

01 L'HEMOSTASE

Définition

⇒ L'hémostase regroupe l'ensemble des mécanismes qui concourent à l'arrêt du saignement.

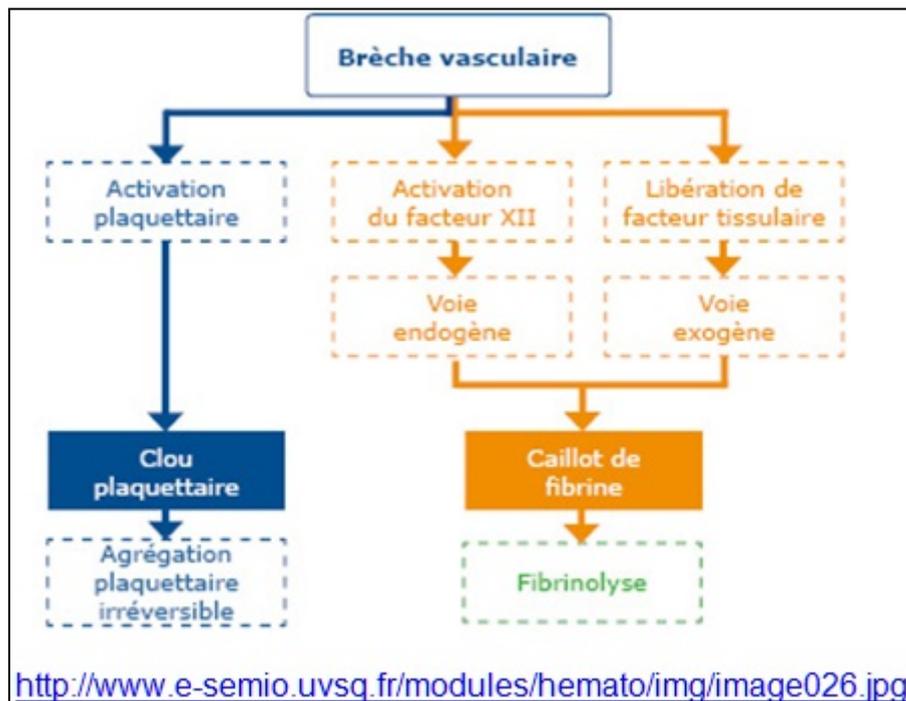
Les 3 phases de l'hémostase.

Plusieurs phases sont habituellement décrites, mais il faut savoir qu'in vivo, elles sont étroitement intriquées :

1. L'hémostase primaire,
2. La coagulation plasmatique. Ces 2 premières étapes permettent * l'arrêt du saignement par formation d'un réseau fibrineux transitoire au niveau de la brèche vasculaire (si l'hémostase est rendue nécessaire par l'existence d'une plaie) * et la cicatrisation.
3. La fibrinolyse physiologique. Elle assure, après réparation des lésions vasculaires, la restitution *ad integrum* du vaisseau par la destruction du caillot fibrineux.

Une parfaite harmonie entre les systèmes d'activation et d'inhibition de la coagulation concoure au maintien de l'équilibre hémostatique. Un dysfonctionnement de l'un de ces systèmes pourra induire

- soit une tendance hémorragique (anomalie du système d'activation),
- soit une tendance thrombotique (anomalie du système d'inhibition).



PLAN adopté

- A L'hémostase primaire et son exploration
- B La coagulation plasmatique
- C Les explorations de la coagulation plasmatique
- D La Fibrinolyse

A. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire fait intervenir plusieurs éléments :

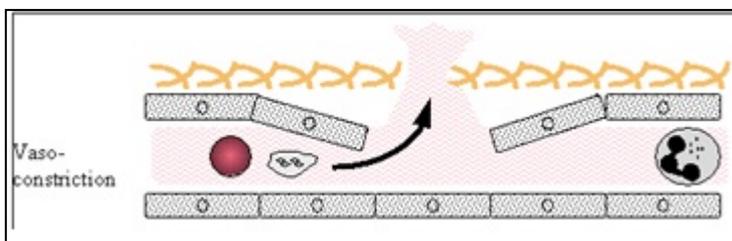
- 1. le vaisseau
- 2. des facteurs plasmatiques de coagulation
- 3. les plaquettes

Le vaisseau.

Une lésion vasculaire se caractérise par la disparition de la couche endothéliale (non thrombogène) et la mise à nu du sous endothélium, qui, lui, est thrombogène.

Cela entraîne :

- une **vasoconstriction réflexe** du vaisseau, permettant un ralentissement du flux sanguin et donc une stagnation locale des éléments sanguins participant à l'hémostase.



- l'**adhésion** des plaquettes
- l'**activation** de la coagulation, notamment à cause de collagène et du facteur de Willebrandt, synthétisés par la cellule endothéliale sus-jacente.

Les facteurs plasmatiques.

Ce sont :

- le **facteur de Willebrandt** : fabriqué par la cellule endothéliale, il est relargué dans le plasma
- le **fibrinogène** : il conditionne l'agrégation plaquettaire (mais aussi la coagulation)

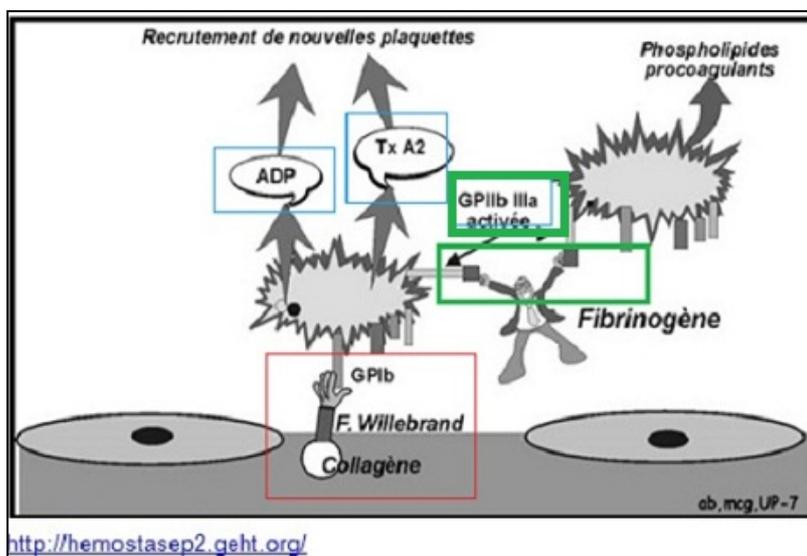
Les plaquettes.

Les plaquettes agissent lors de l'hémostase primaire par adhésion, activation, agrégation.

L'adhésion au sous endothélium :

Elle se fait (cadre rouge):

- soit directement,
- soit par l'intermédiaire du facteur Willebrandt qui établit un pont entre la plaquette et le collagène sous-endothélial.



L'activation :

Les plaquettes sécrètent rapidement (cadres bleus) :

- ⇒ Des facteurs pro agrégants
 - ♦ de l'ADP, pro agrégant
 - ♦ de la sérotonine, agent pro agrégant et vasoconstricteur.
 - ♦ du fibrinogène, participant à l'agrégation des plaquettes
 - ♦ de la thromboxane (grâce à une enzyme, la cyclooxygénase), puissant agent pro agrégant et vasoconstricteur
- ⇒ Un facteur activant la coagulation plasmatique, le Facteur V.

L'agrégation :

Elle se fait par l'intermédiaire du **fibrinogène** qui se fixe sur un site plaquettaire **GPIIb IIIa**. Ainsi (cadre vert) les plaquettes s'accrochent les unes aux autres pour former un agrégat de plaquettes.

🩸 Tous ces éléments interviennent simultanément.

Exploration de l'hémostase primaire.

La numération plaquettaire

La numération plaquettaire est un test primordial d'étude de l'hémostase primaire.

En cas de constatation d'une thrombopénie (numération des plaquettes inférieures à 150.000/mm³),

- ♦ l'examen doit être contrôlé sur un 2ème prélèvement
- ♦ et confirmé par l'étude du frottis sanguin.

Cette vérification, indispensable, permet d'exclure l'existence d'agrégats plaquettaires formés in vitro, parfois à l'origine d'un diagnostic erroné.

B. La coagulation plasmatique.

Plan :

- Le rôle de la coagulation plasmatique.
- La coagulation IN VIVO
- L'inhibition physiologique de la coagulation.
- La coagulation IN VITRO

Le rôle de la coagulation plasmatique.

La coagulation plasmatique a 2 fonctions :

1. **Renforcer le clou hémostatique.**

En effet, l'agrégat plaquettaire qui arrête provisoirement l'hémorragie a une demi-vie très courte, d'environ 6H. Le renforcement du clou hémostatique résulte de la transformation du fibrinogène en fibrine, grâce à la thrombine. Ceci explique que chez l'hémophilie, dont les plaquettes arrêtent le saignement mais se désagrègent en quelques heures dans le flux sanguin, on observe une reprise hémorragique, car la coagulation plasmatique n'est pas conduite à son terme.

2. **Servir de support à la migration** des fibroblastes pour la cicatrisation.

La coagulation IN VIVO.

On connaissait traditionnellement la coagulation par ce qui se passait *in vitro* (classiques voies intrinsèque et voie extrinsèque).

En fait, la coagulation *in vivo* n'est appréhendée que depuis peu d'années, mais c'est elle qui permet de comprendre les pathologies de la coagulation.

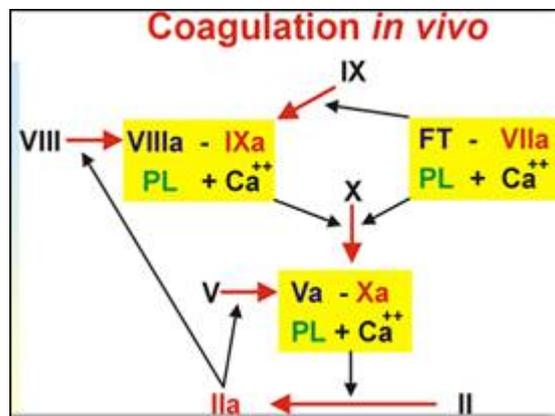


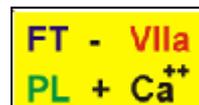
Schéma global de la coagulation in VIVO

1° étape : la fixation du facteur VIIa sur le Facteur tissulaire (FT).

Le facteur VIIa existe à l'état de traces, physiologiquement, dans la circulation, car c'est la seule protéine de la coagulation, qui n'a pas d'inhibiteurs.

Le facteur tissulaire FT est une protéine membranaire qui apparaît dans la circulation (elle n'y est pas physiologiquement) à l'occasion d'une lésion vasculaire : il fixe les traces de facteur VIIa.

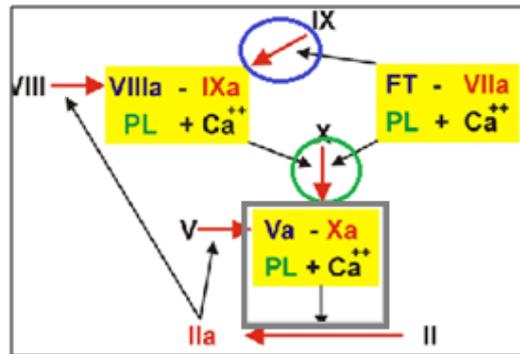
Ainsi est formé le complexe FT - VIIa. (qui comprend aussi des phospholipides et du Ca⁺⁺).



2° étape : le complexe FT – VIIa active les facteurs IX et X

Ce complexe active

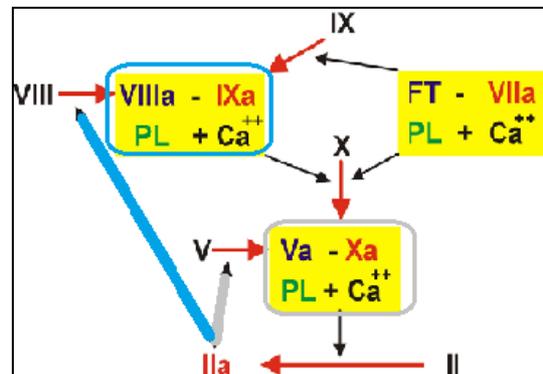
- ⇒ Le facteur **IX** en IXa (cercle bleu)
- ⇒ Le facteur **X** en Xa (cercle vert) ; Xa forme un complexe avec Va, PL, Ca⁺⁺, (carré gris) qui produit des traces de thrombine (IIa) à partir de la Prothrombine (II).



3° étape : la thrombine (IIa) active V et VIII

La thrombine (IIa) qui commence à être produite, entraîne l'activation

- ⇒ **Du VIII,**
Elle permet celle du complexe de **propagation** (FVIIIa – FIXa) (flèche et rectangles bleus)
- ⇒ **Du V,**
Elle permet la formation du complexe d'**amplification** (FVa – FXa), ou prothrombinase (flèche et rectangle gris)

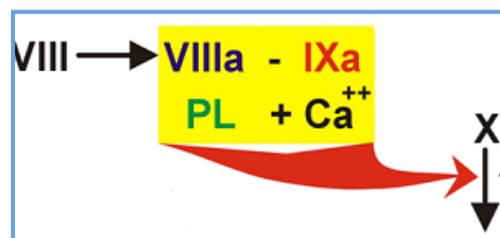


3. a. Rôle du complexe de propagation :

Des quantités très importantes de Xa sont générées par le complexe de propagation (flèche rouge). Elles ont pour conséquence la production de quantités très importantes de la Thrombine nécessaire à l'arrêt du saignement.

En l'absence de facteur VIII ou IX, la diminution très importante de génération de Xa puis de IIa est

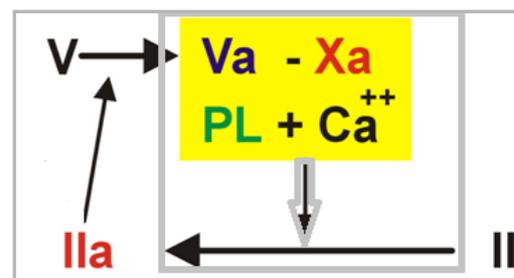
responsable du syndrome hémorragique observé dans l'hémophilie.



3. b. Rôle du complexe d'amplification, ou prothrombinase :

L'adjonction au Xa du facteur Va amplifie considérablement l'activité catalytique de la prothrombinase qui transforme la prothrombine en thrombine.

Ainsi, si on suppose que le facteur Xa a une activité catalytique de 1, le complexe Xa, Va, phospholipides et calcium a une activité catalytique de 300 000, augmentant considérablement sa capacité à générer de la Thrombine.



Remarques sur les facteurs XII et XI :

Le facteur XII n'est pas impliqué dans l'activation **physiologique** de la coagulation. C'est pourquoi son déficit n'entraîne aucune pathologie de la coagulation.

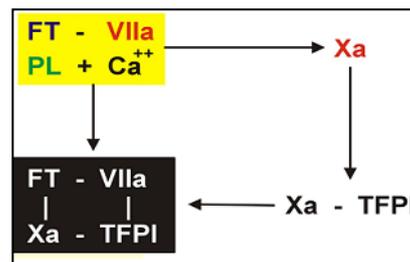
Pour le facteur XI, c'est un peu plus compliqué : certaines personnes ont besoin du XI qui renforcerait l'activation du IX après activation par la IIa. Le taux de XI n'est donc jamais prédictif du risque hémorragique. Seuls les antécédents sont informatifs.

L'inhibition physiologique de la coagulation.

Parallèlement à la mise en œuvre des facteurs plasmatiques pour la coagulation, il existe une inhibition physiologique de cette coagulation.

L'inactivation du facteur tissulaire

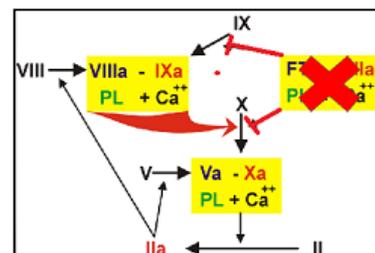
En parallèle, les premières traces de Xa produites se complexent avec le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) qui est l'inhibiteur de l'initiation de la coagulation en formant un complexe avec le FT.



L'inactivation de IXa et Xa

L'association FT-VIIa-Xa-TFPI est inactive et bloque ainsi toute nouvelle production (T oranges) de IXa et de Xa.

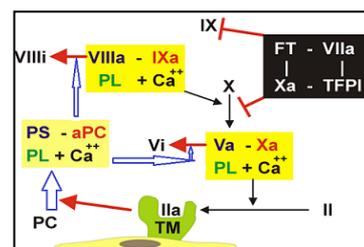
Ainsi, la poursuite de la production de suffisamment de Xa pour contrôler un saignement, va reposer uniquement sur les facteurs antihémophiliques – FVIII et FIX – qui permettent la propagation de la coagulation.



L'inhibition des complexes de propagation et d'amplification

L'arrêt de la coagulation nécessite que les complexes de propagation (VIIIa et IXa) et d'amplification (Va et Xa) soient également inhibés.

C'est le rôle de la protéine C (PC) et de son cofacteur la protéine S (PS). La thrombine (IIa), en se fixant sur la thrombomoduline (TM), va activer la protéine C (aPC) qui, avec la PS va dégrader les FVa et FVIIIa en FVi et FVIIIi. Les deux complexes de propagation et d'amplification deviennent alors inactifs et la coagulation s'arrête.



Ainsi :

On observe un arrêt de la coagulation :

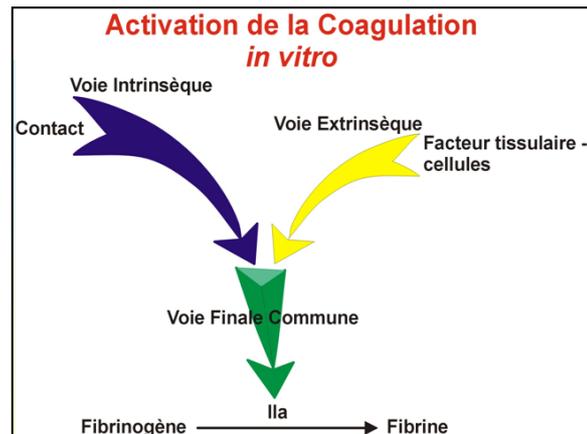
- ♦ par le complexe FT VIIa Xa TFPI
- ♦ par l'inhibition des deux complexes de propagation et d'amplification, par destruction des facteurs VIIIa et Va
- ♦ par l'antithrombine qui bloque la thrombine résiduelle .

La coagulation IN VITRO

Dans la coagulation in vitro, il n'y a pas d'interaction entre

- la voie intrinsèque, activée par un contact avec des surfaces chargées négativement (comme le Kaolin).
- et la voie extrinsèque, activée par l'ajout dans le plasma de thromboplastine

Chacune de ces voies aboutit à la voie finale commune qui active la prothrombine (II) en thrombine (IIa) transformant le fibrinogène en fibrine.



Consommation des facteurs pendant la coagulation.

Sont consommés pendant la coagulation plasmatique :

- Les facteurs de la coagulation :
 - le fibrinogène, transformé en fibrine
 - la prothrombine, transformée en thrombine
 - les facteurs V et VIII, qui sont activés puis dégradés
- les cofacteurs :
 - le facteur tissulaire dans le complexe d'initiation (VIIa + FT)
 - le facteur VIII, dans le complexe de propagation
 - le facteur V, dans le deuxième complexe d'amplification
 - la protéine S dans le complexe d'inhibition (lequel ??).

Antivitamine K et facteurs de la coagulation.

Physiologiquement.

Les facteurs II, VII, IX, X, protéine C et protéine S sont modifiés après leur synthèse : la vitamine K permet le rajout d'une deuxième fonction acide carboxylique (COO-) au carbone gamma pour les rendre plus anioniques. Cette modification permet la fixation d'une valence de calcium qui se fixe de l'autre côté sur les phospholipides.

L'antivitamine K.

En présence d'antagonistes de la vitamine K, cette carboxylation est partiellement ou totalement inhibée : les facteurs de coagulation ne peuvent plus se fixer sur les phospholipides et on observe un syndrome hémorragique.

Les explorations de la coagulation.

Les explorations de base de la coagulation.

Pour la coagulation plasmatique, elles reposent sur la conception classique (in VITRO) de la coagulation.

Ces 2 tests de base sont le TCA et TQP, qui explorent chacun une des voies de la coagulation, et tous les deux, la voie finale commune.

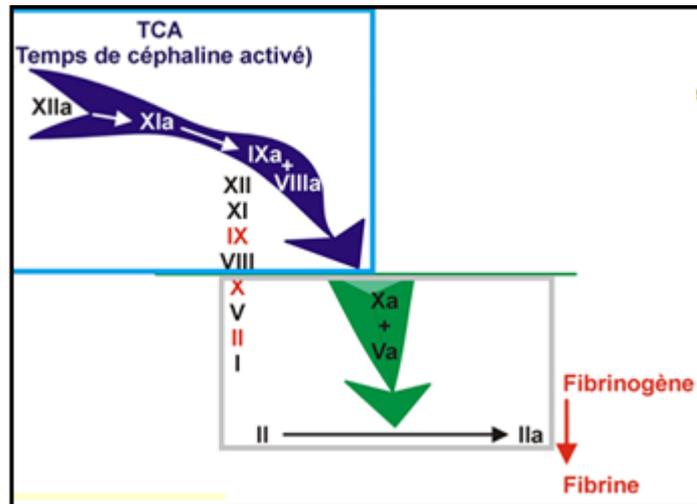
Le TCA

Pour la voie « intrinsèque », on utilise le temps de céphaline activé (TCA).

L'activateur est une particule (silice, kaolin) qui active le facteur XII, qui active le FXI ; puis les facteurs antihémophiliques IX et VIII qui activent à leur tour le facteur X.

Ce dernier associé au F.V active F.II qui active F.I (fibrinogène) en Fibrine. (c'est la voie finale commune)

Ainsi tous ces facteurs (cadre bleu + cadre gris) sont explorés par le TCA.

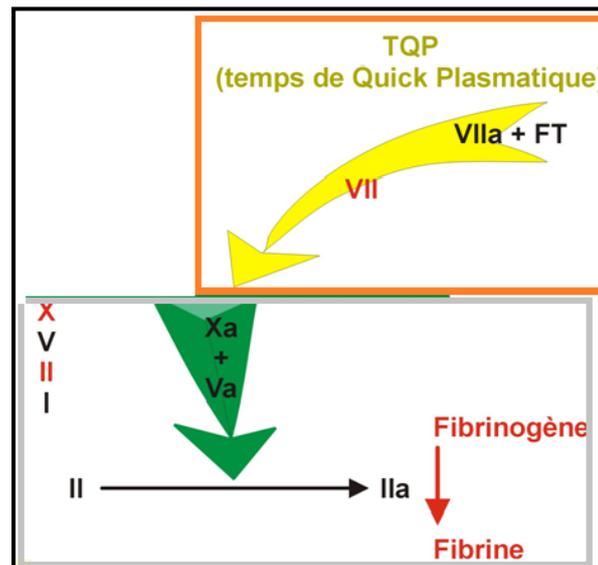


Le TQP

Pour la voie extrinsèque, on utilise le temps de Quick plasmatique.

On rajoute un réactif, la thromboplastine, qui correspond à un mélange très concentré de phospholipides et de facteur tissulaire : elle agit sur le facteur VII puis sur la voie finale commune, puis sur la thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine.

Ainsi le TQ explore le VII, X, V, II, et le fibrinogène.



Explorations de l'hémostase sous anticoagulants.

Malades sous anticoagulants oraux.

Classiquement, ces médicaments sont des antivitamines K : ils diminuent la synthèse des facteurs plasmatiques vitamine K dépendants :

- ♦ VII, pour la voie extrinsèque, prépondérante in VIVO
- ♦ IX pour la voie intrinsèque
- ♦ X et II, facteurs de la voie finale commune

Ces malades sont surveillés par le TQP. C'est parce que la voie extrinsèque est plus sensible que le TQP est utilisé pour explorer les malades sous AVK : en effet, le TCA est aussi modifié par les AVK mais de manière moins sensible.

Malade sous héparine

Ils peuvent être explorés par le TCA, l'activité anti Xa.

⇒ **Le TCA :**

Cet examen est moins fiable en post opératoire compte tenu des réactions inflammatoires qu'engendre un acte chirurgical ou endoscopique.. OUI
Il explore

- ♦ la voie intrinsèque
- ♦ le X, et de manière variable selon les molécules d'héparine, le II : ce sont des facteurs de la voie finale commune

🚫 Cet examen est moins fiable en post opératoire compte tenu des réactions inflammatoires engendrées par un acte chirurgical ou endoscopique

⇒ L'activité anti Xa :

Quand le TCA ne peut être utilisé (en post opératoire par exemple), l'efficacité des héparines (HNF et HBPM) est jugée sur ce dosage, mais cet examen est plus onéreux.

Quant à l'héparinémie : elle mesure la concentration d'héparine sur la plasma mais n'est pas, comme le TCA, le reflet direct de l'action de l'héparine sur la coagulation.

Surveillance d'un malade sous HBPM.

En principe, il est inutile de surveiller un malade sous HBPM autrement que par la numération plaquettaire.

- ♦ La surveillance est inutile pour les traitements préventifs.
- ♦ Pour les traitements curatifs, si la surveillance est nécessaire, le prélèvement doit être réalisé au pic (entre la 4^e et la 6^e heure après l'injection). L'activité cible diffère selon les molécules.

Surveillance d'un malade sous HNF

En cas de traitement préventif, il est inutile de surveiller le traitement.

En cas de traitement curatif, la surveillance dépendra du mode d'administration : sous-cutanée ou intraveineuse (cf. Vidal).

D La fibrinolyse

La fibrinolyse a pour but la lyse secondaire des caillots de fibrine. Elle est soumise à

- ⇒ Un système activateur de la fibrinolyse : la plasmine.
Elle est l'élément central de cette phase de l'hémostase.
Normalement, elle dégrade le caillot de fibrine en produits de dégradation de la fibrine PDFb.
Dans des circonstances pathologiques, la plasmine formée en excès peut également protéolyser le fibrinogène et les facteurs V et VIII et inactiver les plaquettes.
- ⇒ Des systèmes inhibiteurs

