

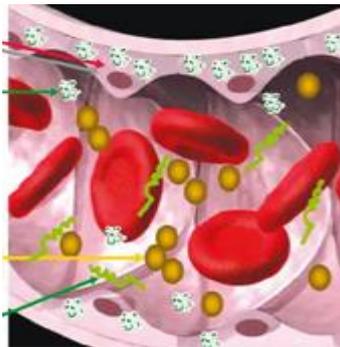
Université Badji Mokhtar Annaba

Faculté des sciences

Département de biologie

Physiologie et Régulation des Grandes fonctions

Physiologie & Régulation De l'hémostase



Master I Ecophysiologie animale

Pr. Kamel KHELILI

Sommaire

Définition

I - Hémostase primaire

- a) Temps vasculaire
- b) Temps plaquettaire
- c) Régulation de l'hémostase

II-Coagulation

1-Physiologie

2-cinétique de la coagulation :

- a-Thromboplastino-formation
- b- Thrombino-formation
- c- Fibrino-formation
- d- Régulation de la coagulation

III - Fibrinolyse

1-Physiologie

- a - Les protéines du système fibrinolytique
- b - Cinétique de la fibrinolyse
- c- Régulation de la fibrinolyse

Physiologie et régulation de l'hémostase

Définition

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

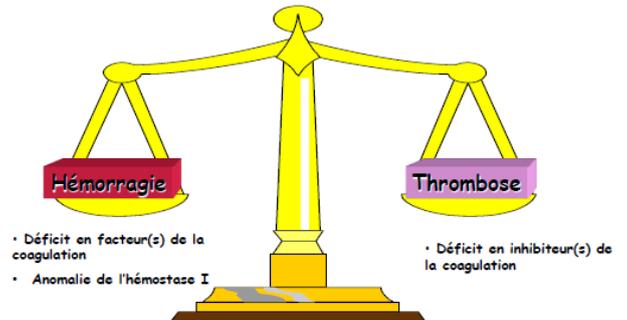
L'hémostase assure la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas d'effraction vasculaire, par la formation d'un thrombus.

- Elle implique des systèmes cellulaires et plasmatiques dont le fonctionnement doit être coopératif, régulé dans le temps et dans l'espace, afin de maintenir le sang fluide dans les vaisseaux.

- Un désordre de l'hémostase entraîne un risque de saignement, spontané ou provoqué, ou, à l'inverse, de thrombose vasculaire.

- On distingue schématiquement: hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse

Balance hémostatique

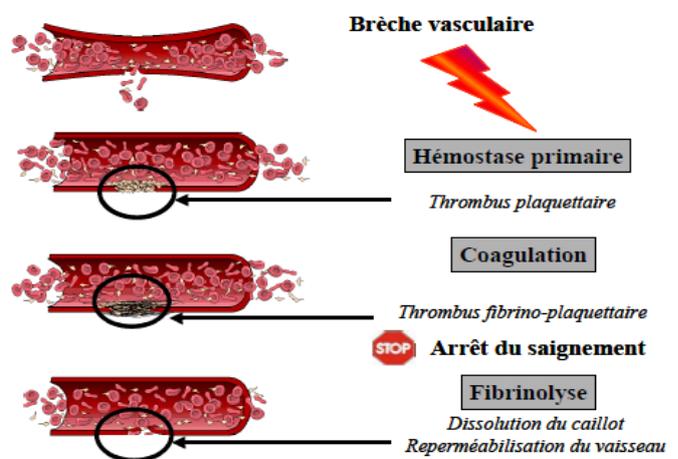


Toute rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine, déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie. L'hémostase répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes qu'il convient d'isoler par souci descriptif en :

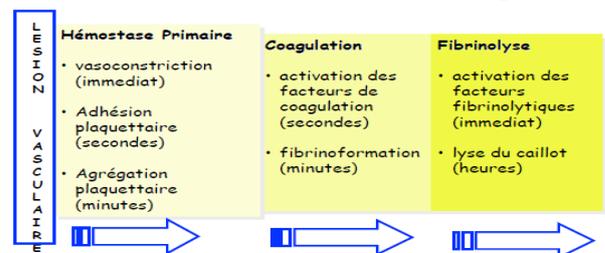
- **hémostase primaire**, première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes ;

- **hémostase secondaire**, ou coagulation plasmatique, dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes ;

- **fibrinolyse** assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrino plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures.



Les différentes étapes de la coagulation



L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en oeuvre d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs, permettant à l'hémostase de se développer au foyer même de la brèche vasculaire sans extension à distance.

Hémostase Primaire

Formation d'un agrégat plaquettaire stable pour arrêter l'hémorragie des petits vaisseaux (microcirculation et artérioles).

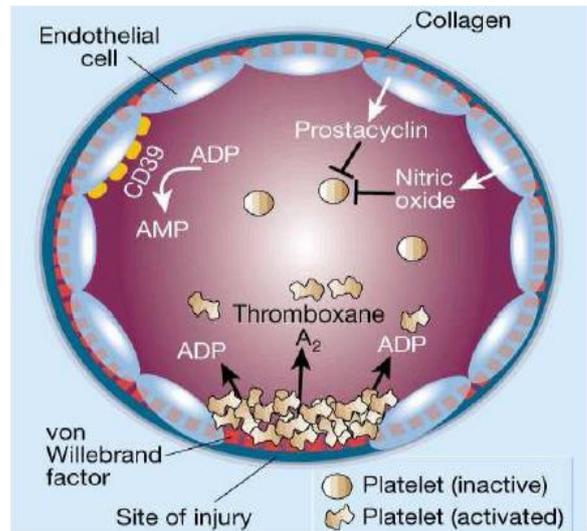
• **Fait intervenir:** La paroi du vaisseau, les plaquettes et des protéines adhésives matricielles (paroi vasculaire) et plasmatiques

• Elle comprend

- un temps vasculaire
- un temps plaquettaire.

• **Facteurs de l'hémostase primaire:**

Paroi vasculaire: intacte est une surface **non thrombogène**. En cas de brèche vasculaire, les cellules endothéliales ont disparu et le sous endothélium mis à nu devient une surface **thrombogène** (le collagène devient accessible à une protéine adhésive plasmatique: le FvW et aux plaquettes qui s'activent



Les acteurs principaux : Quatre éléments principaux sont impliqués dans l'hémostase primaire :

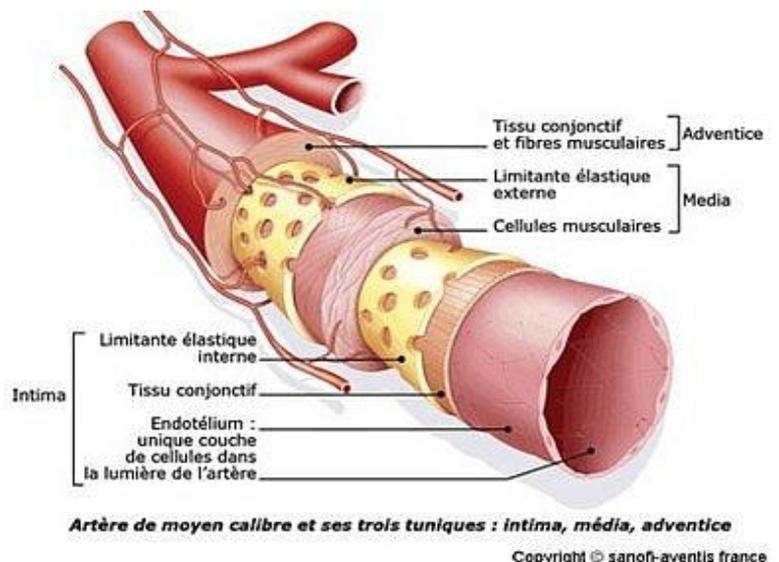
- deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes
- deux éléments plasmatiques : facteur von Willebrand et fibrinogène

1) Temps vasculaire

- Lésion Vasculaire
- Vasoconstriction (Réflexe et Immédiate)
- Ralentissement du flux sanguin
- Meilleure interaction plaquettes endothélium

Rappels sur les vaisseaux :

- Ils sont constitués par :
 - - **endothélium** qui a de multiples propriétés et n'est pas thrombogène
 - - **sous-endothélium** qui est par contre très thrombogène : il est le lieu d'adhésion des plaquettes et d'activation de la coagulation .



- - média composée de cellules musculaires lisses
- - adventice

L'endothélium ($\approx 6500 \text{ m}^2$) peut être considéré comme un des organes les plus volumineux de l'organisme (environ 1,5 kg) et a un rôle capital dans le maintien de l'hémostase et de la fluidité du sang.

Les cellules de l'endothélium vasculaire possèdent d'importantes propriétés antithrombotiques attribuables à des molécules spécifiques :

- - prostacyclines (PGI₂) qui sont des métabolites de l'acide arachidonique
- - EDRF (endothelium-dependent relaxing factor) ou NO (nitric oxyde)
- - thrombomoduline (va permettre l'activation de la protéine C)
- - molécules héparine-like (glycosaminoglycans, etc.) et antithrombine
- - activateurs du plasminogène (t-PA, urokinase)
- - nombreuses autres, mais c'est assez

La cellule endothéliale joue aussi un rôle dans la genèse du thrombus (rôle procoagulant) par d'autres molécules qu'elle sécrète, notamment :

- • le facteur von Willebrand qui est nécessaire à l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium
- • le facteur tissulaire (thromboplastine)
- • l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI).

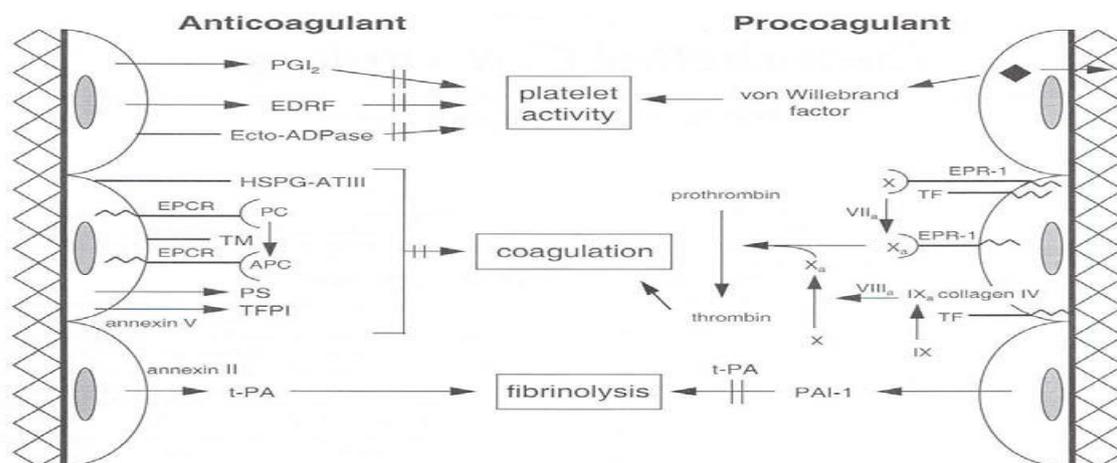
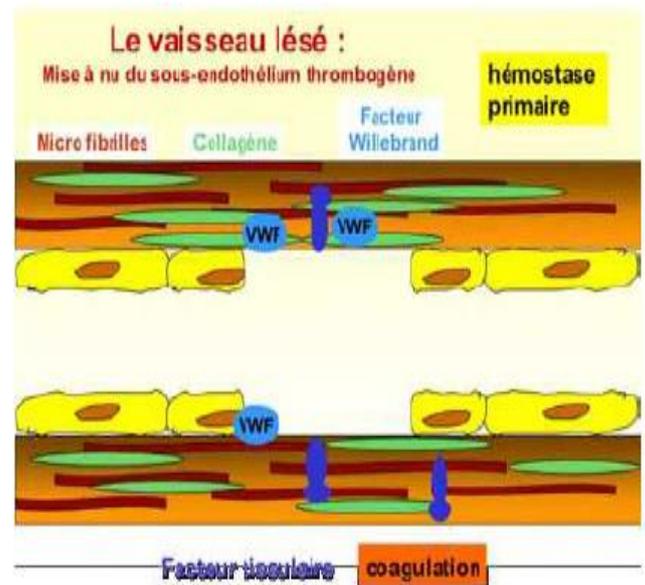
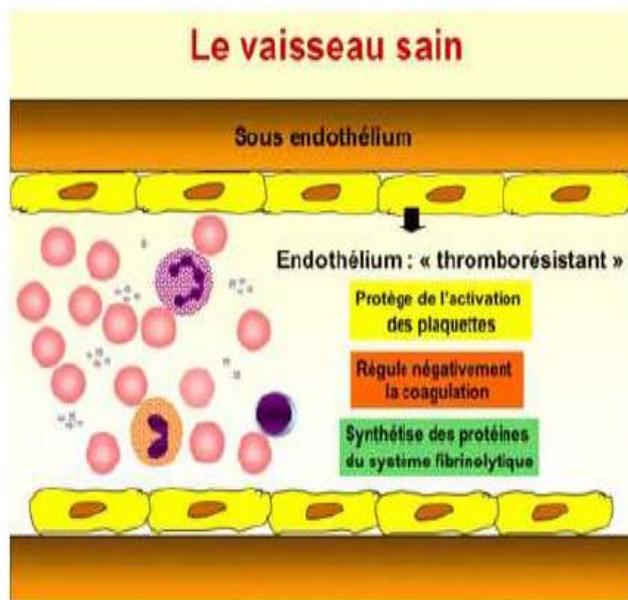


Figure 35-1. Participation of the vascular endothelial cell in the coagulant properties of the vessel wall. (APC, activated protein C; AT-III, antithrombin III; EDRF, endothelium derived-relaxing factor; EPCR, endothelial protein C receptor; EPR-1, effector cell protease receptor-1; HSPG, heparan-sulfate proteoglycans; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; PC, protein C; PGI₂, prostacyclin; PS, protein S; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; TM, thrombomodulin; t-PA, tissue plasminogen activator.)



Lors de la brèche vasculaire, immédiatement

Vasoconstriction : déclenchée par des médiateurs :

- ✓ plaquettaire : thromboxane A₂
- ✓ Plasmatique

Prolifération de l'endothélium vasculaire : facteurs de croissance libérés par les plaquettes:

PDGF

Formation d'un clou plaquettaire pour obturer cette brèche.

2-Temps plaquettaire

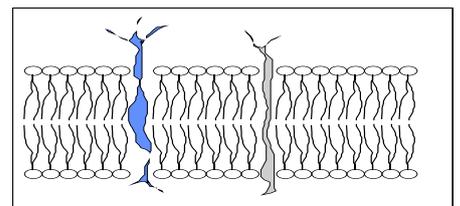
- Adhésion plaquettaire
- Activation plaquettaire
- Agrégation plaquettaire

Plaquettes : Les plaquettes sont produites dans la moelle osseuse. Le **mégacaryocyte** est le précurseur médullaire de la plaquette. Leur survie maximale est d'environ 10 jours.

Les plaquettes sont des éléments "cellulaires" en forme de disque ("soucoupe volante" de 2-4 µ de diamètre, ne contenant pas de noyau.

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang. Elles circulent à l'état non activé. De l'extérieur vers l'intérieur elles comportent :

- une **membrane** composée d'une double couche de phospholipides (PL) s'opposant par leur pôle hydrophobe.



Caractéristique :

La membrane plaquettaire est formée d'une bicouche de phospholipides, riche en Glycoprotéines membranaires(R):

- GP Ib/IX: récepteur du FVW
- GP Ia/IIa: récepteur du collagène
- GPIIb/IIIa : récepteur du fibrinogène

Protéines plasmatiques:

- FVW: rôle dans l'hémostase primaire (adhésion des plaquettes au sous endothélium vasculaire) et dans la coagulation (lié au FVIII qu'il transporte et qu'il protège)
- Fibrinogène: rôle dans l'agrégation plaquettaire

3 - Facteur von Willebrand (vWF)

Il s'agit d'un polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15 x 10⁶ Daltons). Le facteur Willebrand est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est présent dans le plasma, les plaquettes et le sous-endothélium. Dans le plasma, il circule lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII). Le facteur Willebrand protège le facteur VIII, qui est un facteur labile, contre la protéolyse. Une diminution importante du facteur Willebrand entraînera donc une diminution du facteur VIII.

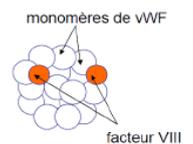
Rôle indirect dans la coagulation
« protection du FVIII »

Je suis indispensable au transport du FVIII



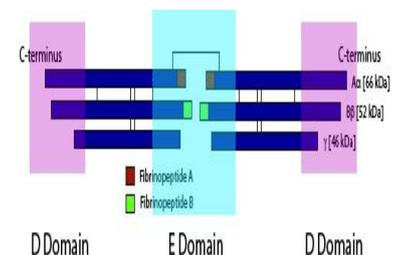
Dans le plasma, le VWF circule lié au FVIII :

Protection du FVIII de la dégradation enzymatique



4 - Fibrinogène

Cette molécule est un dimère. Chaque monomère est composé de trois chaînes (alpha, bêta, gamma). La molécule du fibrinogène comporte un domaine central E et deux domaines latéraux D. Le fibrinogène interviendra dans l'hémostase primaire mais aussi dans la coagulation.

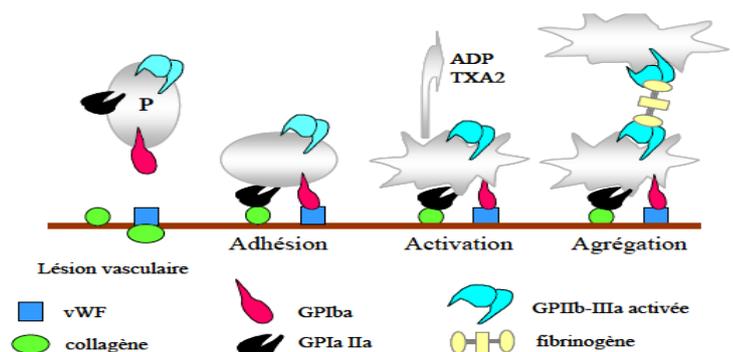


Fonction des plaquettes :

Fonctions

Les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales : cette **adhésion** nécessite la fixation du facteur von Willebrand au complexe glycoprotéique GPIb-IX. L'adhésion plaquettaire provoque leur **activation**, entraînant un

changement de forme et une expulsion du contenu des granules (= "release"), notamment de l'ADP, ce qui va provoquer l'activation d'autres plaquettes et leur **agrégation** entre elles.



Le collagène et la thrombine sont par ailleurs capables d'activer la voie de l'acide arachidonique, conduisant à la production de thromboxane A2 qui a une action vasoconstrictrice et induit elle-même l'agrégation et la **sécrétion** plaquettaires. Ces réactions aboutissent à la formation du **clou plaquettaire** permettant l'arrêt transitoire du saignement.

1-Adhésion plaquettaire :

Au sous endothélium, les plaquettes vont adhérer au collagène par l'intermédiaire du FVW fixé sur son récepteur plaquettaire GPIb/IX

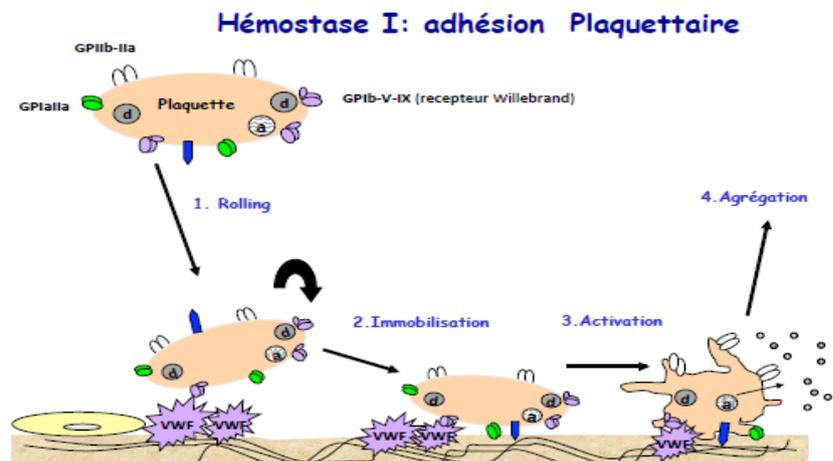
Nécessite 3 facteurs :

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

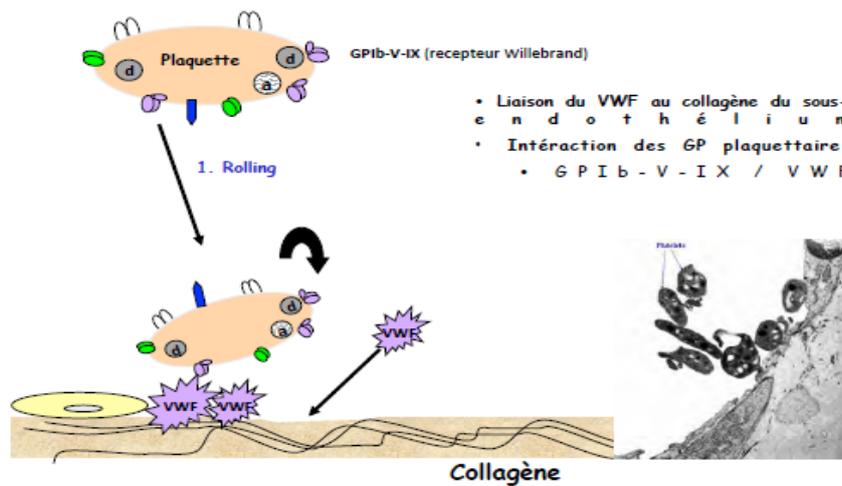
Modifications:

- Changement de forme de la plaquette
- Activation des phospholipides plaquettaires
- Libération de TxA2

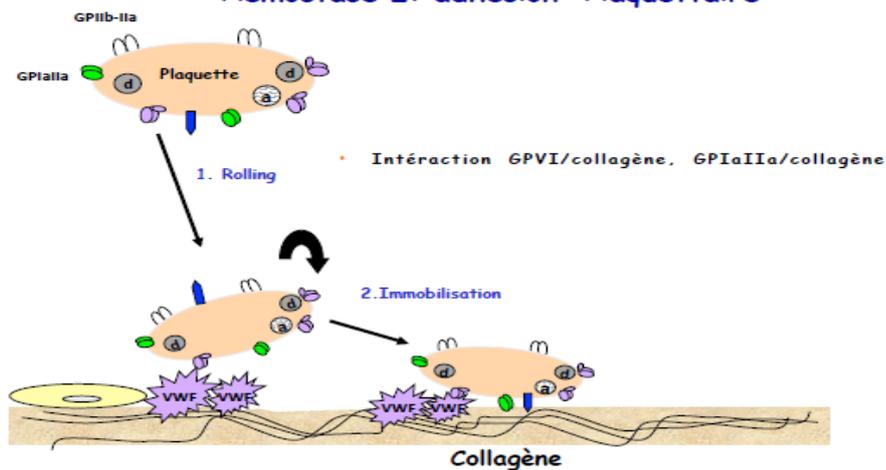
Les plaquettes dès leur sortie du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la **glycoprotéine Ib** qui se colle au sous endothélium grâce au **facteur Willebrand** qui sert de ciment. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.



Hémostase I: adhésion Plaquettaire



Hémostase I: adhésion Plaquettaire



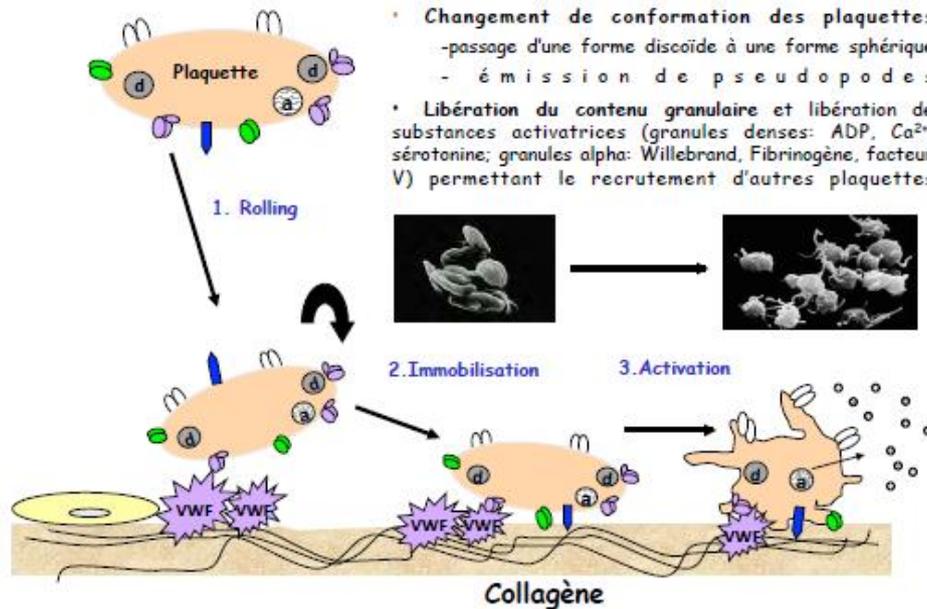
2- Activation plaquettaire : passage de l'état de repos à l'état activé. Les principaux inducteurs de l'activation sont: ADP, Thrombine, collagène

Changement de conformation des plaquettes

- passage d'une forme discoïde à une forme sphérique
- émission de pseudopodes

□ **Libération du contenu granulaire** et libération de substances activatrices (granules denses: ADP, Ca^{2+} , sérotonine; granules alpha: Willebrand, Fibrinogène, facteur V) permettant le recrutement d'autres plaquettes

Hémostase I: activation Plaquettaire

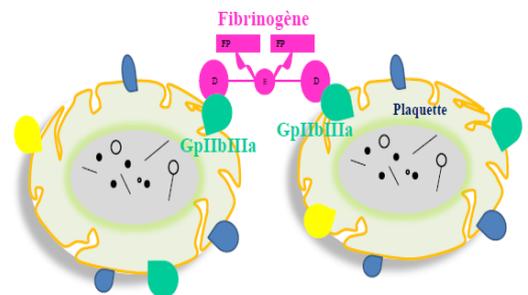


3-Agrégation plaquettaire : attachement des plaquettes les unes aux autres avec formation de ponts de fibrinogène entre 2 plaquettes voisines grâce au récepteur plaquettaire du **Fibrinogène**: la **GP IIb/IIIa** en présence de **Ca²⁺**

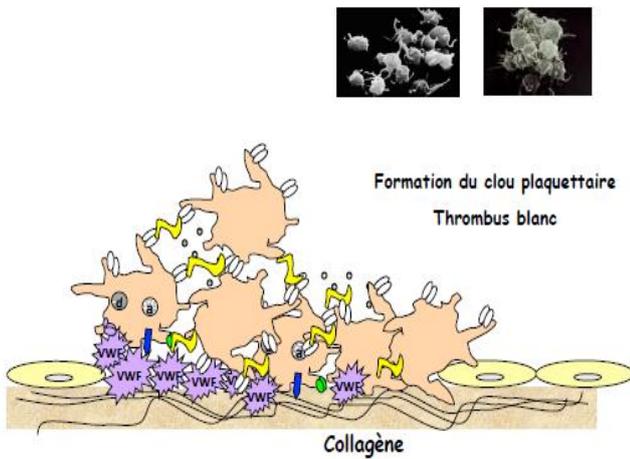
Cette agrégation d'abord réversible devient irréversible par la coagulation Interaction entre les plaquettes via la GPIIb/IIIa plaquettaire et le fibrinogène/v W F

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

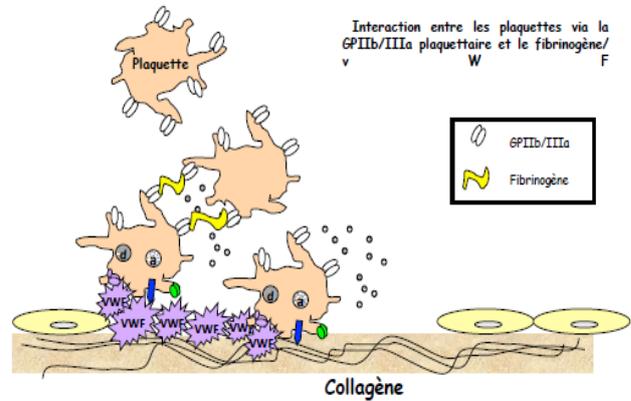
Son rôle dans l'hémostase primaire :
Pont inter-plaquettaire par l'intermédiaire de la GpIIbIIIa
Agrégation plaquettaire+ Sécrétion



Hémostase I: agrégation plaquettaire



Hémostase I: agrégation plaquettaire



Régulation de l'hémostase primaire

Comment les phénomènes d'hémostase sont régulés.

L'endothélium joue un rôle clef dans la régulation de l'hémostase, en limitant les phénomènes décrits ci-dessus, en produisant les protéines de la fibrinolyse, qui vont jouer un rôle essentiel dans la réperméabilisation des vaisseaux après la constitution du caillot de plaquettes et de fibrine.

L'endothélium participe activement à la limitation de l'activation des plaquettes

❑ L'endothélium produit trois inhibiteurs de l'activation plaquettaire :

- ❑ La prostacycline (PGI₂) est produite par la cellule endothéliale, sous l'action conjointe d'agonistes physiologiques et des frottements du sang sur la paroi. La PGI₂ est une molécule, qui :
 - Bloque l'activation, la sécrétion et l'agrégation des plaquettes,
 - Induit la relaxation des cellules musculaires lisses
 - Limite l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales.

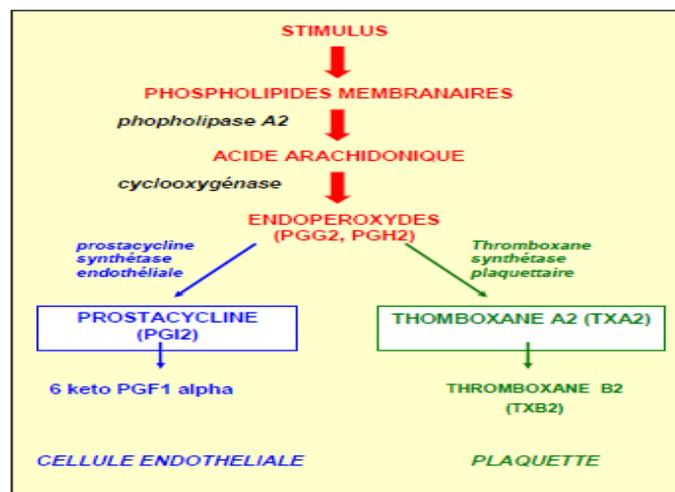


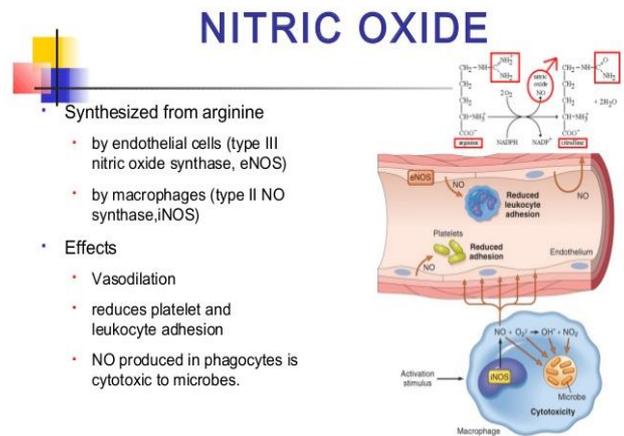
Figure 5 : schéma simplifié de la voie des prostaglandines dans les plaquettes et les cellules endothéliales

❑ Le **monoxyde d'azote (NO)** est synthétisé à partir de la L arginine sous l'action de la NO synthase présente dans la cellule endothéliale. (Le stimulus physiologique est lié au frottement du sang sur la paroi).

Le NO libéré diffuse vers la média où il provoque une **vaso-dilatation**.

Le NO diffuse également dans la lumière vasculaire où il va **inhiber l'adhésion, l'activation, la sécrétion et l'agrégation des plaquettes**.

❑ une **ecto- adénosine diphosphatase (ecto ADPase)**: est présente à la surface des cellules endothéliales. Elle dégrade l'ADP en AMP, limitant le recrutement de plaquettes lorsque celles-ci sont stimulées.



II – COAGULATION (hémostase secondaire)

1- Définition

Le thrombus plaquettaire est fragile. Il doit donc être consolidé et formera le thrombus rouge résultat des processus de la coagulation. La coagulation comme l'hémostase primaire met en jeu des cellules et des facteurs plasmatiques.

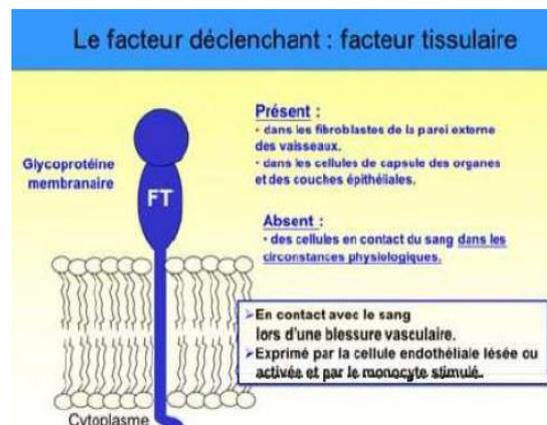
3 phases

- Initiation de la coagulation
- Amplification et propagation
- Fibrinoformation

2- Cellules et facteurs

1- **Eléments cellulaires** : La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules ou de substances originaires de ces cellules. Les cellules les plus importantes dans la coagulation sont les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes.

Les **cellules endothéliales** stimulées par des cytokines ou des facteurs physico-chimiques, expriment à leur surface une protéine, le **facteur tissulaire**, qui est associée à des phospholipides membranaires. Ce facteur tissulaire anciennement appelé thromboplastine tissulaire est l'élément déclenchant et le support majeur de la coagulation.



Des cellules circulantes, les monocytes, sont également capables d'exprimer le facteur tissulaire sous l'influence de cytokines (IL1, TNF) voire d'endotoxine bactérienne ou de certains antigènes.

Les plaquettes interviennent aussi dans la coagulation. Lorsque la plaquette est activée, les phospholipides anioniques membranaires sont externalisés et serviront de support à la coagulation. D'autres cellules peuvent jouer un rôle dans la coagulation : les fibroblastes sont capables d'exprimer le facteur tissulaire; ils synthétisent tout comme les cellules musculaires beaucoup de facteurs impliqués dans la coagulation.

2 - Eléments non cellulaires: facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes toutes synthétisés par l'hépatocyte. Ceci explique les désordres hémorragiques chez les cirrhotiques ou les personnes atteintes d'une insuffisance hépato-cellulaire. Le facteur VIII fait exception à cette règle : son taux reste normal ou augmenté.

Il existe toujours au moins 2 formes pour ces facteurs: une forme non active (exemple facteur VII: proconvertine, facteur II: prothrombine) et une forme active (exemple facteur VIIa: convertine, facteur IIa: thrombine). Aucun de ces facteurs n'a de substrat spécifique. Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation. Le seul substrat vrai de la coagulation sera en fait le fibrinogène. L'ensemble de ces facteurs est repris dans le tableau 1.

Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. Il s'agit des facteurs II, VII, X, IX (habituellement désignés par PPSB du nom de leurs initiales : *Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B*), et de certains inhibiteurs: protéine C, protéine S.

La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de **facteur vitamine K dépendant**. Ainsi, un patient porteur d'une avitaminose K ou recevant un traitement appelé antivitamine K aura une diminution de synthèse de ces facteurs.

A la place circulent des substances appelées PIVKA (*Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste*): PIVKA VII, PIVKA II, PIVKA X, PIVKA IX : ce sont des précurseurs non carboxylés donc inactifs car leur liaison aux phospholipides en présence de calcium est impossible.

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	nécessaire Taux mini
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

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines, système protéine C- protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI pour *Tissue Factor Pathway inhibitor*). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le processus d'hémostase.

3- Etapes de la coagulation : On peut schématiquement diviser la « cascade » de réactions de la coagulation (le vrai concept de l'hémostase n'est pas une cascade mais plutôt un réseau) en 3 étapes :

a) La génération de la prothrombinase par l'aboutissement de 2 voies différentes de la coagulation appelées extrinsèque et intrinsèque.

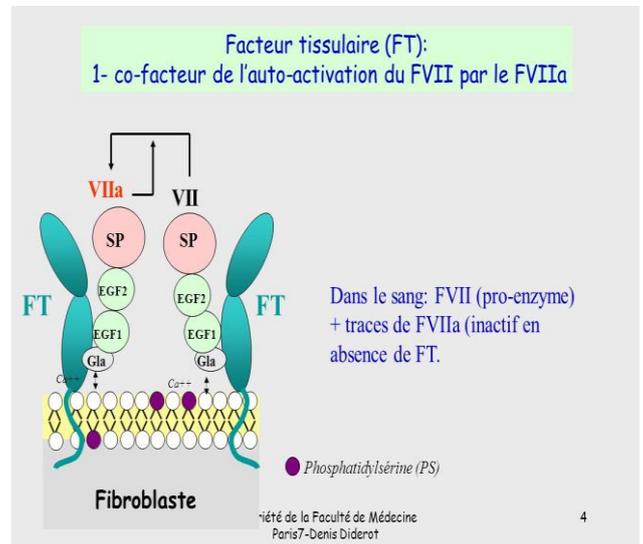
b) La formation de thrombine ou la transformation de la prothrombine en thrombine par le complexe prothrombinase.

c) La formation de fibrine ou la transformation du fibrinogène en fibrine.

a) Génération de la prothrombinase

Le système de la coagulation fait intervenir les voies dites extrinsèque et intrinsèque. Si, au laboratoire, ces deux voies peuvent être explorées séparément, en situation physiologique la voie extrinsèque ou voie du **facteur tissulaire** a le rôle principal dans la mise en route du système.

Voie extrinsèque : qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés **thromboplastine tissulaire**. Le facteur tissulaire est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII Il est normalement absent de la circulation sanguine mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes de façon constitutive. Certains tissus sont très riches en facteur tissulaire : tissu cérébral par exemple. Ainsi, Lors d'une brèche vasculaire ou lors de l'expression pathologique du facteur tissulaire par certaines cellules sanguines, ce dernier fixe le facteur VII circulant qu'il active formant un complexe: [facteur VII activé - facteur tissulaire].

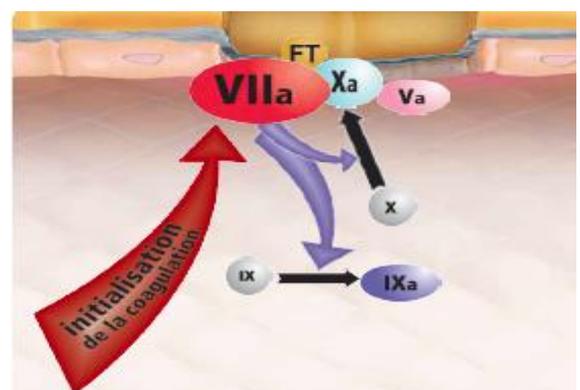


Il existe une toute petite quantité préalable de facteur VII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de facteur tissulaire a très peu d'activité enzymatique.

A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles:

Quand le facteur tissulaire est en excès, le complexe [facteur VII activé - facteur tissulaire], active directement le **facteur X**. Cette voie peut cependant être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI.

Quand le facteur tissulaire est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [facteur VII activé - facteur tissulaire] active alors le **facteur IX**. L'accumulation de facteur IX activé en présence de son cofacteur le **facteur VIII activé**, de **phospholipides** et **d'ions calcium** (complexe antihémophilique) permettra secondairement l'activation du facteur X en **facteur X activé**.



Le facteur IX ou facteur antihémophilique B et le facteur VIII ou facteur antihémophilique A sont deux facteurs extrêmement importants en pathologie.

Le rôle du facteur tissulaire

La fixation du facteur VII au facteur tissulaire permet l'activation du facteur VII. Le facteur VII activé peut soit activer directement le facteur X (si le facteur tissulaire est en excès), soit activer le facteur IX qui en présence de facteur VIII activera le facteur X.

Voie intrinsèque (cf activée au laboratoire, dans un tube) dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre.

In vitro, elle commence par l'activation initiale du **facteur XII** par le contact du sang avec des surfaces (verre ou kaolin in vitro).

In vivo, si on n'a pas de facteur XII, on vit très bien. Le **facteur XIIa** va agir sur le **facteur XI** en présence de **calcium**. En présence de calcium (encore et toujours) le **facteur IX** est activé par le facteur XIa. Le **IXa** va se fixer aux **phospholipides de la membrane plaquettaire** et va transformer le **facteur X en Xa**.

Cette activation est accélérée par le **co-enzyme facteur VIIIa**. Le facteur VIII, qui circule dans le plasma lié au facteur von Willebrand, est activé par la thrombine.

Les facteurs VIII et IX sont appelés facteurs anti-hémophiliques A et B.

Formation de prothrombinase

Le **facteur Xa** adsorbé à la surface des phospholipides d'origine plaquettaire ou tissulaire s'associe au **facteur Va** par la thrombine pour constituer un complexe appelé **prothrombinase**.

b) Formation de la thrombine

Quelle que soit la voie empruntée *in vivo*, le point central sera la génération de facteur X activé. Le **facteur X activé** en présence de **facteur V activé**, de **phospholipides des membranes cellulaires**, et de **calcium**, s'appelle le **complexe prothrombinase**.

Le **complexe prothrombinase** active la **prothrombine (facteur II)** en **thrombine (facteur IIa)**.

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids de fibrinogène. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse sa propre génération : la thrombine favorise l'activation du facteur VIII en facteur VIII activé, de facteur V en facteur V activé et de facteur XI en facteur XI activé (voir rôle du système contact) (Fig). Elle active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot.

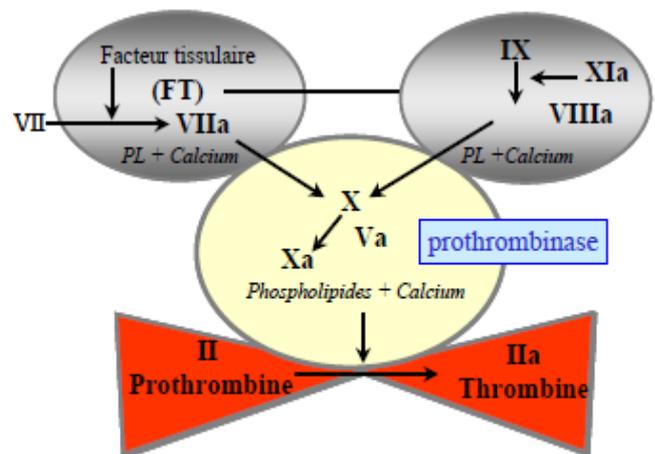
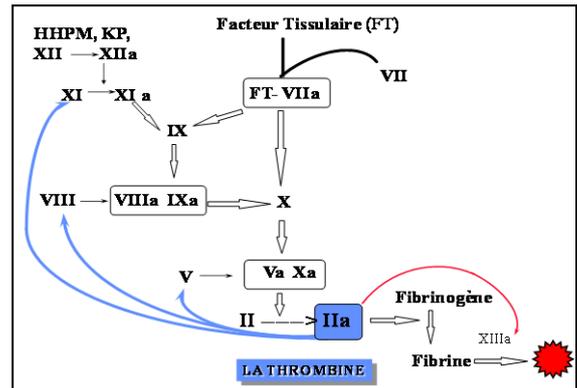


Fig : Coagulation *in vivo*, rôle central de la thrombine : *La thrombine est à l'origine de plusieurs boucles de rétro-activation amplifiant sa propre génération.*



c) Formation de la fibrine

Dans un premier temps, la **thrombine** provoque une hydrolyse partielle de la molécule de **fibrinogène** avec formation de monomères de fibrine et libération de fibrinopeptides appelés A et B (cf figure).

Par la suite, les monomères de fibrine s'agrègent entre eux grâce à des liaisons non-covalentes. Ce premier polymère de molécules de fibrine est encore fragile. Le **facteur XIII activé** par l'action de la **thrombine** va permettre une stabilisation de la fibrine en transformant les liaisons hydrogènes fragiles en liaisons covalentes stables.

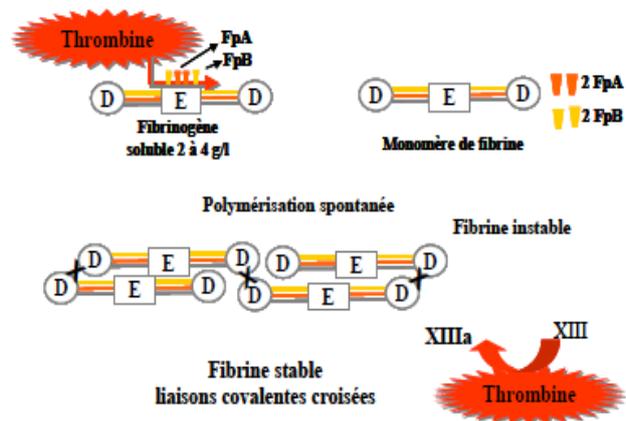
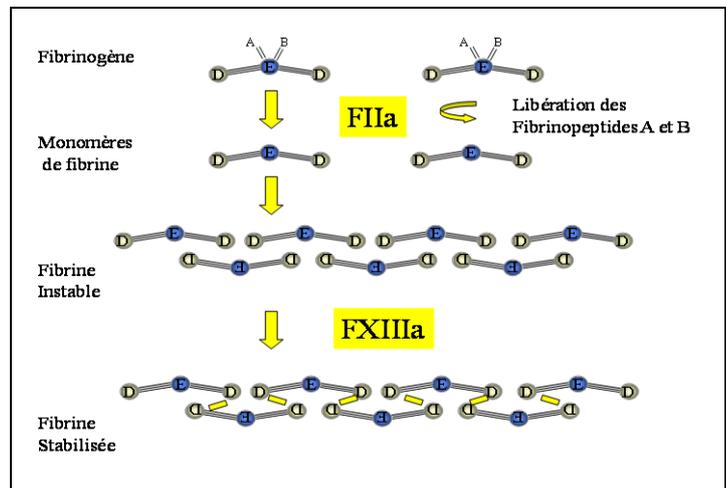


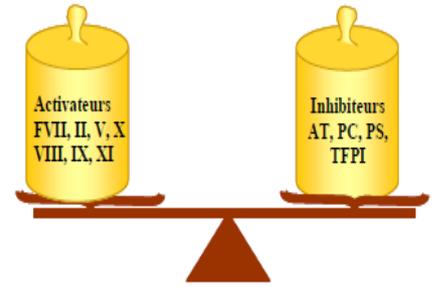
Fig : La fibrinoformation

La thrombine (FIIa) clive deux petits peptides (fibrinopeptides A et B) sur la molécule de fibrinogène, libérant des sites de liaison. Cette molécule de fibrinogène modifiée est alors appelée monomère de fibrine et va pouvoir s'organiser en réseau dans les différents plans de l'espace. Ce réseau de fibrine sera stabilisé par des liaisons covalentes générées par le facteur XIII activé.



4- Régulation de la coagulation :

Dans le plasma, il existe plusieurs systèmes anticoagulants physiologiques dont le rôle est de maintenir l'équilibre hémostatique en contenant les réactions procoagulantes à un niveau basal. Les principaux inhibiteurs sont l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI pour Tissue Factor Pathway Inhibitor), l'antithrombine (AT), ainsi que les protéines C et S (PC et PS).



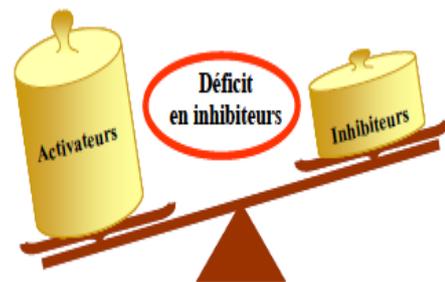
Les inhibiteurs contribuent à l'équilibre hémostatique physiologique

3)2.3 Les inhibiteurs

Facteur	Nom	½ vie	Fonction
PC	Protéine C	6h	Enzyme
PS	Protéine S	ND	Cofacteur de PCa
AT	Antithrombine	2-3j	Serpine
TFPI	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire	ND	Inhibiteur de type Kunitz



Vitamine K dépendants



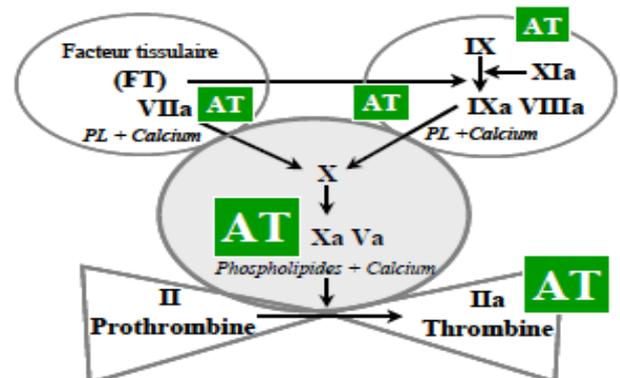
Déséquilibre vers l'hypercoagulabilité : risque augmenté de thrombose veineuse

Le rôle des inhibiteurs

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, facteur Xa) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur. On connaît trois systèmes inhibiteurs :

- Le système de l'antithrombine,
- Le système Protéine C-Protéine S,
- Le TFPI .

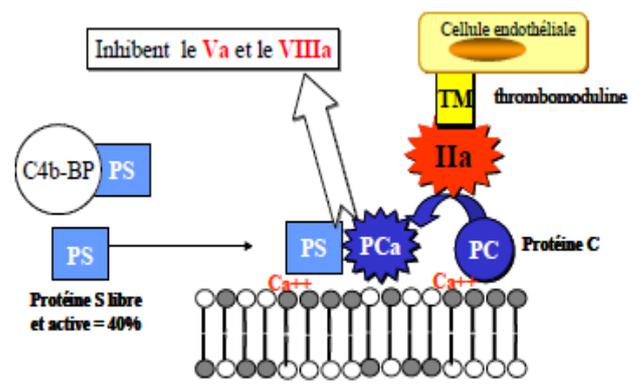
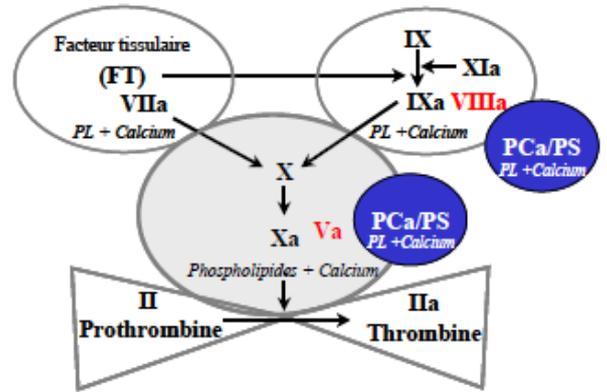
L'antithrombine (anciennement appelée antithrombine III: ATIII) inhibe principalement le facteur II activé ou thrombine mais aussi le facteur X activé, le facteur IX activé et partiellement le facteur XI activé. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par un produit utilisé en thérapeutique, l'héparine.



Le système Protéine C-Protéine S :

La **protéine C (PC)** circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la **thrombine** en **Protéine C activée (PCa)** à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la **thrombomoduline**. La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la **Protéine S (PS)**. Il est intéressant de noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants. Il existe des déficits en PC et PS exposant les sujets atteints à un risque de thrombose.

Dans les substrats de la PCa, le plus important paraît être le facteur Va. Certains individus présentent une anomalie du facteur V qui rend le facteur Va insensible à l'action neutralisante de la PCa : on parle de résistance à la Protéine C activée (RPCA). Cette anomalie est très fréquente (~ 3 % de la population dans le Sud de la France). Elle est associée à une anomalie moléculaire sur le gène du facteur V appelé facteur V Leiden (ou mutation R506Q). Les sujets porteurs de cette mutation ont un risque augmenté de thromboses veineuses.



Système de la protéine C et de la protéine S

le TFPI (tissue factor pathway inhibitor):

On a longtemps cherché quel pouvait être l'inhibiteur du **facteur VII activé**. Il n'y a pas d'inhibiteur du facteur VII activé mais un inhibiteur appelé TFPI qui inhibe l'activation du **facteur X** par le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire]. Ceci explique que, dans le plasma, circule un peu de facteur VII activé.

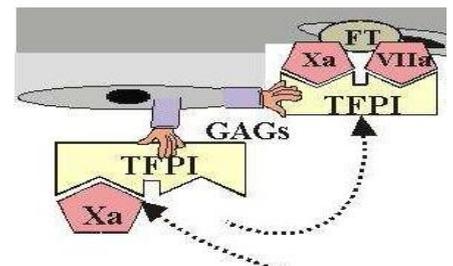
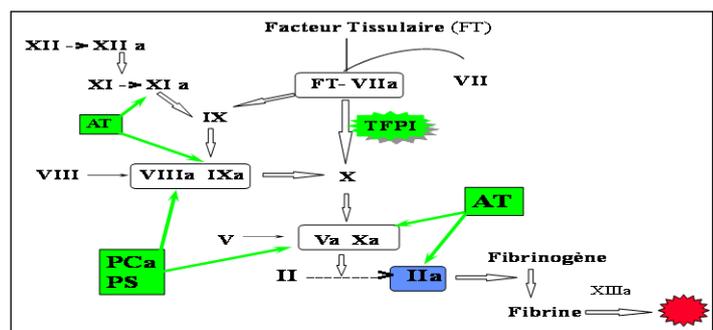


Fig: Les inhibiteurs de la coagulation

Il y a 3 systèmes inhibiteurs principaux: l'antithrombine (ATIII), le système protéine S - protéine C et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)



III - LA FIBRINOLYSE

Définition

C'est le processus enzymatique de dissolution de la fibrine. Nous n'envisagerons dans ce texte que le rôle du système fibrinolytique en hémostase, mais il faut noter que ce système est également impliqué dans d'autres phénomènes biologiques comme l'inflammation, la fonction des macrophages, la réparation des tissus, l'ovulation et l'implantation embryonnaire dans l'utérus, voire même la métastatisation des cancers.

Le principe

Quand un processus de coagulation intervient, il y a le déclenchement simultané de la fibrinolyse qui permettra de limiter l'extension d'un caillot et de le lyser.

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Sa finalité est l'inverse de celles de l'hémostase primaire et de la coagulation qui visaient à former le caillot. La fibrinolyse tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique peut le reperméabiliser.

Les acteurs de la fibrinolyse

Le système fibrinolytique (comme celui de la coagulation) consiste en une cascade d'enzymes. Il y a des **activateurs** et des **inhibiteurs** qui régulent la formation de plasmine

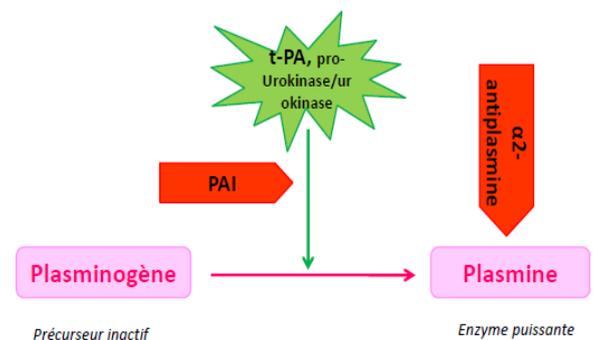
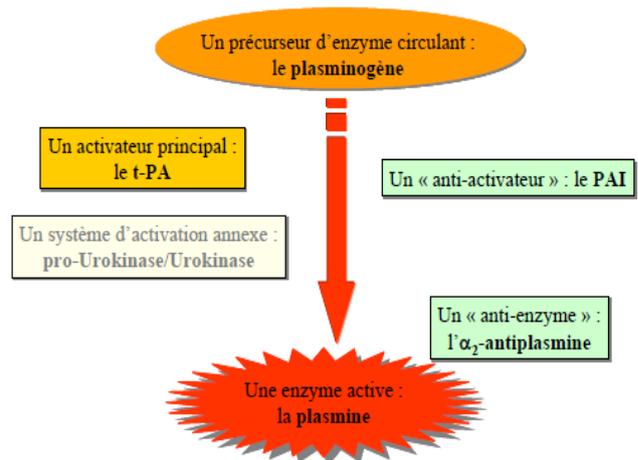
1 - Facteurs plasmatiques

Les activateurs :

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma: le **plasminogène**, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le **plasminogène** se transforme en **plasmine** qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation.

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types:

- la voie de l'**activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)**. Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression.

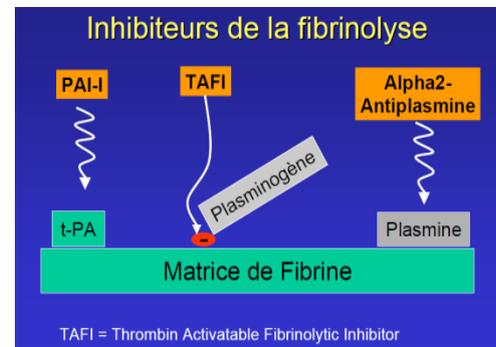


- la voie de la **pro-urokinase-urokinase (U-PA)** La forme circulante est la **pro-urokinase** synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en **urokinase** essentiellement au contact du caillot de fibrine. Il est intéressant de noter que le système contact (facteur XII et kallicréine) peuvent activer la pro-urokinase.

Les inhibiteurs :

Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

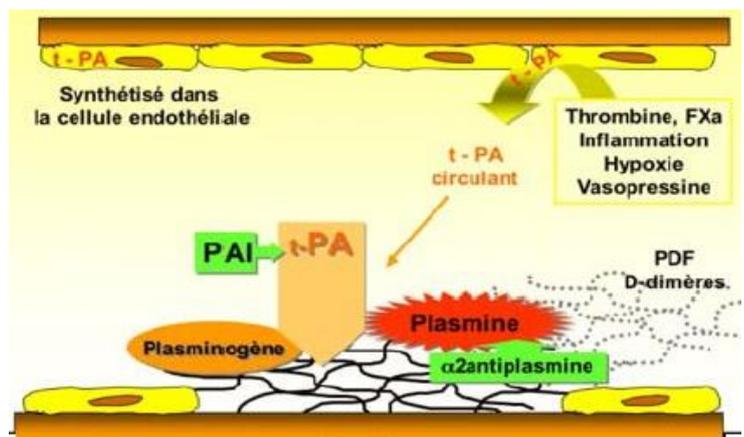
- inhibiteurs de la plasmine : **alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline**



- inhibiteurs des activateurs du plasminogène : **le PAI-1** est l'inhibiteur surtout du t-PA et le **PAI-2**, présent essentiellement chez la femme enceinte, est inhibiteur de l'urokinase. Il a été décrit aussi un PAI-3 dont le rôle physiologique est difficile à déterminer et d'autres inhibiteurs de surface cellulaire.

• *Le PAI-1 est l'inhibiteur rapide du t-PA et de l'u-PA. Il est trouvé dans le plasma humain, dans les cellules endothéliales, hépatiques et dans les plaquettes.*

• *Le PAI-2 ne se trouve en général pas dans le plasma, sauf en cas de grossesse où il représente l'inhibiteur principal de la fibrinolyse.*



2 - Eléments cellulaires

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent des facteurs activateurs (tPa) ou **inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI)** mais d'autre part, portent à la surface ou peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène ou les **activateurs du plasminogène**, ou bien des inhibiteurs.

Ainsi le processus de fibrinolyse sera beaucoup plus efficace lorsque des éléments cellulaires sont présents, et qu'ils permettent d'obtenir des concentrations d'activateur ou d'inhibiteur très importantes in situ.

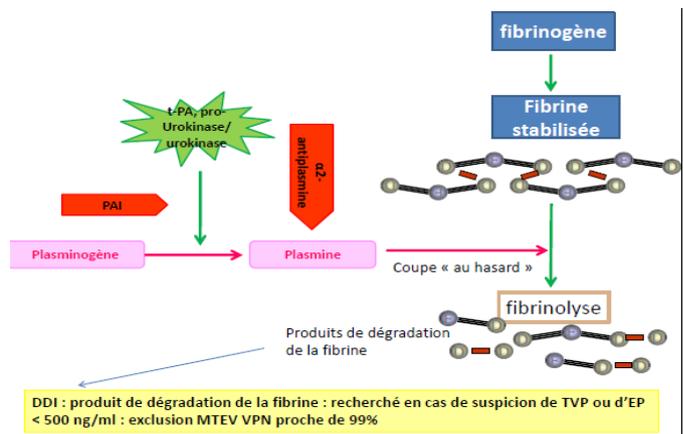
Le déroulement

Le **plasminogène** circulant est une proenzyme, inactive donc. **L'activateur tissulaire du plasminogène t-PA** circule lié à son inhibiteur, **le PAI-1**. Il est ainsi, lui aussi, inactif. De même, la **pro-urokinase** circulante est peu active en l'absence de fibrine.

Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante. Cette libération est favorisée par l'hypoxie, par la stase, par l'acidose ou par certaines cytokines.

Le **t-PA** a une forte affinité pour la fibrine sur laquelle il va se fixer. L'activation du **plasminogène** en **plasmine** par le **t-PA** se fera donc uniquement sur le caillot de fibrine, et non pas dans le courant plasmatique.

De même la présence de **fibrine** va favoriser l'activation de **pro-urokinase** en **urokinase**. Ceci est amplifié par la génération, au niveau du caillot, de facteurs de la coagulation activés.



Les monocytes, activés par différentes cytokines, (interleukine 1, TNF) expriment à leur surface différents récepteurs dont le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, ils participeront à la destruction du caillot de fibrine. Lorsqu'un excès de plasmine est généré, cette enzyme passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

Au niveau du caillot, la plasmine génère des fragments très hétérogènes à partir de la fibrine, appelés **PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine)**. Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ces fragments portent tous la structure D-D d'où le nom de D-Dimères (Fig).

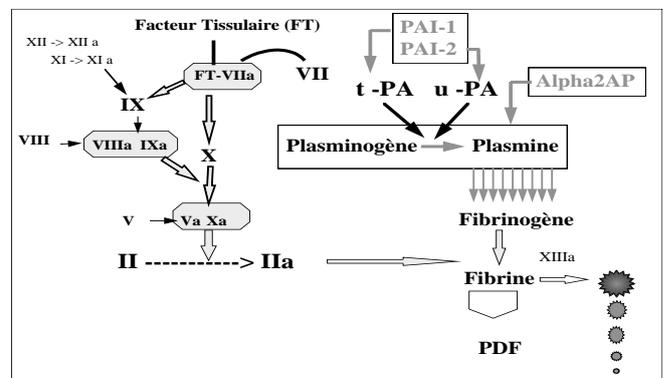


Fig : Coagulation et fibrinolyse

PDF : Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène.

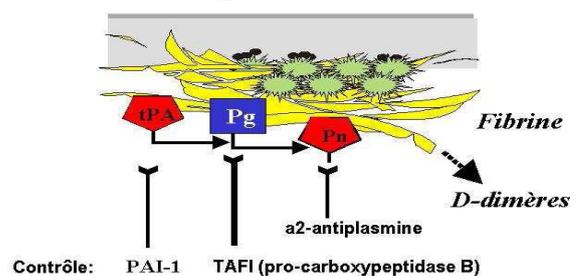
Régulation de la fibrinolyse

Sous l'influence de différents stimuli, le système fibrinolytique peut être activé ou inhibé. Par exemple l'**exercice**, l'**hypoglycémie**, le **stress** sont accompagnés d'une activité fibrinolytique augmentée.

Le **TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)** est un lien entre la coagulation et la

Le système plasminogène-plasmine

1. Digestion de la fibrine



fibrinolyse. Quand de la thrombine est générée (encore une action de la thrombine), elle active le TAFI qui est un inhibiteur de la fibrinolyse. Son action (indirecte) consiste en effet à couper les résidus de la fibrine où le plasminogène vient se fixer pour y être transformé en plasmine et se protéger de l'antiplasmine.

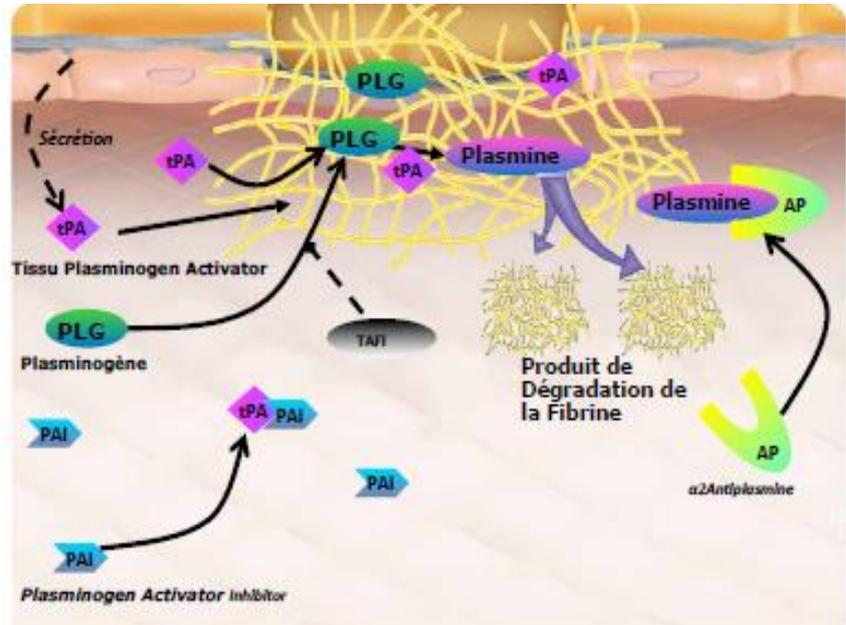
CINETIQUE DE LA FIBRINOLYSE

Cinétique de l'activation :

L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) se fixe sur la fibrine avec une grande affinité

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 $\alpha 2$ antiplasmine.



Protection du fibrinogène mais lyse de la fibrine.

2) Dégradation du fibrinogène et de la fibrine.

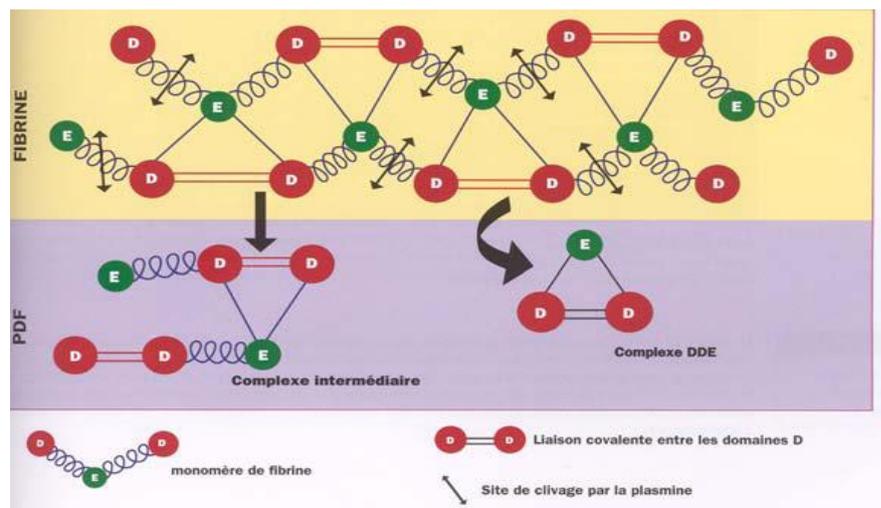
La lyse aboutit à la dégradation en PDF

produits précoces X, Y

produits tardifs D, E

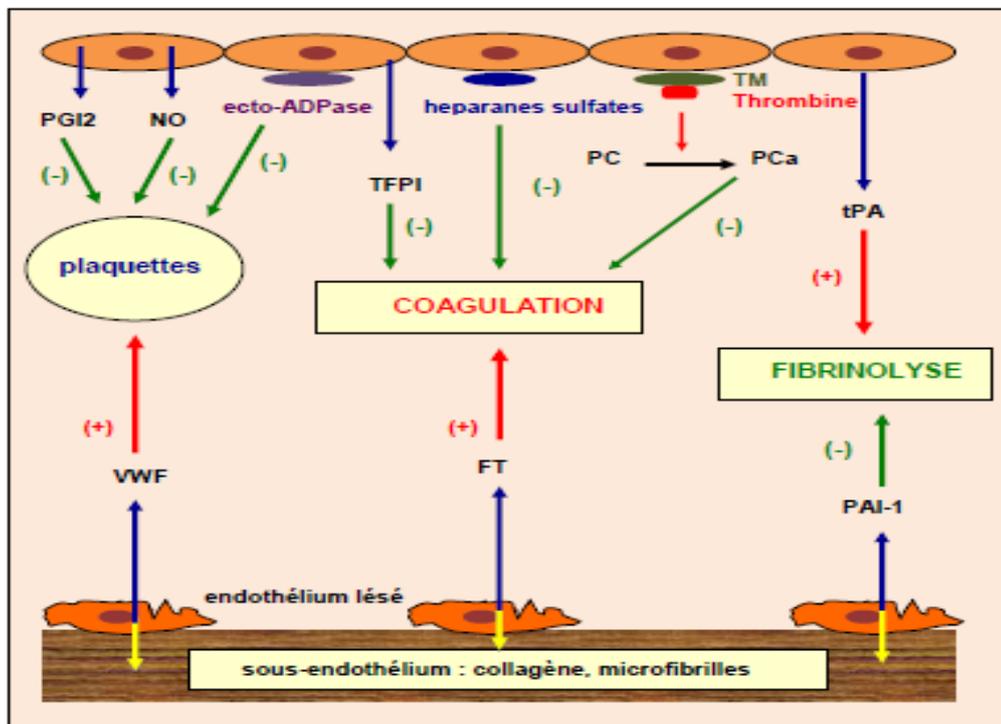
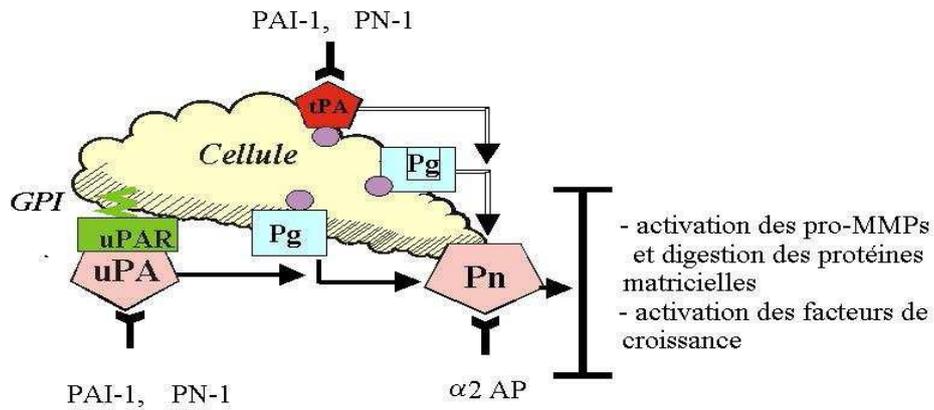
propriétés des PDF :

inhibiteur de la fibrinogenèse (PDF X et Y) ; inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.



Le système plasminogène-plasmine

2. Remodelage tissulaire



BIBLIOGRAPHIE

HEMOSTASE 2005-2006 Philippe de Moerloose & Françoise Boehlen
Service d'Angiologie et Hémostase ; Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève

Comprendre la coagulation ; NOUGIER Christophe ; Hôpital Edouard Herriot Lyon, France ; Congrès
"Actualités en Réanima Lion 2013

Physiologie de l'hémostase dr a. El mestari hematologie

*Physiologie de l'hémostase T. de Revel K. Doghmi Encyclopédie Médico-Chirurgicale 22-009-D-20
(2004)*

l'hémostase Pr D. Bordessoule 20 05-2006

