

Hémostase



PHYSIOLOGIE de l'HEMOSTASE

Définition

I - Hémostase primaire

- Temps vasculaire*
- 2 - Temps plaquettaire*
- 3 - Exploration de l'hémostase primaire.*

Coagulation

- 1- Physiologie*
- 2-cinétique de la coagulation :*
 - a- Thromboplastinoformation*
 - b- Thrombinoformation*
 - c- Fibrinoformation*
- 3- Exploration de la coagulation*

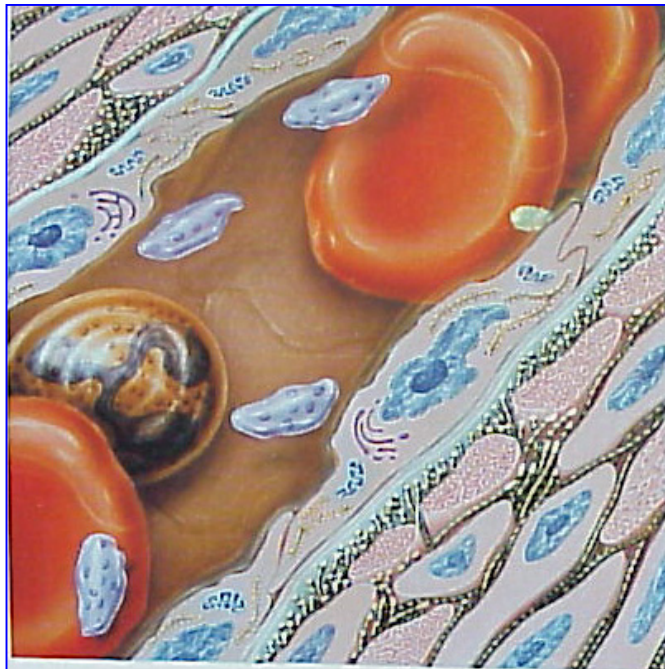
III - Fibrinolyse

- 1- Physiologie*
 - A - Les proteines du systeme fibrinolytique*
 - B - CINETIQUE de la fibrinolyse*
- 2- Exploration*

HEMOSTASE

Définition

Mécanisme physiologique qui assure l'homéostasie de l'organisme en luttant contre l'extravasation de sang survenant par les brèches vasculaires pathologiques.



Trois temps :

1) Temps vasculo-plaquettaire : HEMOSTASE PRIMAIRE

Lors de la brèche vasculaire, immédiatement

vasoconstriction

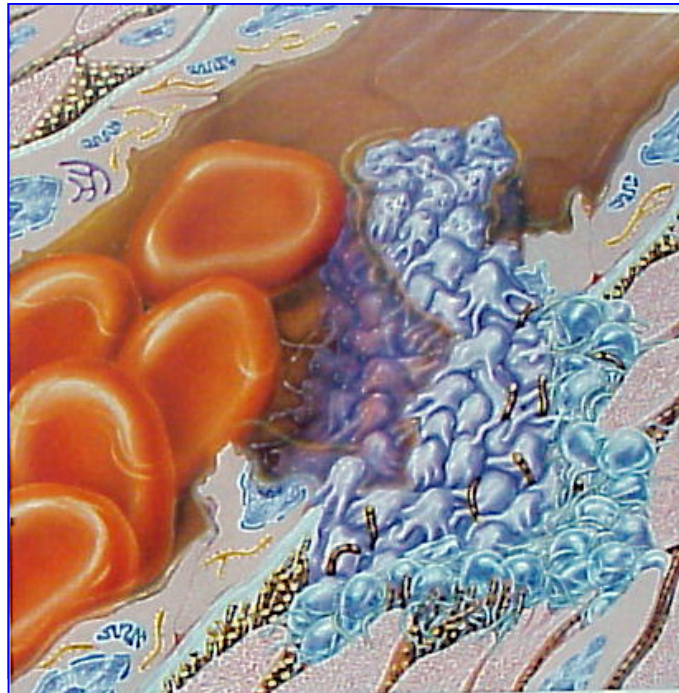
↪ formation d'un clou plaquettaire pour obturer cette brèche.



Trois temps :

2) Temps plasmatique : *COAGULATION*

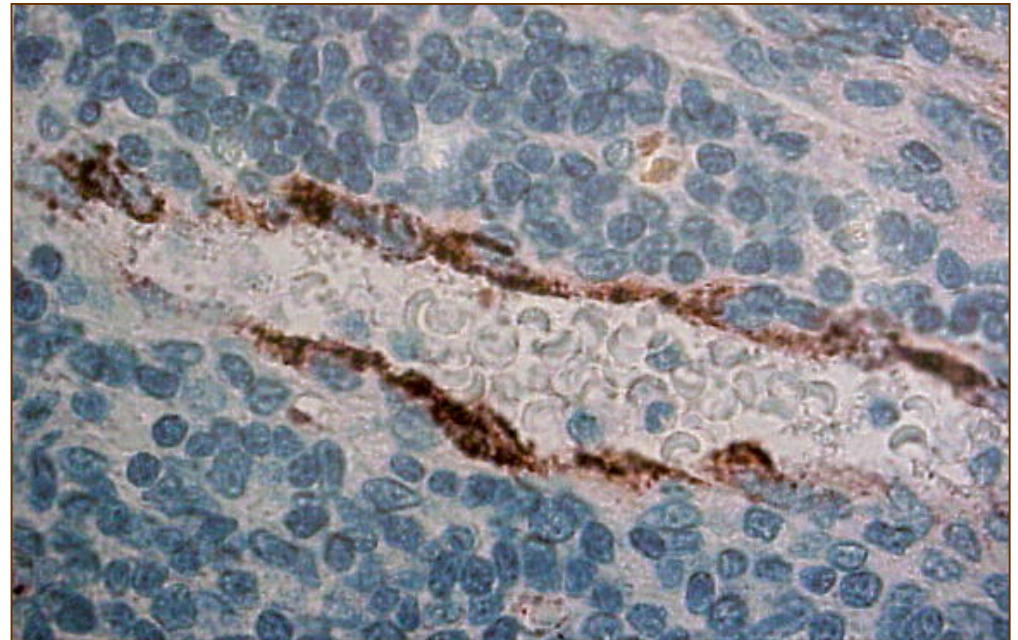
- ↪ **Activation en cascade des protéines plasmatiques :**
coagulum de fibrine qui consolide le thrombus plaquettaire.



2) Autorégulation : *FIBRINOLYSE*

↳ Le thrombus plaquettaire et plasmatique est rapidement extensif => obture la lumière du vaisseau.

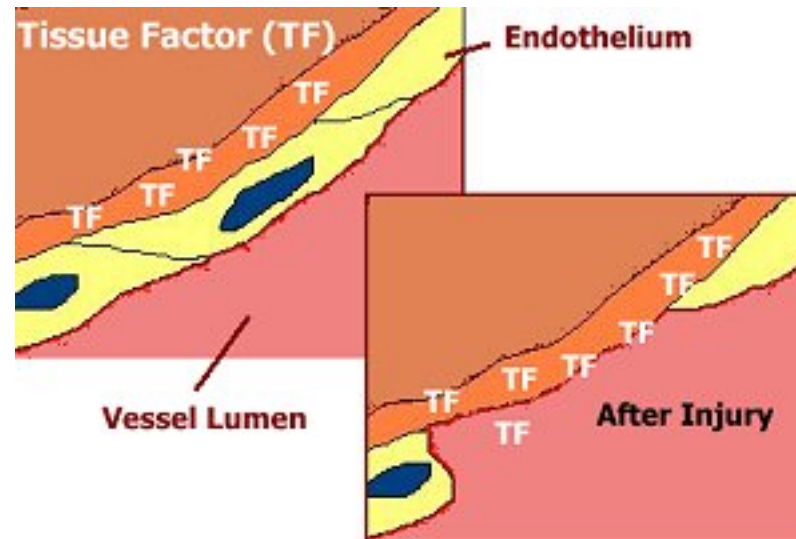
Autre système protéolytique plasmatique s'active pour détruire l'excès de fibrine.



I - HEMOSTASE PRIMAIRE

1) Temps vasculaire :

- ◆ **Vasoconstriction** déclenchée par des médiateurs :
 - ↳ plaquettaire : thromboxane A2
 - ↳ plasmatique
- ◆ **Prolifération de l'endothélium vasculaire** : facteurs de croissance libérés par les plaquettes:
 - ↳ PDGF



2) Temps plaquettaire :

◆ Plaquettes :

↪ taux : **250 000 à 450 000/mm³**

↪ fragments cellulaires anucléés (D:2,5 μ)

↪ issus de la fragmentation des mégacaryocytes plaquettaires

↪ ME :

- 2 feuilletts phospholipidiques
- un système tubulaire : forme ovoïde
- granules intraplaquettaires
 - mitochondries
 - ADP
 - granules denses
 - sérotonine / Ca⁺⁺
 - granules alpha
 - glycogène
 - PF4 : antihéparine
 - anti-collagénase
 - bétathromboglobuline
 - PDGF



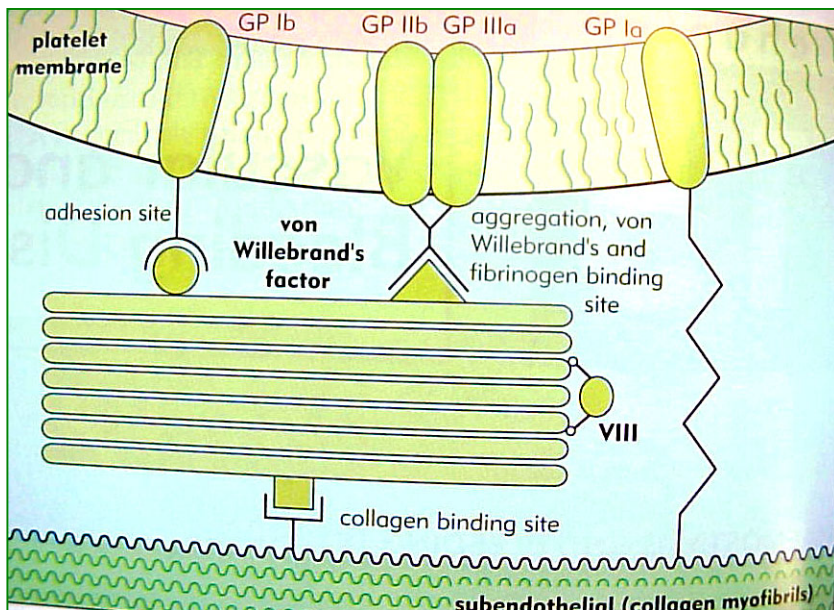
◆ Fonction des plaquettes :

1- Adhésion :

➤ nécessite 3 facteurs :

- ↪ facteur plaquettaire : *GP Ib*
- ↪ facteur plasmatique : *F. Willebrand*
- ↪ sous endothélium : *collagène III*

➤ modifications:



- ↪ Changement de forme de la plaquette
- ↪ Activation des phospholipides plaquettaire
- ↪ Libération de TxA2

2- Agrégation :

➤ 3 facteurs indispensables :

- facteur plaquettaire : *GP IIb/IIIa*
- facteur plasmatique principal : *fibrinogène*
- facteur plasmatique accessoire : *thrombospondine*

- Simultanément, à la surface des plaquettes agrégées, les protéines de la coagulation s'activent :
=> apparition à la surface des plaquettes du facteur 3 pq.

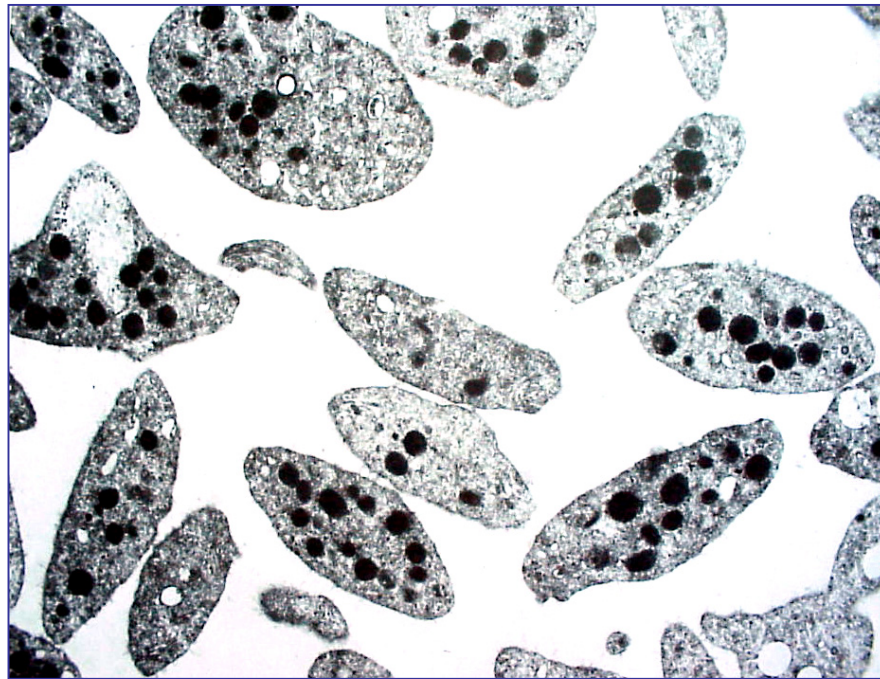
- *Interaction avec la coagulation plasmatique qui est initiée au milieu des plaquettes aboutissant à un réseau de fibrine qui enserme les plaquettes dans ses mailles.*



3- Relargage plaquettaire :

➤ Modifications induites :

- ↪ soit par la libération de substances intraplaquettaires.
- ↪ soit par l'activation de protéines membranaires.



3) Exploration de l'hémostase primaire :

◆ Temps de saignement :

test global explorant : vaisseau+plaquettes+FvW

↪ méthode de Duke (lobe de l'oreille) < 5'

↪ méthode d'Ivy (avant bras + brassard) < 10'

↪ temps de saignement quantitatif

◆ Étude de la résistance capillaire :

↪ pétéchies apparues au test ventouse ou au garrot.

◆ Étude des plaquettes :

↪ numération des plaquettes: 150 à 450 000/mm³

150 à 450x10⁹ /l ou giga/l

↪ études des fonctions plaquettaires :

➤ agrégation

➤ adhésion

➤ étude des GP membranaires.

◆ Étude des facteurs plasmatiques :

↪ dosage du fibrinogène

↪ dosage du facteur Willebrand

◆ Mesure du temps d'occlusion sur automate:

➤ PFA : Platelet Function Analyser

➤ évaluation des fonctions plaquettaires et du F VW

II - COAGULATION

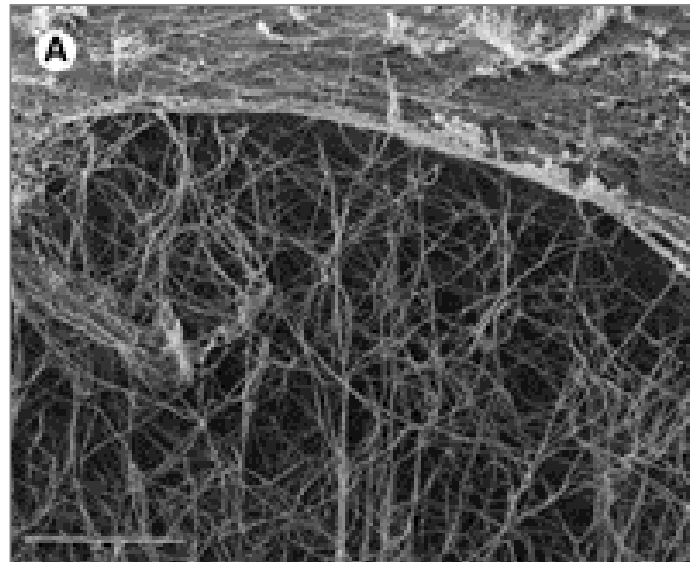
- ◆ Transformation du thrombus plaquettaire en un thrombus insoluble lié à la transformation :

↳ Fibrinogène soluble => **fibrine insoluble**.

Activation de cette transformation grâce à un enzyme :

↳ **Thrombine** qui circule dans le plasma sous sa forme inactive (*Zymogène*): Prothrombine.

- ◆ Cascade d'activation de zymogènes en enzymes plasmatiques, déclenchée par **initiation avec un support phospholipidique**.



1 - Physiologie :

◆ **Initiateurs de la coagulation**

➤ phospholipides issus :

↳ des cellules : facteur tissulaire = *thromboplastine*

↳ des plaquettes = *facteur plaquettaire 3*

◆ Facteurs de coagulation

- ↪ définis par nomenclature internationale.
- ↪ décrits à partir des déficits congénitaux

Facteurs (numéro)	Lieu de synthèse	Rôle Vitamine K	Demi-vie
I : Fibrinogène	foie essentiellement	-	3-4 j
II : Prothrombine	foie	+	3-5 j
3 : Facteur 3 plaquettaire	phospholipide		
4 : Calcium			
V : Proaccélélerine	foie	-	12-36 h
VI			
VII : Proconvertine	foie	+	4-5 h
VIII : Antihémophilique A			
IX : Antihémophilique B	foie	-	10-14 h
X : Stuart	foie	+	24 h
XI : Rosenthal	foie	+	36-48 h
XII : Hageman	foie	-	2-4 j
XIII : stabilisant la fibrine	foie	-	
PK : Prékallicroéine/Fletcher	foie	-	6 j
		-	

↪ synthèse hépatique :

- sans vitamine K **I, V, XIII**
- *vitaminokdépendante*
II, VII, IX, X, (PPSB)
protéines C, S.

↳ **synthèse hépatique :**

- sans vitamine K **I, V, XIII**
- *vitaminokdépendante*
II, VII, IX, X, (PPSB)
protéines C, S.

Mode de synthèse	
Hépatique	Hépatique + Vitamine K
I V XIII	II VII IX X

↳ zymogènes / enzymes* : la plupart des enzymes sont des sérines protéases.

Facteurs plasmatiques précurseurs d'enzymes : SUSTRATS	
Zymogène	Enzyme
II = Prothrombine	IIa = thrombine
X = F. Stuart	Xa
IX = F. antihémophilique B	IXa
VII = Proconvertine	XIa
XII = F Hageman	XIIa
XI = F Rosenthal	VIIa
XIII F. stabilisant la fibrine	XIIIa
a = activé	

↳ Facteurs consommés au cours de la coagulation =
substrats V, VIII, I

Facteurs consommés au cours de la coagulation
V
VIII
Fibrinogène
Plaquettes

◆ Accélérateurs de la coagulation *V, VIII*

◆ Inhibiteurs de la coagulation :

- ↪ **Antithrombine III** cofacteur de l'héparine, action immédiate et rapide en présence de l'héparine.
- ↪ **Protéine C**, activée par la thrombine en présence de :
 - thrombomoduline
 - protéine SElle inactive Va, VIIIa
- ↪ Les macrophages phagocytent les molécules activées.

2- Cinétique de la coagulation

Elle se déroule en 3 étapes :

a- Thromboplastinoformation 1 '45 ' '

◆ Voie extrinsèque

- ↳ activation par les fragments cellulaires
- ↳ facteur VII se fixe sur la Plip tissulaire :
 - VIIa en présence de Ca⁺⁺.
- ↳ le VIIa agit sur le X pour le transformer en Xa qui forme avec
 - $Plip + Ca^{++} + VIIa + Va + Xa = \textit{thromboplastine}$.

◆ Voie intrinsèque

- ↳ activation : facteurs de contact sur les surfaces non endothélialisées.
- ↳ 4 facteurs se mettent en jeu :
XII, XI, facteur de Flaageac, Facteur Fletcher :
Ca⁺⁺ indépendante.
- ↳ XI activé agit sur le IX, fixé sur le phospholipide plaquettaire (fct 3 pq)
en présence du VIII qui accélère la réaction.
- ↳ IX agit sur le X => Xa

➔ $Xa + Ca^{++} + Plip + V = \textit{Prothrombinase} = \textit{thromboplastine}$.

b- Thrombinoformation 12 ''

La prothrombinase transforme et coupe la prothrombine en plusieurs fragments dont la thrombine : II => IIa

Fibrinoformation 3 ''

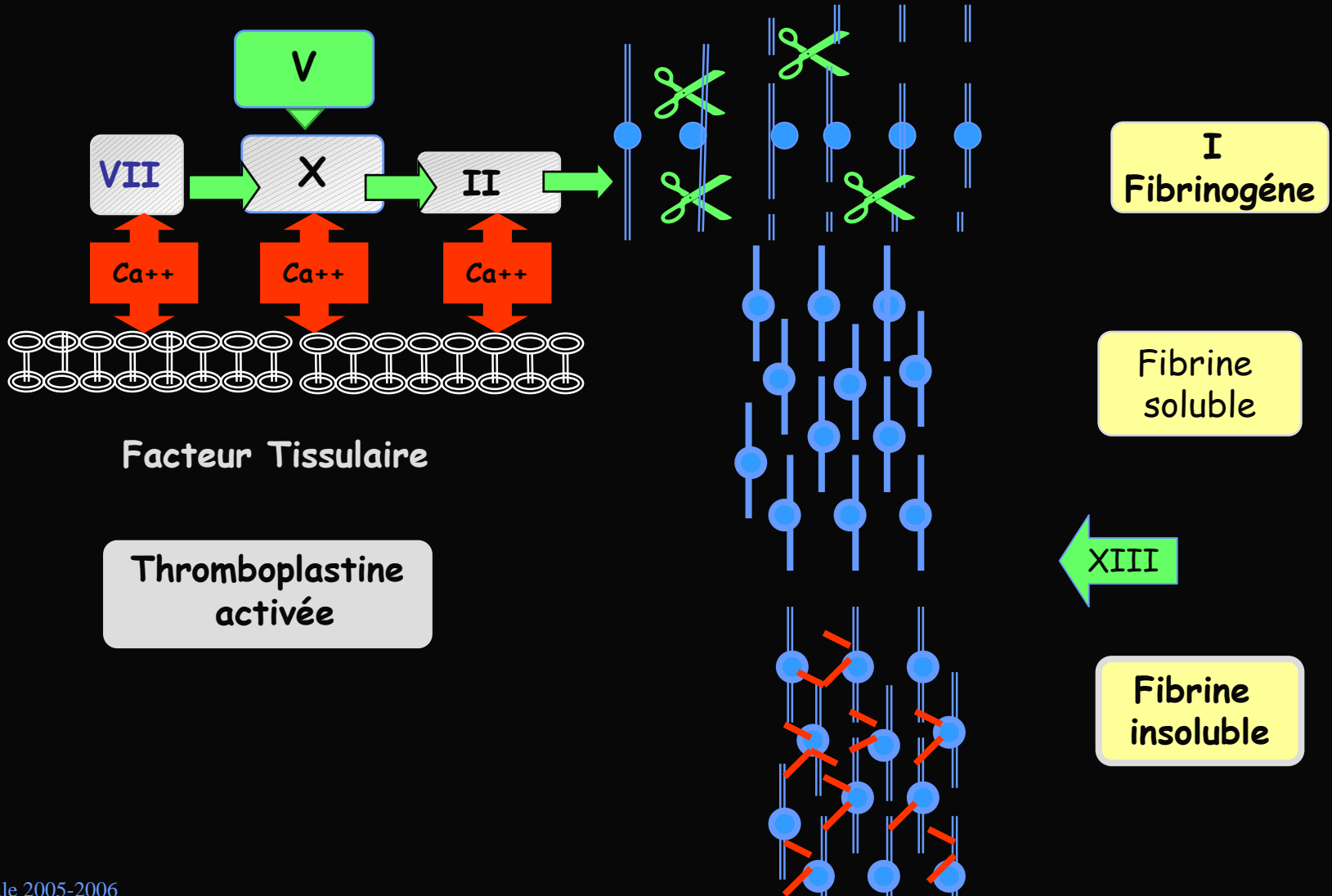
fibrinogène est constitué de 3 paires de chaînes polypeptides :
A/alpha, B/béata, gamma réunies par -S-S.

- ↳ thrombine (IIa) clive les peptides A et B de faible PM des chaînes A/alpha et B/béata.
- ↳ polymérisation des monomères de fibrine soluble.
- ↳ action du facteur XIII ou facteur stabilisant la fibrine (FSF) créant des liaisons covalentes qui rend la fibrine insoluble.

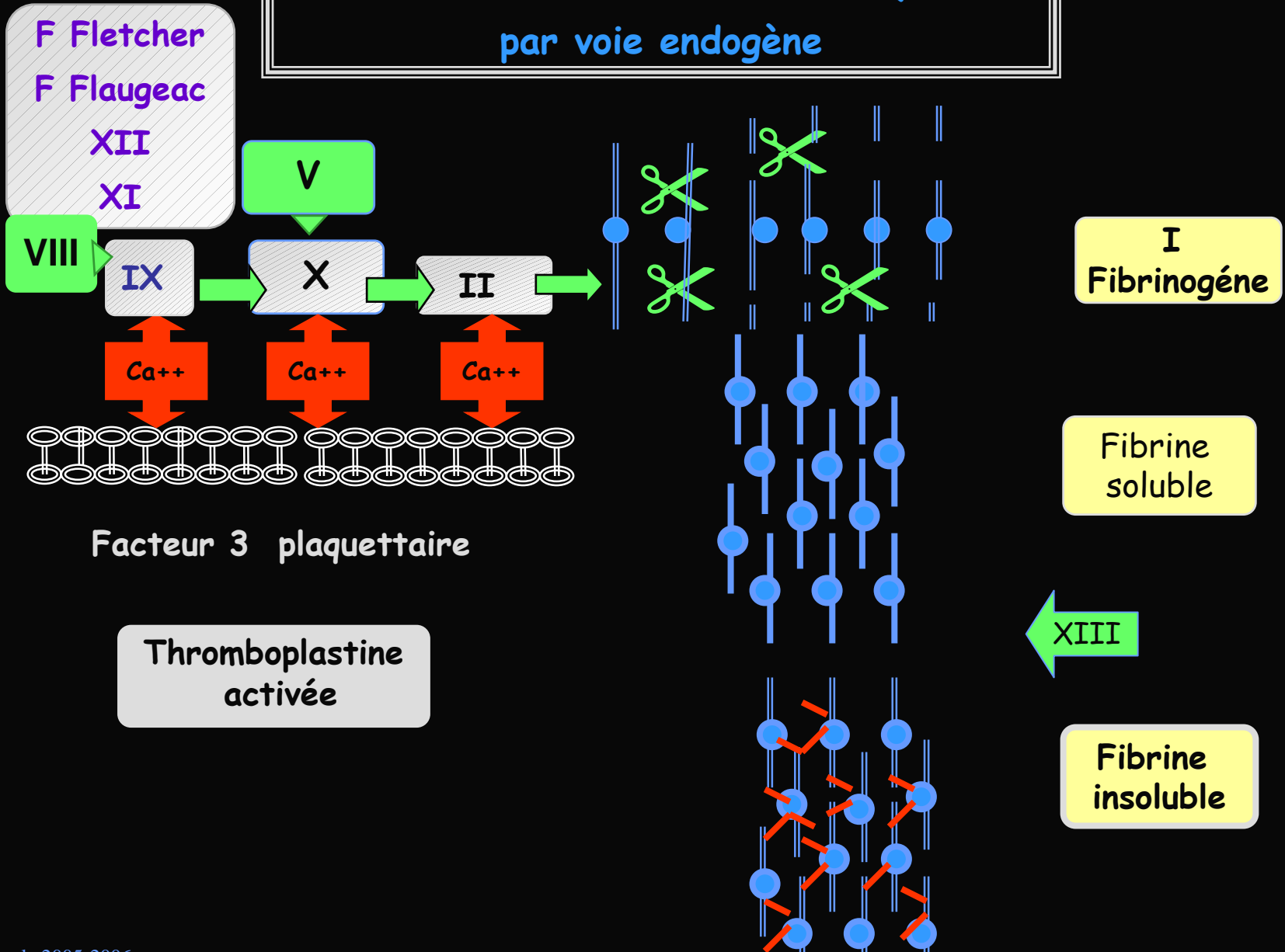
XIIIa

=> Fgène → Fibrine S → gel de Fibrine

**SCHEMA de la
COAGULATION PLASMATIQUE
par voie exogène**



SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE par voie endogène



3- Exploration de la coagulation

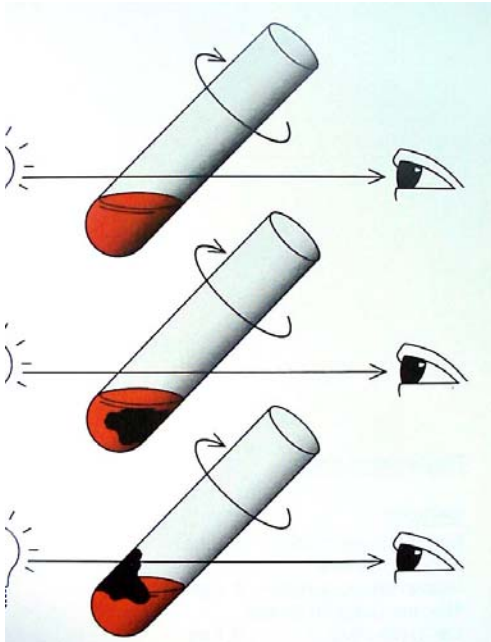
◆ Principes généraux

⇒ prélèvement :

- garrot laissé peu de temps
- éliminer les 1ères gouttes de sang
- Anticoagulant : citrate de sodium
- verre siliconé ou tube plastique.

⇒ étude de la coagulation se fait au laboratoire

- prélèvement du plasma + anticoagulant
- déclenchement de la réaction en + Ca^{++} : test global.
- étude des différentes étapes de la coagulation en + Ca^{++} + un facteur connu = *test analytique*.



◆ Tests globaux :

↳ temps de coagulation : 10 à 12 '

- temps de coagulation du sang décalcifié recalcifié in vitro
- peu précis, abandonné.

temps de Howell : 1 '30 ''

- temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié en vitro.
- explore :
 - thromboplastinoformation endogène
 - thrombinoformation
 - fibrinoformation

temps de céphaline activé : selon témoin 30- 32''

- temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié en présence de céphaline (équivalent du fct 3 pq) et d'un activateur.
 - Explore :
 - thromboplastinoformation endo sf F3 pq
 - thrombinoformation
 - fibrinoformation
- (XII, XI,) IX, VIII, X, V, II, I

◆ Tests analytiques :

↳ temps de Quick

temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié
en présence de thromboplastine tissulaire

- explore :

- thromboplastinoformation exogène
- thrombinoformation
- fibrinoformation

→ **VII, X, V, II, I**

- Résultats exprimés en:

- secondes par rapport à un témoin
- en% d'activité: taux de prothrombine (TP) VN 70 à 100%
- en INR (International Normalized Ratio)

INR: [TQ malade/TQ témoin]^{ISI}

intérêt dans la surveillance des AVK

↪ temps de thrombine : TT

- temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié en présence de thrombine.
- explore :
 - la dernière phase de la coagulation sauf le FXIII
 - la fibrinoformation et ses inhibiteurs
 - héparine
 - antithrombines : PDF
 - déficits du fibrinogène
 - dysfibrinogénémie
- Résultats exprimés en:
 - secondes par rapport à un témoin: 15 à 20 secondes

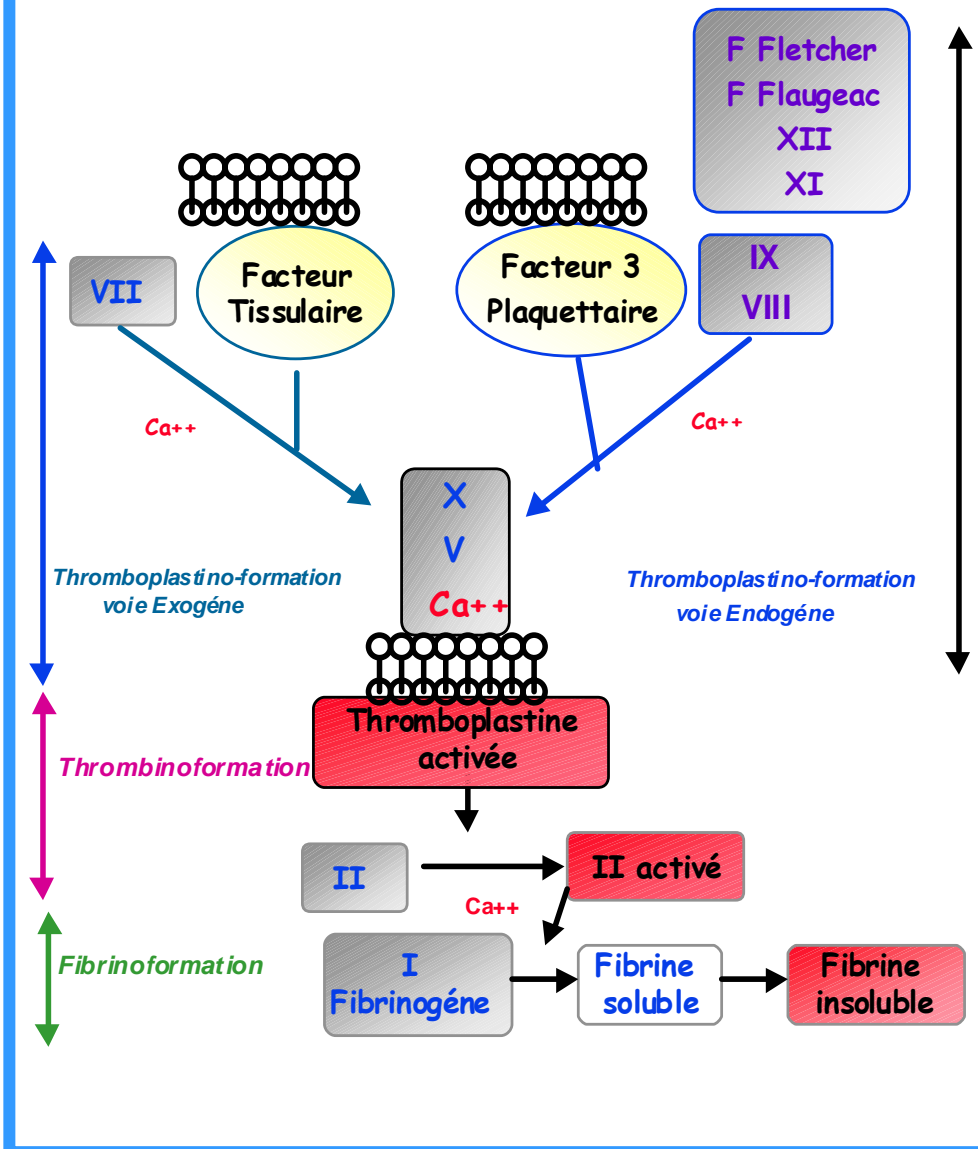
temps de reptilase

- TT où la thrombine (sensible à l'héparine) est remplacée par la reptilase (insensible à l'héparine).
- Explore la fibrinoformation en dehors de l'héparinothérapie

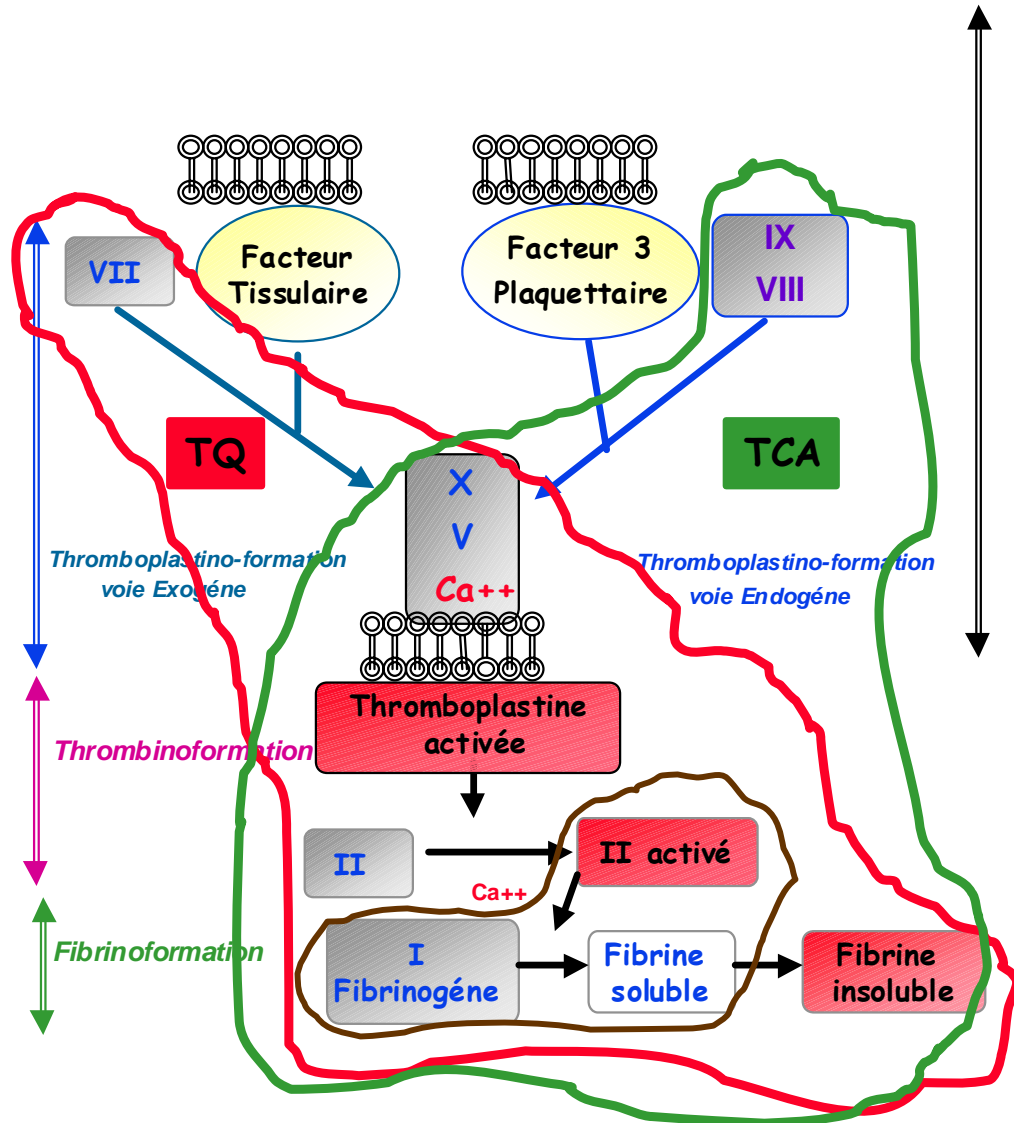
dosage du fibrinogène: 2 à 4 g/l

dosage des différents facteurs

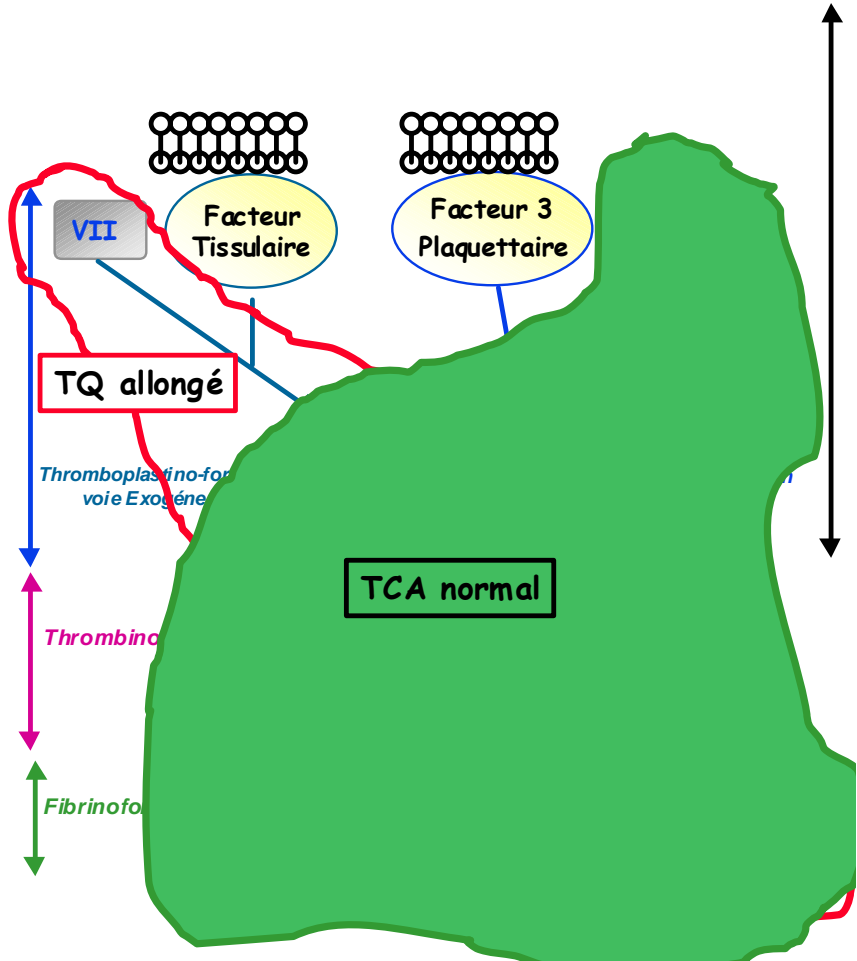
SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE



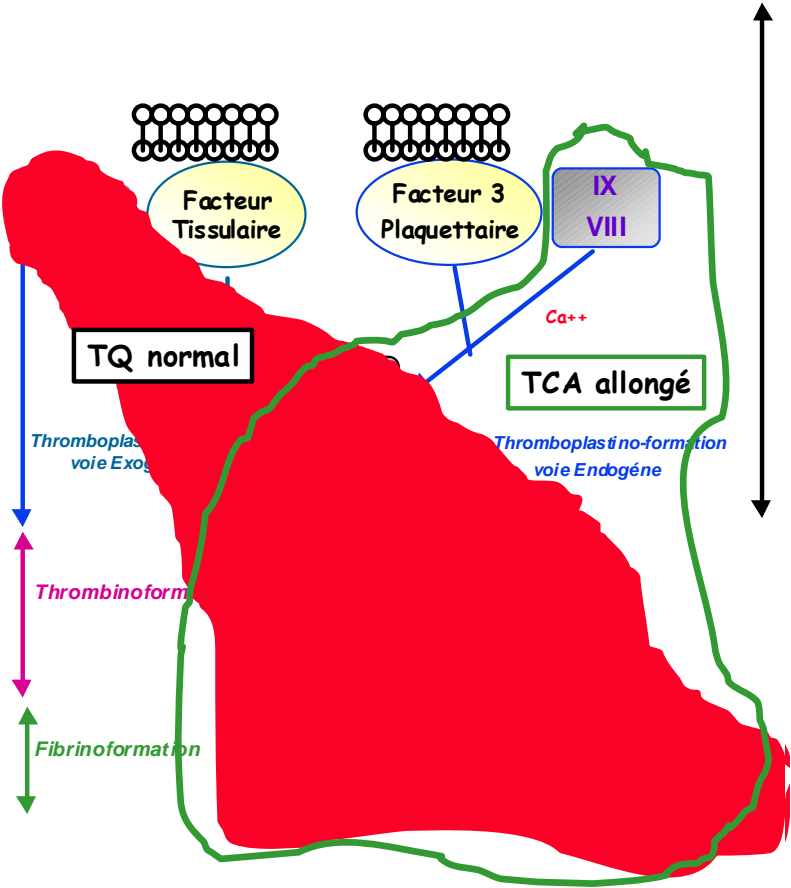
SCHEMA de la COAGULATION PLASMATIQUE



COAGULATION PLASMATIQUE
TCA normal et TQ allongé



COAGULATION PLASMATIQUE
TCA allongé et TQ normal



III - FIBRINOLYSE

I - PHYSIOLOGIE

DEFINITION :

Fibrinolyse intervient dans l'hémostase physiologique, après la coagulation sanguine, pour éliminer le caillot hémostatique formé de fibrine.

A - LES PROTEINES du SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

1) *Plasminogène / plasmine:*

- ↪ protéine plasmatique, synthétisée par le foie
- ↪ circulante sous forme inactive
- ↪ site de haute affinité pour la lysine (L.B.S.)
qui permet sa fixation sur la fibrine et de la cliver

✉ **Plasmine:** forme active du plasminogène capable de dégrader I, V, VIII

2) Activateurs du plasminogène

PHYSIOLOGIQUES

- ↳ Voie extrinsèque : activateur tissulaire (tPA)
 - ✉ tissus riches : utérus, prostate, poumon...
 - ✉ tissus pauvres : foie, placenta, rate
 - ✉ synthétisé par les cellules endothéliales
 - * stimuli : anoxie, stase, acidose
 - * intervention chirurgicale.
- ↳ Voie intrinsèque : XIIa
- ↳ Urokinase :
 - ✉ synthétisé par les reins.
 - ✉ éliminé dans les urines

◆ NON PHYSIOLOGIQUES

- ↳ streptokinase :
 - Streptocoque β hémolytique
 - Fixation sur la molécule => ouverture du site actif.

3) Les inhibiteurs de la fibrinolyse

PHYSIOLOGIQUES :

1) **antiplasmines** : grande affinité pour la plasmine qui est ainsi neutralisée :

- ↪ α 2 antiplasmine (rapide)
- ↪ α 2 macroglobuline (lente)

2) **Inhibiteurs de l'activation du plasminogène** :

- ↪ inhibiteur de la C'1 estérase
- ↪ inhibiteur de l'activateur tissulaire

◆ THERAPEUTIQUES :

1) **Acide Epsilon-Aminocaproïque**

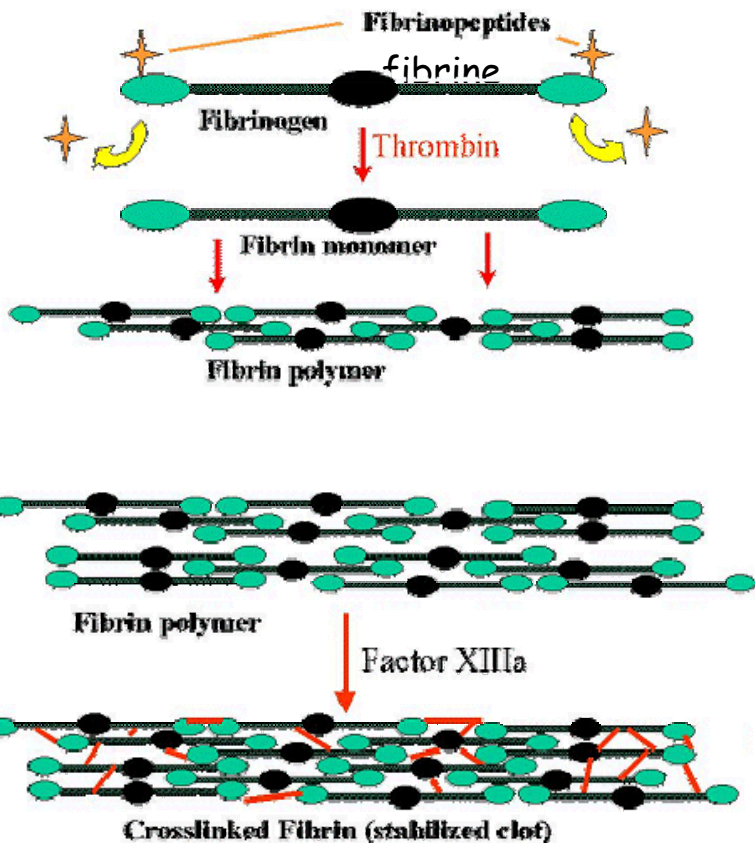
(Capramol*, hemocaprol*)

2) **Acide tranexamique**

(Frenolyse*, Exacyl*)

B - CINETIQUE DE LA FIBRINOLYSE

1) Cinétique de l'activation



- ◆ activateur tissulaire du plasminogène se fixe sur la
avec une grande affinité (LBS)
- ◆ le plasminogène circulant est transformé en plasmine
autour de la fibrine.
- ◆ la plasmine lyse in situ le dépôt fibrineux et sa libération
dans le plasma est négativée par α_2 antiplasmine.
- ◆ protection du fibrinogène mais lyse de la fibrine.

2) Dégradation du fibrinogène et de la fibrine.

- ◆ lyse aboutit à la dégradation en PDF
 - ↳ produits précoces X, Y
 - ↳ produits tardifs D, E
- ◆ propriétés des PDF :
 - ↳ inhibiteur de la fibrinofomation (PDF X et Y)
 - ↳ inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

II - EXPLORATION DE LA FIBRINOLYSE

1) *Tests globaux*

◆ Temps de lyse des euglobulines: test de Von Kaulla

- ↪ la précipitation des euglobulines permet de séparer le fibrinogène, le plasminogène et ses activateurs, des inhibiteurs des protéases.
- ↪ normalement temps de lyse > 3 heures.
- ↪ si < 3 H : hyperfibrinolyse.

2) *Tests analytiques*

- ◆ dosage du plasminogène fonctionnel
immunologique
- ◆ dosage t-PA : techniques immuno-enzymatiques.
- ◆ dosage des antiplasmines : α_2 antiplasmin macroglobuline

3) Test indirects

- ◆ dosage du fibrinogène
- ◆ Temps de Thrombine / Tps Reptilase: allongés par PDF
- ◆ Test à l'ethanol: complexes solubles
monomères de fibrine + PDF
- ◆ dosage des PDF : produits de dégradation de la Fibrine
issus de la coagulation + fibrinolyse.
- ◆ dosage des D-Dimers: Ac monoclonaux
spécifiques PDF de la fibrine.
Technique ELISA

4) Etude après veinostase

- ◆ après stase veineuse on étudie les réserves endothéliales de l'activateur tissu.

Temps de lyse des euglobulines avant et après veinostase

>2heures

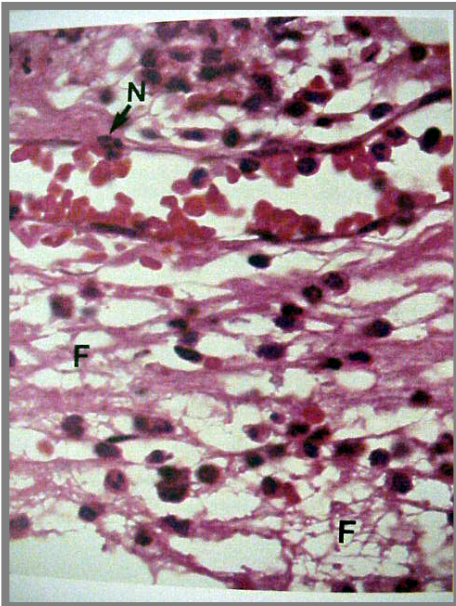


N.B. : attention variations physiologiques

↙ âge élevé
↙ grossesse

III - PATHOLOGIE: CIVD et FIBRINOLYSE

A - DEFINITION



CIVD et fibrinolyse sont deux syndromes de **défibrination aiguë**, non spécifique de nombreuses affections

◆ CIVD :

- ↳ déclenchement pathologique de la coagulation en intravasculaire de façon disséminée.
- ↳ fibrinolyse secondaire réactionnelle.

◆ Fibrinolyse :

- ↳ pas de CIVD initiale.
- ↳ activation pathologique de la fibrinogénolyse beaucoup plus rare.

C - DIAGNOSTIC

1) Clinique: associe **SIMULTANEMENT**++++



◆ Thromboses multifocales :

- ↗ pulmonaire: Insuffisance respiratoire aiguë
- ↗ rénale: oligoanurie.
- ↗ neurologique: coma.
- ↗ cutanée: purpura nécrotique extensif.
gangrène ischémique des extrémités

◆ Manifestations hémorragiques :

- ↗ **purpura ecchymotique extensif**
ecchymoses en carte de géographie
- ↗ saignement diffus cutanéomuqueux
 - => saignement « en nappe » du champ opératoire
 - => aucune tendance à l'arrêt spontané
 - ↗ **reprise des saignements aux points de ponction +++ ou sur les plaies**
- ↗ saignement viscéraux

C - DIAGNOSTIC Clinique:

