

L'Hémostase

L'**hémostase** est l'ensemble des mécanismes qui permettent à l'organisme **d'arrêter de saigner et de maintenir la fluidité du sang**.

C'est un système **dynamique et régulé** : Dans le temps (formation rapide du caillot et dissolution retardée dans le temps) et dans l'espace (formation du caillot **localisée**).

Une dis-régulation pourra donner une maladie **hémorragique ou thrombotique**.

Elle se déroule en 3 phases :

- L'hémostase **primaire**
- **La coagulation ou hémostase secondaire** Ces 2 étapes se déroulent *simultanément*
- La **fibrinolyse** Cette étape se fait en *décalé* dans le temps

Brèche dans l'endothélium vasculaire → Vasoconstriction réflexe → **hémostase primaire et coagulation** → formation d'un caillot fibrino-plaquettaire → oblitération de la brèche vasculaire et du vaisseau → Lyse du caillot → reperméabilisation du vaisseau → circulation du sang

I. L'hémostase primaire

A. Généralités

- **Acteurs** : Les plaquettes et des protéines plasmatiques (facteur de Willebrand (**FW**) et fibrinogène)
- **Activation** : Altération de la paroi des vaisseaux sanguins : contact sang-tissu sous-endothélial (tissu conjonctif)

B. 3 Phases de l'hémostase primaire

1. Adhésion

Les plaquettes adhèrent au sous-endothélium (fibres de collagène) **par l'intermédiaire du FW**

Facteur de Willebrand = ADHESION

2. Activation

Changement de forme des plaquettes pour obturer la brèche et **libération de leur contenu** (ADP/ATP et sérotonine) ce qui permettra d'activer les cellules environnantes (monocytes)

3. Agrégation

Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire **du fibrinogène formant un clou plaquettaire**

Fibrinogène = AGREGATION

Sur la membrane lipidique des plaquettes se trouvent des glycoprotéines :

GPIb : Récepteur du facteur de Willebrand **extra-membranaire**

GPIIb/IIIa : Récepteur du fibrinogène **transmembranaire**

C. Exploration de l'hémostase primaire

- **Temps de saignement** :

- Test de Duke : On fait saigner le lobe de l'oreille : **1 à 2 minutes**
- Test de Ivy : On fait saigner la face interne de l'avant bras : **2 à 6 minutes**

Ces tests ne sont presque pas utilisés à cause de la trop grande variabilité inter-individuelle

Allongement du temps de saignement			
<u>Thrombopénies</u>	Centrales	La moelle ne produit pas de mégacaryocytes	Toxicité médullaire (médicament)
			Envahissement médullaire (leucémies, métastases osseuses)
	Périphériques	La moelle produit les plaquettes mais elles sont détruites en périphérie	Mécanisme auto-immun de destruction des plaquettes
			Toxicité périphérique
			Séquestration splénique
Pour différencier les 2 types de thrombopénies : myélogramme . Thrombopénie : Plaquettes < 150. 10 ⁹ / L de sang Retentissement sur l'hémostase : 50-60 . 10 ⁹ / L de sang			

Allongement du temps de saignement			
<u>Thrombopathies</u>	Constitutionnelles	Déficit en GPIb (FW)	Maladie de Bernard Soulier
		Déficit en GPIIb/IIIa	Thrombopathie de Glanzmann
		Déficit en granules	Thrombopathie de sécrétion
	Acquises	Lié à la prise d'aspirine (ou autres médicaments) qui acétyle la cyclo-oxygénase qui est une enzyme plaquettaire qui donne du thromboxane. La plaquette devient non fonctionnelle pour l'hémostase. Aspirine : Inhibition irréversible AINS : Inhibition réversible	
<u>Déficit en FW</u>	Maladie de Willebrand		
<u>Déficit en fibrinogène</u>	Le fibrinogène est injectable dans le sang. Afibrinogénie = Absence totale de fibrinogène		
<u>Anémie</u>	Baisse du taux d'hémoglobine. En temps normal : Les GR et les GB circulent au centre, et les plaquettes sur les côtés Anémie : Les plaquettes circulent au centre, l'adhésion plaquettaire est plus difficile		
<u>Insuffisance rénale</u>	Perturbation du fonctionnement des plaquettes par accumulation des métabolites		
<u>Myélome</u>	Cancer hématologique : Fixation des Ig monoclonales sur les plaquettes et perturbation de leur fonctionnement		

*Hémostase primaire : Effraction vasculaire → vasoconstriction réflexe → interaction sous endothélium-plaquettes-FW : **adhésion**.
Changement de forme et dégranulation : **activation** de la coagulation et de l'**agrégation** → caillot de plaquettes → transformation fibrinogène/fibrine - **caillot fibrino-plaquettaire***

NB : Les anti-agrégants plaquettaires bloquent le fonctionnement des plaquettes (ex l'aspirine et la COX).

D. La maladie de Willebrand

1. Généralités

Maladie **hémorragique** qui touche l'**hémostase et la coagulation** avec anomalie (déficit) du FW. Maladie importante car fréquente (0,5 % à 1 % de la population).

Double rôle du FW :

- Hémostase primaire : **adhésion des plaquettes**
- Coagulation : Transporteur du facteur VIII

Le FW est une grosse glycoprotéine synthétisé par **les cellules endothéliales**, stocké dans les corps de Weibel-Palade des CE et des granules alpha des plaquettes. Il est dans la circulation sous forme de **multimères** (ce qui augmente son activité).

2. Dosage et exploration biologique du Facteur Willebrand

On dose sa concentration antigénique par les techniques ELISA où son **activité biologique** grâce à l'**activité cofacteur de la ristocétine**. On peut aussi faire des analyses multimériques.

3. Classification de la maladie de Willebrand

Type	Intensité	Définition	Transmission	Symptomatologie	Traitement
Type 1	Modéré	Diminution parallèle du FW en activité en antigène et du FVIII dans le plasma	Transmission autosomale dominante	Symptomatologie hémorragique à bas bruit . Tendance hémorragique non systématique (Ecchymose epistaxis)	DDAVP (Desmopressine) (Minirin) en IV. Libération du FW à partir des réserves endothéliales.
Type 2	2a	Manque d'affinité du FW pour les plaquettes.	Transmission autosomale récessive Mutation ponctionnelle du FW qui lui fait perdre son affinité pour son récepteur physiologique	Symptomatologie hémorragique variable	FW concentré et purifié sous forme de poudre lyophilisée.
	2b	Augmentation d'affinité du FW pour les plaquettes	Transmission autosomale récessive Elimination des plaquettes qui ont fixé le FW -> thrombopénie		
	2M	Anomalie de répartition des multimères du FW	Transmission autosomale récessive		
	2N	Anomalie de liaison au FVIII. Fonctionnement de l'hémostase mais pas de la coagulation	Transmission autosomale récessive		
Type 3	Sévère	Absence totale du FW plasmatique et taux très faible de VII	Transmission autosomale récessive	Symptomatologie hémorragique très importante. Anomalies quantitatives	FW concentré et purifié sous forme de poudre lyophilisée. Patients suivi dans les Centre régionaux de Traitement de l'hémophilie (CRTH)

La synthèse du FW est hormono-dépendante : sous dépendance des **oestrogènes**. Augmentation du FW lors des grossesses
Le FW est lié au groupe sanguin, Les groupes O sont défavorisés : ils ont des taux plus bas et ce n'est pas pathologique.

II. La coagulation

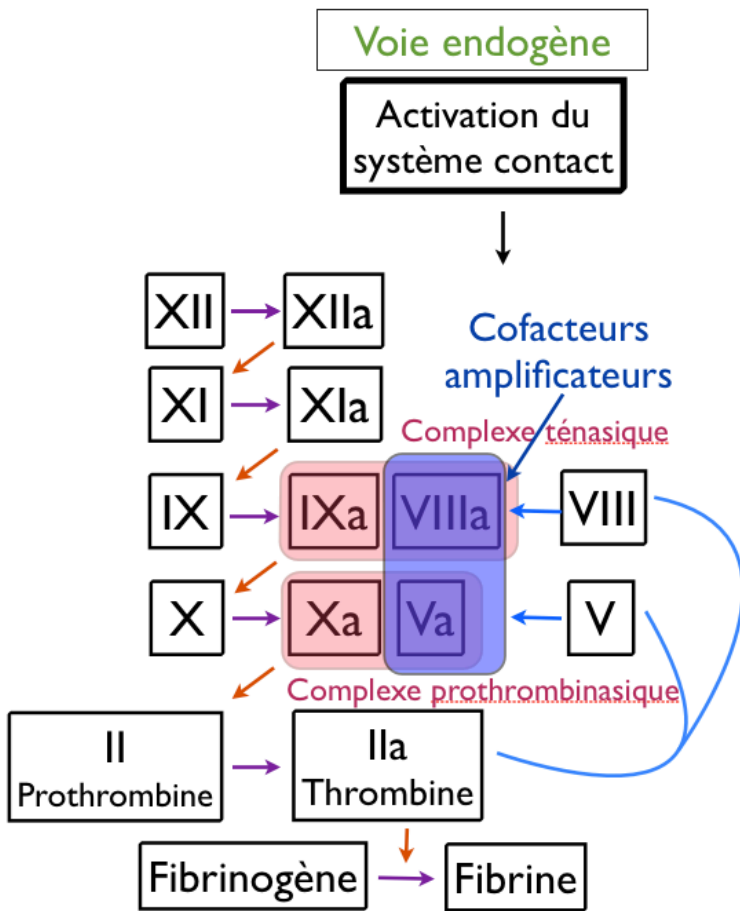
C'est la succession d'étapes d'activation enzymatique permettant la transformation d'un précurseur inactif en enzyme active aboutissant à la formation d'un **caillot de fibrine (thrombus)**.

On distingue la voie endogène (intrinsèque) et la voie exogène (extrinsèque). Mais ces 2 voies sont concomitantes, il n'y a qu'une voie d'activation : la **voie du facteur tissulaire**

La coagulation est plasmatique et non sanguine, elle est explorée par le TP et le TCA.

A. Voie endogène

Tout ce qui permet l'activation de la voie est présente dans le plasma. Il y a d'abord **activation du système contact** : transformation de précalcine en calcine.



La système contact activé **transforme le précurseur inactif XII en enzyme active XIIa.**

XIIa agit sur XI pour former du XIa etc...

Le II c'est la prothrombine, transformée en IIa : thrombine par l'action du Xa.

La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine.

Pour **amplifier** le phénomène, la thrombine générée **amplifie sa propre génération** en agissant sur V → Va et VIII → VIIIa. Va et VIIIa sont des **cofacteurs** qui potentialisent l'action de IXa et Xa.

Donc Va et VIIIa sont des potentialisateurs d'action et n'ont pas d'action pro-coagulante.

IXa en présence de VIIIa est 100000 fois plus actif que seul.

Facteur VIII = Facteur hémophilique A

La potentialisation **se fait à la surface des phospholipides plaquettaires en présence de calcium.**

Donc les plaquettes qui servent à l'hémostase sont le support (physique) de la coagulation.

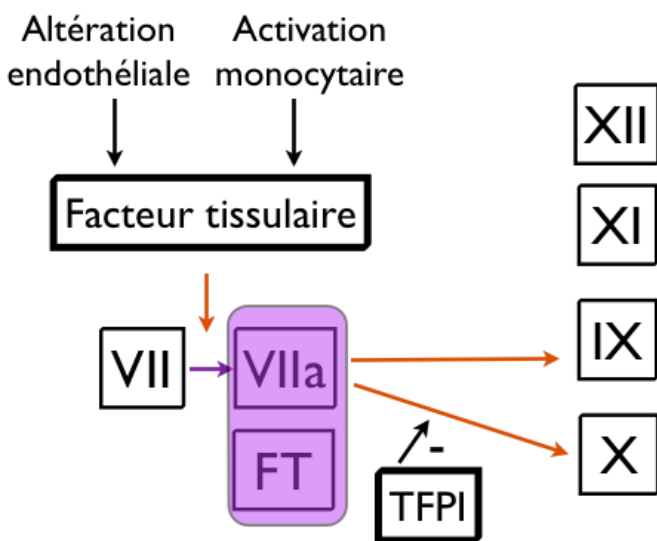
Le test biologique utilisé est le **TCA** : Temps de Céphaline + activateur. Céphaline = phospholipides (support pour la constitution des complexes enzymatiques), Activateur = activateur du système contact + calcium.

On observe le temps que met le plasma à coaguler.

Temps normal de coagulation : 30 secondes ± 5 secondes

B. Voie exogène

Il faut **activer le facteur tissulaire**. Glycoprotéine normalement absente du plasma (sang n'est pas en contact avec). Il l'est lorsqu'il y a une **altération endothéliale** et une activation **des monocytes**.



Le facteur tissulaire transforme le VII en VIIa qui agit sur le X et le IX pour donner du IXa et Xa. Le VIIa a une affinité préférentielle pour le X. Cependant il existe un inhibiteur du Xa généré par l'action du complexe VIIa-FT. C'est le **TFPI** (inhibiteur du Xa généré par la voie du facteur tissulaire : inhibiteur du complexe VIIa-FT-Xa)

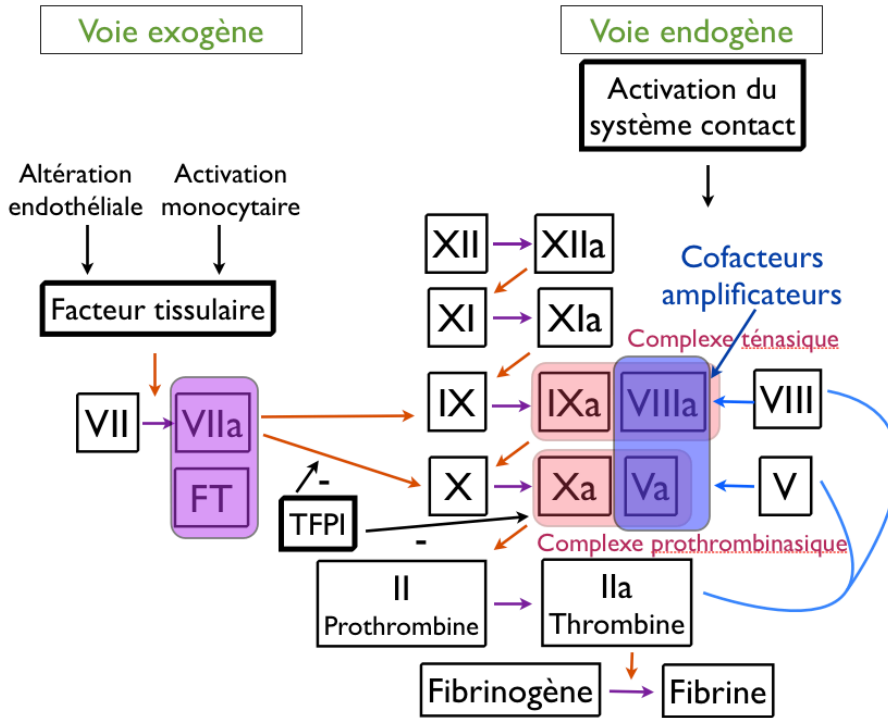
Le test biologique utilisé est le **TP (Taux de prothrombine).**

On met dans un tube à essai **beaucoup de FT** pour transformer tout le VII en VIIa. Le TFPI est plus long à agir que le X, donc on transforme tout le X en Xa. (Dans l'organisme il y a peu de FT donc le TFPI a le temps d'agir.)

Le TP explore le VII, le X le V le II et le fibrinogène.

Il est donné en pourcentage, la valeur normale est **supérieure à 75 %**. On peut aussi utiliser l'INR qui est l'équivalent du TP.

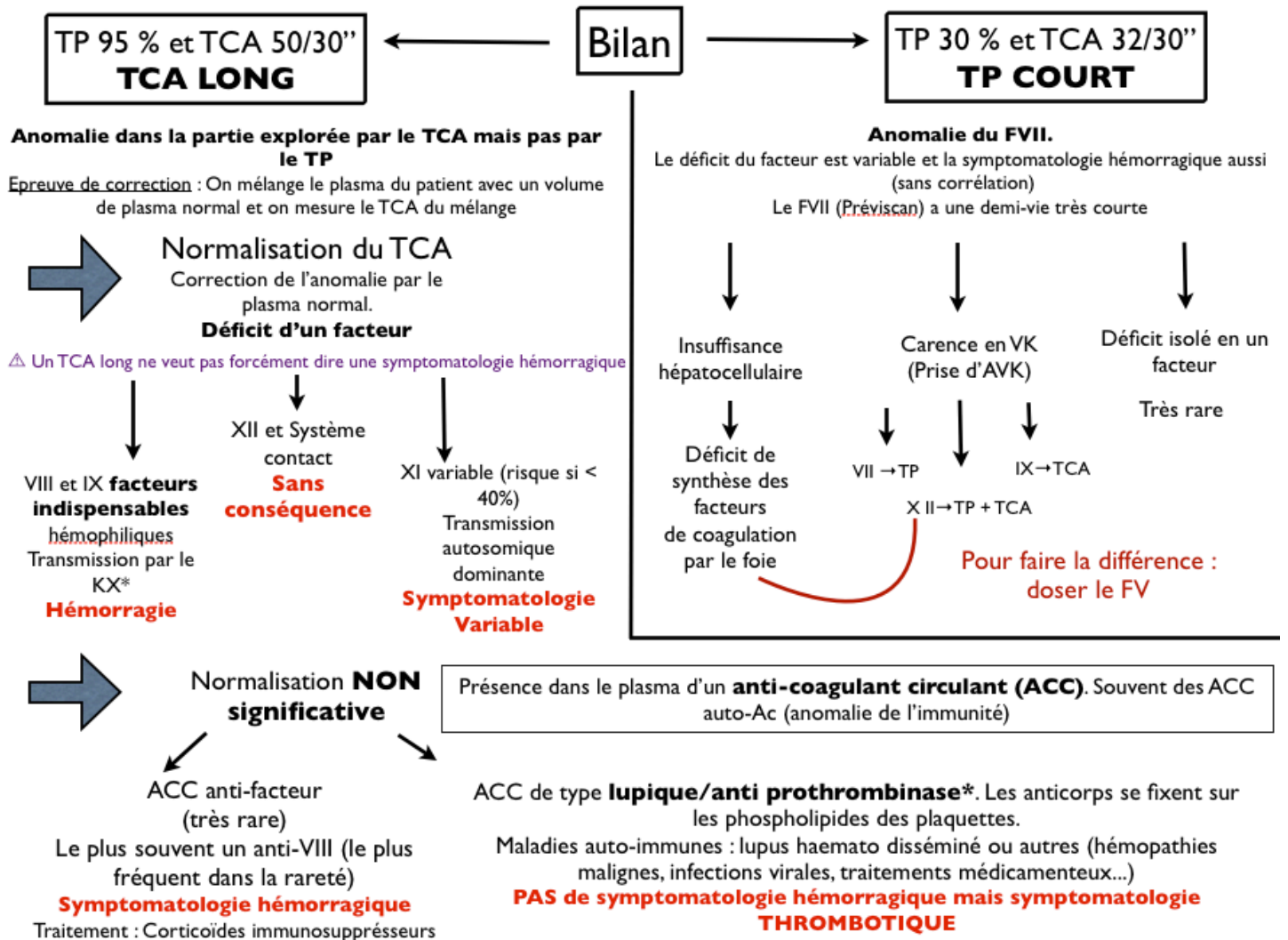
TP et TCA explorent la coagulation mais ne sont pas des reflets de la physiologie, ils donnent une vision globale et complète des facteurs de la coagulation



Parmi les facteurs de la coagulation, 4 sont Vitamines K dépendants : VII IX X et II. La VK joue sur une étape post-transcriptionnelle de la synthèse de ces facteurs, la **gamma carboxylation** qui active les facteurs.

C. Bilan, anomalies et étiologies

Schéma récapitulatif important +++



* Les hémophilies sont des **déficit en VIII et IX**. Ce sont des transmission par le **KX récessives**. Les femmes sont plus souvent conductrices et les hommes hémophiles.

	X anormal	X normal
X normal	Femme conductrice	Homme normal
Y normal	Homme hémophile	Homme normal

* Les ACC de type lupique / Anti prothrombinase peuvent être associés à un **risque de thrombose**.

Les **Anticorps Anti Phospho lipides** s'appellent lupiques car ils se retrouvent dans le lupus haetemato disséminé.

La **présence d'AC peut être associée à un risque accru de thrombose dans plusieurs cas** :

- Le lupus car il y a présence de marqueur d'activation dans le pladma
- Le cancer

Syndrome des anti-phospholipides : Association d'ATCD de thrombose artérielle ou veineuse ou placentaire ET présence d'un taux élevé d'ACC lupique

Il est **primaire** quand ce syndrome n'est pas associé à une circonstance type lupus, cancer.

Il est secondaire lorsqu'il on a un taux élevé d'ACaPL avec antécédents de thrombose.

Donc SAPL : Risque de récidence de thrombose + ATCD de thrombose + ACC lupiques hauts

	Facteurs	% minimum pour éviter le risque d'hémorragie	Saignement?
Indispensables	VIII IX XI II	40 %	Toujours
Intermédiaire	V VII X	10-20 %	Variable
Inutile	XII et système contact	0 %	Jamais
Intermédiaire	Fibrinogène	1g	Seulement en cas d'afibrinogenemie : trouble de l'hémostase primaire et de la coafulation. Trouble de Klausmann -> saignement

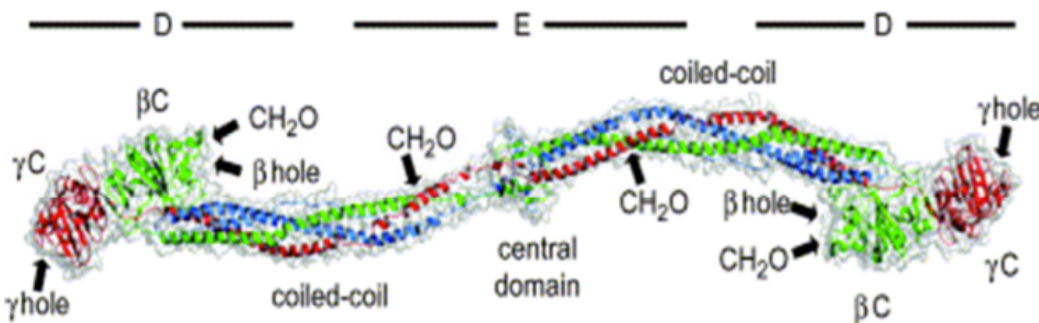
III. La fibrinolyse

A. Le fibrinogène

Le fibrinogène est **synthétisé par le foie** et parfois par les mégacaryocytes. Il est composé par un dimère/trimère de chaînes polypeptidiques liées par 29 ponts disulfure. Il est multi caténaire, synthétisé à partir de 3 gènes différents portés par le chromosome 4. Une molécule de fibrinogène = 3 x 2 chaînes identiques

Rôle du fibrinogène :

- Dans l'**hémostase primaire** : agrégation des plaquettes pour former le clou plaquettaire Il se lie au GPIIbIIIa.
- Dans la **Coagulation** : Substrat de la thrombine qui clive la molécule de fibrinogène et le transforme en fibrine en libérant **4**



peptides : 2 fibrinopeptides A (FpA et A-alpha-1-16) et 2 fibrinopeptides B (FpB et BBéta A-14)

Le fibrinogène est formé de 2 zones D aux extrémités et d'une zone E centrale

B. La fibrine et la fibrinolyse

1. Rôle de la fibrine

Les molécules de fibrine monomérique se lient linéairement pour donner un enchainement linéaire de fibrine qui interagissent pour former un caillot stable. Ensuite le **caillot se rétracte pour former une structure compacte au niveau de la brèche vasculaire**.

La formation d'un caillot stable se fait par le facteur XIII qui stabilise la fibrine constituée.

La fibrine sera clivée par la plasmine en produits de dégradation de la fibrine.

La fibrinolyse se fait par **la plasmine** qui est une enzyme présente physiologiquement sous forme inactive. Elle est présente sous forme de plasminogène.

2. Activateur de la plasmine

- Le t-PA (tissu plasminogène activator)

Présente dans la cellule **endothéliale** elle le libère quand elle est lésée, activée ou anoxiée (les cellules en aval d'un thrombus sont anoxiées et libèrent du FW et du t-PA). Ce t-PA active le plasminogène en plasmine **à la surface du caillot de fibrine, la fibrinolyse est localisée au thrombus.**

- L'urokinase et la streptokinase
- Le XIIa

3. Inhibiteur de la plasmine

- Alpha-2 anti plasmine se trouve dans la circulation pour la fibrinolyse soit localisée.
- PAI2 (Inhibiteur de l'activateur du plasminogène)

→ La fibrinolyse **ne se fait que sur le thrombus de fibrine**

C. Produits de dégradation de la fibrinolyse : Les D-dimères

Les D-dimères sont les produits de dégradation septiques de la fibrine. Ce sont des dimères de fragment D.

Ces D-dimères n'apparaissent que si on a généré de la fibrine et qu'il y a eu coagulation : **c'est un marqueur de l'activation de la fibrinolyse après coagulation.**

On les rencontre :

- Thrombus et lyse du thrombus
- Formation d'un caillot pour lutter contre une hémorragie
- Activation systémique ou généralisée de la coagulation (CIVD) mais également dans le tissu

D-dimères élevés **n'est pas spécifique d'une pathologie particulière mais spécifique de la dégradation de fibrine.** On retrouve un taux élevé de D-dimères :

- Avec l'âge
- En période néo-natale
- Lors d'une grossesse
- Hospitalisation
- Cancers et chirurgie récente, immobilisation, traumatismes crâniens, brûlures étendues, AVC, anévrysmes, artériopathies ischémiques

On les retrouve lors d'une activation localisée : **syndrome hémorragique** ou systémique : **CIVD**

Le **dosage des D-dimères est un diagnostic d'exclusion** : Des D-dimères NORMAUX excluent les chances d'avoir une maladie thrombo-embolique veineuse.

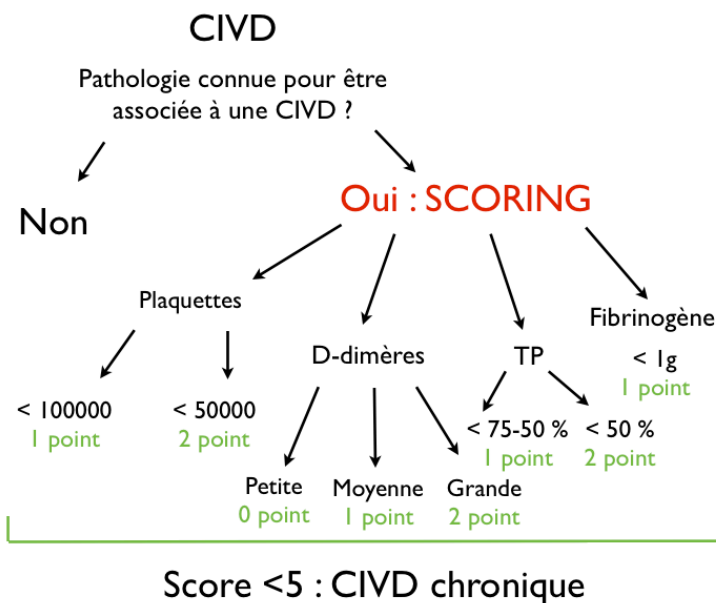
Mais un taux élevé de DD **ne peut en aucun cas conduire à conclure à une phlébite ou une embolie pulmonaire.** Ça permet juste **d'exclure** des patients pour éviter de les envoyer chez des spécialistes.

CIVD : Activation systémique de la coagulation avec génération accrue et non régulée de thrombine au niveau vasculaire et tissulaire, ce qui entraîne la formation de microthrombie dans la micro-circulation

Le traitement est celui de la pathologie causale (circulatoire, obstétricale). On classe les CIVD en 2 catégories :

Aiguës	cliniques et décompensées	Choc septique : présence de bactéries ou produits de sécrétion
		Grossesses pathologiques : grossesse hypertensive, rétention de fœtus mort, hématomes rétroplacentaire, embolie amniotique
		Post opératoire
		Cancer de stade avancé, leucémie aiguë
		Envenimations
Syndrome de consommation avec formation de microthromboses dans tout l'arbre vasculaire, manifestations hémorragiques associées dans les formes aiguës. Consommations des facteurs. Donc baisse du TP et du TCA et taux élevé de marqueur de dégradation fibrineuse : Les D-dimères. Associé à des manifestations hémorragiques		
Chroniques	Biologiques et surcompensées	L'organisme compense la consommation des produits/facteurs/plaquettes. Les cancers entraînent un processus inflammatoire, Taux élevés de plaquettes, fibrinogène et facteur de coagulation = surcompensation. Pas de syndrome de consommation ni de manifestations hémorragiques

Diagnostic de CIVD



Diagnostic différentiel CIVD / Fibrinolyse primitive

La fibrinolyse primitive se rencontre dans certaines situations obstétricales, et certains cancers très rares. Il y a libération massive d'activateur du de plasminogène : fibrinolyse massive primitive. Observé dans les transplantations hépatiques.

Dans la fibrinolyse primitive il y a **effondrement du fibrinogène circulant** car pas beaucoup de fibrine de caillot formé. *(il y a un truc incompréhensible dans la ronéo, que je suis donc incapable d'expliquer, je pense que c'est pas très important)*

Les D-dimères sont utiles dans le diagnostic **positif de CIVD** et dans le diagnostic d'exclusion de la MTEV (maladie thrombo-embolique vasculaire).