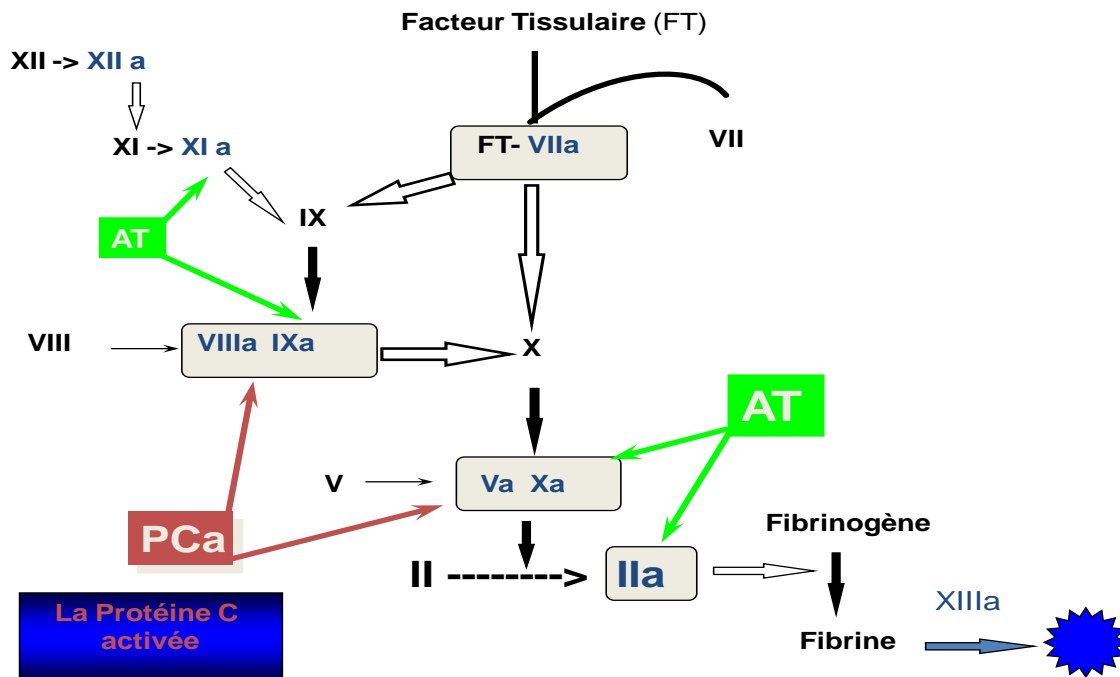


Fig.9 :Régulation de la coagulation

VI- La Fibrinolyse:

But:

- ✓ Destruction des polymères de fibrine in situ pour empêcher l'extension du caillot.

IV-1 Les intervenants :

02 facteurs plasmatiques:

- **Le plasminogène et la plasmine**
 - synthétisé au niveau du foie.
 - Circule dans le plasma sous forme inactive.
 - Activé ,il se transforme en **plasmine** .

Les éléments cellulaires:

Les monocytes +les cellules endothéliales : dont les fonctions sont :

- ✓ Synthèse des activateurs de la fibrinolyse:t-PA.
- ✓ Synthèse des inhibiteurs de la fibrinolyse: PAI.
- ✓ Une fois activées, elles expriment à leur surface des récepteurs pour le plasminogène, ses activateurs et ses inhibiteurs.
- ✓

02 voies d'activation du plasminogène:

➤ **La voie de l'activateur tissulaire du plasminogène(t-PA):**

- ✓ Synthétisé exclusivement par la cellule endothéliale.
- ✓ Circule dans le sang lié à son inhibiteur: PAI-1.
- ✓ Dès qu'il ya formation de fibrine, elle expose en surface des structures pour lesquelles le t-PA a une affinité très élevée.

➤ **La voie de la pro urokinase(U-PA):**

- ✓ La forme circulante est la pro urokinase synthétisée par les cellules rénales

- ✓ Au contact de la fibrine, elle s'active en urokinase.[3]

IV-2 Le déroulement de la fibrinolyse :

Des que se forment les premières traces de fibrine, les cellules endothéliales libèrent l'activateur tissulaire du plasminogène, qui va activer le plasminogène en plasmine, et la pro urokinase en urokinase. Les monocytes fixent alors l'urokinase, qui dégrade le caillot de fibrine et libère ainsi les produits de dégradation du fibrinogène (PDF), dont le métabolite ultime sont les D-Dimères.

La plasmine en excès est neutralisée par $\alpha 2$ antiplasmine et $\alpha 2$ mcroglobuline, afin de limiter le processus de fibrinolyse.(Fig.10)[3]

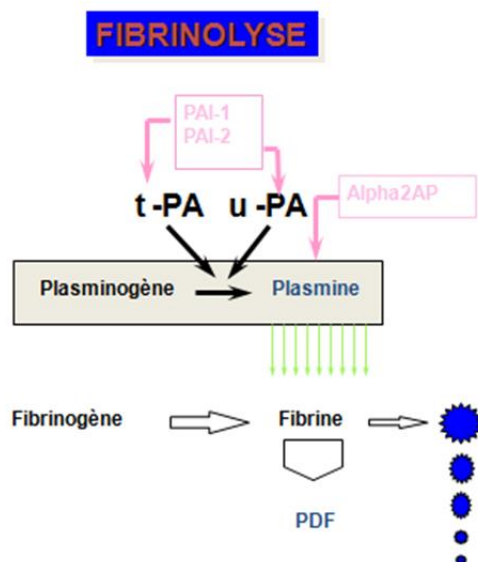


Fig.10 Déroulement de la fibrinolyse[3]

CONCLUSION

- ✓ Le processus de l'hémostase primaire et de la coagulation aboutit à la formation d'un caillot.
- ✓ La fibrinolyse tend à le détruire.

Un équilibre permanent entre d'un côté l'hémostase primaire et la coagulation et d'un autre côté la fibrinolyse est indispensable en physiologie : **La balance coagulotique**(Fig.11)[3]

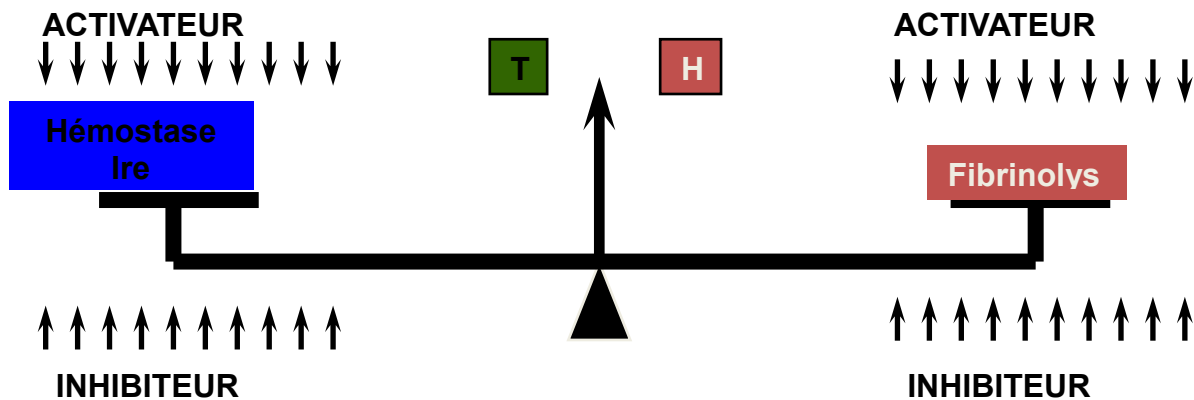


Fig.11 :La balance coagulative[3]

V-Exploration de l'hémostase

V-1- HEMOSTASE PRIMAIRE

V-1-1 Numération de plaquettes :

- ✓ **Méthode:** compteur globulaire.
- ✓ **Valeur normale:** 150000 à 400000 elts/mm³.

V-1-2 Temps de saignement: méthodes et valeurs normales:

- ✓ Test global d'exploration de l'hémostase primaire.
- ✓ La méthode d'ivvy :incision sur la face antérieure de l'avant bras sous une pression constante de 40mm Hg
- ✓ Actuellement standardisée avec des lames automatiques (simplate,surgicut)
- ✓ La durée normale <8mn
- ✓ Il explore nombre et qualité des plaquettes, fibrinogène; Vwf et qualité du vx
- ✓ Il est fonction de l'hématocrite et opérateur dépendant
- ✓ Sa sensibilité est limitée
- ✓ Fiabilité faible en cas d'anomalie cutanée

V-1-3-Etude des fonctions plaquettaires:

- ✓ **Méthode:** temps d'occlusion (temps nécessaire à la formation du clou 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.
- ✓ Dépiste la quasi totalité des maladies de willebrand
- ✓ Très sensible à la plupart des anomalies fonctionnelles plaquettaires
- ✓ congénitales: Glanzman, Bernard-Soulier, pool vide
- ✓ acquises: médicaments antiplaquettaires (aspirine)[4-5]

Si le TS ou le temps d'occlusion du PFA sont anormaux, en l'absence de thrombopénie ou de prise de médicaments anti-agrégants, chacune des fonctions de plaquettes peut être étudiée in vitro de façon spécifique

V-2 COAGULATION

V-2-1 Les tests globaux de coagulation:

V-2-1-1-Le temps de céphaline activé :

- **Principe:** mesurer le temps de coagulation à 37° d'un plasma en présence de phospholipides(céphaline) et d'un activateur de la phase contact (kaolin;célite;éllagique ou autre) et de Ca^{++} .
- Le temps de coagulation mesuré est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40s
- **Le TCA: allongé >6 à 8 s le temps témoin**
- Peut être exprimé en **ratio :malade/témoin<1,2 ; chez l'enfant:1,3**
- Le TCA explore la voie endogène et commune de la coagulation:
FXII,kininogene,prékallikreine,FXI,FXIX,FVIII,X,FV,FII,Fibrinogene
- Il sert à l'adaptatation posologique de l'héparine non fractionné
- Il est perturbé par les anticoagulants lupiques [2-4-5]

V-2-1-2 Le temps de quick

- ✓ **principe:** mesurer le temps de coagulation à 37° d'un plasma 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 $TQ\text{ malade}/TQ\text{ témoin}>1,2$
- ✓ En pratique ces valeurs sont transformées en pourcentage d'activité dits taux de prothrombine(TP) et la valeur normale :70%à100%
- ✓ Il explore les voies exogène et commune de la coagulation :**FVII,FV,FX,FII et le fibrinogène[2-4-5]**

V-2-1 Les tests spécifiques de la coagulation:

V-2-1-Le dosage du fibrinogène:

- ✓ La mesure du taux de fibrinogène se fait par méthode fonctionnelle
- ✓ Il est sensible aux déficits quantitatifs du fibrinogène et aux anomalies qualitatives de celui-ci (dysfibrinogénémie)

- ✓ Valeur normale: 2 à 4g/ dl.
- ✓ Il augmente en cas de syndrome inflammatoire

V-2-2-Dosage spécifique des facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs:

- ✓ Ne sont effectués que 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%

V-3 Exploration de la FIBRINOLYSE

V-3-1 Tests globaux:

V-3-1-1-Temps de lyse d'un caillot de sang total : peu sensible.

V-3-2-2-Temps de lyse des eu globulines:

✓ **Principe:**

- évaluer l'activité fibrinolytique d'un plasma déplété en inhibiteurs par précipitation en milieu acide(pH 5,9).
- Le précipité d'eu globulines (facteurs de coagulation, plasminogène, plasmine, tPA, uPA) est recalcifié et le temps de lyse du caillot formé est mesuré.
- Valeur normale > 03h.
- Le temps de lyse est raccourci lorsque la quantité de tPA circulant augmente

V-3-2 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 qui proviennent de la dégradation de la fibrine par la fibrinolyse physiologique.
 - Ils sont le témoin d'un processus thrombotique évolutif.

Bibliographie :

- 1- Tde revel, K-Doghmi, physiologie de l'hémostase, EMC Elsevier, 22-009-D-20, 2003
- 2- Reach, Haemocare initiative
- 3- J-F Schved, physiologie de l'hémostase, DU hémostase, 2010, Université de Montpellier, 10 janvier 2010

- 4- Gérard Sebahoune et al, Hématologie clinique et biologique, pages 387-404
- 5- Jp.levy /b.varet,et al, origine des éléments figures du sang ,hematologie et transfusion, pages297-318,masson