

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Ferhat Abbas Sétif
Faculté de médecine
Département de médecine dentaire

Cours de physiologie
1ere année chirurgie dentaire

Dr Laouamri Okba
Maitre assistant en anesthésie réanimation

Physiologie de l'hémostase :

Plan :

- I. Introduction :**
- II. Définition :**
- III. Facteurs de coagulation et substances apparentées**
- IV. hémostase primaire :**
- V. Coagulation :**
- VI. La fibrinolyse :**
- VII. Maladies de l'hémostase primaire :**
- VIII. Troubles de la coagulation :**
- IX. Anomalies de la fibrinolyse :**
- X. Pathologies thrombotiques :**

Le responsable du module

le chef de département

Physiologie de l'hémostase :

I. Introduction :

Le seul tissu normalement en contact avec le sang est l'endothélium (thromborésistant). L'hémostase permet de préserver l'intégrité du système vasculaire et de minimiser l'extravasation de sang après une blessure vasculaire. Elle repose sur le passage rapide de cellules sanguines et de protéines plasmatiques (enzymes), d'un état quiescent à un état activé.

II. Définition :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses).

Système dynamique, en équilibre permanent entre des facteurs activateurs et des facteurs inhibiteurs.

Une rupture d'équilibre entraîne soit :

- Une pathologie hémorragique : caillot insuffisant, ou détruit trop tôt.
- Une pathologie thrombotique : caillot trop important, ou mal détruit.

On distingue classiquement trois temps :

- l'hémostase primaire : ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
- la coagulation : consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- la fibrinolyse : permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase et sont interdépendants

III. Facteurs de coagulation et substances apparentées		
N°	Nom	Fonction
I	Fibrinogène	forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine	active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes. Vitamine K dépendant
III	Thromboplastine	cofacteur VIIa
IV	Calcium	
V	Proaccélélerine	cofacteur X.
VI	(accélélerine, ancien nom du Facteur Va)	
VII	Proconvertine	active IX, X. Vitamine K dépendant
VIII	Facteur anti-hémophile A	cofacteur IX
IX	Facteur Christmas ou facteur anti-hémophile B	active X. Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart-Prower	active II. Vitamine K dépendant

XI	Facteur Rosenthal, Antécédent de la thromboplastine plasmatique	active XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin-stabilizing	crosslinks fibrin
	Facteur de von Willebrand	lie VIII, intermédiaire de l'adhésion des plaquettes
	prékallikréine ou Facteur Fletcher	active XII et prékallikréine ; scinde HMWK
	Kininogène de haut poids moléculaire (HPMK)	soutient l'activation réciproque de XII, XI, et prékallikréine
	fibronectine	médiateur adhésion cellulaire

IV. hémostase primaire :

Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux.

➤ Les acteurs en présence

- 1) Deux éléments cellulaires : cellules endothéliales (paroi vasculaire) et plaquette.
- 2) Deux éléments plasmatiques : facteur vonWillebrand et fibrinogène

A. Le déroulement de l'hémostase primaire

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu.

a. Le temps vasculaire

La 1ere réaction=> une vasoconstriction localisée qui peut soit arrêter les hémorragies, soit au moins réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase.

b. temps plaquettaire

- L'adhésion plaquettaire+activation :

Dès leur sortie du Vx, adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. Elle se produit en grande partie par la glycopeptide GP Ib qui se colle au sous endothélium grâce au facteur Willebrand qui sert de ciment. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi.

-activation /sécrétion :

Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

-L'agrégation plaquettaire :

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes. Les GP IIbIIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subissent une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant **le thrombus blanc ou clou plaquettaire**.

B. Exploration biologique de l'hémostase primaire :

Test global :

- **Temps de saignement** : Méthode de Duke (normale = 2 à 4 mn). Méthode d'Ivy (normale < 8 mn).

Test semi global:

- **Temps d'occlusion** (PFA – Dade Behring) Screening : maladie de Willebrand, thrombopathies, aspirine.
- **Etude des plaquettes** : Numération plaquettaire (normale = 150 à 400 mille/ml).
- **Etude des fonctions plaquettares** : agrégation fonctionnelle plaquettaire.
- **Etude des glycoprotéines plaquettares.**

ETUDE DES PROTEINES PLASMATIQUES :

- **Facteur von Willebrand (vWF)** : Normale = 50 à 150 %.
- **Facteur VIII coagulant (VIIIc)** : Normale = 60 à 150 %.
- **Fibrinogène** : Normale = 2 à 4 g / l.

V. Coagulation :

Cascade de réaction enzymatique dont la conséquence est la consolidation du thrombus (fibrinogène=>fibrine) , elle met en jeu des cellules et des facteurs

1) Éléments cellulaires :

a- plaquette : offrent une surface de catalyse de ces réactions enzymatiques

b- cellules endothéliales +monocyte et fibroblaste : après stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, peuvent exprimer à leur surface le facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déclenchant majeur de la coagulation.

2) Éléments non cellulaires :

Facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs :

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisés par l'hépatocyte

Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs: non active et une forme active

Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation.

Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques.

Ils 'agit des facteurs II, VII, X, IX=PPSB et de certains inhibiteurs: protéine C/S.

La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant.

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.

➤ Déroulement de la coagulation :

A. In vitro :

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine.

La conception classique du phénomène de coagulation comportait deux voies d'activation :

- La voie intrinsèque dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur.

- La voie extrinsèque qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire.
Le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque – voie extrinsèque.

C. In Vivo :

3 étapes

1) Le déclenchement de la coagulation :

L'élément déclenchant de la coagulation, in vivo est le FT qui est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le F VII normalement absent de la circulation sanguine mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire.

Lorsque le FT se trouve en contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe: [FVII activé - FT]. Deux voies d'activation sont possibles :

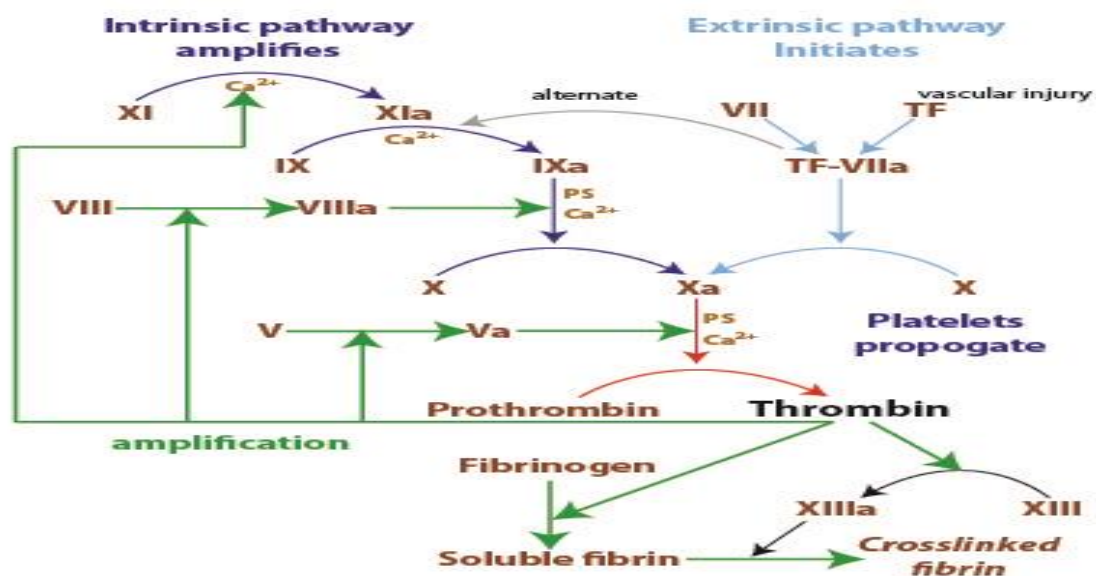
- Quand le FT est en excès, le complexe [FVII activé - FT] active directement le facteur X (FX). Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI.
- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [FVII activé - FT] active alors le facteur IX (FIX). L'accumulation de FIX activé en présence de son cofacteur le facteur VIII (FVIII) activé, de phospholipides et d'ions calcium (complexe antihémophilique) permettra secondairement l'activation du FX en FX activé.

2) La thrombino-formation :

Quelle que soit la voie empruntée in vivo, le point central sera la génération de FXa. Le FXa en présence de facteur Va, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase qui active la prothrombine (F.II) en thrombine (F.IIa). La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène

3) La fibrinoformation :

Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges (**thrombus rouge**)



➤ Régulation de la coagulation :

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, FX activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Donc chaque facteur a son inhibiteur => 3 systèmes :

1. l'antithrombine :(ATIII)

inhibe principalement le facteur IIa mais aussi le FXa, le FIXa et partiellement le FXIa. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine (utilisé en thérapeutique). Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires).

2. le système Protéine C-Protéine S :

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). les déficits en PC et PS exposent les sujets à un risque de thrombose.

3. le TFPI (tissue factor pathway inhibitor):

Le TFPI est synthétisé principalement par les cellules endothéliales mais les plaquettes en séquestrent dans les granules.

c'est un inhibiteur plasmatique qui va se fixer au facteur Xa.

Inhibiteurs de la coagulation	
Nom	Fonction
Antithrombine	inhibe IIa, Xa
Protéine C	inactive Va et VIIIa
Protéine S	cofacteur de la protéine C
Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)	inhibe le complexe facteur tissulaire - facteur VIIa et Xa.
Inhibiteur dépendant de la protéine Z (ZPI)	inhibe X et XI.
Protéine Z	cofacteur de ZPI
Heparin cofactor II	inhibe IIa

➤ Exploration biologique de la coagulation :

Tests semi-globaux = tests d'orientation

- **Temps de céphaline activé (TCA) :** Explore la voie intrinsèque et la voie commune. Résultat rendu par rapport à un témoin. Normale : ratio temps malade / temps témoin < 1,2.

• **Temps de Quick (TQ) et taux de prothrombine (TP)** : Le TP est la conversion du TQ en pourcentage de la normale. Explore la voie extrinsèque et la voie commune. Normale du TP = 70 à 100 %.

• **Temps de thrombine (TT)** : Explore la fibrinof ormation. Résultat rendu par rapport à un témoin. Normale : < temps témoin + 6 secondes

Dosages analytiques = dosages spécifiques

Dosage des facteurs et inhibiteurs de la coagulation.

VI. La fibrinolyse :

Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine.

➤ **Les acteurs de la fibrinolyse**

1) Facteurs plasmatiques

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 :

- a) **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.
- b) **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.

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.

2) les éléments cellulaires :

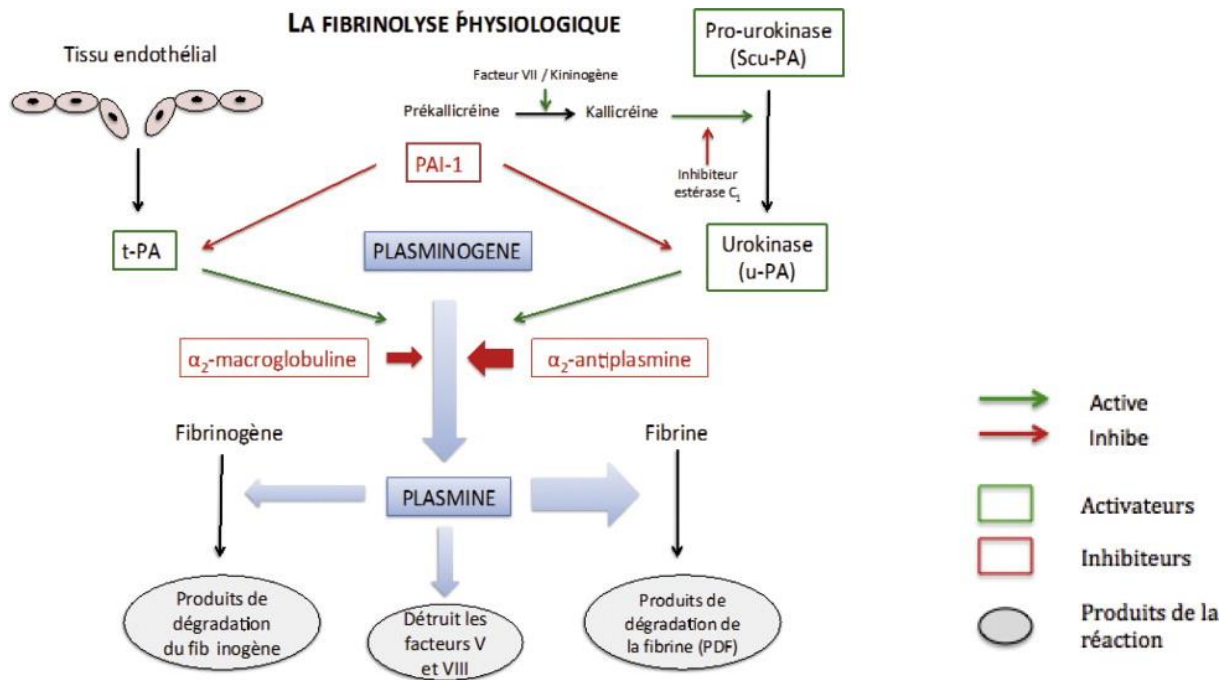
Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui synthétisent des facteurs activateurs (t-PA) ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI)

➤ **Déroulement de la fibrinolyse :**

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif (proenzyme). Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active. Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante (phénomène favorisé par l'hypoxie, la stase, l'acidose ou certaines cytokines). Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, active le plasminogène en plasmine

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine). Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ce sont les D-Dimères

Lorsque la plasmine est en excès, elle 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.



➤ Exploration biologique de la fibrinolyse :

Test global :

- Test de von Kaulla (temps de lyse des euglobulines) ; Temps nécessaire à la lyse d'un caillot de fibrine, après neutralisation des inhibiteurs de la fibrinolyse.

Normale > 3 heures.

Tests spécifiques :

- Dosages des marqueurs de la fibrinolyse :
 - Fibrinogène.
 - Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF).
 - D-dimères
- Dosage des protéines de la fibrinolyse :
 - Plasminogène tPA (tissu plasminogen activator).
 - PAI (Plasminogen activator inhibitor).
 - a2 antiplasmine.

VII. Maladies de l'hémostase primaire :

Manifestations hémorragiques :

- Purpura (caractéristique si pétéchiol)
- Epistaxis, saignements muqueux
- Gravité : hémorragie cérébro-méningée

Principales affections :

- Nombre insuffisant : thrombopénie (Purpura thrombopénique) centrale (insuffisance de Production) ou périphérique (destruction accélérée)
- Fonctions diminuées : médicaments++, anomalies héréditaires (Purpura thrombopathique)
- Mixte (coagulation + hémostasie I) : maladie de Willebrand
- Purpura vasculaire :

Ce n'est pas une maladie de l'hémostasie, mais une maladie des petits vaisseaux

Il n'y a ni thrombopénie, ni thrombopathie

Souvent purpura des mb inf, en relief, déclenché par la station debout

Forme typique : le purpura rhumatoïde, avitaminose C (scorbut)

VIII. Troubles de la coagulation :

1. Voie extrinsèque

Explorée par le taux de Quick + INR

Manifestations hémorragiques : saignements digestifs et divers

Troubles acquis : de loin les plus fréquents

- Déficit en vitamine K (alimentation parentérale)
- Traitement antivitamine K
- Insuffisance hépatocellulaire

Troubles constitutionnels

- Déficits en facteurs de la coagulation

2. Voie intrinsèque

Explorée par le TCA

Manifestations hémorragiques particulières : hémarthroses

Troubles acquis

- Traitement par l'héparine

Troubles constitutionnels

- Hémophilie

IX. Anomalies de la fibrinolyse :

Rarement isolées

La plus grave : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

X. PATHOLOGIES THROMBOTIQUES :

Circonstances acquises favorisant l'apparition de thromboses

- Il existe une hypercoagulabilité sanguine physiologique pendant la grossesse et dans le mois suivant l'accouchement.
- syndrome des antiphospholipides
- stase veineuse : allongement prolongé, compression veineuse extrinsèque, varices.

Cancer

- hyperplaquettose
- syndrome myeloprolifératif ,

- syndrome inflammatoire
- syndrome néphrotique,
- Hypovitaminose K ,
- Anti corps anti PC ou PS
-

Hypercoagulabilité d'origine génétique

- Thrombophilie par mutation du facteur V la plus fréquente des thrombophilies, la mutation du facteur V entraînant une augmentation de résistance à la protéine C.
- Thrombophilie par mutation G20210A du gène de la prothrombine, deuxième cause de thrombophilie héréditaire par ordre de fréquence
- Déficit en protéine C. La protéine C est un inhibiteur de la coagulation par inactivation du facteur Va et du facteur VIIIa.
- Déficit en protéine S. La protéine S est un inhibiteur de la coagulation, cofacteur de la protéine C.
- Déficit en antithrombine III. L'antithrombine fait partie des inhibiteurs de la coagulation. C'est la plus thrombogène des thrombophilies constitutionnelles.
- Augmentation de l'activité des facteurs VIII, facteur IX et facteur XI.
- Dysfibrogénémie
- Hyperhomocystéinémie qui peut être héréditaire ou acquise
- Anomalie du plasminogène
- Augmentation de l'activité des inhibiteurs de la fibrinolyse