

Physiopathologie de l'hémostase

Plan : 1. Introduction :

2. physiologie :

3. physiopathologie :

4. conclusion :

Objectifs pédagogiques :

- ✓ Connaitre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les troubles de l'hémostase.
- ✓ Identifier les troubles Hémorragiques ou thrombotiques, qui peuvent menacer le pronostic vital à court terme.

1. Introduction : l'hémostase est le processus physiologique regroupant les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire par la formation d'un thrombus.

Elle comprend : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique, la fibrinolyse.

Les mécanismes impliqués dans ces processus sont complexe, intimement intriqués et soumis à une régulation précise.

La dysrégulation de l'hémostase peut conduire à deux situations paradoxalement opposées :

-la propension hémorragique, habituellement par le fait de déficits congénitaux ou acquis d'une des composantes du mécanisme de l'hémostase.

-les processus thrombotique, du fait de l'activation de l'hémostase et /ou du déficit de son inhibition de tels phénomènes surviennent essentiellement sur un vaisseau altéré : la plaque athéro-scléreuse

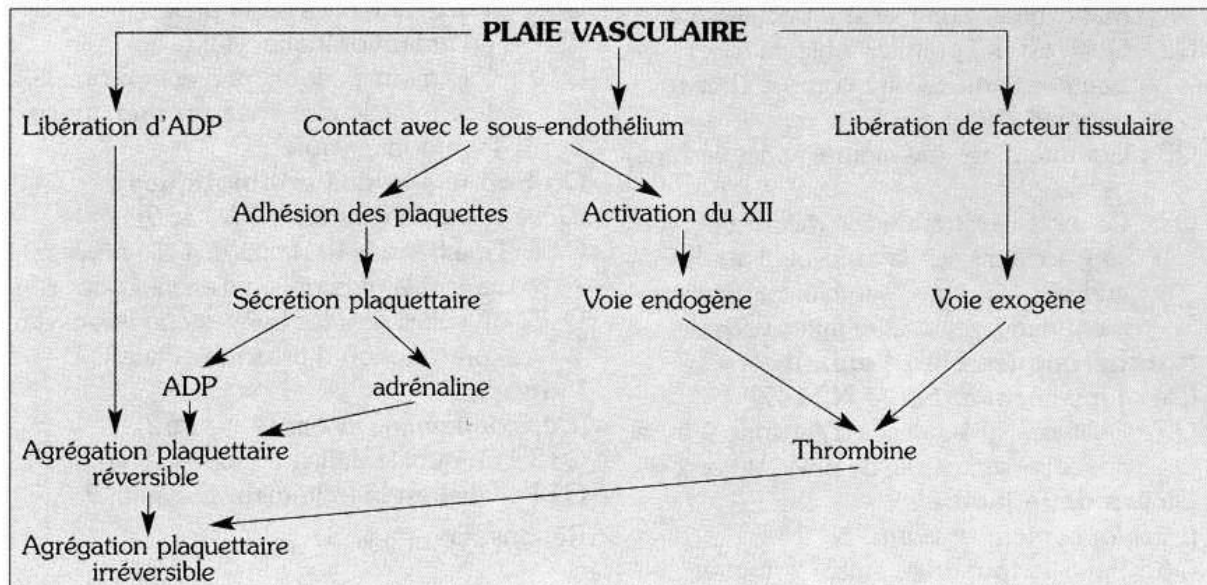
2. Physiologie :

Grands domaines de l'hémostase : lorsque l'effraction concerne uniquement les microvaisseaux superficiels (revêtements) le mécanisme de **l'Hémostase primaire** suffit à arrêter l'hémorragie (plaquettes sanguines , vasoconstriction), ce mécanisme devient insuffisant dans le cas des plaies plus profondes, **la coagulation** procède à la mise en place d'un caillot de manière interne et externe par rapport à la paroi du vaisseau, enfin **la fibrinolyse** permet de déterger le caillot dans les heures et jours qui suivent son apparition.

A /Hémostase primaire : le déclencheur de l'HI est l'apparition d'une solution de continuité au niveau de l'endothélium vasculaire. Car elle met le **sous-endothélium thrombogène (SET)** au contact sang, celui-ci agit sur les plaquettes sanguines par l'intermédiaire de l'assemblage que constituent microfibrilles-collagène – facteur willebrand (vWF).

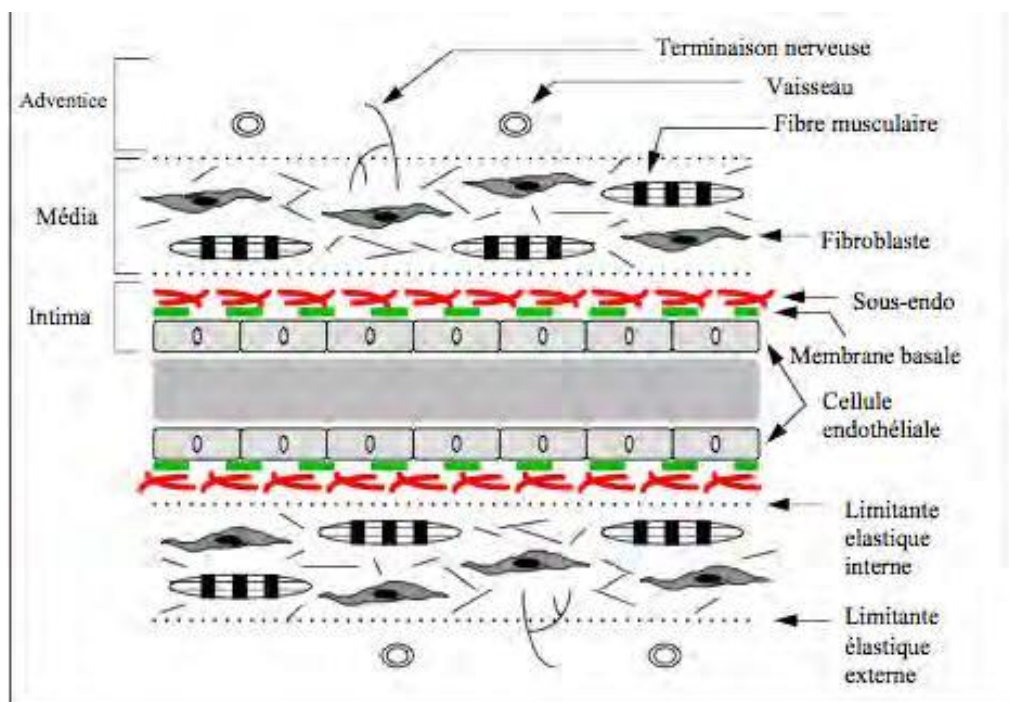
Par ailleurs, le **SET** contient du facteur tissulaire (système extrinsèque de la coagulation) en abondance et permet la génération de la thrombine

Figure 1. Schéma de l'hémostase primaire et liens avec la coagulation.



Toutes les parois vasculaires sont construites sur un schéma identique : l'intima : une couche de cellules endothéliales séparée du sous endothélium par la membrane basale, le sous-endothélium comporte des microfibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène.

Endothélium et paroi vasculaire (figure 2)

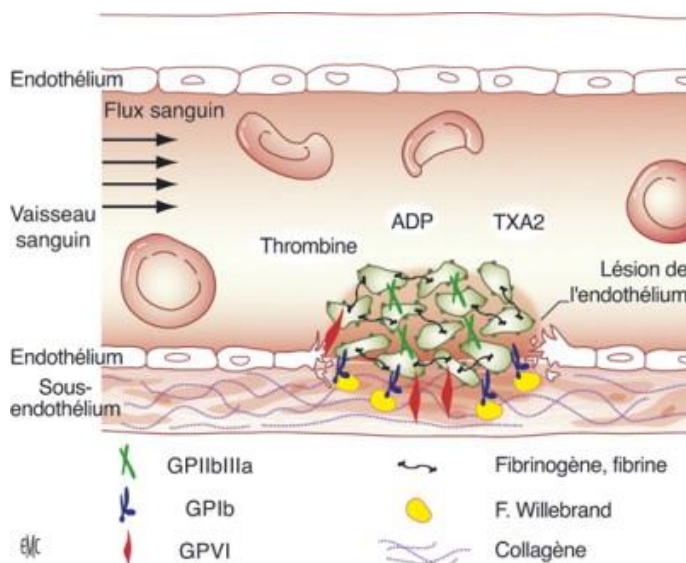


Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples : antithrombotique : (fluidité sanguine), prothrombotique : (support des réactions de la cascade de la coagulation), synthèse : (facteur de von Willebrand, prostacycline PGI_2 , facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène tpa, et son inhibiteur PAI).

Média : fibres musculaire : (vasoconstriction)

L'adventice : les vasa vasorum, ramifications nerveuses.

-le tissu endothélial : assimiler à un organe fonctionnel semblable à une glande exo- endocrine présente et importante dans tous les secteurs de l'organisme (28 m^2 le réseau artériel) (90 m^2 veines) (1500 m^2 microvaisseaux)



Hémostase primaire (figure3)

Au total, le rôle du sous endothélium est fondamental pour l'attraction plaquettaire qu'il développe et le début de la coagulation qu'il provoque.

Actions des composantes de l'hémostase primaire :

Vasoconstriction : le microvaisseau lésé se contracte pour réduire sa lumière (oblitération), les inducteurs de la vasoconstriction sont d'une part plaquettaire : thromboxane A₂, sérotonine ; d'autre part plasmatiques : noradrénaline et Ca²⁺.

Amas occlusif plaquettaire :

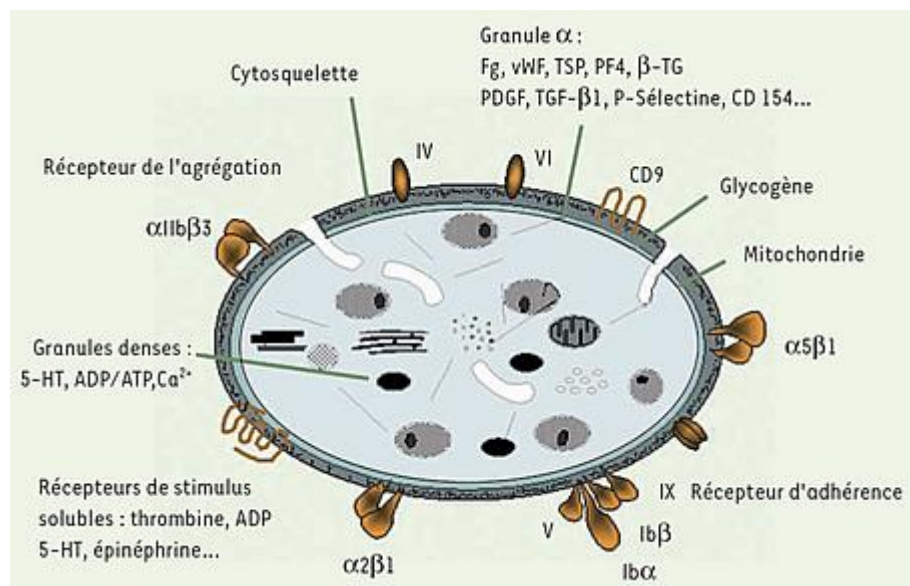
Plaquettes : nbre : 150 à 300 000 par ml, anucléés, vie sanguine est de 8 à 10 jours, originaires d'une cellule géante de la moelle hématopoïétique : le mégacaryocyte, le cytoplasme : des grains et un système canalaire ouvert à l'extérieur.

-Les grains denses : ADP, Ca²⁺, sérotonine

-Les grains α : zones de stockage importantes.

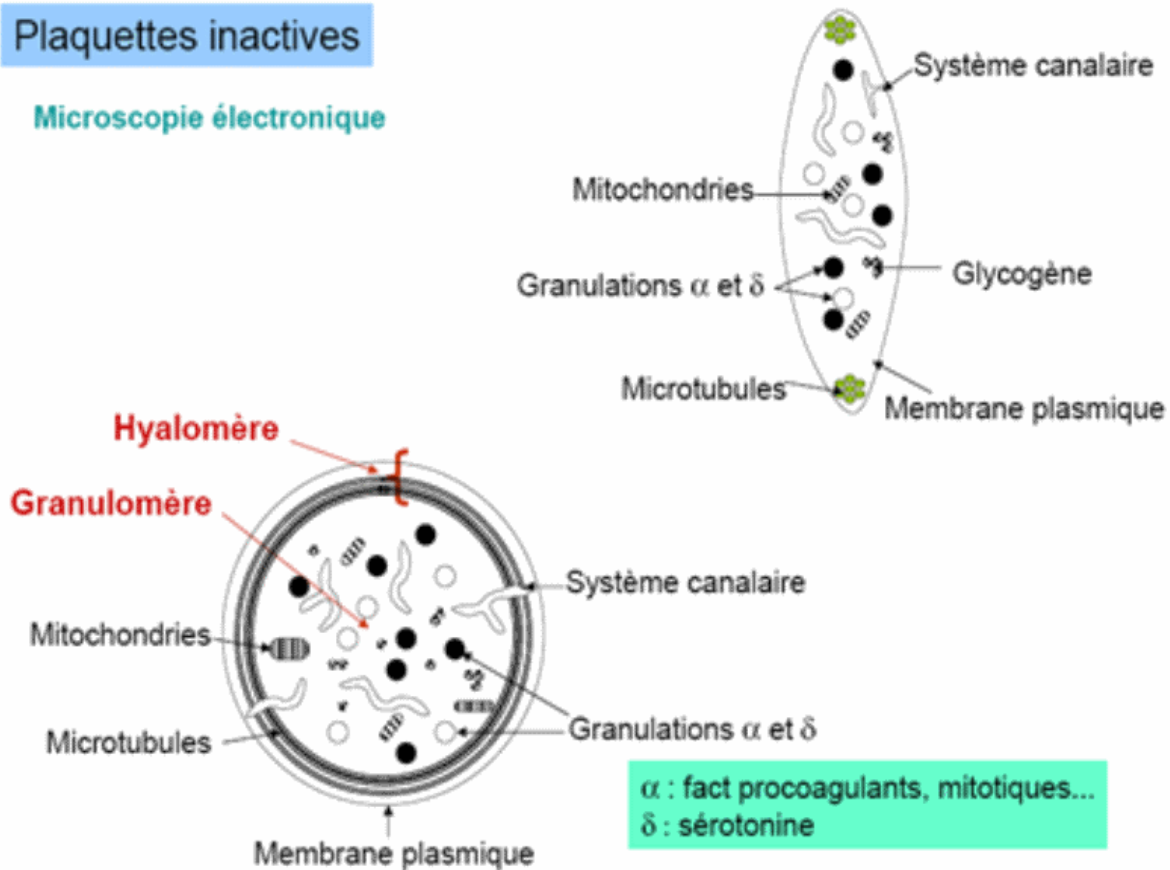
Les membranes : phospholipides, glycoprotéines transmembranaires (les récepteurs plaquettaires)

Plaquettes au Microscope électronique : (figure 4)



Plaquettes inactives

Microscopie électronique



Fonctions plaquettaires :(figure 5)

L'adhésion : récepteur : la glycoprotéine Ib, **SET** est rapidement recouvert par un tapis plaquettaire.

L'adhésion est étroitement liée à l'activation plaquettaire : provoquée d'un côté par la composante fibrillaire, Vwf , la thrombine : (**SET**), et de l'autre par les plaquettes : ADP , les prostaglandines : le thromboxane A₂ (**TxA₂**) : **la substance la plus agrégante et la plus vasoconstricteur au cours de ces phénomènes .**

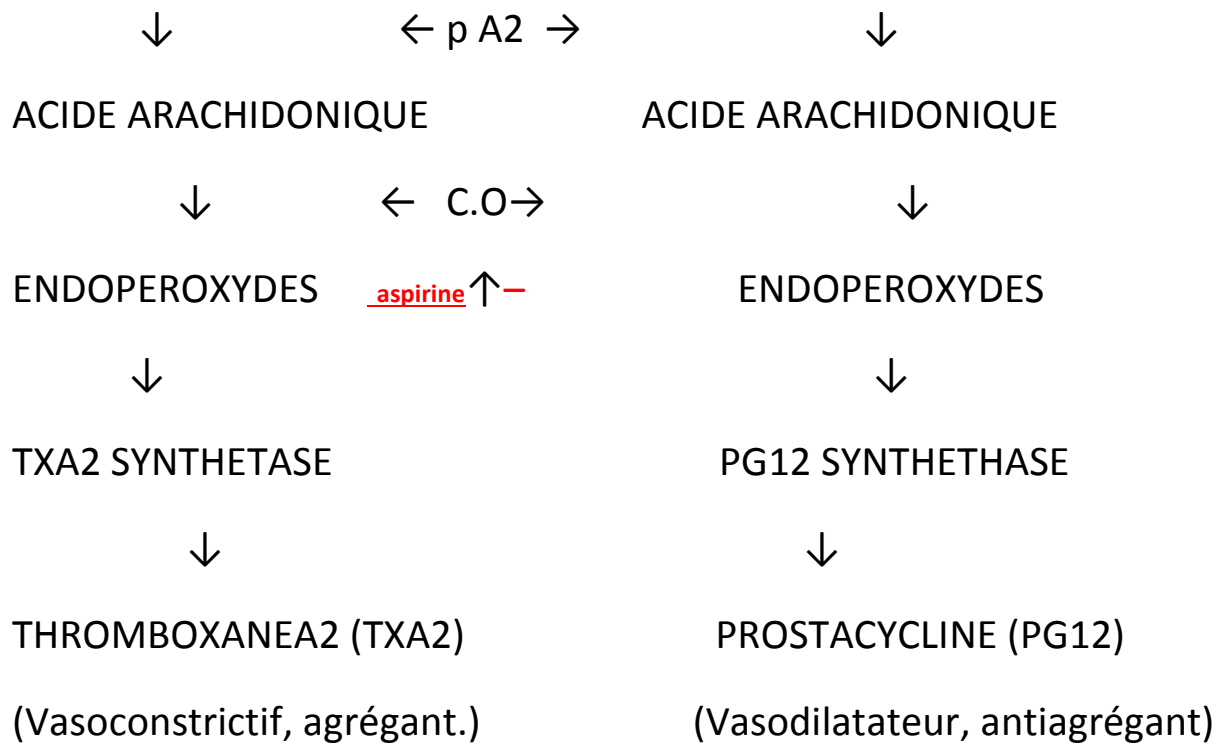
La biochimie de l'activation est dominée par la synthèse intra plaquettaire de prostaglandines.

PLAQUETTES

ENDOTHELIUM VASCULAIRE

PHOSHOLIPIDES

PHOSHOLIPIDES



(Fig.6).Métabolisme des prostaglandines PA2 :phospholipaseA2.
CO : cyclooxygénase.

La phospholipase A2 permet la libération d'acide arachidonique et que la cyclooxygénase permet la synthèse d'endoperoxydes, la thromboxane- synthétase fait apparaitre le thromboxane A2.

Le TxA2 : est la substance la plus agrégante et la plus vasoconstrictive présente au cours de ces phénomènes.il s'établit un équilibre entre l'activation de la coagulation et l'activité opposée de la paroi qui produit les prostacycline vasodilatatrice et anticoagulante.

Le TxA2 apres fixation sur ses propres récepteurs plaquettaire, mobilise du Ca^{2+} qui entraine à son tour le relargage et l'activation du récepteur de l'agrégation **GPIIb/IIIa**.

Changement de forme : les plaquettes projettent des dendrites et concentrent leurs granules.

Agrégation : les plaquettes se regroupent en amas de plus en plus volumineux(visibles à l'œil nu)(récepteur GPIIbIIIa)

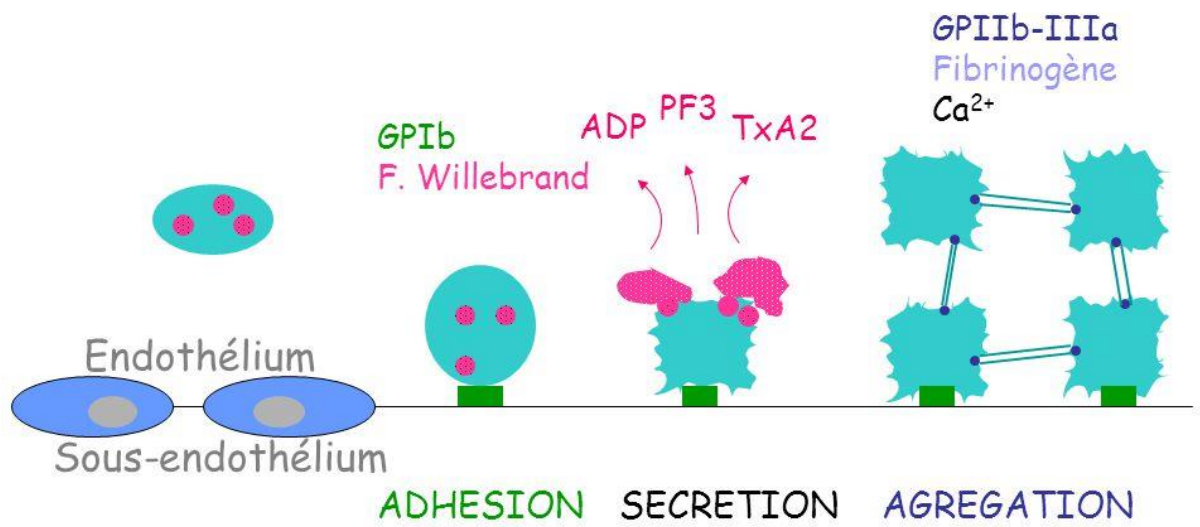
Sécrétion plaquettaire(release) : grains denses : ADP, Ca^{2+} : aboutissant à un phénomène d'auto accélération de l'agrégation plaquettaire : l'adhésion et l'agrégation de nouvelles plaquettes, éléments propre au développements de la coagulation et de l'inflammation, facteurs de croissance.

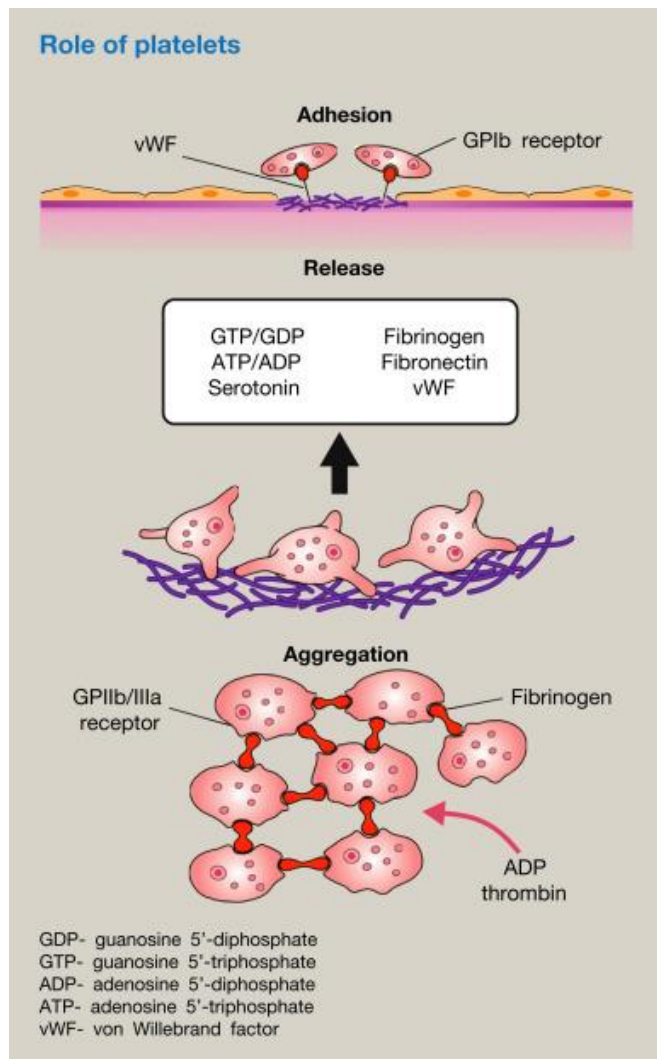
Activité procoagulante des plaquettes : facteur plaquettaire 3 **FP3**) : qui servira de support d'accueil à la coagulation plasmatique.

Facteurs limitants : fibres de fibrines s'entremêlent aux agrégats : stopper l'accroissement de l'agrégat.

Les plaquettes se contractent : réduire le volume fibrinoplaquettaire : rétraction du caillot.

Les différentes étapes de l'hémostase primaire





L'hémostase primaire (figure 7et 8)

Exploration de l'hémostase primaire :

Principes :- fibrinogène, effraction de petits vaisseaux

Le temps de saignement : la méthodes de duke : le lobule de loreille, temps est inférieur à 5 minutes.

La méthode d'ivy : l'avant-bras, le temps est inférieur à dix minutes.

Plaquettes sanguines : automates, impose des vérifications sur frottis, fausses thrombopenies EDTA , les fonctions plaquettaires : un agrégomètre.

Facteur Willebrand : méthode immunologique, agrégation à la ristocétine(ATB)

B / coagulation plasmatique : (figure 9) est l'élaboration d'un caillot fibrineux. elle se met lorsque L'HI est insuffisante pour arrêter l'hémorragie, ou qu'elle est déjà activée dans le sang circulant.

Elle est la combinaison d'actions entre des zymogènes, des substrats et des cofacteurs.

Facteurs de la coagulation : ils sont énumérés dans le tableau suivant :

F I	FIBRINOGENE substrat
F II	PROTHROMBINE zymogene Vit K dependant
F III	THROMBOPLASTINE TISSULAIRE (FT) cofacteur
F IV	Ca++ ubiquitaire
F V	PROACCELERINE (Cofacteur) labile
F VI	N'EXISTE PAS!
F VII	PROCONVERTINE zymogene Vit K dependant
F VIII	ANTI HEMOPHILIQUE A (Cofacteur) labile
F IX	ANTIHEMOPHILIQUE B zymogène Vit K dépendant
F X	STUART zymogene vit K dépendant
F XI	De la maladie décrite par (ROSENTHAL) zymogène

F XII	HAGEMAN (malade) zymogene
F XIII	FACTEUR STABILISANT LA FIBRINE zymogène

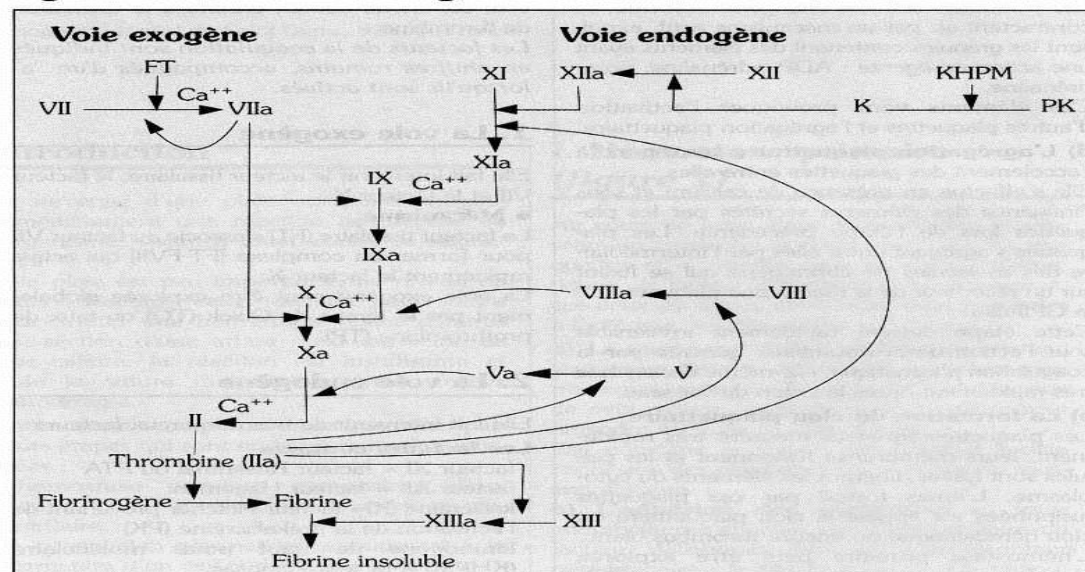
-Quatre d'entre eux sont vitamine K- dépendants(II, VII , IX, X).

-Le facteur VIII est intégré dans un complexe moléculaire avec le facteur vWF, qui apparait ainsi comme sa protéine dans le plasma.

Schéma de l'hémostase : les **facteurs activés** de la coagulation et les **cofacteurs** s'assemblent à la surface de phospholipides qui sont mis à disposition pour former des complexes coagulants, ce sont principalement les plaquettes qui fournissent le phospholipide (FP3 **facteur plaquettaire 3**), et la coagulation se développe donc volontiers à la surface des agrégats plaquettaires, complétant le thrombus plaquettaire par un caillot fibrineux, le **facteur tissulaire** représente également un support actif dans le sous- endothélium ou les cellules endothéliales l'ont déposé en abondance.

Le schéma de la coagulation dessine deux voies dites intrinsèque et extrinsèque, et une partie commune à partir de la formation du **complexe prothrombinase** permettant la genèse de l'enzyme clé qu'est la **thrombine**, et donc l'apparition de **fibrine**.

Figure 2. schéma de la coagulation.



(Figure 9) **coagulation plasmatique**

Voie intrinsèque : l'activation initiale s'effectue au contact du sous – endothélium, le facteur XII est activé en présence de Ca^{+2} , et active ensuite le zymogène XI, le facteur XI^a active le facteur IX qui participe à la formation du complexe dixase comprenant le phospholipide plaquettaire, le VIII, et du Ca^{+2} , ce complexe active le facteur X, le facteur x^a est absorbé à la surface de phospholipides plaquettaires et forme ainsi la prothrombinase en présence de Ca^{+2} , de V^a et du facteur II(prothrombine).

Voie extrinsèque : est rapide, importante dans la **pathologie thrombotique**, caractérisée par la mise à disposition du facteur tissulaire qui se lie au facteur VII qui s'active en VII^a en présence de Ca^{+2} , ce complexe active le facteur X et de mettre en action rapidement la prothrombinase, II est aussi capable d'activer le facteur IX.

Fibrinofomation : le fibrinogène (2à3g/l), est une protéine de haut poids moléculaire. **La thrombine** provoque une hydrolyse partielle de la molécule de fibrinogène avec formation de monomères de fibrine et de fibrinopeptides AetB.

Les monomères s'agrègent entre eux grâce à des liaisons hydrogènes (fibrine soluble).

Le facteur XIII transforme les liaisons hydrogènes en liaisons covalentes : le caillot est solide et insoluble.

Inhibiteurs de la coagulation : le processus de la coagulation est actif en permanence dans l'organisme. (tendance à la coagulation)

Les systèmes des inhibiteurs : **l'antithrombine III** : inhibe la plupart des enzymes d'origine zymogéniques, en particulier les facteurs X^a et le II^a , la cinétique de son action est accélérée par l'héparine, lui valant le nom de **cofacteur de l'héparine**.

La protéine C et la protéine S : sont d'origine hépatique (vit K). un système inhibiteur fondamental géré par la thrombine : active d'une part les facteurs VIII et V tout en activant le processus d'inhibition des mêmes facteurs.

La thrombine se lie à la thrombomoduline qui est un de ses récepteurs au niveau de la cellule endothéliale, le complexe ainsi formé active la protéine C, celle-ci se lie ensuite à son cofacteur, la protéine S, sur une surface phospholipidique : c'est ainsi qu'apparaît un complexe capable d'inhiber les facteurs V et VIII.

La fibrinolyse : (figure 10 et 11) : est le processus physiologique qui tend à éliminer les dépôts fibrineux, l'enzyme clé est la plasmine qui dégrade la fibrine en produits dérivés. Le schéma de la fibrinolyse décrit des activateurs et des inhibiteurs.

Le plasminogène synthétisé par le foie : **les activateurs** : (**le facteur XII^a, le t-PA**) (**rt-PA, u-PA, SK**), **les inhibiteurs** : (les antiplasmine : $\alpha 2$ -antiplasmine, $\alpha 2$ -macroglobuline).

La dégradation de la fibrine et du fibrinogène par la plasmine représente une étape importante que l'on explore chez les patients, les produits libérés : PDF, D- dimères : antiagrégants plaquettaires (un exemple de rétroaction, une activité anti- thrombine)

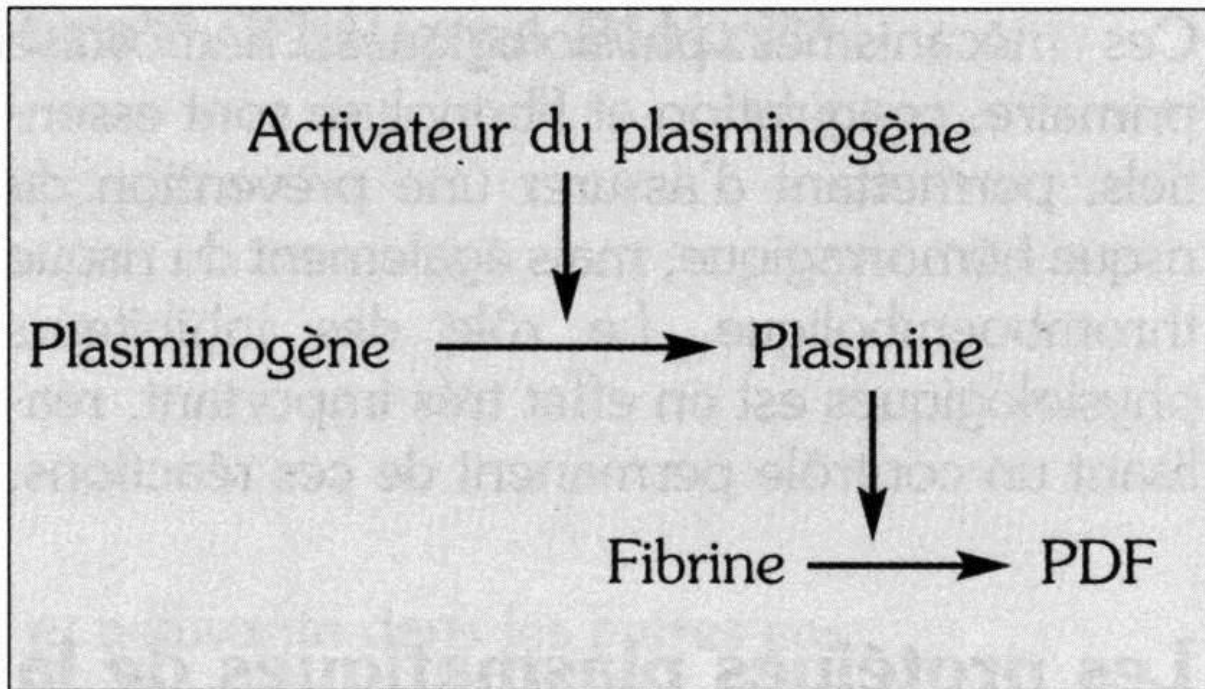
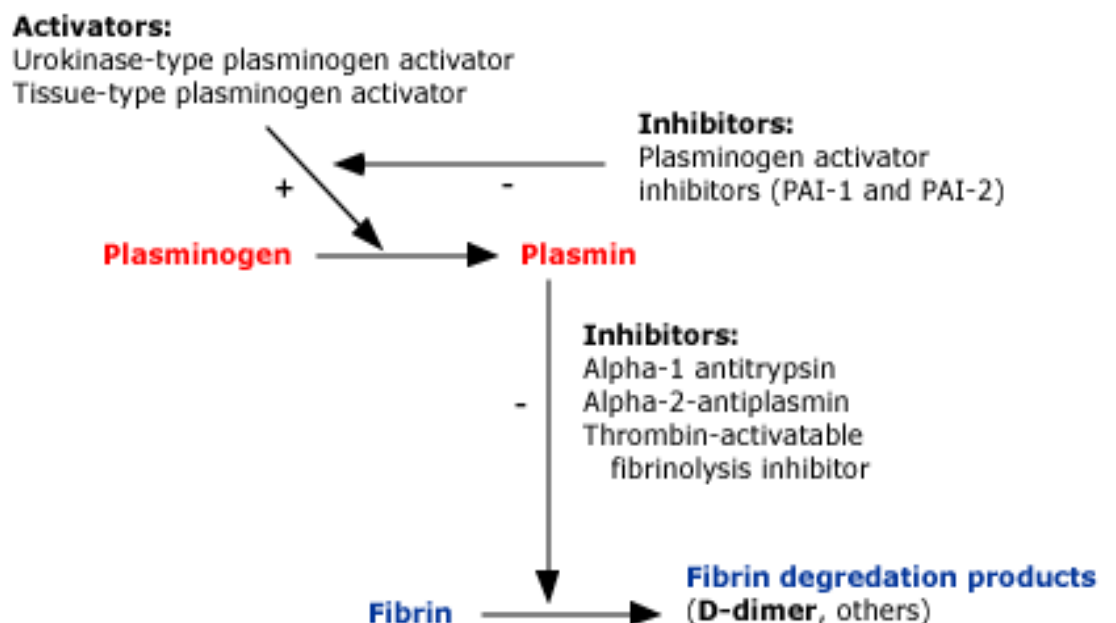


Schéma de la fibrinolyse.



(Figure 10)

Exploration de la coagulation et de la fibrinolyse :

Prélèvement : sur citrate de soude, analyse rapide, l'échantillon est centrifugé : plasma riche en plaquettes (PRP)

Dosage du fibrinogène : le substrat fondamental de la coagulation, son abaissement : allongement de tous les tests, à partir de 4g/l : risque de thrombose.

Etude de la coagulation plasmatique : deux grands tests sont utilisés : le temps de Quick analyse la coagulation extrinsèque : consiste à placer dans le PRP un produit équivalent du facteur tissulaire en présence de Ca^{+2} , son résultat est exprimé en secondes (11 à 15s), il dépiste les déficits en facteurs II V VII X,

L'insuffisance hépatocellulaire entraînant un déficit global, le temps de Quick devient ainsi un test de la fonction hépatique, la surveillance de l'efficacité du traitement par les AVK (II VII X), allongé par l'anticoagulant circulant : héparine, cette analyse peut comparer le temps de Quick du malade avec celui d'un témoin : % du temps témoin : taux de prothrombine

Le temps de céphaline avec activateur TCA : explore la voie intrinsèque : la céphaline (FP3), kaolin (activateur de facteur XII XI), les temps s'échelonnent entre 30 à 40 secondes. L'allongement du TCA : déficits XIII XI VIII : C IX X II, la présence d'anticoagulants, dépister les anomalies héréditaires lors des bilans préopératoires, surveillance de l'héparinothérapie.

Exploration de la fibrinolyse : le test de lyse des euglobulines de von kaulla, le t- PA, les dosages des produits dérivés de la fibrine (les D-Dimères) et du fibrinogène (les PDF).

3-Physio pathologie : un équilibre permanent entre (hémostase primaire, la coagulation/ la fibrinolyse), des anomalies acquises ou héréditaires peuvent déstabiliser et le faire basculer dans un versant hémorragique/ un versant thrombotique.

Une thrombose est due à une activation excessive de la coagulation

. Les troubles de l' HI : un syndrome hémorragique cutaneo- muqueux (saignement cutanés ponctuels semblables à des piqûres d'insectes pétéchiés) dont le rassemblement en nappe (purpura) , épistaxis gingivorragie hgie méningés .

-s'assurer d'abord qu'elle est réelle (lame).

-prendre les précautions nécessaires (IM, ASPIRINE, AINS)

- compléter le bilan hématologique

-rechercher les signes cliniques orientant le diagnostic étiologique (infectieux, prises médicamenteuses adénopathies, une hépatosplénomégalie, syndrome anémique, une splénomégalie (un hypersplénisme).

La numération des plaquettes : une thrombopénie, thrombocytémie thrombopathie ; **dosage fact VWF**.

Les thrombopénies : $< 150000 \text{ el/mm}^3$ (**grave : 50000 el/mm^3**). une cause centrale (défaut de production médullaire,) ou périphérique (excès de consommation ou de destruction, séquestration) .l'étude myélogramme par une ponction sternale permet de distinguer entre une origine centrale et périphérique.

Périphérique : virale Centrale : infectieuses :(vaccination, virales) toxique (bactrim), radiation, aplasie, hémopathie (leucémie, lymphome), déficit en vitamines(en vit B12 et folates).

thrombocytémie : >500000EL/mm ; maladie de vaquez ; leucémie myéloïde chronique.

Thrombopathie : TS allongé ,plaquette normal ; altérations fonctionnelles. Provoquées par des médicaments l'acide acétyl salicylique : l'aspirine inhibe la cyclo-oxygénase et la sécrétion plaquettaire, paralyse la cellule, et elle est de ce fait utilisée en cardiologie pour cet effet anti-agrégant plaquettaire

Un défaut membranaire : glycoprotéine Ib ce qui perturbe l'adhésion (syndrome de Bernard soulier) une déficience du complexe IIb IIIa ce qui diminue l'agrégation et l'adhésion (la maladie de glanzmann)

La maladie de willebrand : maladie héréditaire, défaut de synthèse par l'endothélium vasculaire du Fvw : troubles hémorragiques

Les coagulopathies acquises : Héparinothérapie ; lésions hépatiques : cirrhose du foie, une carence en vit K (un ictère obstrué empêchant l'absorption des vitamines liposolubles une mauvaise absorption globale
- L'inhibition de l'action de la vitamine K par les ANTI vitk : prévention orale des thromboses (*traitement anti-coagulant*).

Les coagulopathies héréditaires : Peuvent toucher pratiquement n'importe lequel des fact. Plasmatiques : la forme héréditaire la + fréquente est l'hémophilie A (récessive, liée au chromosome X, les femmes sont porteuse) ; saignements au niveau des muscles et les articulations des jambes : un déficit en fact. VIII.L'hémophilie de type B rare : fact. IX.

Coagulation intra vasculaire disséminée : troubles de l'hémostase : a une activation de la thrombine avec formation de caillots et activation des plaquettes et une hyper fibrinolyse (cause : la circulation de grandes quantités de thromboplastine tissulaire) : choc septique, origine

immunologique : incompatibilité ABO ; origine enzymatique : venins de serpent, Embolie amniotique



Purpura ecchymotique et nécrotique (pneumococcémie)



Purpura pétéchial et ecchymotique (septicémie à streptocoque pyogène)

Maladie thrombo embolique :

C'est l'ensemble des processus qui conduisent à la formation d'un thrombus en un point du réseau vasculaire ; elle est génératrice d'embolie

On a 3 facteurs Qui interviennent : facteurs. Vasculaire : atteinte de l'intégrité de l'endothélium vasculaire qui va entraîner la stimulation de l'adhésivité plaquettaire ainsi l'activation des facteurs Plasmatiques (la chirurgie les états infectieux)

Fact. Hémodynamique : ralentissement du courant circulant entraîne un retard au catabolisme des facteurs de coagulation ainsi que la dislocation des agrégats plaquettaires (alitement i cardiaque)

Fact biologique : un déséquilibre entre activateurs et inhibiteurs de la coagulation

4. Conclusion: une brèche vasculaire déclenche le processus d'hémostase à partir du sous-endothélium dénudé, mais l'endothélium des régions voisines réagit par un processus pro coagulant et vasomoteur, des liens se forment, des effets amplificateurs apparaissent et les cellules circulantes participent largement.

Tout cela est programmé pour arrêter le saignement et la conservation de l'intégrité vasculaire.

Chez le sujet athéroscléreux, les fonctions pro- coagulantes peuvent se déclencher spontanément (hypercoagulabilité), ainsi se vérifie la triade de Virchow : la thrombose est due aux effets de la stase, de l'hémostase, et de la paroi vasculaire