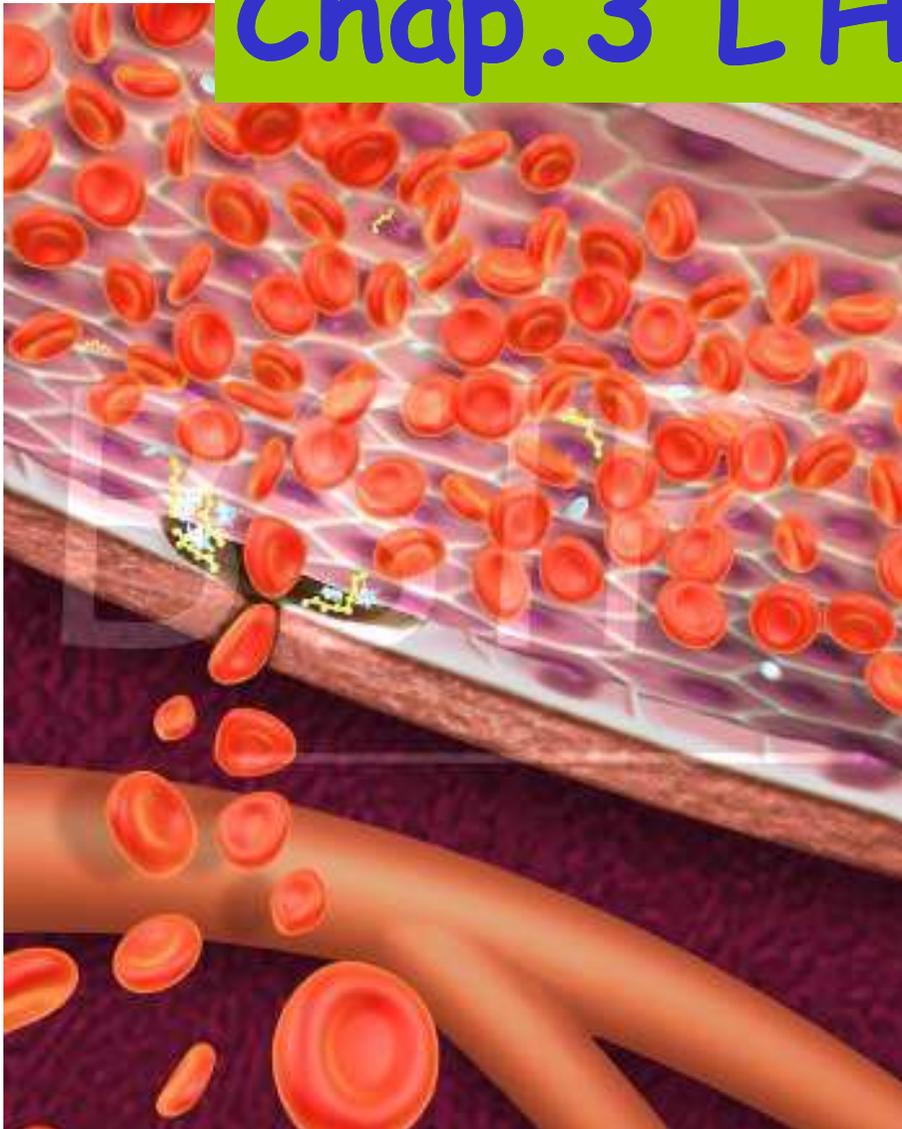


Chap. 3 L'HEMOSTASE



I- Les Mécanismes de l'Hémostase

- 1) L'Hémostase Primaire
- 2) L'Hémostase Secondaire
- 3) La Fibrinolyse

II- Les Troubles de l'Hémostase

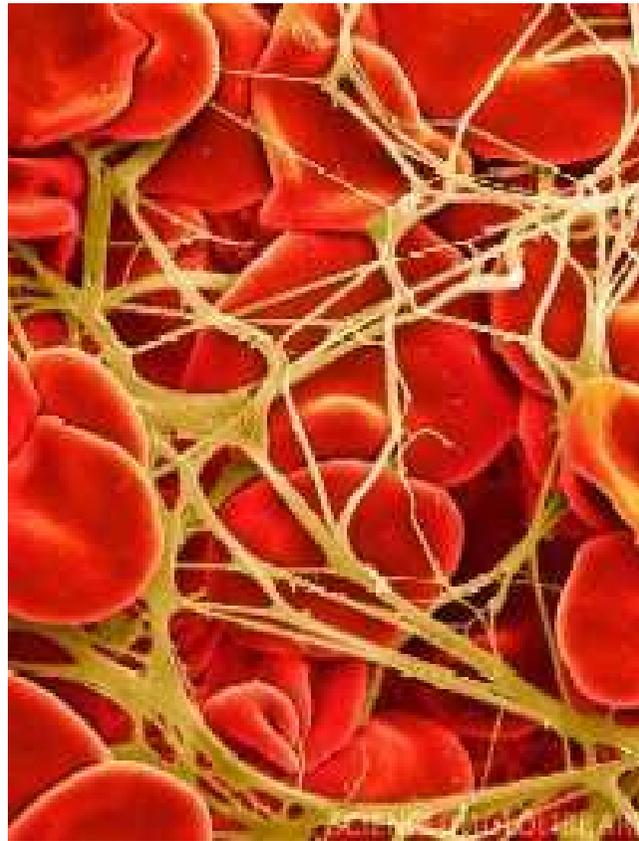
Quand le sang ne
coagule pas assez...



Hémophilie



Quand le sang
coagule trop...



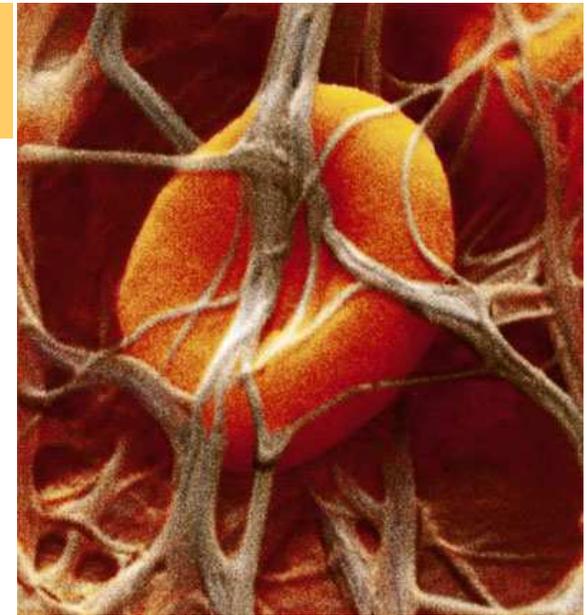


Thrombose veineuse

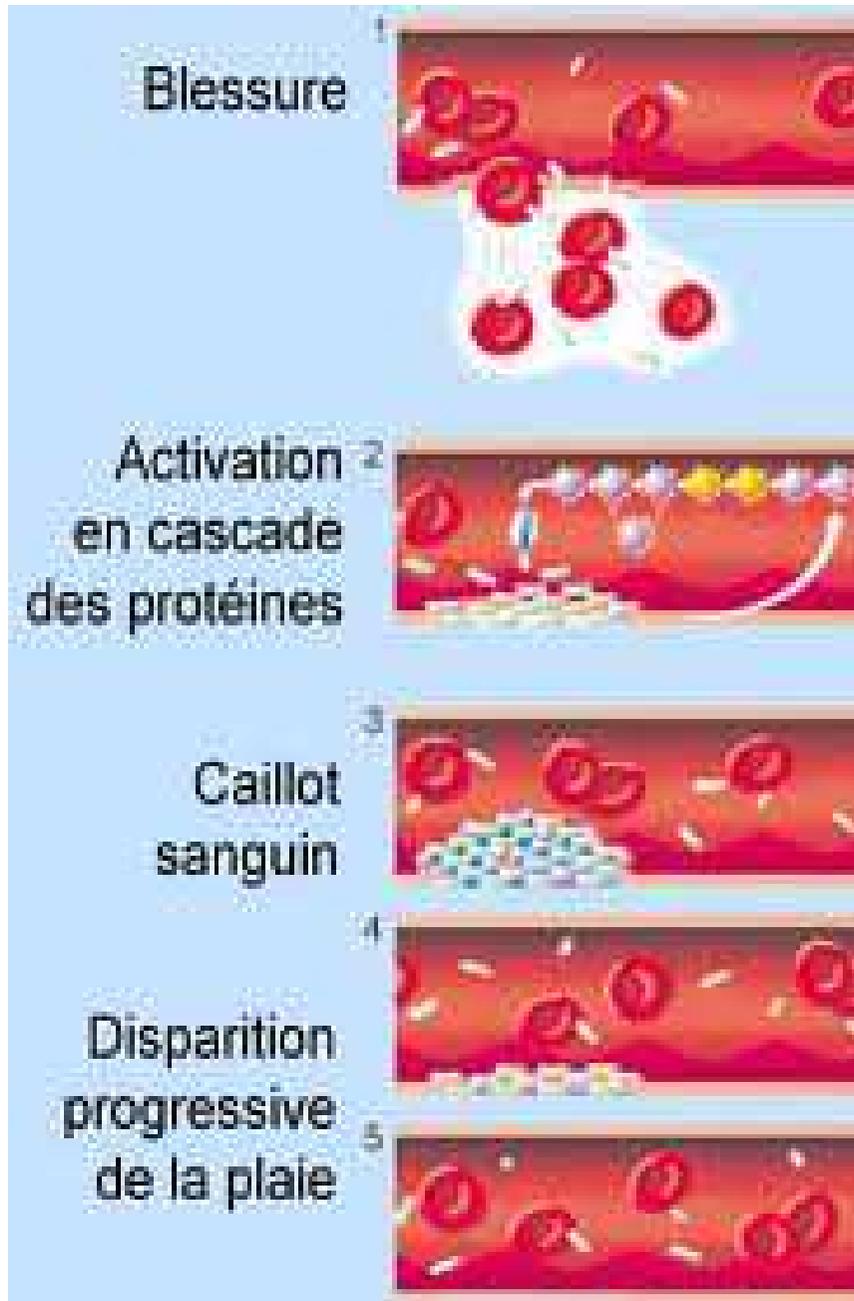
DEFINITION

L'**hémostase** = ensemble de processus complexes et interdépendants qui contribuent à l'homéostasie de l'organisme et dont le but est de :

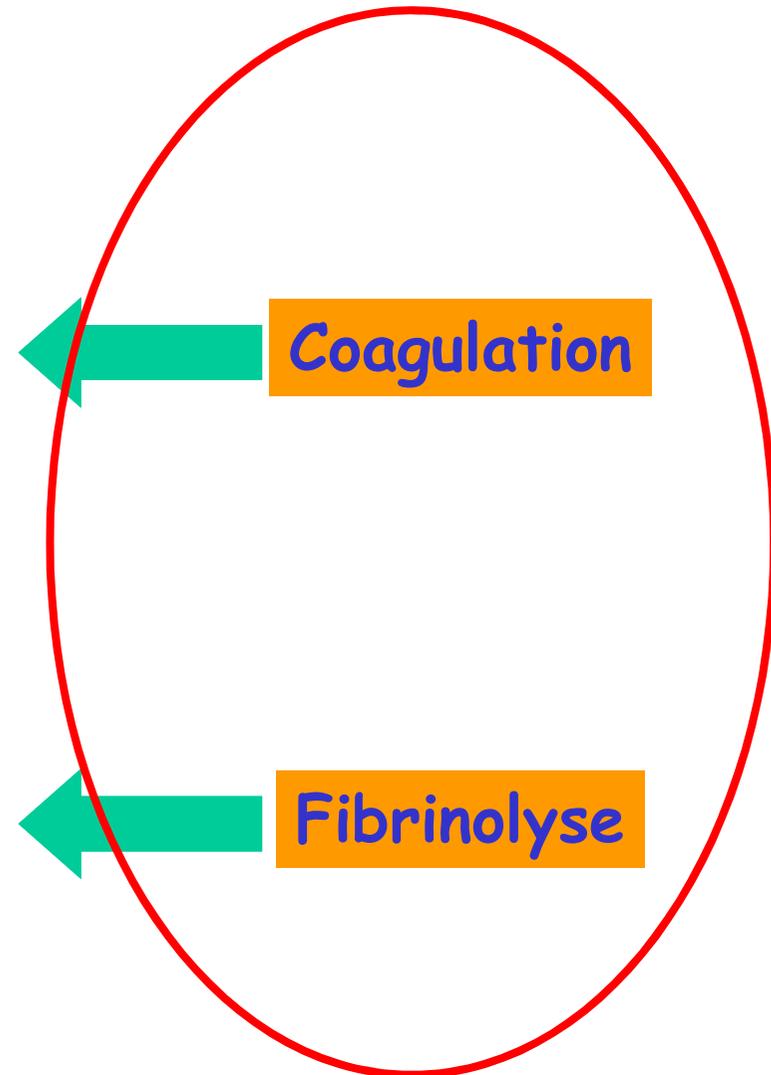
- Colmater les fuites pouvant apparaître dans le circuit vasculaire
- Rétablir le flux sanguin en cas de thrombose.



- Acteurs :**
- **Paroi vasculaire** (cellules endothéliales, fibroblastes)
 - **Cellules sanguines** (plaquettes, monocytes)
 - **Protéines plasmatiques**



Hémostase



L'hémostase comprend 3 étapes principales :

1) L'hémostase primaire

(3 à 5 minutes)

Agrégation des plaquettes → Formation du clou plaquettaire

2) L'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique

(5 à 10 min)

Fibrine



Formation du caillot

3) La fibrinolyse

(48 à 72 heures)

Dissolution du caillot



Retour à une circulation normale

1) L'HEMOSTASE PRIMAIRE

Étape aboutissant à la formation du **clou plaquettaire**

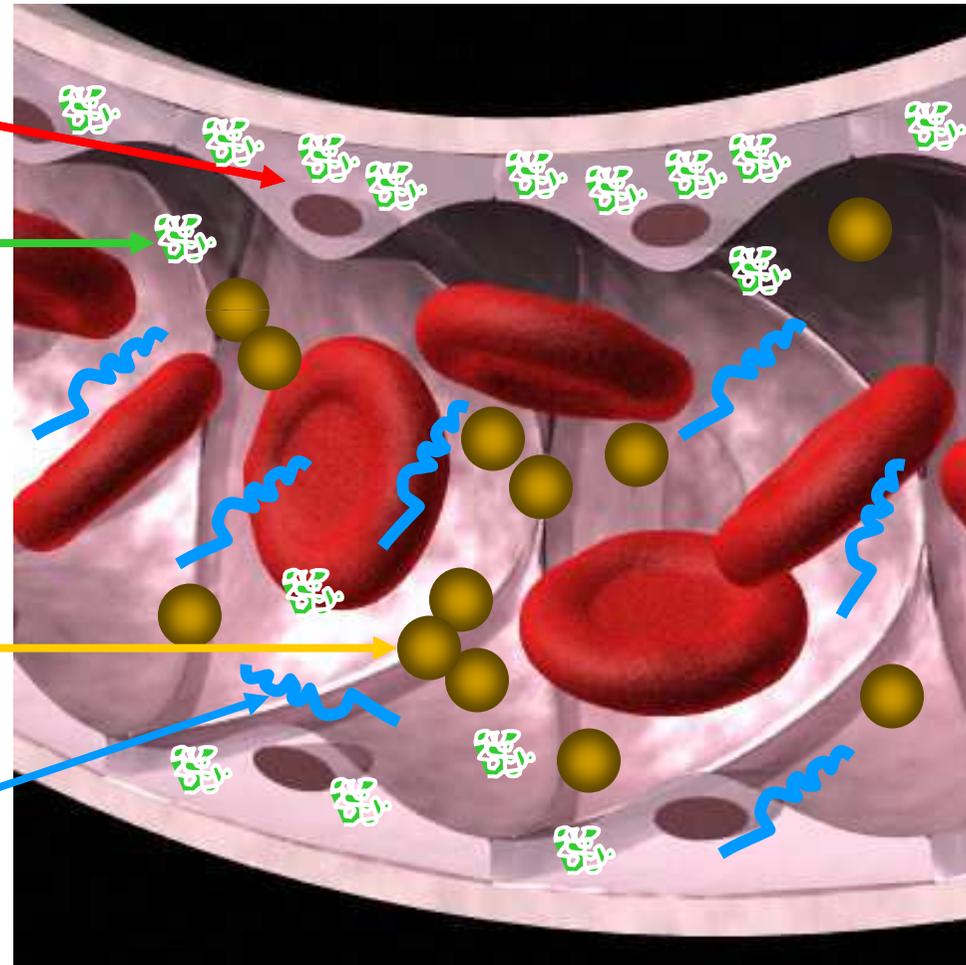
Acteurs

vaisseaux sanguins
(cellules endothéliales)

Facteur de
Von Willebrand

Plaquettes

Fibrinogène



Étapes de l'hémostase primaire

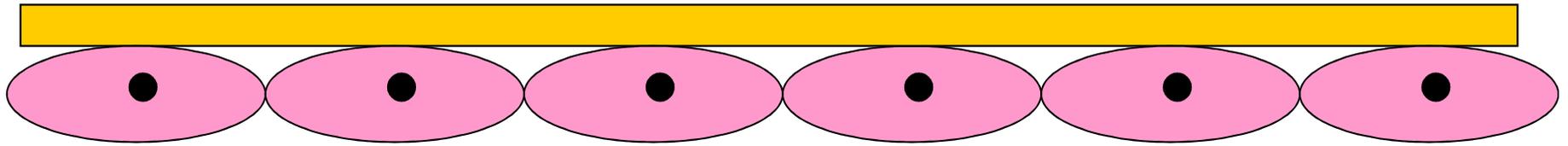
1) Temps vasculaire

vasoconstriction réflexe → ralentissement de l'écoulement
du sang → et regroupement des plaquettes et des
protéines coagulantes au niveau de la lésion

2) Temps plaquettaire

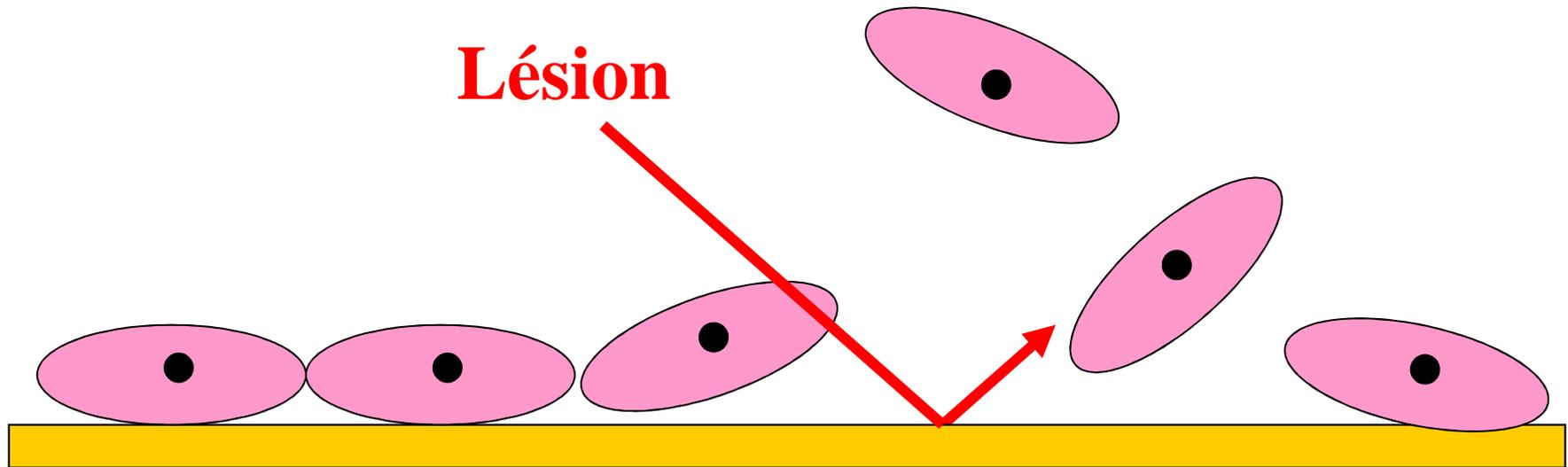
- Adhésion des plaquettes aux cellules sous-endothéliales
- Activation des plaquettes : émission de pseudopodes, sécrétion ADP, Adrénaline, Thromboxane A₂, PAF... et flip flop membranaire
- Agrégation des plaquettes ← Ponts de fibrinogène (GPIIbIIIa)
- Formation du clou plaquettaire

Sous-endothélium



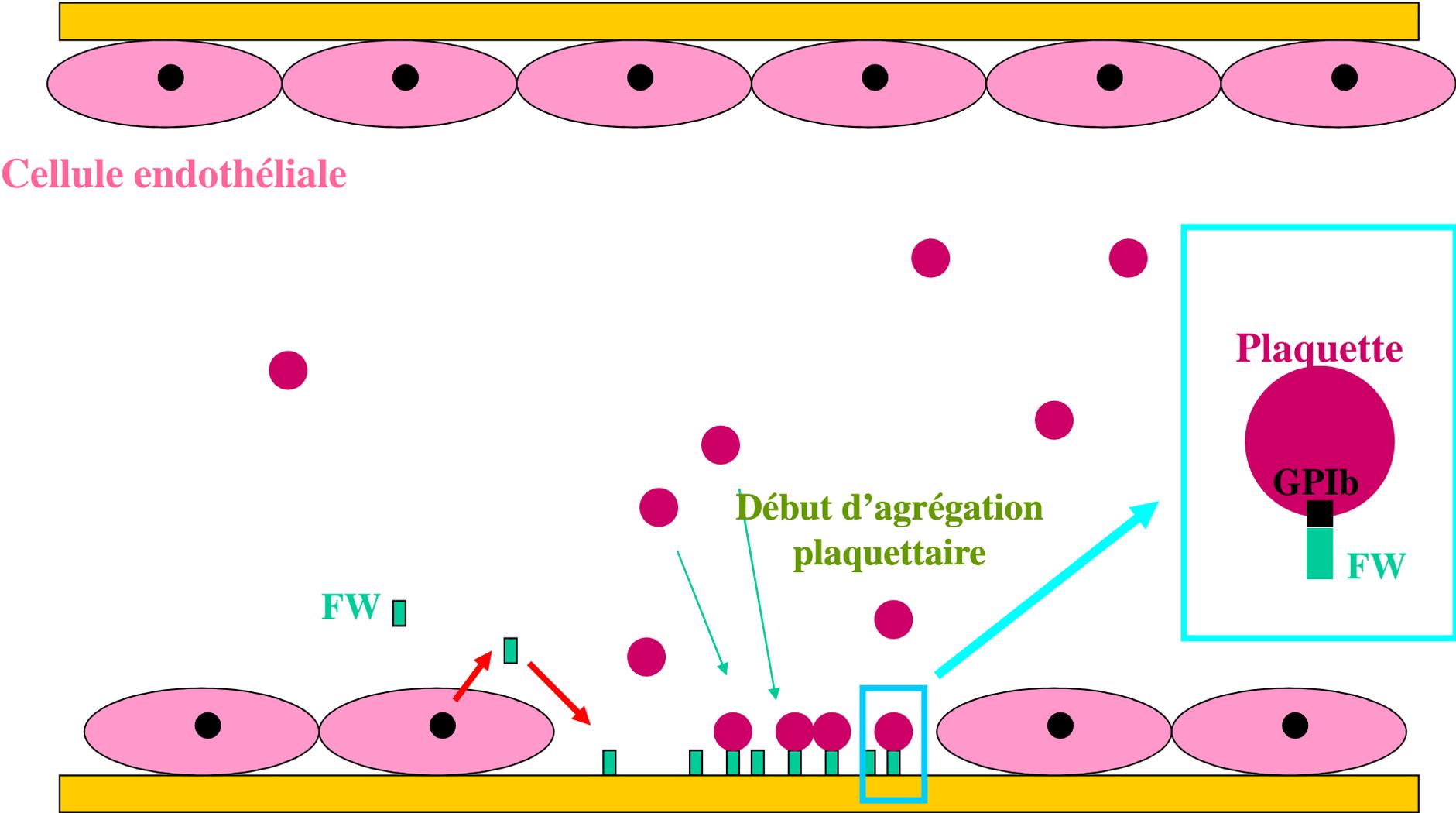
Cellule endothéliale

Lésion

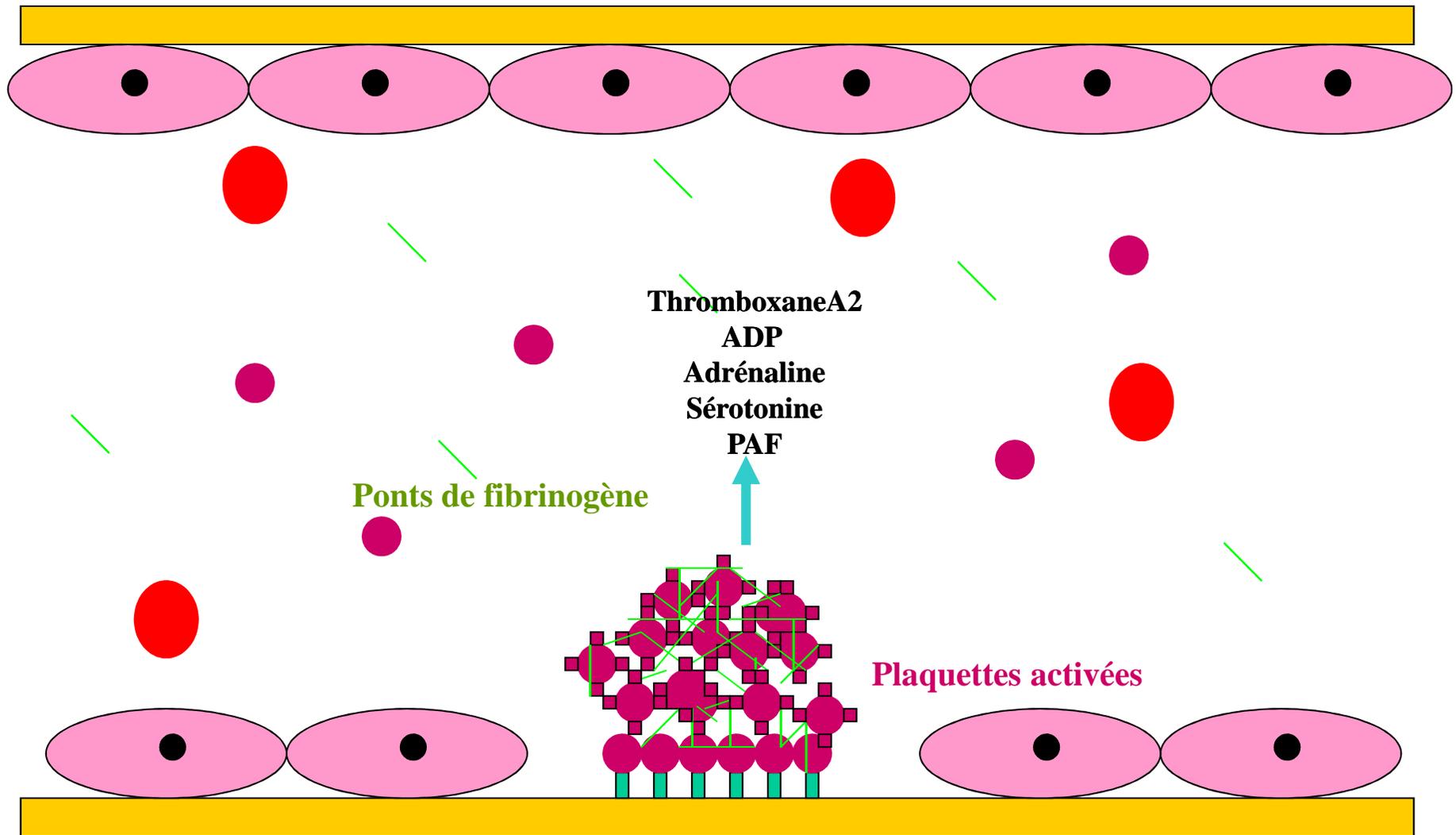


Mise à nu du sous-endothélium et des fibres de collagène

Sous-endothélium



Le FW sert de **pont** entre le collagène du sous-endothélium et les plaquettes : c'est l'adhésion plaquettaire



Pourquoi dans les conditions normales les plaquettes ne s'agrègent pas entre elles grâce aux ponts du fibrinogène présent dans le plasma ?

Activation des plaquettes

1) Changement de forme : Émission de pseudopodes et dégranulation

2) Libération contenu granules cytoplasmiques :

Denses: Ca^{2+} , ATP, ADP, adrénaline, sérotonine

Alpha: fibrinogène, FVW, PDGF (platelets derived Growth Fact),
Thromboxane A₂

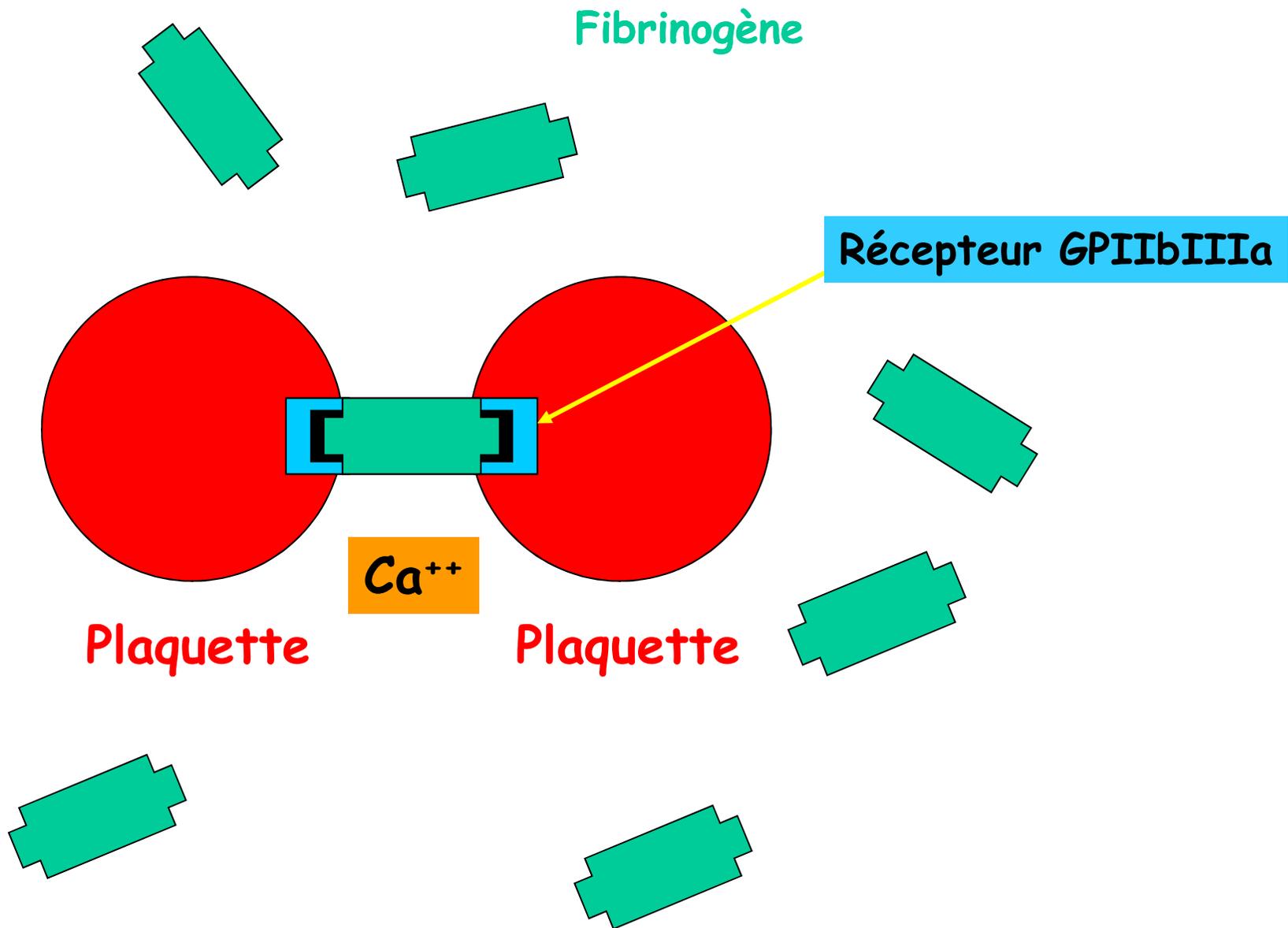
Favorisent : vasoconstriction, activation, adhésion et agrégation des plaquettes

3) Remaniements membranaires :

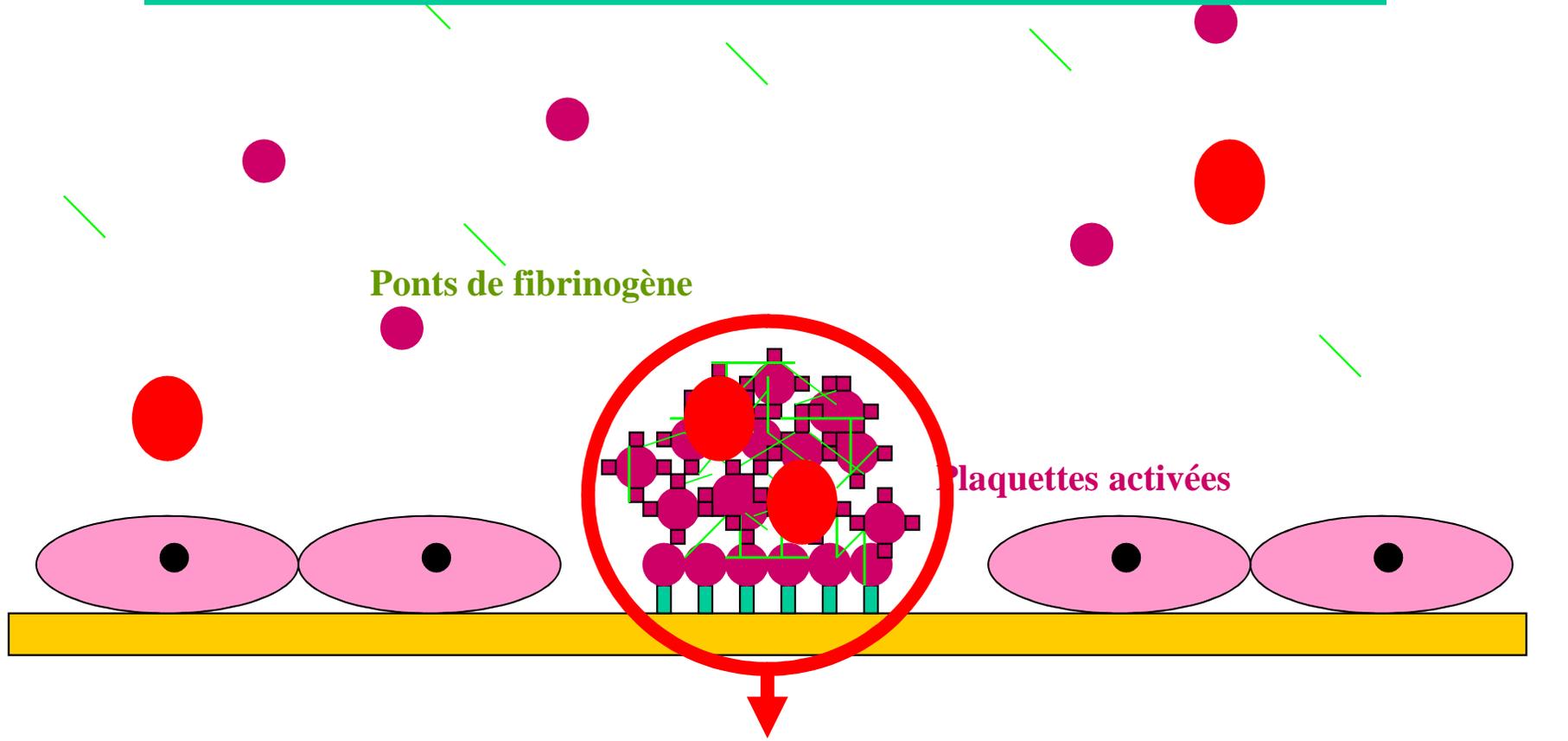
Mécanisme **flip-flop** membranaire des phospholipides pour exprimer
les Récepteurs GPIIbIIIa à la surface des plaquettes



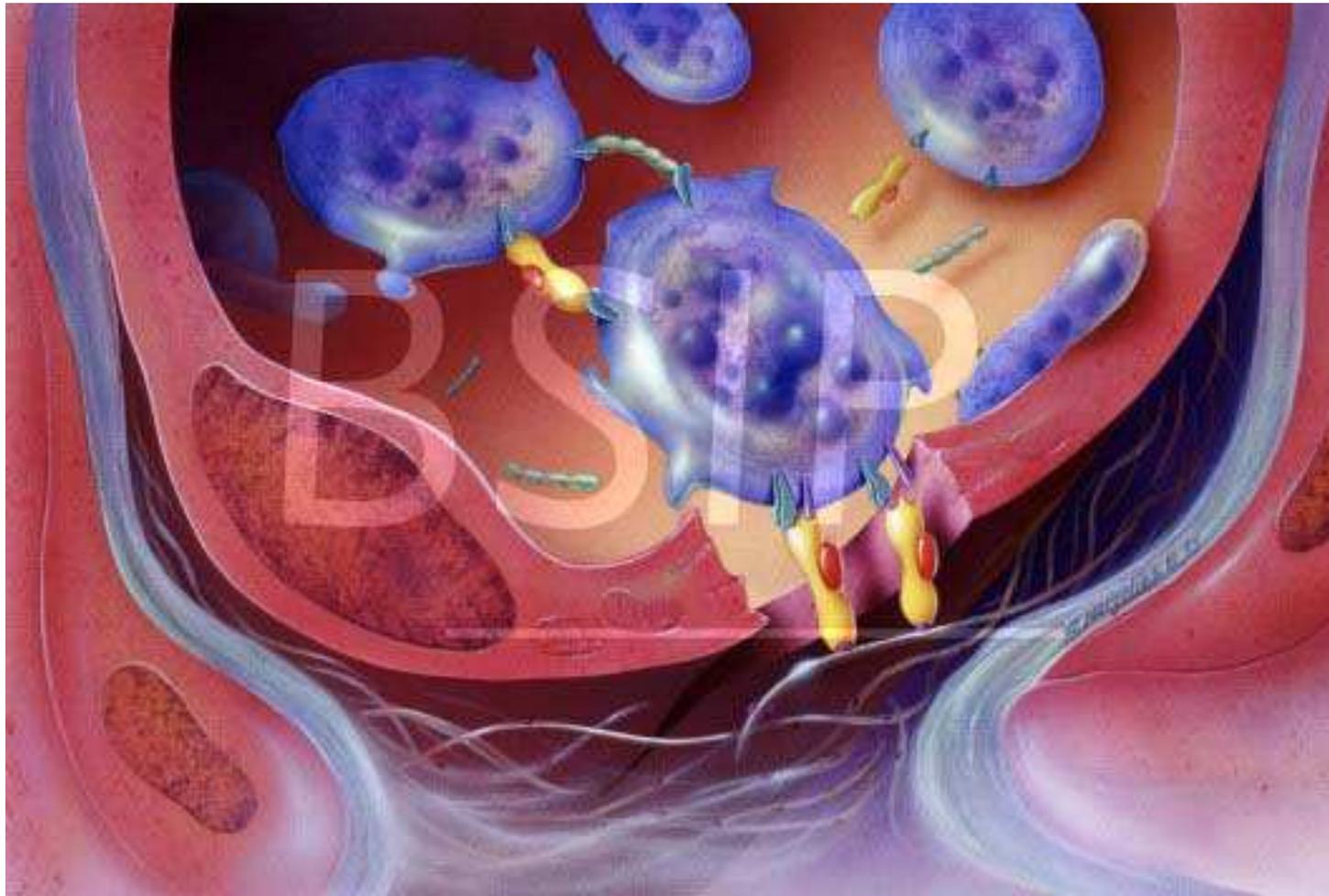
Ponts de fibrinogène possibles seulement si plaquettes activées



Des globules rouges sont piégés dans le réseau de plaquettes et de fibrinogène ce qui constitue une masse qui colmate la lésion du vaisseau sanguin

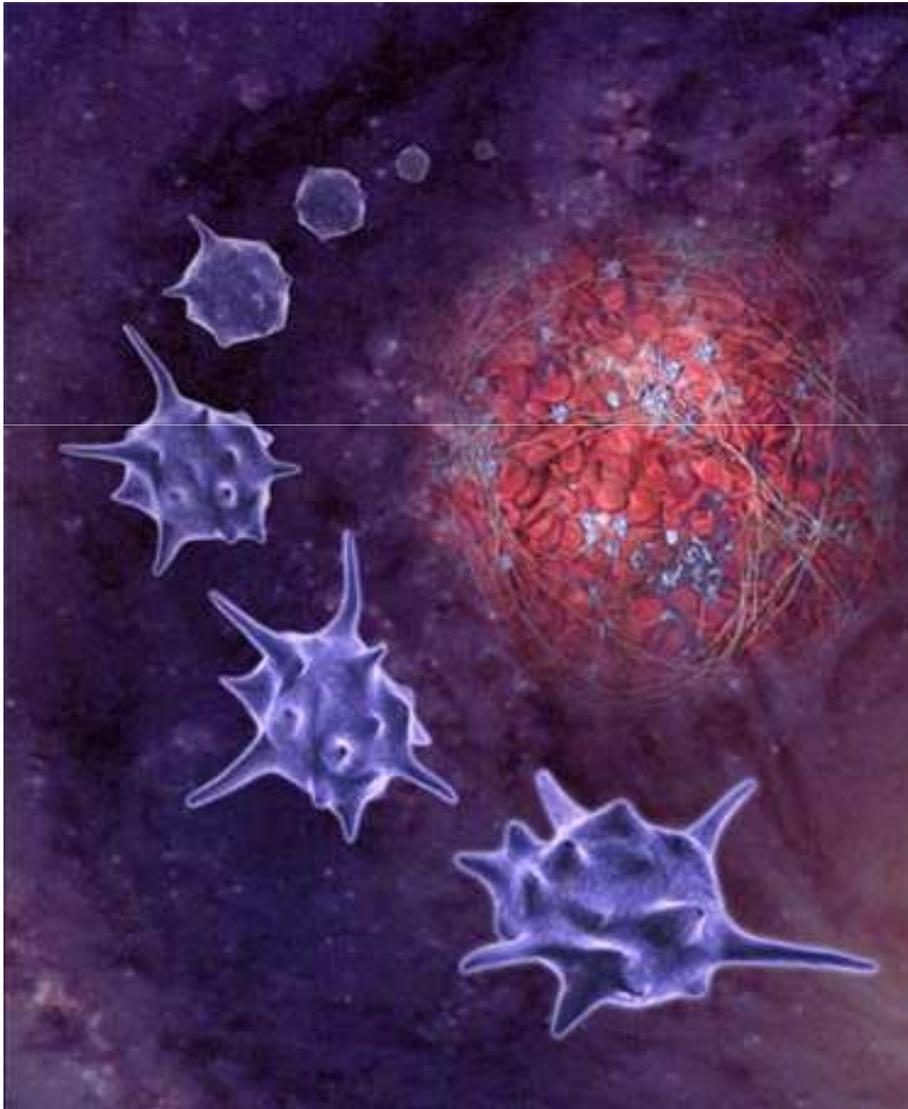


Clou Plaquettaire



1) Adhésion des plaquettes aux cellules sous-endothéliales grâce au facteur de Von Willebrand

2) Activation des plaquettes



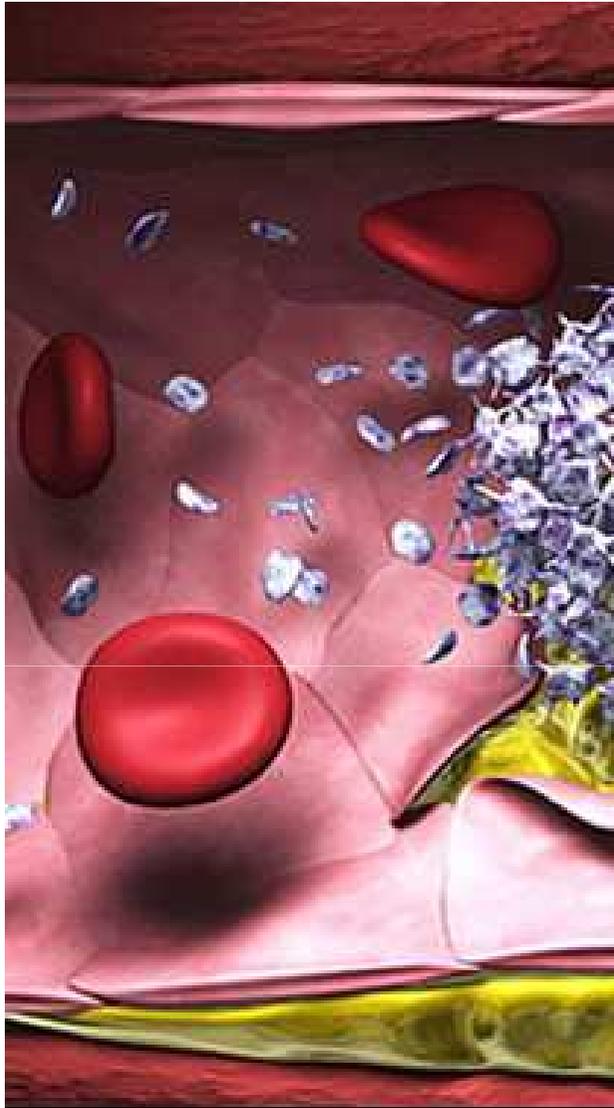
1) Changement de forme

2) Libération contenu granules cytoplasmiques

3) Remaniements membranaires flip flop

3) Agrégation des plaquettes grâce au Fibrinogène





Problème :
Clou plaquettaire insuffisant
pour arrêter l'hémorragie
dans les gros vaisseaux
Car fibrinogène protéine
soluble

4) Formation du clou plaquettaire

2) L'HEMOSTASE SECONDAIRE

(Coagulation)

5 à 10 minutes

Renforce le clou plaquettaire grâce à la production de fibrine et aboutit à la formation d'un **caillot insoluble ou thrombus**

2 voies principales :

Exogène



Cellules endothéliales

Endogène



Plasma uniquement
(verre)

Facteurs de coagulation

Protéines plasmatiques d'origine hépatique (sauf Facteur tissulaire)

Numérotés de I à XIII (sauf PK, KHPM et FT)

Rôles

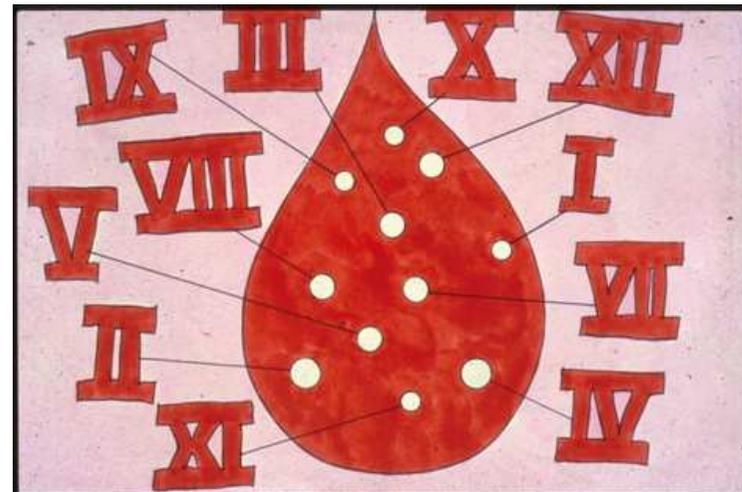
Zymogènes ou pro-enzymes (II, IX, X, XI, XII, PK, XIII)

Cofacteurs (V, VIII)

Récepteurs (FT)

Substrat (Fibrinogène)

Transporteur (KHPM)



Facteur

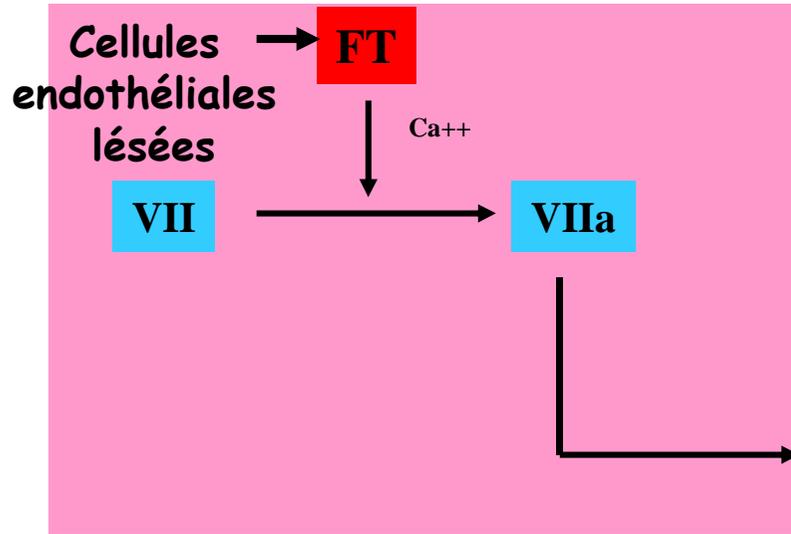
Dénomination

FT	Facteur tissulaire ou Thromboplastine
I	Fibrinogène
II*	Prothrombine (active I, V, XIII, C, Plaquettes)
III	Co-facteur VIIa
IV	Ca⁺⁺
V	Proaccélerine, co-facteur X
VII*	Proconvertine, active IX et X
VIII	Facteur antihémophilique A, co-facteur IX
IX*	Facteur antihémophilique B, active X
X*	Facteur de Stuart, active II (prothrombine)
XI	Facteur Rosenthal ou PTA, active XII, IX et PK
XII	Facteur Hageman, active PK et fibrinolyse
XIII	Facteur stabilisant de la Fibrine
PK	Facteur de Fletcher ou Prékallicroïne, active XII
KHPM	Kininogène, active PK

* Facteurs vitamine K-dépendants

Voie exogène

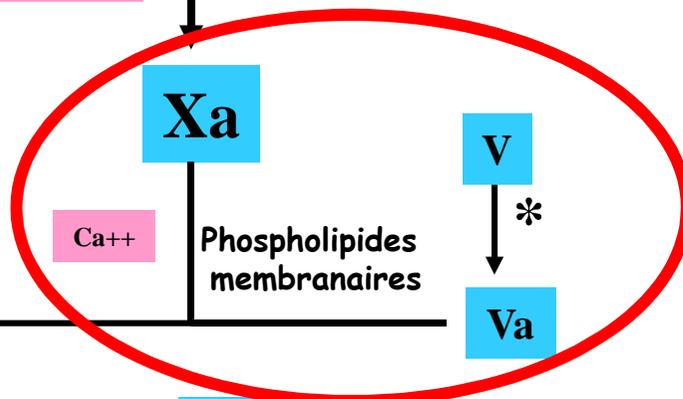
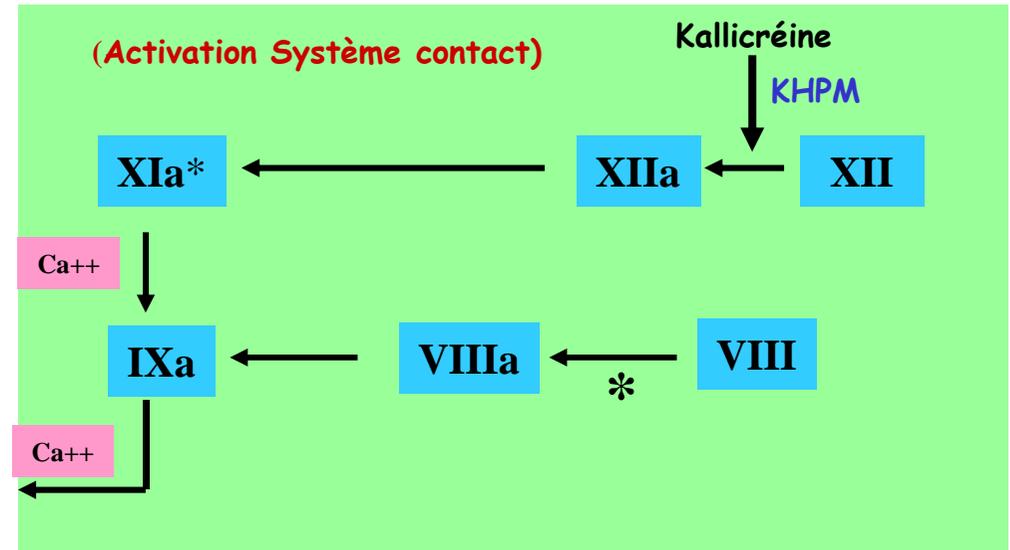
(cellules endothéliales)



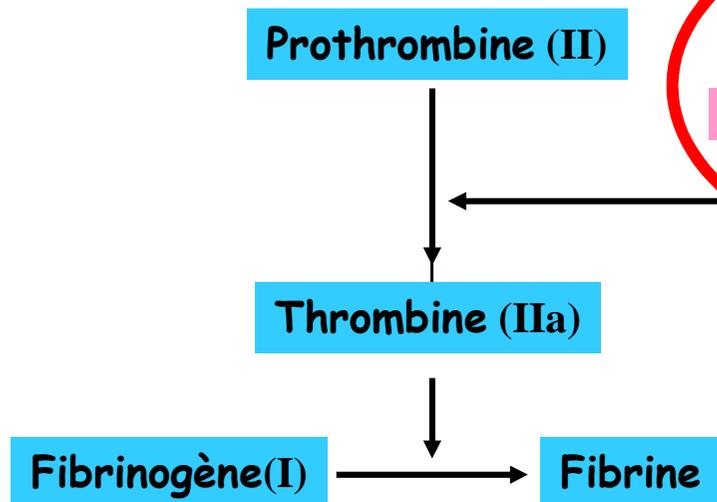
Voie endogène

(plasma)

Verre, charges -,
Collagène
sous-endothélial



Complexe
prothrombinase



*activé par la thrombine

Lésion cellules endothéliales

Contact sous endothélium

Voie exogène

Voie endogène

FT

VII

XII

IX

X

Xa

Prothrombine (II)

Complexe prothrombinase

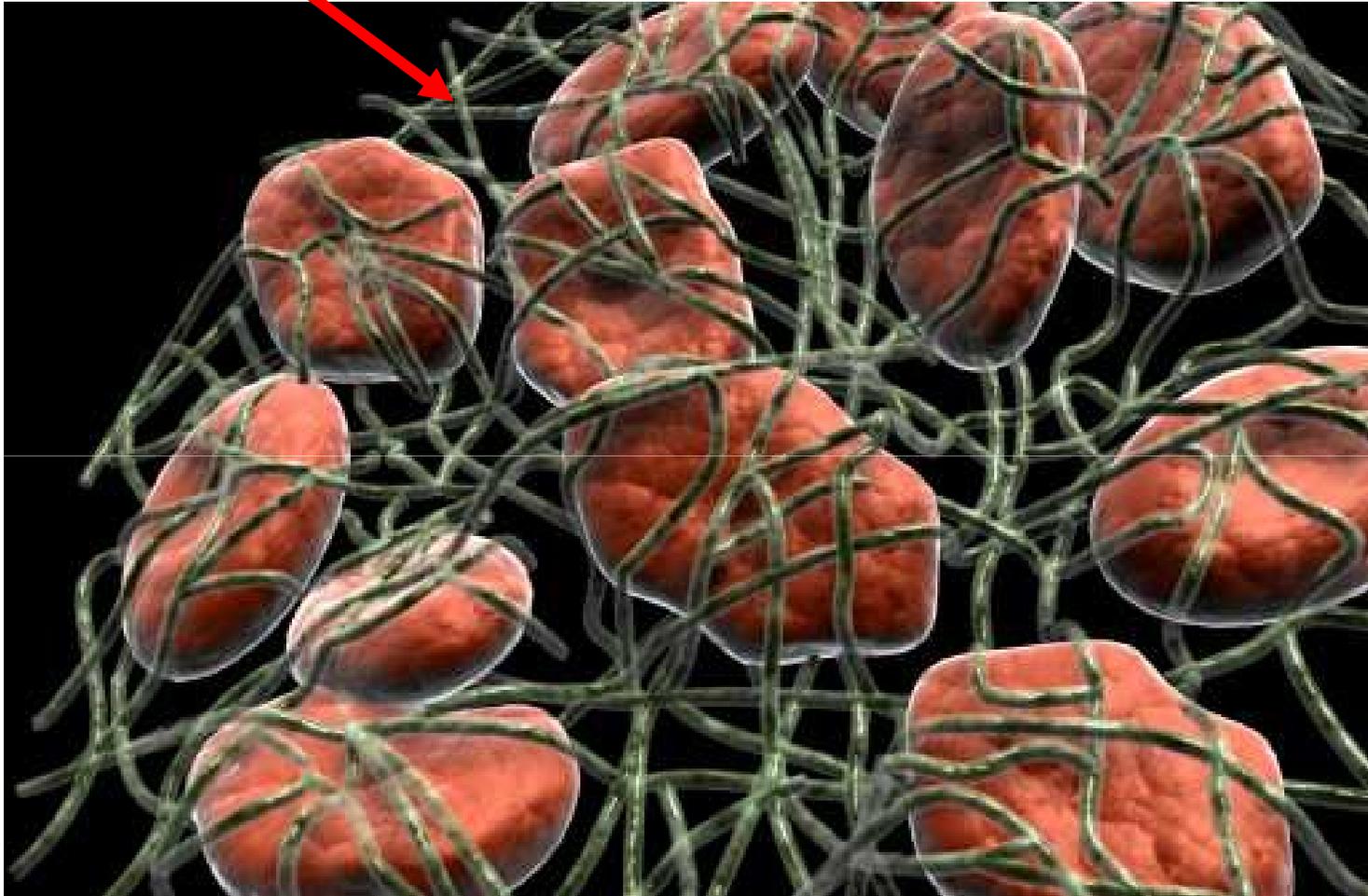
Thrombine (IIa)

Fibrinogène

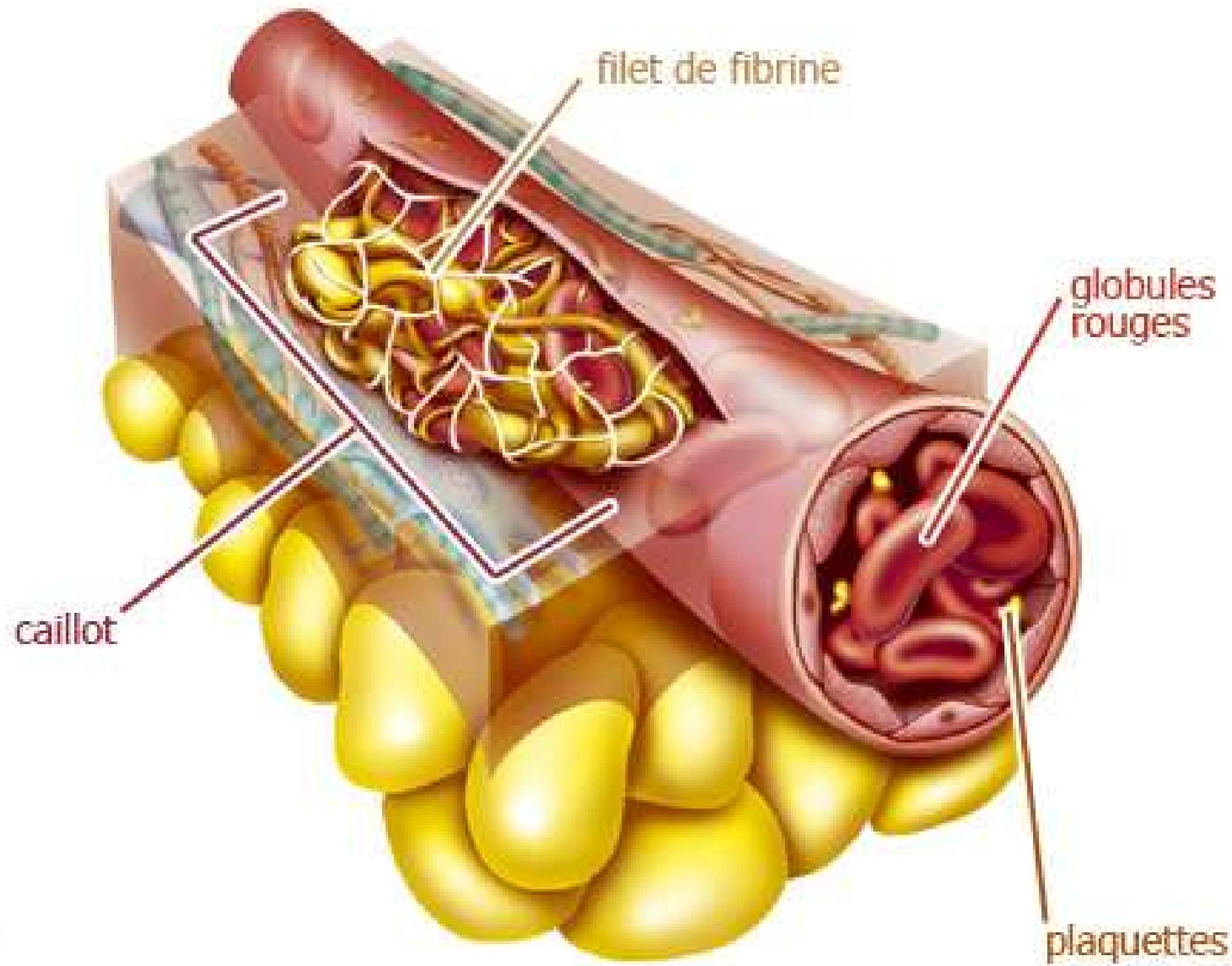
Fibrine

Fibrine insoluble

Réseau de fibrine



Caillot insoluble



Remarques

1) Complexe **prothrombinase**

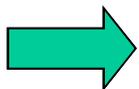
complexe enzymatique formé à la surface des plaquettes, et composé de:

une enzyme, le facteur **Xa**

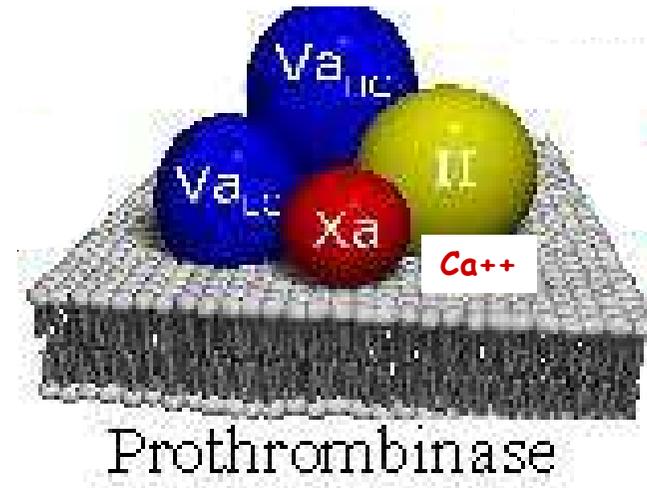
un cofacteur, le **Va**

phospholipides membranaires plaquettaires
(flip flop quand plaquettes activées)

Ca⁺⁺ (qui relie le Xa et le Va aux phospholipides)



Ce complexe est **100 000** fois plus actif que l'enzyme Xa seule pour activer la prothrombine !!!



2) Voie endogène **moins importante** que voie exogène

Déclenchée par le **système contact** composé de 4 facteurs :

- facteur XII
- Prékallicréine
- kininogène de haut poids moléculaire (KHPM)
- facteur XI

Déficit facteur **XII**
ou **PK**
ou **KHPM**

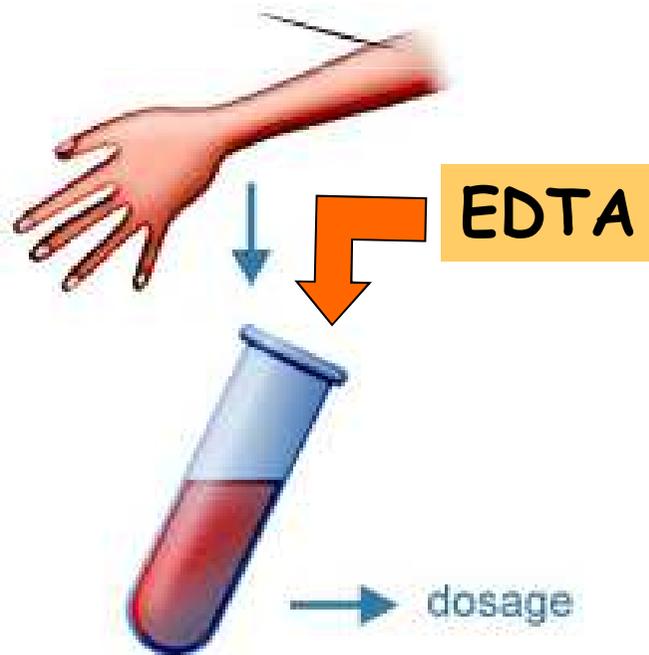


Pas de syndrome
Hémorragique
grave

3) Ca^{++} important \longrightarrow intervient à plusieurs niveaux de la coagulation

- indispensable à certaines activités enzymatiques
- permet fixation des Facteurs Vit.K dépendants sur phospholipides

Laboratoire : prélèvement de sang



Sang + Chélateur de Ca^{++}
(EDTA ou Citrate)



Pas de coagulation

4) Rôle de la **vitamine K** :

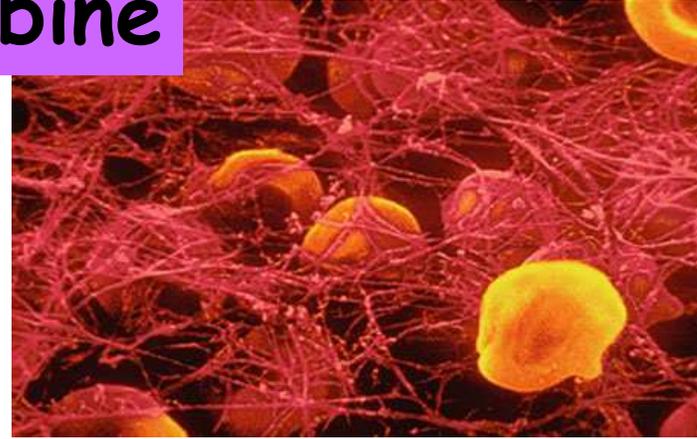
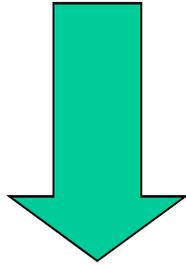
Liposoluble (alimentation, bactéries flore intestinale)

Co-facteur **indispensable** pour activation de

II, VII, IX et X

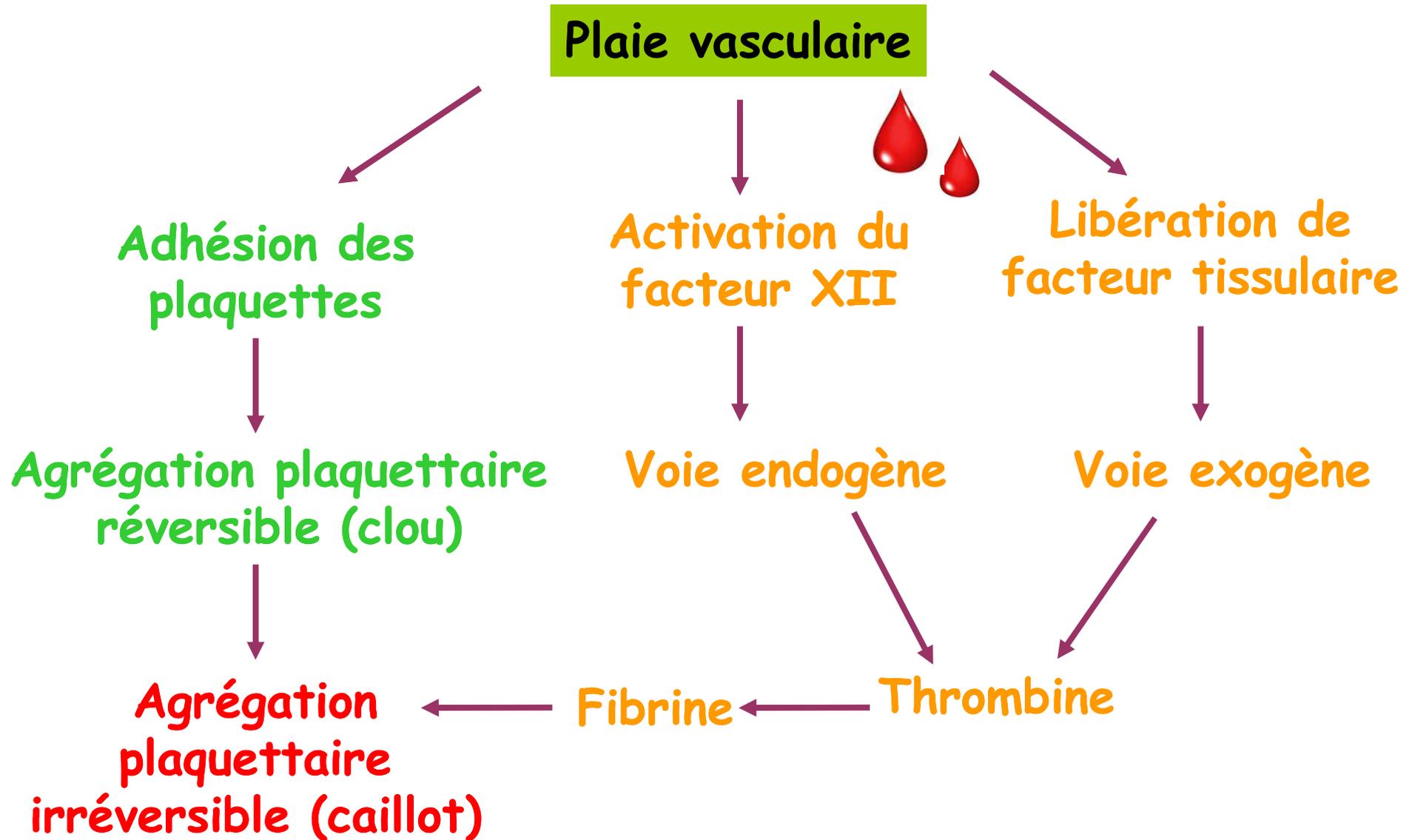
 Anti Vitamine K pour traiter risque de thrombose

Rôles de la Thrombine



- transforme le fibrinogène en fibrine
- stimule activation et agrégation des plaquettes (hémostase primaire)
- rétroactive sa propre formation par activation du
V, VIII, IX, XI
- inhibe la coagulation (activation de la protéine C à la surface des cellules endothéliales)

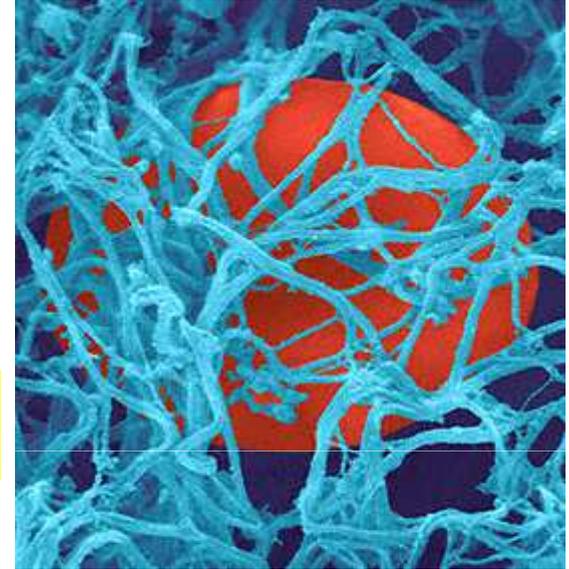
Lien entre hémostase primaire et hémostase secondaire



L'Organisme **contrôle** la coagulation :



Les Inhibiteurs de la Coagulation



Rôle : contrôler les réactions de l'hémostase afin de limiter la formation de fibrine

1) Anti-Thrombine* (Foie)

Rôle : Inactivation thrombine (et Xa)

Activité anticoagulante x 2000-3000 par **héparine**

Déficit



Risques de thromboses à
répétition

2) Système Protéines C et S (Foie)

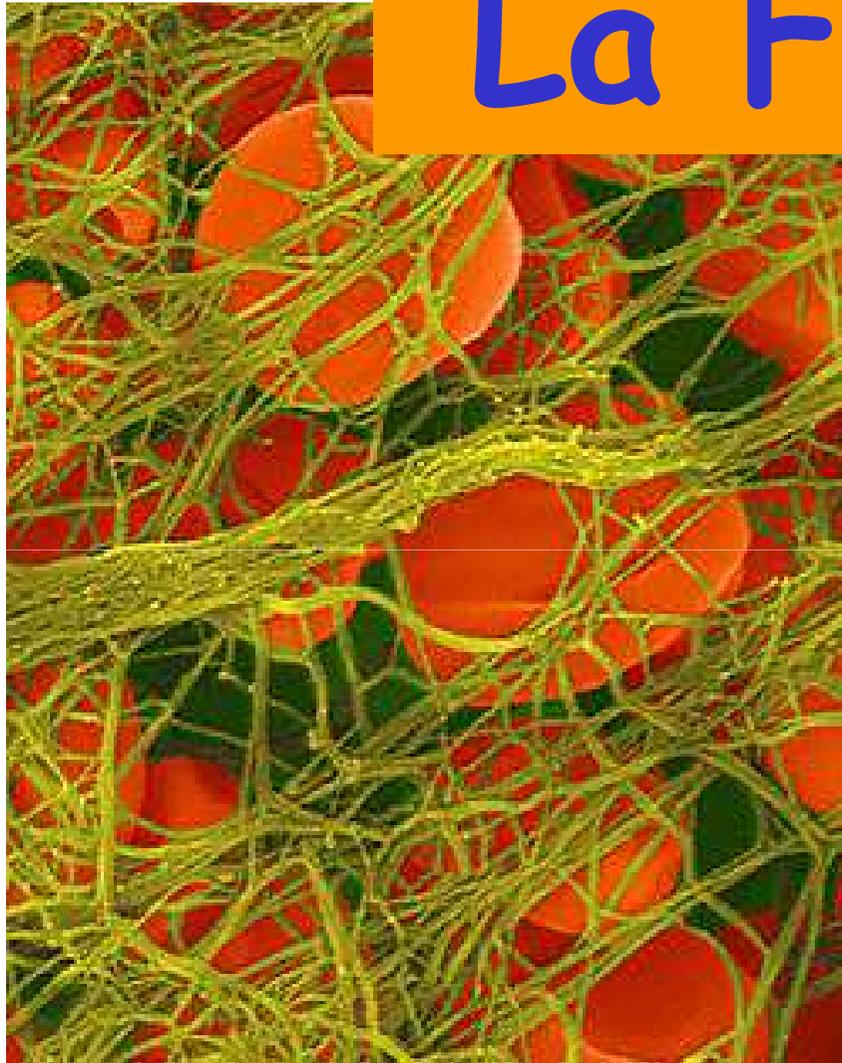
Rôle : Inhibe activation V et VIII

3)TFPI (cellules endothéliales)

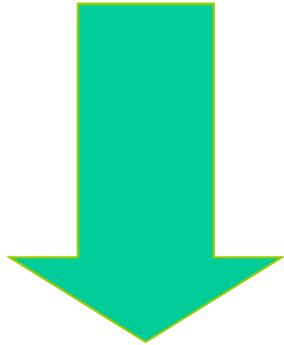
(Tissue Factor Pathway Inhibitor)

Rôle : Inhibe activation du X par le
complexe VII-FT

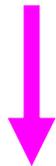
La Fibrinolyse



Coagulation

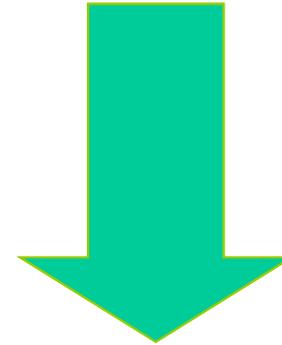


Thrombine



Formation de **Fibrine**
(Polymérisation)

Fibrinolyse

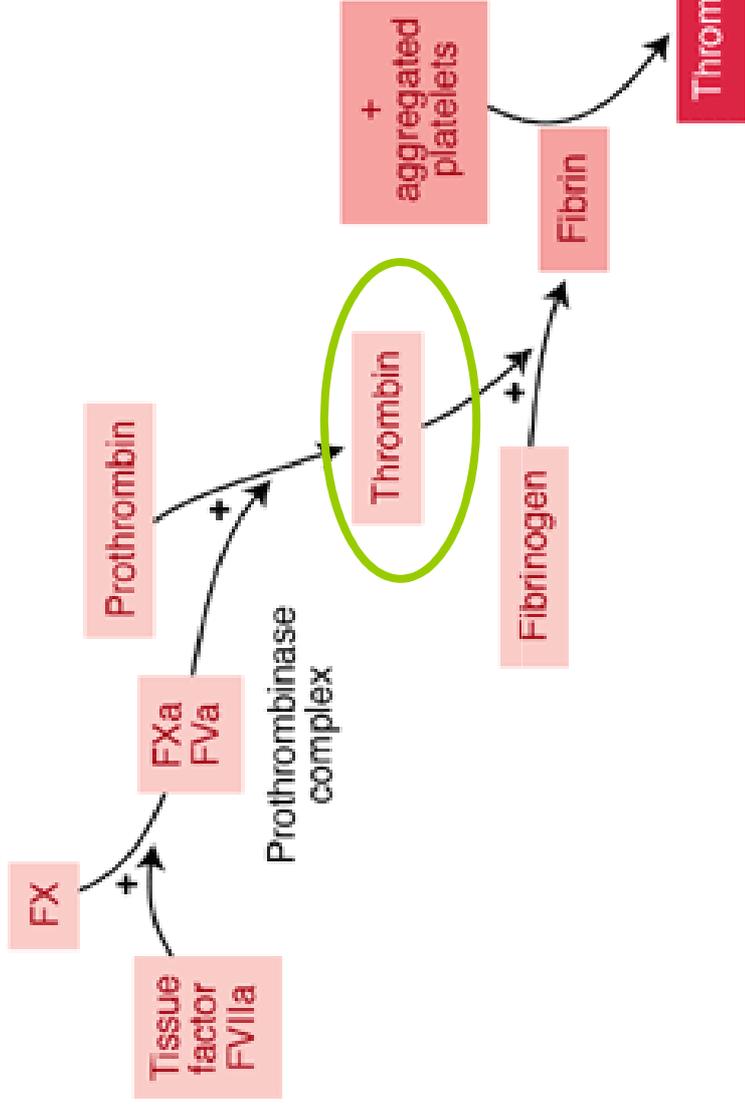


Plasmine

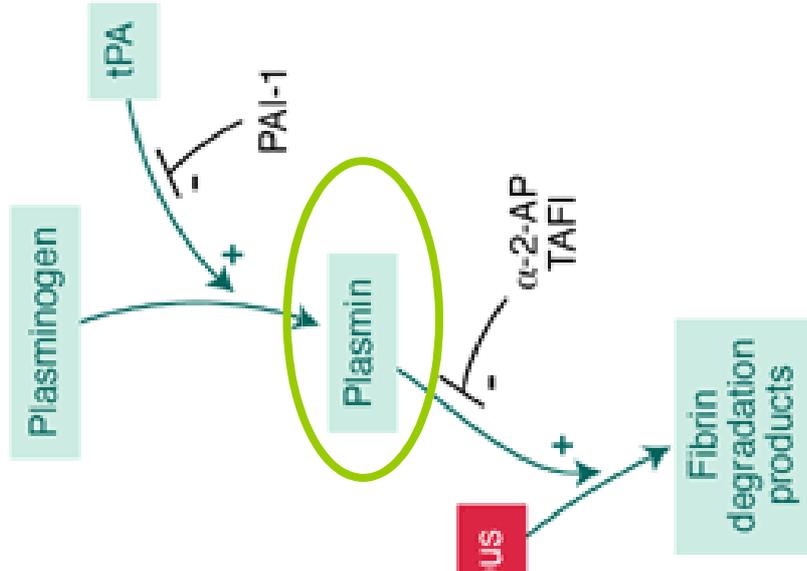


Dégradation de **Fibrine**
(Hydrolyse)

a The coagulation cascade



b Plasmin-mediated fibrinolysis



Voie Plasmatique
(kallicréine)

Voie Tissulaire
(cellules endothéliales)

Urokinase

tPA*

Si trop de PAI ???

PAI***
⊖

Antiplasmine
⊖

Plasminogène

Plasmine



Fibrine
(caillot)

PDF**

*Activateur tissulaire du plasminogène

**Produits de dégradation de la fibrine

***Inhibiteur de l'activateur du plasminogène
(cellules endothéliales)

Question : pourquoi les femmes ménopausées ont - elles un **risque de thromboses** plus important ?

Taux de PAI augmente



Fibrinolyse moins efficace

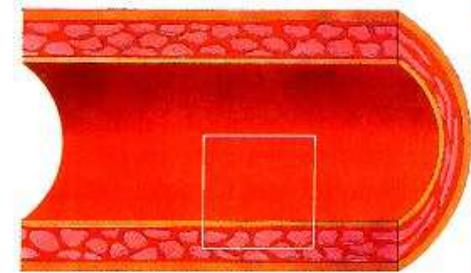


THS

(traitement hormonal substitutif)

Rôles de l'endothélium dans l'hémostase

Rôle majeur !!!



- 1) Libération du facteur de von Willebrand qui facilite l'adhésion des plaquettes au tissu lésé
- 2) Libération du facteur tissulaire qui active la voie extrinsèque de la coagulation
- 3) Libération de thromboxane A₂ et du «platelet activating factor» (PAF) qui augmentent l'agrégabilité plaquettaire
- 4) Libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)
- 5) Libération du tPA activateur du plasminogène dans la fibrinolyse
- 6) Synthèse protéine C et S (régulent production thrombine)

Lésion vasculaire

Hémorragie



Hémostase

Primaire

Secondaire

Fibrinolyse

Vasoconstriction
du vaisseau lésé

Formation du
clou
plaquettaire

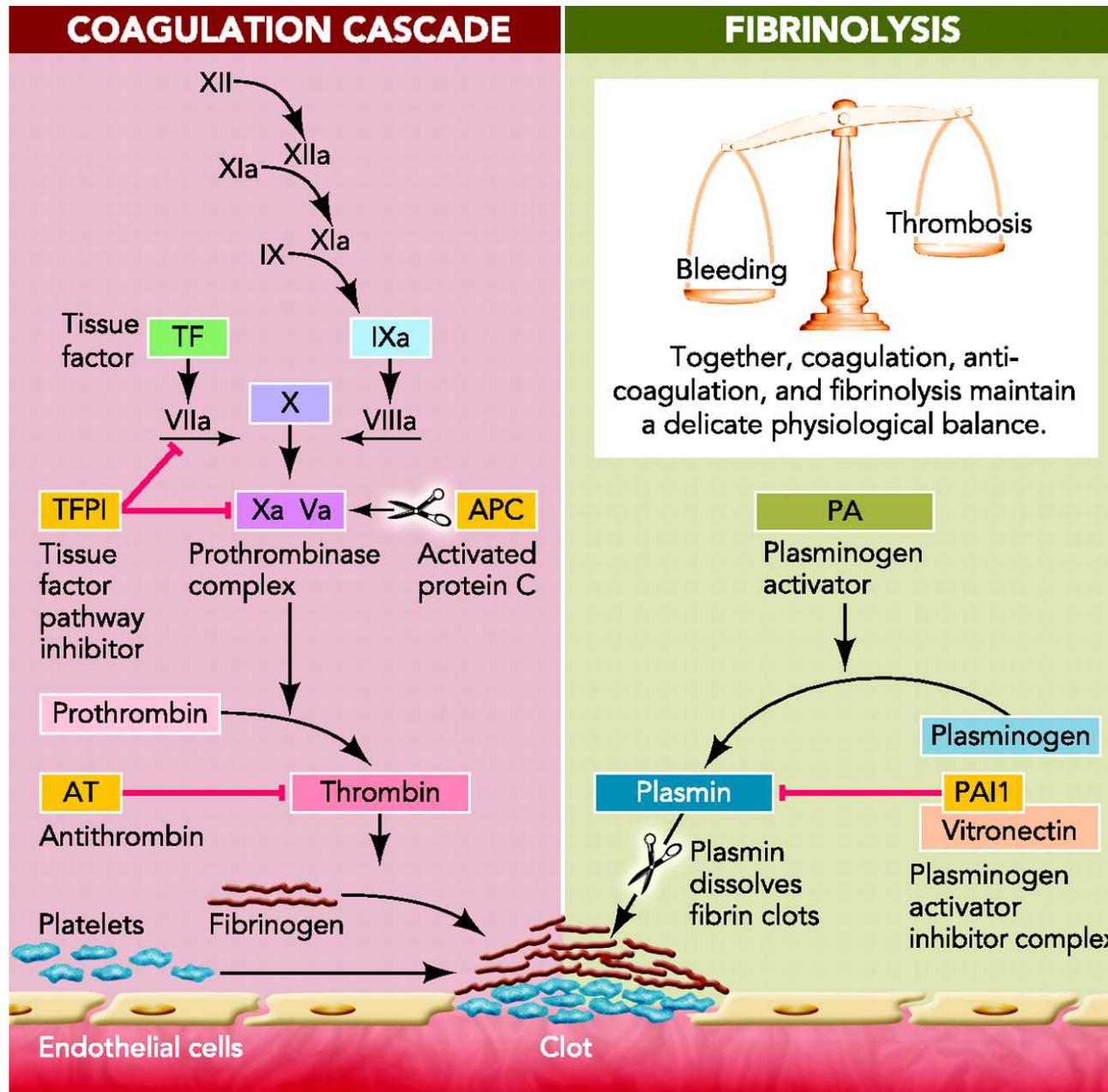
Formation d'un caillot
sanguin

Dissolution du caillot
sanguin

Arrêt de l'écoulement dans les
petits vaisseaux et
ralentissement dans les grands

Arrêt de l'écoulement sanguin

Rétablissement de
la circulation
sanguine

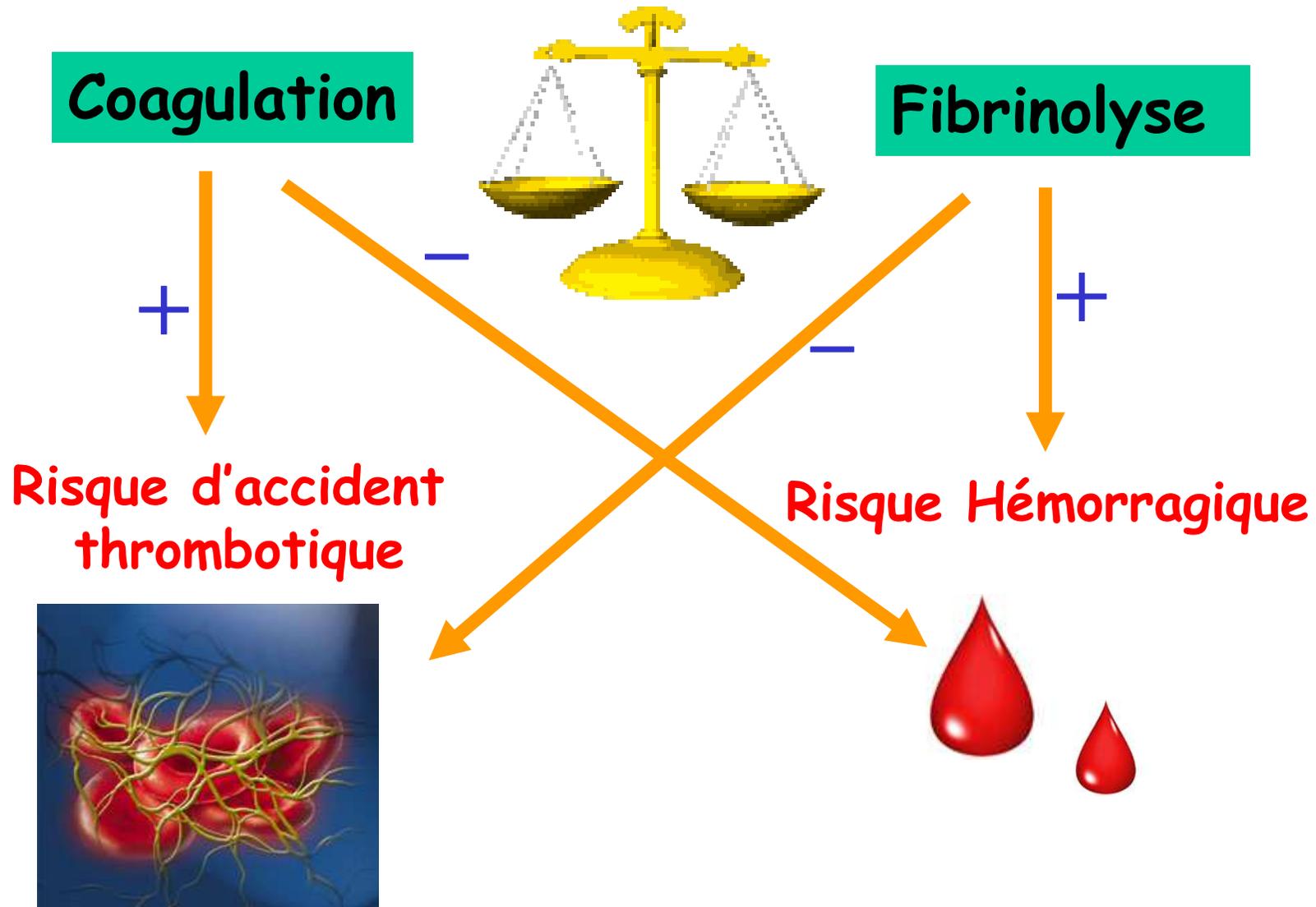


<http://physiologyonline.physiology.org/content/21/4/281/F1.large.jpg>

Les troubles de l'hémostase



Hémostase = équilibre permanent entre





Coagulation



DANGER

Risque de coagulations spontanées dans les vaisseaux



Thrombose

coagulation du sang à l'intérieur d'un vaisseau en absence de lésion
(« hémostase pathologique »)



Formation d'un **thrombus**

Dissout par fibrinolyse
Détaché et migre (embolie)
Change structure : fibroblastes
Calcifié

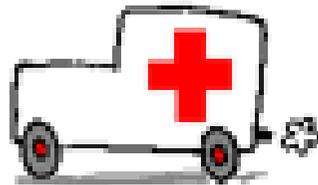
Coagulation

Thrombose veineuse

Jambe : **Phlébite** →

Si **thrombus** migre vers une
veine pulmonaire

↓
Embolie pulmonaire



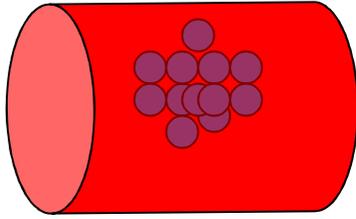
Thrombose artérielle

Artère coronaire : **infarctus du myocarde**

Artère cérébrale : **AVC** (Accident vasculaire cérébral)

Traitement des troubles de l'hémostase





Problème d'hypercoagulation
ou de fibrinolyse insuffisante



Risque de thromboses



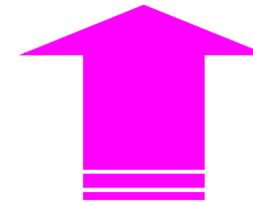
Médicaments antithrombotiques



Problème de fibrinolyse excessive
ou de coagulation insuffisante



Risque d'hémorragies



Médicaments hémostatiques



Médicaments antithrombotiques

Principe : accélèrent la dissolution des caillots intra vasculaires ou freinent leur formation

A qui ? Infarctus du myocarde
Embolie pulmonaire
Phlébite
Certains AVC



Mécanismes

Antiagrégants : antagonistes GPIIbIIIa, aspirine

Anti-coagulants : héparines (urgence), Anti vitamineK

Thrombolytiques (Si thrombose installée): tPA (analogues), urokinase

Risques : Hémorragies cérébrales et digestives

Médicaments hémostatiques

Principe : contribuent à arrêter une hémorragie ou corrigent un déficit de l'hémostase (hémophilie)

A qui ?

Opérations à risque hémorragique

Troubles de l'hémostase (hémophilie, purpura...)

Mécanisme :

Inhibent de la fibrinolyse : Antifibrinolytiques

Stimulent l'hémostase : Inducteurs du facteur de Von Willebrand

Risques : thromboses



Conclusion

Coagulation du sang = **mécanisme protecteur naturel**
indispensable à la vie

Si le sang ne coagulait pas, il suffirait d'une petite piqûre ou coupure pour que le corps se vide de tout son sang

Cependant

La coagulation du sang peut aussi être dangereuse si elle se produit là où il ne faut pas. Des plaquettes sanguines peuvent rester collées à la paroi de vaisseaux pathologiques. À partir des plaquettes agrégées et d'une trame de fibrine, il se forme un caillot sanguin qui bouche le vaisseau et aboutit à une thrombose qui peut menacer la vie du patient.