

L'hémostase

1° Hémostase physiologique :

Ensemble des mécanismes permettant :

- Le maintien de la masse sanguine dans son intégrité (coagulation).
- Le maintien du sang à l'état liquide (fibrinolyse).

Les caractéristiques de l'hémostase sont :

- Phénomène localisé au point d'initiation.
- Phénomène rapide par réaction enzymatique.
- Phénomène limité dans le temps (présence d'inhibiteur).

Lors d'une hémorragie, il y a :

- Formation d'un clou plaquettaire (hémostase primaire).
- Formation d'un caillot (coagulation).
- Lyse du caillot (fibrinolyse).

Les perturbations du système sont :

- Augmentation des inhibiteurs (syndrome hémorragique).
- Augmentation des activateurs (syndrome thrombotique).

1.1. Hémostase primaire :

1.1.1. Acteurs de l'hémostase :

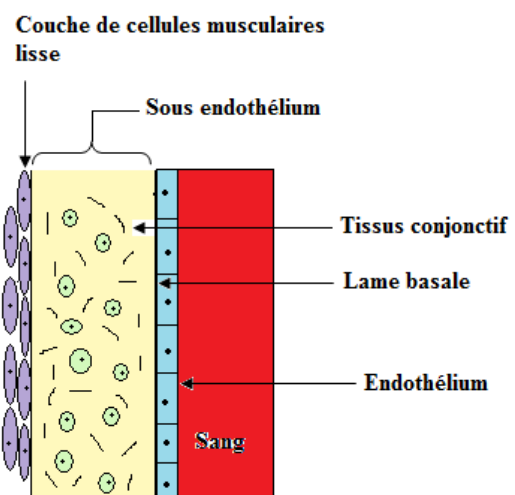
1.1.1.1. Paroi vasculaire :

• Endothélium :

- Synthèse de collagène.
- Facteur de Willebrand.
- Antithrombine III.
- Activateur du plasminogène.
- Prostacycline C_2 .
- ADP.
- Thromboplastine tissulaire.

• Sous-endothélium :

- Microfibrille de collagène.
- Fibre de collagène.



- **Cellules musculaires lisses :**
 - Tonicité de la paroi vasculaire.

1.1.1.2. Les plaquettes :

- **Membrane plasmique :**
 - **Glycoprotéines :**

Récepteur spécifique vis-à-vis des molécules de la coagulation.

- **Phospholipides :**

Rôle important dans l'activation des facteurs de la coagulation.

- **Sous-membrane :**
 - Microtubules (forme).
 - Microfilaments (activités contractile).
- **Granules cytoplasmiques :**
 - Granules denses (ADP, ATP, Calcium, Adrénaline, Sérotonine).
 - Granules α (β -thromboglobuline).
- **Réseau tubulaire intracytoplasmique :**
 - Dense (stockage du calcium et synthèse de la thromboxane A_2).
 - Caniculaire ouvert (exocytose du contenu plaquettaire).

1.1.1.3. Facteurs plasmatiques :

- **Facteurs de Willebrand :**

Il s'associe au facteur VIII, ce qui protège le facteur VIII de la protéolyse précoce.

- **Calcium :**

Permet l'adhésion et l'agrégation.

- **Fibrinogène :**

Permet l'agrégation.

- **Thrombine :**

Ils sont à l'état de trace dans le plasma.

1.1.2. Mécanismes :

1.1.2.1. Vasoconstriction :

Elle est réflexe, immédiate mais éphémère.

La dégranulation plaquettaire permet l'entretien du phénomène par la sérotonine et l'adrénaline. La thromboxane A₂ prolonge et augmente l'effet. Elle a pour but, la fermeture de la brèche et la diminution locale du débit sanguin.

1.1.2.2. Adhésion plaquettaire :

Il y a adhésion :

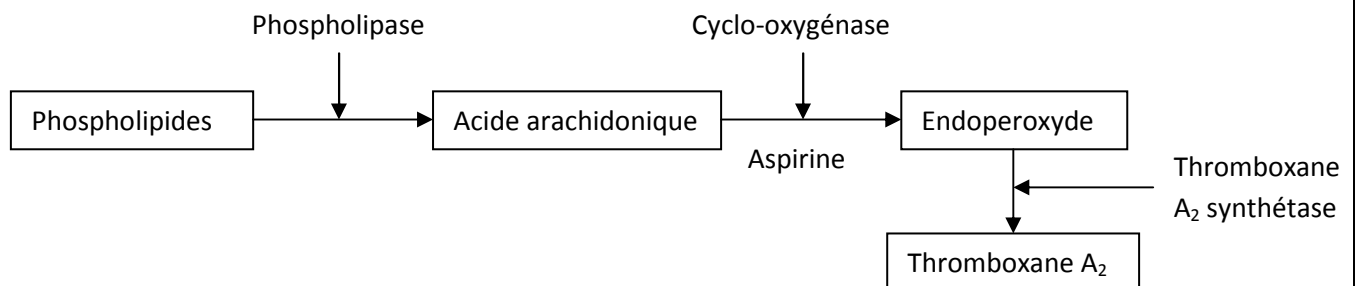
- Du facteur de Willebrand sur les microfibrilles de collagène de la lame basale.
- Aux fibres de collagènes du tissu conjonctif lâche sur les récepteurs spécifiques plaquettaires.

1.1.2.3. Activation plaquettaire :

Les inducteurs sont l'ADP, la thrombine, le collagène et la thromboxane A₂.

Il y a :

- Activation des kinases avec libération de l'adrénaline, la sérotonine, d'ADP et de calcium.
- Activation de la Phospholipases.



- Modification de la forme plaquettaire :
 - ✓ FP3 libéré.
 - ✓ GP2b/GP3a démasqué.
 - ✓ Libération de thrombostéine.

1.1.3. Régulation :

1.1.3.1. Localisation et durée de vie limitée :

- **Localisation :**

Adhésion des plaquettes qu'au niveau e la brèche.

- **Durée de vie limitée :**

La thromboxane A₂ est limité car elle va être rapidement hydrolysée.

1.1.3.2. Inhibiteur physiologique de l'hémostase primaire :

La Prostacycline est synthétisé à partir des phospholipides grâce à la Phospholipase A₂.

Il y a formation d'un acide arachidonique puis, d'Endoperoxyde par la Cyclo-oxygénase et de Prostacycline par la Prostacycline synthétase.

La Prostacycline est un antiagrégant et un vasodilatateur.

1.2. La coagulation plasmatique :

1.2.1. Mécanismes d'activations :

1.2.1.1. Facteurs de la coagulation :

- **Facteurs plasmatiques :**

- **Précurseurs d'enzymes :**

- ✓ Voie endogène (XII, XI, X, II).
- ✓ Voie exogène (VII, préKallikréine).

- **Cofacteurs :**

- ✓ VIII (cofacteur du IX).
- ✓ V (cofacteur du X).

- **Substrat final :**

- ✓ Fibrinogène.

- **Autres facteurs :**

- Facteurs FP3.
- Thromboplastine tissulaire.
- Calcium.

1.2.1.2. Les séquences de l'activation :

- **Formation de la prothrombine :**

- **Voie endogène :**

Activation du facteur XII grâce au collagène et à la Kallicréine.

- **Voie exogène :**

Activation du facteur VII grâce à la thromboplastine tissulaire III.

- **Formation de la thrombine :**

La thrombine est activée grâce à la prothrombinase sur la prothrombine.

- **Formation de la fibrine :**

Protéolyse ménagée du fibrinogène :

- ✓ Fragment principal.
- ✓ Fibrinopeptide A et B.

Il y a assemblage des monomères par liaisons hydrogènes.

1.2.2. Mécanismes de contrôle de la coagulation :

1.2.2.1. Contrôle des facteurs activés :

Phénomène limité :

- **Dans l'espace :**

Elle est localisée au niveau de la brèche.

- **Dans le temps :**

Les facteurs entraînés sont phagocytés.

1.2.2.2. Les inhibiteurs de la coagulation :

- **Protéine C + S :**

Synthétisée dans le foie et ils sont vitamines K dépendants.

Il y a blocage de la prothrombine. La protéine C est activée par la thrombine.

- **Antithrombine III :**

Elle est synthétisée dans le foie.

Elle inhibe la thrombine en se fixant sur le site catalytique à la place du fibrinogène. Son action est potentialisée par l'héparine.

1.3. La fibrinolyse :

Le caillot se rétracte et exsude du sérum par la thrombostéine plaquettaire. Destruction du caillot par l'enzyme lytique, la plasmine.

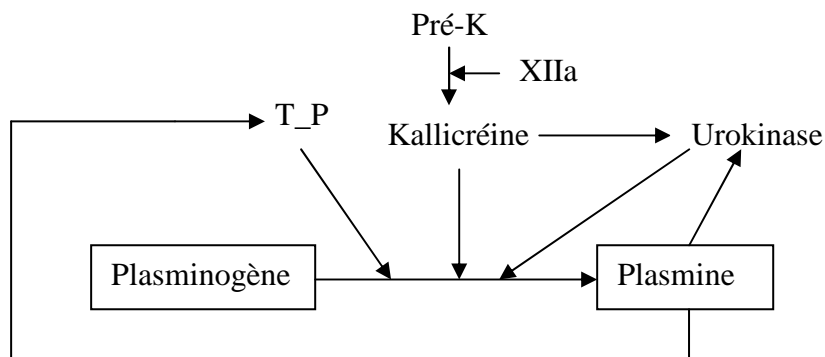
1.3.1. Formation de la plasmine :

1.3.1.1. Mécanisme activateur du plasminogène :

- **Activateurs plasmatiques (la Kallicréine) :**

Elle est activée par le facteur XII. Elle active directement le plasminogène et indirectement l'urokinase.

- **Activateurs tissulaires :**



1.3.1.2. Mécanismes inhibiteurs du plasminogène :

- **Inhibiteur directe :**

Empêche la fixation du plasminogène sur la fibrine.

- **Inhibiteur anti-activateurs :**

- Anti-t_Pa.
- Anti-urokinase.
- Anti-Kallicréine.

1.3.2. Fibrinolyse par la plasmine :

Protéolyse totale de la fibrine par la plasmine fixée. Cela donne des PDF et D-Dimères.

Les PDF inhibent :

- L'agrégation plaquettaire.
- Thrombine.
- XIII.

La plasmine est peu spécifique et a une action lytique sur :

- V.
- VIII.
- Fibrinogène.

Pour différencier les PDF de la fibrine et du fibrinogène, on dose les D-Dimères, le Fibrinopeptide A et B et les complexes solubles.

1.3.3. Mécanismes de régulation de la fibrinolyse :

- Il y a un équilibre entre activateur et inhibiteur.
- Contexte de coagulation (déséquilibre en faveur des activateurs).
- Contrôle dans l'espace :
 - ✓ Le plasminogène se fixe sur la fibrine pour être activé en plasmine.
 - ✓ T_{Pa} provenant de l'endothélium lésé.
- Contrôle dans le temps :
 - ✓ Inhibiteur de la plasmine.
 - ✓ Inhibiteur du plasminogène et des activateurs du plasminogène.

2° Pathologie de l'hémostase :

2.1. Les syndromes hémorragiques :

2.1.1. Anomalies de l'hémostase primaire :

Elles se manifestent par des hémorragies cutanées ou muqueuses.

- **Anomalies vasculaires :**

Elles sont caractérisées par des hémorragies multiples, de tous petits vaisseaux cutanés par des plaques rouges disséminées.

Elles ont une origine :

- **Immunologique :**

Accumulation de complexes immuns sur la paroi des vaisseaux.

- **Bactérienne :**

Toxine ciblant la paroi des vaisseaux.

- **Endogène :**

Carence en vitamine C ou traitement aux corticoïdes.

- **Anomalies plaquettaires :**

- **Thrombopénie :**

L'origine est périphérique, les plaquettes circulantes sont détruites (infection bactérienne, parasitaire, allergies, auto-immunité).

- **Thrombopathies :**

Anomalie plaquettaire, héréditaire, autosomale, récessive.

L'anomalie est :

- ✓ **Anomalie de la membrane :**

Diminution de GIIb ; GIIb/GIIIIa.

- ✓ **Anomalie des granules :**

Diminution des granules.

- ✓ **Anomalie d'enzymes :**

Thromboxane A₂ (thromboxane synthétase).

- ✓ **Anomalie acquise :**

SMP, prise de médicaments anti-inflammatoire.

- **Anomalies plasmatiques :**

Déficit en facteur de Van Willebrand et en facteur VIII.

C'est une pathologie héréditaire, autosomale, récessive.

2.1.2. Anomalies de la coagulation :

2.1.2.1. Héritaires :

Elles se caractérisent par un déficit en un ou plusieurs facteurs des voies de la coagulation.

En comparant les résultats obtenues par le TCA et le TQ, on identifie les facteurs impliqués dans le déficit ;

Les facteurs à tester sont :

- **Facteur XI :**

Le TCA augmente.

- **Facteur VIII :c :**

Le TCA augmente.

- **Dosage du facteur VII :c :**

Diminuer.

- **Facteur de Willebrand :**

Normal.

- **Facteur IX :**

Le TCA augmente.

- **Dosage du facteur VIII :c :**

Normal.

- **Facteur IX :**

Diminuer.

- **Autres facteurs.**

- **Hypofibrinogénémie :**

Le temps de thrombine est augmenté.

On effectue le dosage du fibrinogène :

- **Immunologique (quantitatif) :**

Normal.

- **Chronométrique (qualitatif) :**

Diminuer.

2.1.2.2. Acquises :

- **Déficit en vitamine K :**

- **Origine de la vitamine K :**

- ✓ Alimentaire.
- ✓ Production par la flore intestinale.

- **Carence en vitamine K :**

- ✓ Traitement pas antibiothérapie.
- ✓ Mauvaise absorption intestinale.

- **Conséquence :**

La vitamine K permet la fixation des facteurs plasmatiques sur les phospholipides nécessaires à leur activation.

Elle permet la modification post-traductionnelle des facteurs plasmatiques (glycosylation).

Il y a synthèse de facteurs plasmatiques immatures, non glycosylé (II, VII, IX, X).

- ✓ Hémostase primaire normale.
- ✓ TCA augmenté.
- ✓ TQ augmenté.
- ✓ TT normal.

- **Atteinte hépatiques :**

- **Origine :**

- ✓ Hépatite.
- ✓ Cirrhose.
- ✓ Cancers du foie.

- **Conséquence :**

Diminution de la synthèse de tous les facteurs plasmatiques de l'hémostase (le VII puis, le V).

- ✓ Hémostase primaire normal sauf si thrombopénie.
- ✓ TCA augmenté.
- ✓ TQ augmenté.
- ✓ TT augmenté.

- **Défibrination :**

Consommation excessive du fibrinogène circulant ou destruction normale.

- **CIVD (Coagulation Intra Vasculaire Disséminé) :**

Activation anormale de la coagulation par la voie endogène ou exogène. Il y a formation de petite quantité de thrombine circulante et consommation inappropriée avec un syndrome hémorragique.

Il a pour origine :

- ✓ Leucémie aiguë.
- ✓ Incompatibilité immunologique.

- **Fibrinolyse primitive :**

Elle est due à une activation anormale de plasminogène qui devient la plasmine, qui dégrade le fibrinogène, le facteur V et VIII.

Elle a pour origine des lésions tissulaires chroniques (libération de t_Pa).

Dans les deux cas :

- ✓ Hémostase primaire normale.
- ✓ TCA augmenté.
- ✓ TQ augmenté.
- ✓ TT augmenté.
- ✓ Taux de fibrinogène diminué.
- ✓ PDF augmenté.

Les D-Dimères différencient la CIVD de la Fibrinolyse primitive par leur présence.

2.2. Les syndromes thrombotiques :

Formation anormale de caillot de fibrine dans le système vasculaire par déséquilibre entre les activateurs et les inhibiteurs de l'hémostase.

Les causes sont :

- **Vasculaires :**

Altération de la paroi de façon chronique (hypertension, athérosclérose, pose d'un cathéter).

- **Circulatoire :**

La stase sanguine.

- **Sanguine :**
 - Activation des plaquettes.
 - Excès d'activateurs de la coagulation ;
 - Déficit de la fibrinolyse.

2.2.1. Evolution du risque thrombotiques :

- **Risque d'activation plaquettaire :**

C'est une Hyperthrombocytose associé à :

- Une Thrombocytémie essentielle.
- Autres Syndromes Myéloprolifératifs.
- Inflammation.
- Carence martiale chronique.
- **Excès d'activateurs de la coagulation :**
 - Activateurs (VIIa, D-Dimères).
 - Déficit des inhibiteurs (Antithrombine III, R, C et S).
- **Déficit de la fibrinolyse :**

Il y a un défaut du :

- T_Pa.
- Plasminogène.
- XII (active l'urokinase).

2.2.2. Traitement et surveillance :

- **Traitement thrombolytique :**
 - **But :**

Elimination rapide des caillots existants.

- **Molécules :**

On utilise des activateurs du plasminogène par augmentation de la fibrinolyse :

- ✓ Urokinase.
- ✓ T_Pa.

- **Surveillance :**

On effectue une quantification de la fibrinolyse :

- ✓ Dosage des PDF.
- ✓ Test de Van Kaolla.

- **Traitement antiagrégant plaquettaire :**

- **But :**

Blocage des fonctions des plaquettes dans l'hémostase.

- **Molécules :**

L'aspirine inhibe la cyclo-oxygénase qui permet l'adhérence plaquettaire.

- **Surveillance :**

On étudiera le temps de saignement.

- **Traitement anticoagulant :**

- **But :**

Inhibition de la coagulation pour limiter l'extension de la thrombose.

- **Molécules :**

- ✓ **Héparine standard :**

L'effet est immédiat mais temporaire.

- ✓ **Héparine (HBPM) :**

Traitement relai de l'héparine standard. Son rôle est de renforcer l'action inhibitrice de l'antithrombine III sur les facteurs IIa, IXa, Xa XIa et XIIa.

- **Surveillance :**

- ✓ Dosage de l'activité de l'héparine, anti-Xa.

- ✓ TCA.

- **Molécule relai à l'héparine :**

C'est un inhibiteur compétitif de la vitamine K. Les facteurs touchés sont II, VII, IX, X, protéine C et S.

- **Surveillance :**

- ✓ TQ en INR = $\left(\frac{TQp}{TQt}\right)^{ISI}$.

- ✓ TCA.

La numération des plaquettes est à surveillée car l'héparine peut causer une thrombopénie et se déplacer vers un syndrome hémorragique.