



Ministère de l'enseignement supérieur et la recherche scientifique  
Faculté de médecine d'Oran  
Centre hospitalo-universitaire d'Oran  
Service d'Hématologie

# Physiologie de l'hémostase

## Plan du cours :

1. Introduction
2. L'hémostase primaire
3. La coagulation plasmatique
4. La fibrinolyse
5. Tests simples de l'hémostase

*Pr R.MESSAOUDI*

*Maitre de conférences A en Hématologie*

*Centre hospitalo-universitaire Oran*

*2019/2020*

## 1. Introduction :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang fluide à l'intérieur des vaisseaux.

Le processus d'hémostase, qui vise donc à arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses se déroule classiquement en trois temps :

- **l'hémostase primaire** ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
- **la coagulation** consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- **la fibrinolyse**, processus limitant, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase

## 2. Hémostase Primaire :

### 2.1. Les acteurs de l'Hémostase primaire :

#### 2.1.1. Le vaisseau sanguin (figure N°1)

- **Constitution:**

L'Intima: elle comprend les protéines adhésives pour les plaquettes (collagène, micro fibrilles, laminine,...).

La Media et l'adventice: soutien mécanique du vaisseau et responsable de la vasoconstriction.

- **Vaisseau sain = thromboresistant:**
  1. protection de l'activation des plaquettes.
  2. régulation négative de la coagulation.
  3. synthèse des protéines du système fibrinolytique

Cela est possible grâce aux fonctions de l'endothélium:

1. Synthèse de PGI<sub>2</sub> (prostacycline) = antiagrégant puissant.
2. Synthèse de facteurs de coagulation et d'inhibiteurs de la coagulation.
3. Empêche le contact entre le facteur tissulaire et le sang.
4. Empêche le contact entre le collagène sous endothélial et les plaquettes.

- **Propriétés de la cellule endothéliale:**

1. Vasodilatatrice: production de EDRF, NO et PGI<sub>2</sub>.
2. Anti-agrégant: Prostaglandine PGI<sub>2</sub>.
3. Anticoagulante: via thrombomoduline (récepteur de la thrombine) et production de TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire) et Heparan-sulfates.
4. Fibrinolytique: production de t-PA (activateur).
5. Activatrice de l'hémostase : (en cas de lésion endothéliale): vWF-Ag, PAI-1 et facteur tissulaire, situés dans le sous-endothélium.
6. Production de facteurs de croissance: PDGF (Platelet-Derived Growth factor), VGF (Vascular Growth factor) FGF (Fibroblaste Growth Factor).
7. Vasoconstrictrice: sécrétion de rénine, inactivation bradykinines vasodilatatrices.

### 2.1.2. Plaquettes sanguine :

- Les plus petits éléments du sang circulant (dia: 2 a 5µm), disques biconcaves, anucléés.
- Durée de vie = 10 jours.
- Production médullaire par fragmentation des mégacaryocytes.
- Distribution: 2/3 libres, 1/3 pool splénique.
- Concentration: 150 a 400x10<sup>6</sup>/ ml.
- Facteur de croissance et de maturation: thrombopoietine, synthétisée par le foie.
- Plaquettes activées = riches en pseudopodes => favorisation des interactions.

#### **Structure des plaquettes: (figure N°2)**

- Membrane phospholipidique : indispensable pour la coagulation sanguine.
- Granules intra-cytoplasmiques :
  1. Granules α: Elles apportent ce qui est nécessaire pour colmater la brèche: facteur de Von-Willebrand ,fibrinogène, facteur V, B-thromboglobuline.
  2. Granules denses: Calcium: indispensable pour former le caillot ADP et ATP: médiateurs stimulants les plaquettes avoisinantes.
- Glycoprotéine Ib-IX-V, capable de se fixer au facteur de Von-Willebrand.
- Glycoprotéine IIb-IIIa, capable de se fixer au fibrinogène.
- Glycoprotéine Ia-IIa, capable de se fixer au collagène sous-endothélial.

### 2.1.3. Facteur de Von-Willebrand :

- polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15 x 10<sup>6</sup>Daltons).
- synthétisé par les cellules endothéliales et mégacaryocytes (granule α), permet l'adhésion plaquettaire on se liant à la GP Ib-IX-V.
- Liaisons inter plaquettares ou agrégation plaquettaire.
- cofacteur au facteur VIII, ce qui protège le facteur VIII de la protéolyse précoce.

### 2.1.4. Le fibrinogène :

- Cette molécule est un dimère.
- Chaque monomère est composé de trois chaînes (alpha, bêta, gamma).
- Substrat soluble.
- Synthèse hépatique.
- Présent dans les granules α des plaquettes et dans le plasma (2 à 4g/l).
- Permet l'agrégation des plaquettes entre elles (via GPIIb IIIa).
- Transformation en fibrine insoluble par la thrombine => arrêt du saignement.

## 2.2. Le déroulement de l'hémostase primaire (figure N°3) :

### 2.2.1. Vasoconstriction réflexe :

Plus la brèche vasculaire est importante plus la vasoconstriction reflexe sera forte.

#### **Rôles:**

- Diminution de la perte sanguine.
- Ralentissement le flux sanguin.
- favorise les interactions plaquettes/sous endothélium.

### 2.2.2. Adhésion des plaquettes au sous endothélium :

- Via: facteur de Von-Willebrand sous-endothéliale et la GP IbIXV.
- directement par la GPIIa.

### 2.2.3. Activation des plaquettes via liaison du vWF à GP Ib-IX-V :

- Changement de forme et étalement (grâce au cytosquelette) via émission de pseudopodes.
- élévation du Ca<sup>++</sup> intra-cytoplasmique qui entraîne: le relargage du contenu des granules (denses et α) => recrutement d'autres plaquettes et induction de leurs agrégations et l'activation du GP IIb/IIIa.
- Synthèse de Thromboxane A2 et « flip-flop » = activité pro-coagulante des plaquettes : Phospholipides membranaires → **Phospholipase** → Acide arachidonique → **COX 2** → Endoperoxydes → **Prostacycline synthetase** → Thromboxane A2 (agent proagregant et Vaso-constricteur). Réarrangement des PL membranaires des plaquettes: les Phospholipides chargés négativement sont exposés à la surface, ce qui permet la fixation des facteurs de la coagulation et facilite leurs interactions.

**2.2.4. Agrégation des plaquettes :** Le fibrinogène permet de former des ponts entre les plaquettes en se fixant de Part et d'autre à des GP IIb/IIIa.

## 3. Coagulation plasmatique :

Le thrombus plaquettaire est fragile. Il doit donc être consolidé et formera le thrombus rouge résultat du processus de la coagulation.

### 3.1. Les protéines plasmatiques de la coagulation (tableau N°1) :

- Facteur tissulaire (FT) Facteur déclenchant.
  - ✓ Protéine membranaire présente dans les fibroblastes de la paroi des vaisseaux
  - ✓ Exprime par la cellule endothéliale lésée ou activée, et par le monocyte stimulé.
  - ✓ Exprime par certaines cellules cancéreuses => thrombose paranéoplasique.

**13 facteurs dont les numéros correspondent à la chronologie de leurs découvertes.**

- Pro-enzymes ou Zymogènes : Facteurs XII, XI, VII, IX, X, II (prothrombine), XIII.
- Pro-cofacteurs d'enzymes : Facteurs V et VIII.
- Substrat final : Fibrinogène → fibrine.

Leur synthèse est d'origine hépatique. Les hépatocytes produisent toutes les protéines de la coagulation.

- Les facteurs Vitamine K-dépendants : facteurs II, VII, IX et X et 2 inhibiteurs physiologiques Protéine C et protéine S.

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux mini Nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant < 5 % dans sérum	3-4 jours	40 %
Facteur V	Proaccéléline	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

**Tableau I: Les facteurs de coagulation**

**3.2. Déroulement du processus de coagulation :** La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques. L'enzyme qui permet de transformer le fibrinogène en fibrine est la **thrombine**. Il comprend une série d'activations enzymatiques en cascade qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires de certaines cellules (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes).

**Deux théories de la cascade de coagulation:**

- Théorie classique (voie intrinsèque et extrinsèque) : permet l'interprétation des tests de coagulation in vitro: (TCA, INR, Tps de thrombine).
- Théorie révisée (voie unique) : reflète davantage ce qui se passe in vivo.

**3.2.1. Théorie classique :( figure N°4)**

Il y a deux façons d'activer la coagulation:

- Voie intrinsèque: coagulation spontanée en mettant le sang dans le tube Collecteur.
- Voie extrinsèque : coagulation suite a l'ajout de Facteurs tissulaires (brèche vasculaire).

**3.2.2. Conception actuelle de la coagulation in vivo:(figure N°5)**

*(Hoffman M and Monroe DM. A Cell-based Model of Hemostasis. Thromb Haemost; 85: 958-965, 2001)*

**A. Phase d'initiation :**

- Le facteur tissulaire (FT) est exposé et se lie au FVIIa ou FVII, qui est ensuite activé en FVIIa.
- Le complexe entre le FT et le FVIIa active le FIX et le FX.
- Le FXa se lie au FVa sur la surface cellulaire.

**B. Phase d'amplification :**

- Le complexe FXa/FVa transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine.
- La faible quantité de thrombine générée active localement les FVIII, FV, FXI et les plaquettes.
- Les plaquettes activées fixent les FVa, FVIIIa et FIXa.

**C. Phase de propagation :**

- Le complexe FVIIIa/FIXa active le FX à la surface des plaquettes activées.
- Le FXa, en association au FVa, transforme d'importantes quantités de prothrombine en thrombine, engendrant ainsi un "**pic de thrombine**".
- Le "pic de thrombine" provoque la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine stable.

**3.3. Les inhibiteurs de la coagulation ( figure N°6)**

- TFPI = inhibiteur du complexe: FT-VIIa.
- Antithrombine: inhibiteur des facteurs IIa, IXa et Xa.(Activité augmentée par l'héparine )
- Protéine C et S: inhibiteurs des facteurs Va et VIIIa.  
Protéine S = cofacteur de la PCA.

## 4. La fibrinolyse: (figure N°7)

Rôle = Assurer physiologiquement la disparition du caillot de fibrine

### 4.1. Le système activateur :

- La plasmine : l'élément central de cette phase de l'hémostase dérive du plasminogène (précurseur inactif synthétisé par le foie):
- Activateur tissulaire du plasminogène : t-PA synthétisé et libéré par les cellules endothéliales.
- Urokinase : sécrétée par les cellules rénales.

La plasmine va dégrader le caillot de fibrine en produits de dégradation de la fibrine PDF.

### 4.2. Les systèmes inhibiteurs :

- les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène: PAI1, d'origine endothéliale et PAI2 d'origine placentaire.
- les antiplasmines : principalement  $\alpha_2$  anti-plasmine d'origine hépatique.

## 5. Exploration de l'hémostase :

**L'étape pré-analytique est très importante où les conditions de prélèvement doivent être optimal.**

### 5.1. Hémostase primaire :

- Taux de plaquettes : l'hémogramme permet de quantifier le nombre de plaquettes ( $150000$  et  $400000/\text{mm}^3$ ) et le frottis de sang permet de décrire la morphologie des plaquettes.
- Temps de saignement :
  - ✓ Méthodes de IVY : IVY incision +++ : normal entre 4 et 8 min.
  - ✓ PFA (Platelet Function Analyzer) : mesure in-vitro et dans des conditions standardisées, le temps d'occlusion par les plaquettes d'un trou pratiqué dans une membrane mimant le sous-endothélium.
- 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
- 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.

### 5.2. Coagulation plasmatique :

#### 5.2.1. Tests « globaux » : de 1<sup>ère</sup> intention :

- **TCA** : Temps de Céphaline avec Activateur : le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté en présence de Calcium, explore la voie endogène de la coagulation, (anormale si temps malade –temps témoin) $>10$ seconde).

- **TQ** : temps de Quick : temps de coagulation d'un plasma déplaqueté en présence de calcium et de facteur tissulaire, explore la voie exogène de la coagulation (anormale si temps malade – temps témoin >2seconde).
- **Taux de Prothrombine** : traduction en pourcentage du TQ (70-100%).
- **Fibrinogène** : taux normal entre 2 et 4g/l

### 5.2.2. Tests « spécifiques » : de 2<sup>ème</sup> intention :

- Dosage des Facteurs de la coagulation : taux normal : 80 à 100%.

### 5.3. Fibrinolyse :

- Temps de lyse des euglobulines (TLE ou test de Von Kaulla) : Cet examen de base permet de dépister les fibrinolyse excessives : on forme un caillot d'euglobulines. Celui-ci se lyse spontanément en 90 mn. Un raccourcissement important (une demi-heure voire un quart d'heure du temps de lyse des eu globuline) témoigne d'une hyper fibrinolyse
- Dosage du plasminogène sanguin.
- Produit de dégradation du fibrinogène (PDF) et D-Dimères.

### 5.4. Bilan de Thrombose : Le bilan de thrombophilie comprend :

- Le dosage de certains inhibiteurs physiologiques de la coagulation (**antithrombine III, Protéine C, protéine S**)
- La recherche de mutations thrombogènes fréquentes dans la population (1 à 4 % des sujets) tel que le facteur **V Leiden (résistance à la protéine C activée)**.

### Références utiles :

- Les plaquettes sanguines et leur pathologie quantitative. Hématologie et transfusion ; collection Abrégés Masson, JP Levy , B Varet et coll, Eds, Paris, 2001. pp189-191
- Platelets in hemostasis and thrombosis Wintrobe's clinical hematology. Lee GR et al Eds. Lippincott Williams & Wilkins, 1999. pp661-683
- Cahier de formation Bioforma n°20, « Hémostase et Thrombose », septembre 2000
- Plaquettes. G Sébahoun, dans Hématologie clinique et biologique, Arnette, 1998, pp167-16

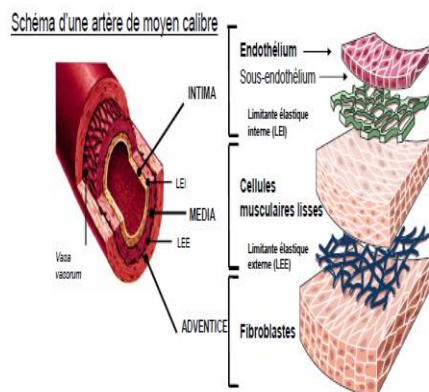


Figure N°1 : structure du vaisseau sanguin

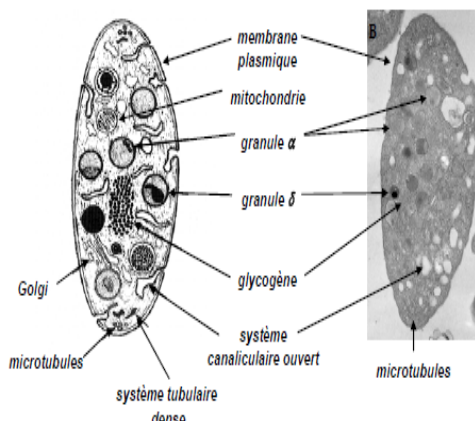


Figure N°2 : structure de la plaquette

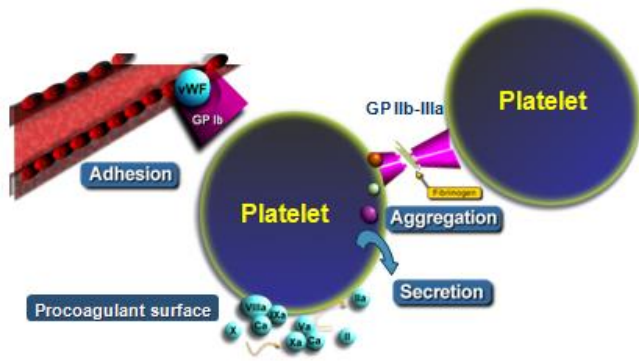


Figure N°3: déroulement de l'hémostase primaire

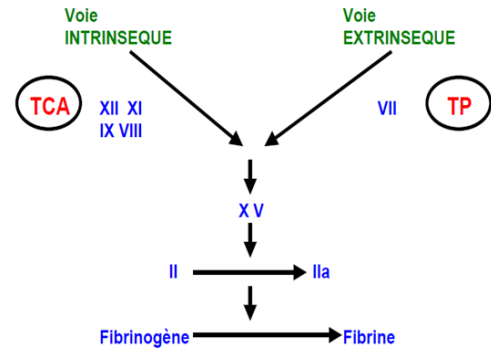


Figure N°4 : théorie classique de la coagulation

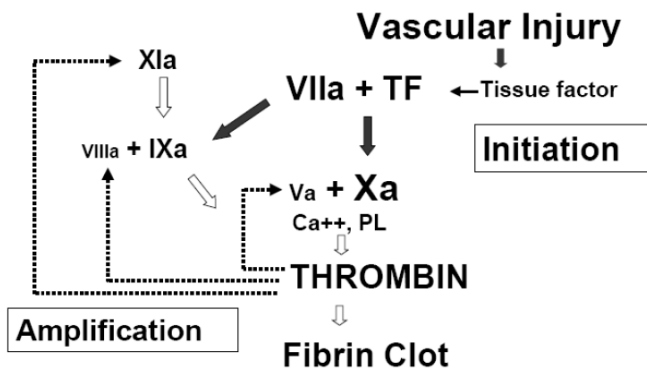


Figure N°5 : Conception actuelle de la coagulation

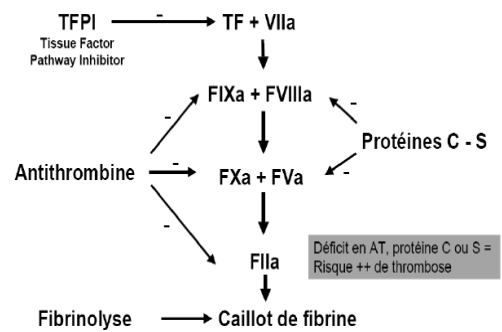


Figure N°6 : inhibiteurs physiologique de la coagulation

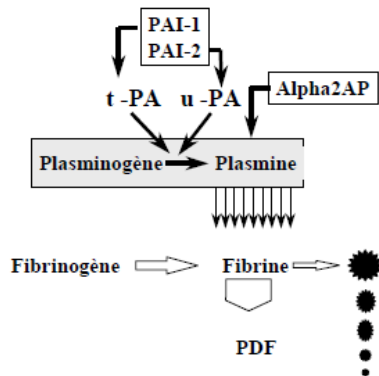


Figure N°7 : système fibrinolytique