



Physiologie de l'Hémostase

Participants:

Angers

Bordeaux

Brest

Caen

Cholet

GPNE

Lyon

Marseille

Paris

Percy

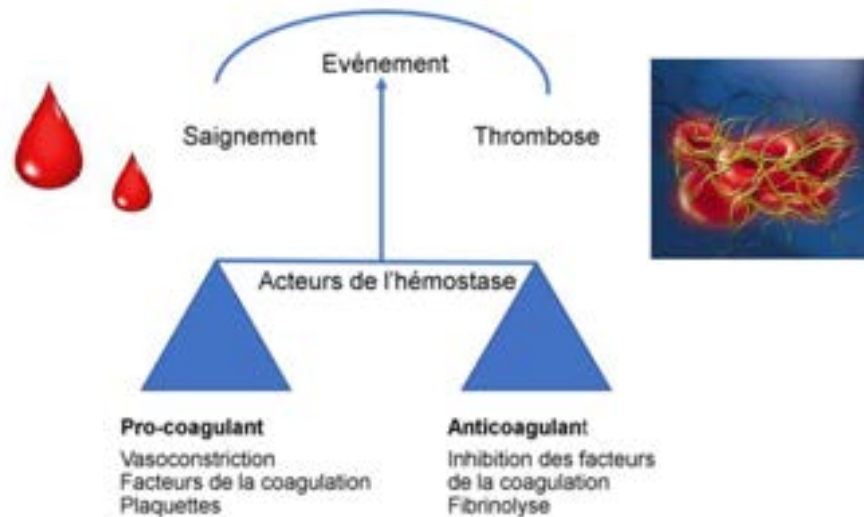
Poitiers

Toulouse

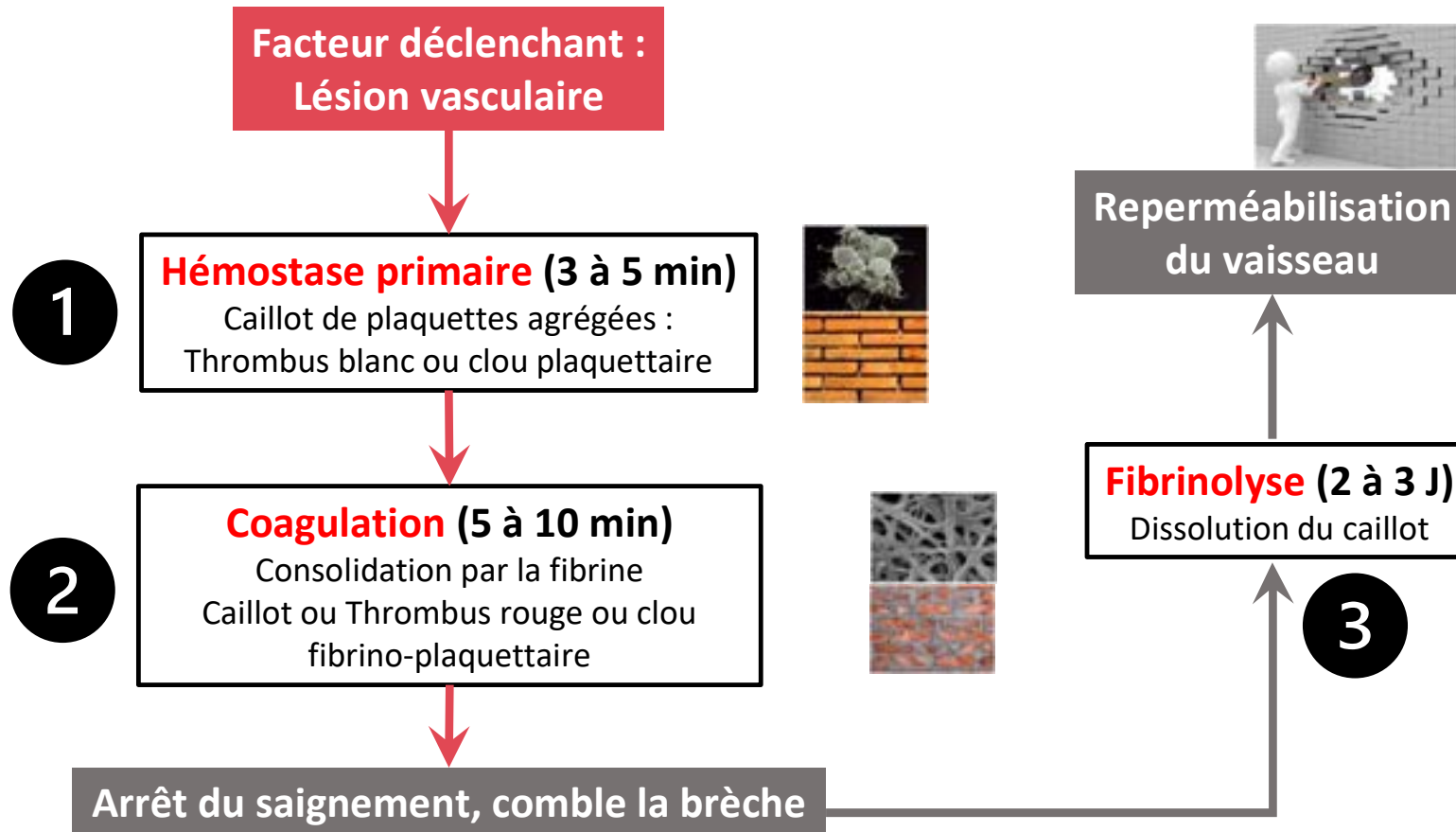
Versailles

Définition

- L'hémostase est l'ensemble **des différents mécanismes** qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion de la paroi vasculaire par formation d'un caillot = thrombus
- L'hémostase a le plus souvent une fonction bénéfique: permet **l'arrêt du saignement**
- Dans certaines circonstances, l'activation non régulée de l'hémostase peut conduire à la formation de thromboses
- L'Hémostase est aussi et surtout **une question d'équilibre** (Saignement/Thrombose)



3 étapes qui se succèdent: une vraie entreprise de maçonnerie



A) Hémostase Primaire

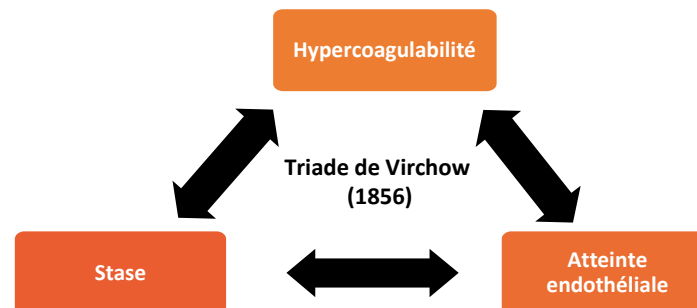
But : aboutir à la formation du **clou plaquettaire**

- Les cellules endothéliales sécrètent de la prostacycline ou du monoxyde d'azote, substances qui fluidifient le sang
- En cas de lésion vasculaire, elles libèrent le facteur von Willebrand
- Les plaquettes vont alors adhérer au collagène du sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur von Willebrand
- Les cellules musculaires, en se contractant, vont contribuer à réduire le flux sanguin; et ainsi favoriser l'accumulation des plaquettes et réduire les pertes sanguines



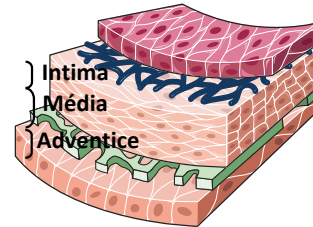
3 acteurs principaux:

- Paroi vasculaire
- Plaquettes
- Facteurs:
 - Facteur von Willebrand
 - Fibrinogène



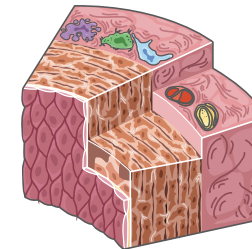
Acteurs: **Paroi vasculaire**

Composition



Couche interne (intima)

- Monocouche de cellules endothéliales; au repos : **non thrombogène**
 - **Barrière de perméabilité sélective**
 - Échanges entre le sang et les tissus (eau, NaCl, protéines)
 - Perméabilité : mécanismes intercellulaires/intracellulaires
 - **Activité biologique**
 - Synthèse (collagène...)
 - Sécrétion
- Repose sur du tissu conjonctif (sous-endothélium): **fortement thrombogène**
 - **Composé de macromolécules :**
 - Collagènes
 - Facteur von Willebrand
 - Glycosaminoglycane (GAG)

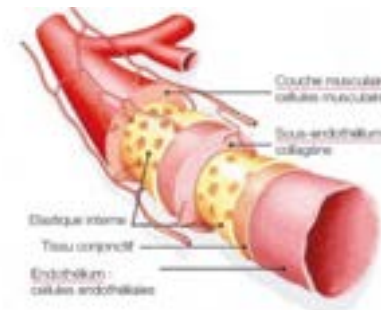


Média

- Une/plusieurs couches de cellules musculaires lisses
- Tonus vasculomoteur

Adventice

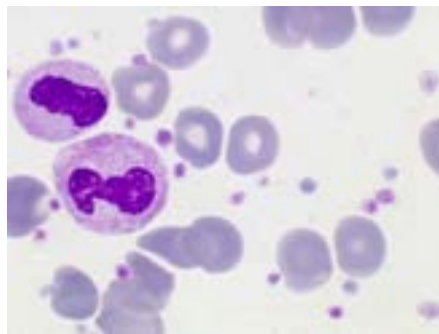
- Tissu conjonctif (fibroblastes/adipocytes)



Acteurs: Plaquettes

Synthèse

Cellule anucléée de forme discoïde ($\approx 2 \mu\text{m}$) $\rightarrow$ 150 à 400 G/L
Durée de vie : **8-10 jours** (chez l'Homme)



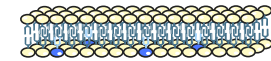
Structure

- Circule dans le sang dans un **état « non activé »**
- Lors de son activation : **changement de forme**



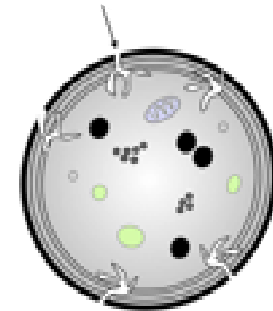
• Zone périphérique

- Membrane plasmique
- Système canaliculaire ouvert (SCO)
- Récepteurs



• Zone cytoplasmique

- Système tubulaire dense
- Mitochondrie
- Graines de glycogène
- Granules de sécrétion



• Cytosquelette

- Microtubule
- Actine/actomyosine

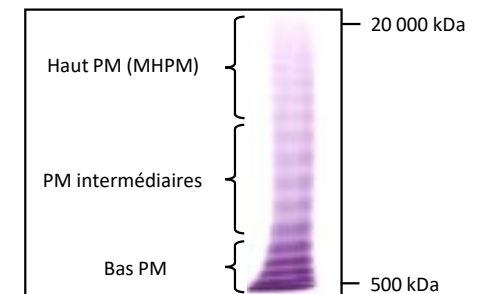
Acteurs: Facteur von Willebrand

Synthèse

- Cellules endothéliales
- Mégacaryocytes

Structure

- Protéine multimérique
- Formes de haut poids moléculaire +++ (MHPM)

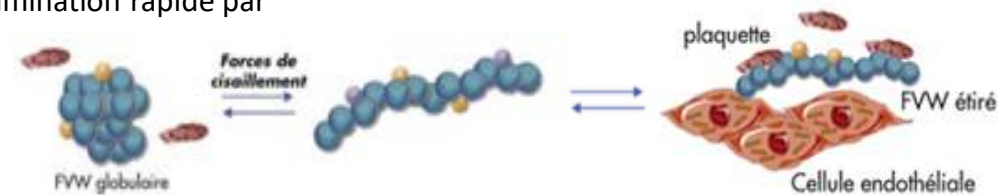


Localisation

- Granulation du **corps de Weibel Palade** des cellules endothéliales
- Plasma et sous-endothélium

Rôles

- **Interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée:** adhésion (GpIb et collagène). Rôle ++ des MHPM
- **Transport et protection dans le plasma du facteur VIII:** limite son élimination rapide par dégradation protéolytique. VWF = protéine « porteuse » du VIII



Acteurs: Fibrinogène

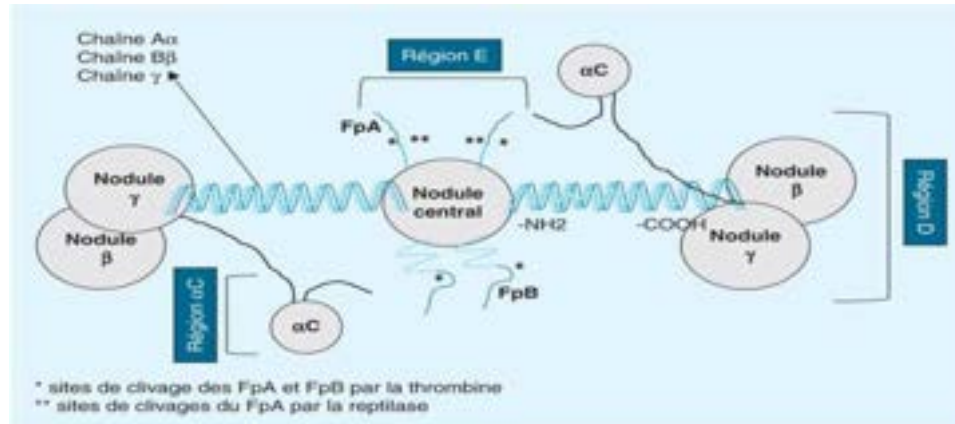
Synthèse

- Hépatique
- Protéine dimérique



Structure

- Configuration symétrique en 3 domaines
 - Domaine Central E
 - 2 domaines périphériques D de même charge qui se repoussent et assurent la solubilité



Localisation

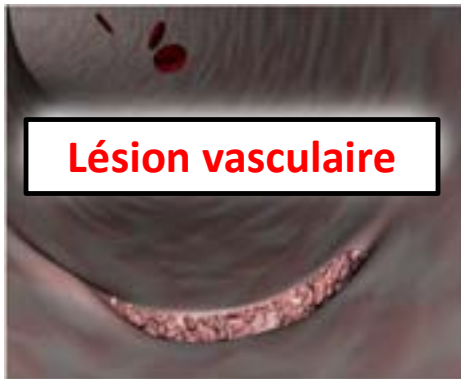
- Plasmatique

Rôles

- Nécessaire pour l'agrégation plaquettaire et support de la coagulation
- Clivé par la thrombine en Fibrine

3 étapes qui se succèdent:

1



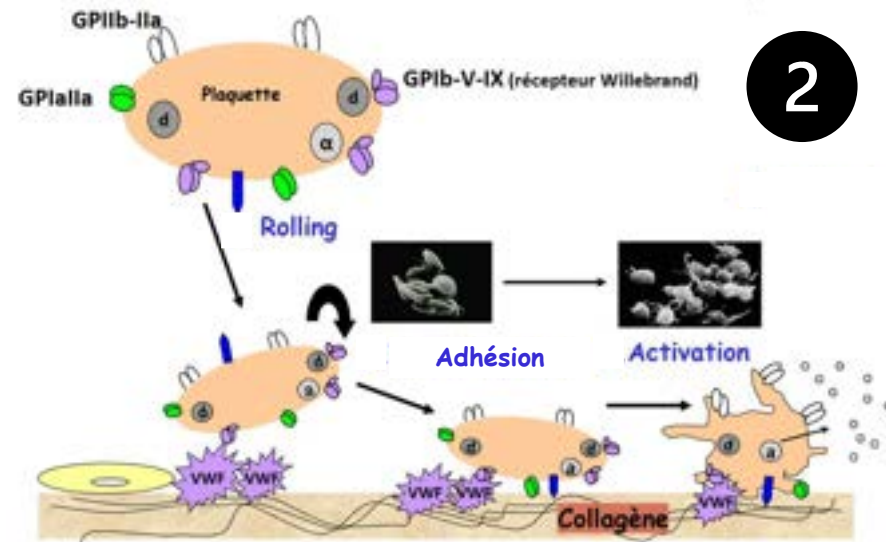
Interactions des GP plaquettaires:

- GPIIb/IIIa et GPIb / Collagène
- GPIb-V-IX / VWF
- GPIIb/IIIa / Fibrinogène

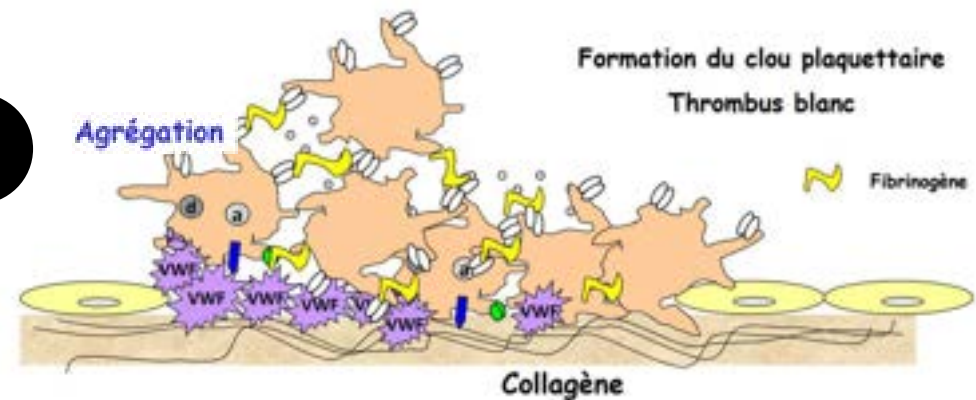
Agrégation

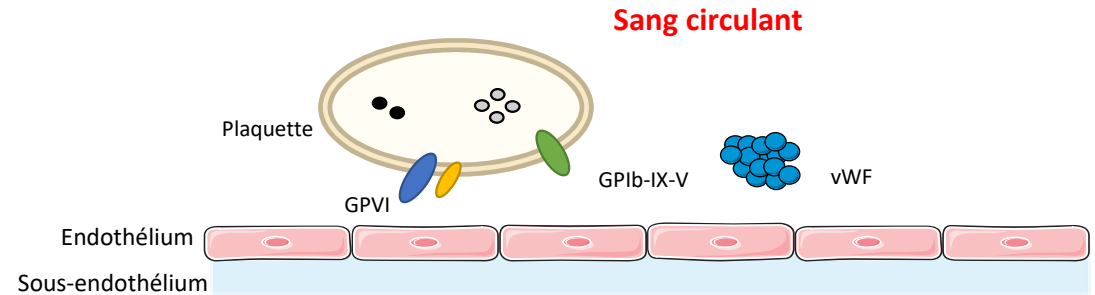
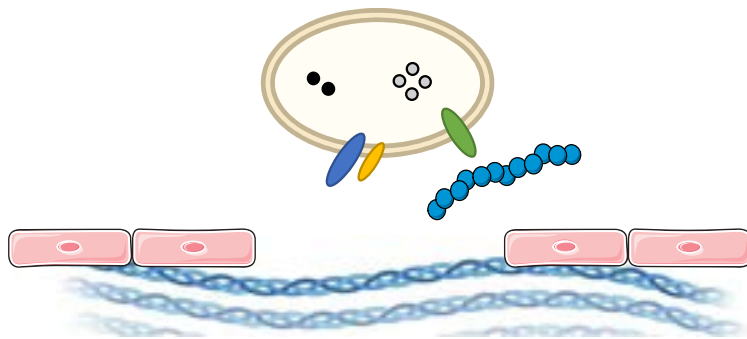
Adhésion et Activation

2



3

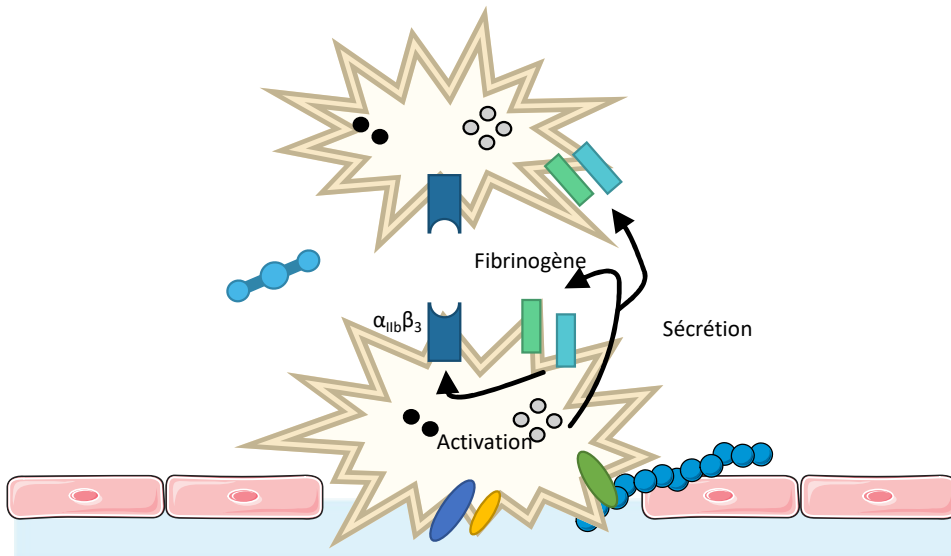




Brèche vasculaire →

- Vasoconstriction
- Ralentissement de la circulation localement
- Adhésion rapide des plaquettes grâce au collagène et au F von Willebrand
- Activation de la plaquettes avec changement de conformation
- Agrégation des plaquettes en présence de calcium ionisé et de Fibrinogène

→ Formation du clou plaquettaire = thrombus blanc

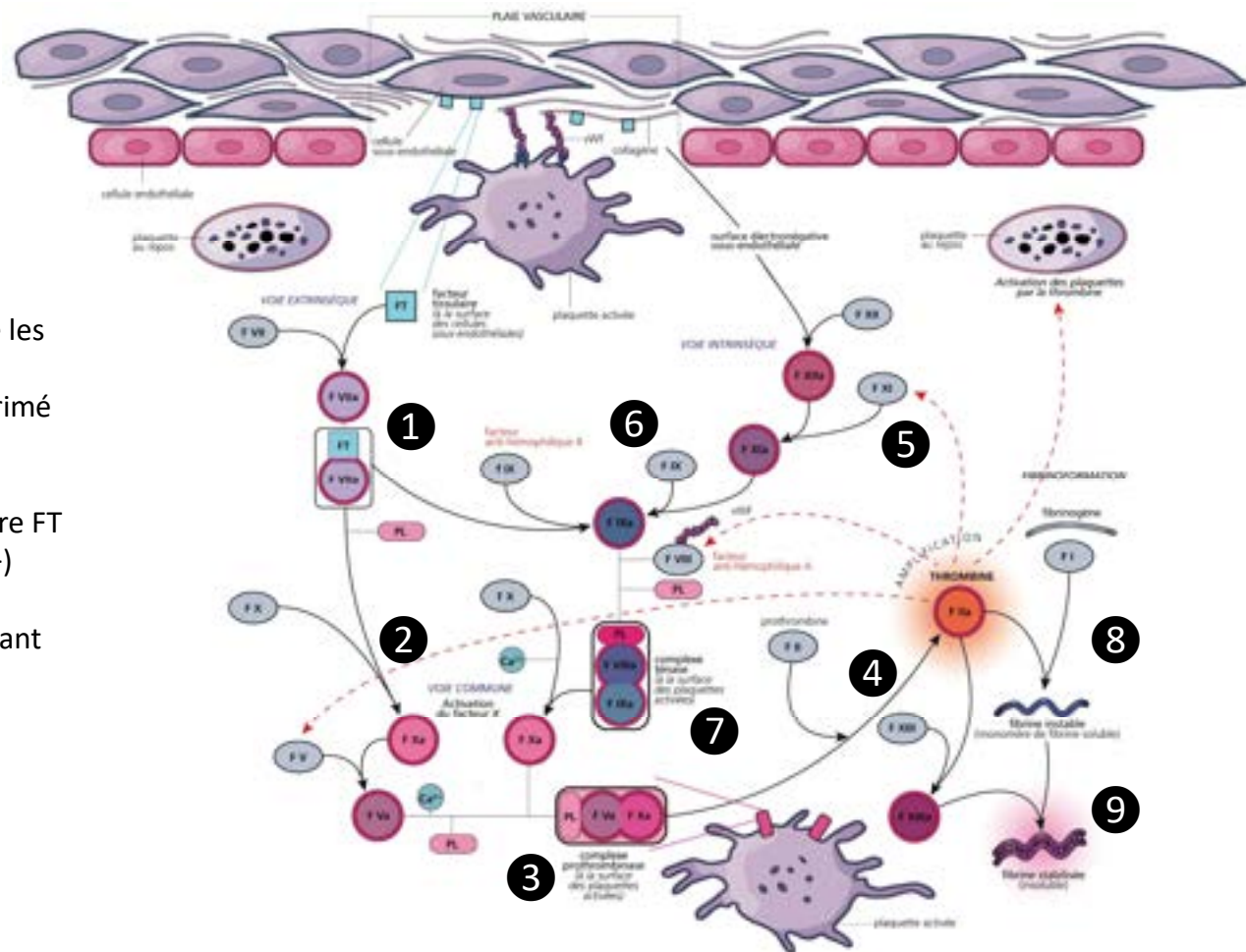


B) Coagulation plasmatique

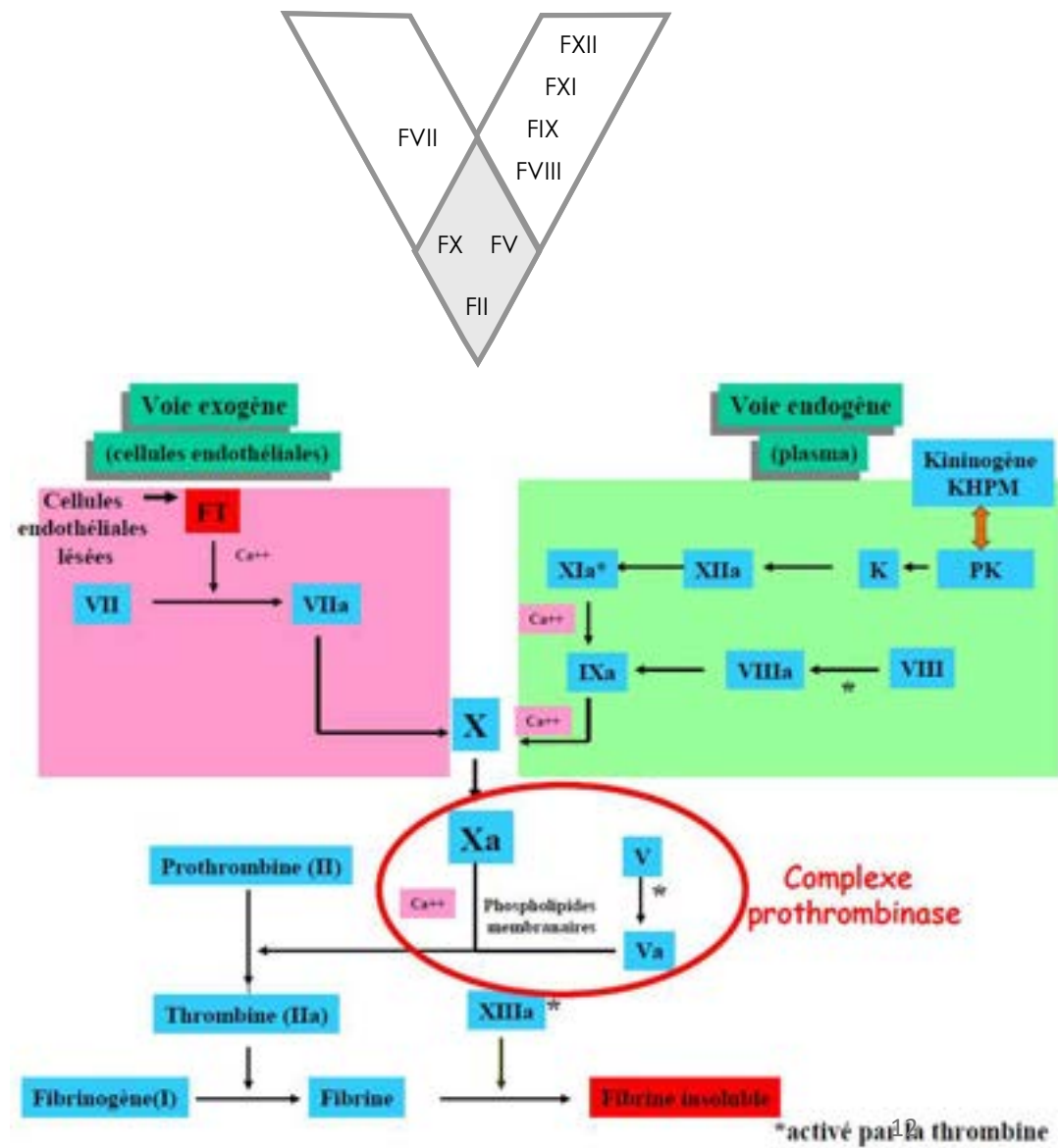
But : renforcer le clou plaquettaire et aboutir à un **caillot de fibrine**

Déclenchement → Contact entre les protéines de la coagulation et :

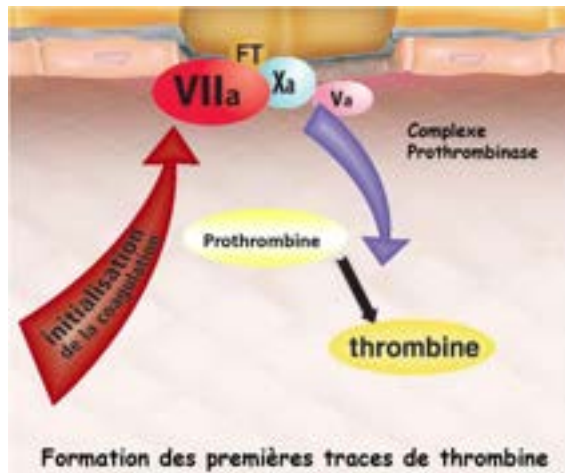
- Le facteur tissulaire (FT) exprimé par de nombreuses cellules humaines
(si lésion vasculaire : contact entre FT et protéines de la coagulation ++)
- Les plaquettes activées formant le clou plaquettaire



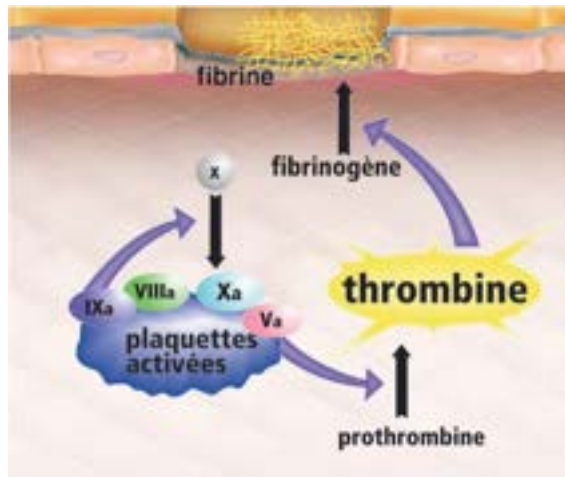
- Le Facteur tissulaire active le FVII ①
- Le FVIIa active le FX ②
- Le Complexe Prothrombinase: FVa/FXa/PL/Ca²⁺ se forme ③
- Et active la Prothrombine en Thrombine ④
- La Thrombine active le FXI ⑤
- Le Facteur XIa active le FIX ⑥
- Le Complexe Ténase: FVIIIa/FIXa/PL/Ca²⁺ se forme ⑦
- La Thrombine clive le Fibrinogène en fibrine ⑧
- Le FXIII insolubilise le caillot de Fibrine ⑨



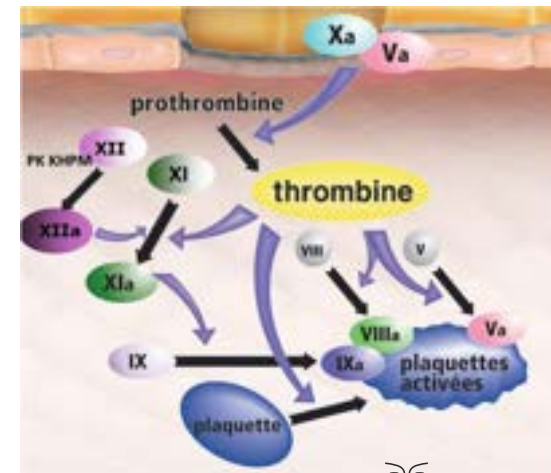
Voie exogène: Initiation Génération de Thrombine



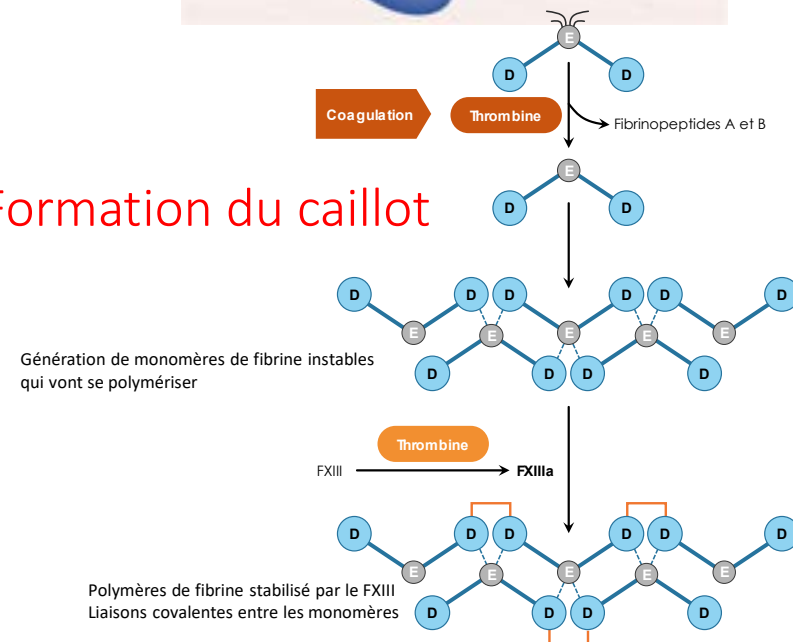
Voie commune: Propagation Génération de fibrine



Voie endogène: Amplification Par la Thrombine



Formation du caillot



Facteurs de la Coagulation (5 catégories)

Facteur	Nom	Particularité	Lieu de synthèse	Demie vie	Taux minimal pour assurer l'Hémostase
I	Fibrinogène		Foie	4-6 jours	0,5 à 1 g/L
II	Prothrombine	Vitamine K dépendant	Foie	3-4 jours	40%
V	Proaccélerine	Cofacteur	Foie et MK	12-36 h	10-15%
VII	Proconvertine	Vitamine K dépendant	Foie	7 h	7%
VIII	Facteur Anti-hémoph A	Cofacteur	Foie et C. endoth	10-16 h	30-40%
IX	Facteur Anti-hémoph B	Vitamine K dépendant	Foie	24h	30-40%
X	Facteur Stuart	Vitamine K dépendant	Foie	1-2 jours	10-20%
XI	Facteur Rosenthal		Foie	1-2 jours	30%
XII	Facteur Hageman		Foie	2-3 jours	0%
XIII	Stabilisant de la Fibrine		Foie	3-7 jours	2%

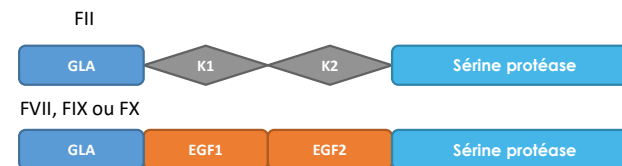
- Zymogènes de sérines protéases : FII, FVII, FIX, FX, FXI et FXII
- Cofacteurs protéiques : FV et FVIII
- Cofacteurs non protéiques :
 - Calcium (Ca^{2+})
 - Phospholipides anioniques
- Substrat final: FI
- Transglutaminase: FXIII

Rôle de la Vitamine K

Indispensable pour la synthèse de certains Facteurs

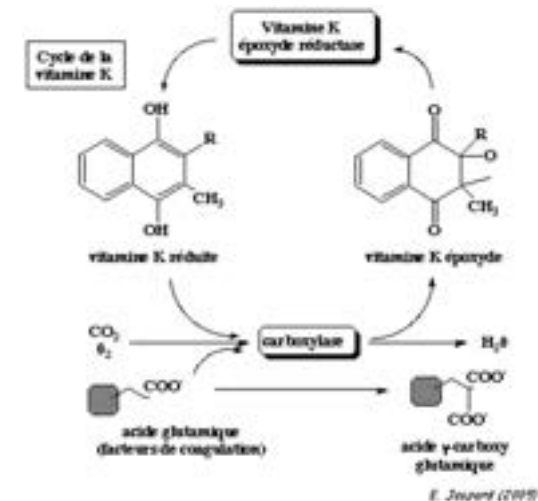
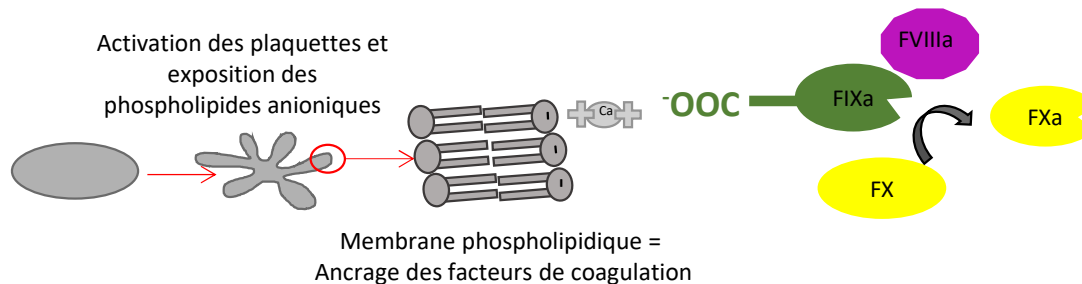
FII, FVII, FIX et FX

- Constitués de 3 parties
 - Domaine GLA** → nécessite d'être γ -carboxylés grâce à la vitamine K
 - Domaines EGF1/2 ou K1/K2
 - Domaine sérine protéase** : porte l'activité catalytique



Protéines C et S

- Portent des résidus gamma-carboxylés $-\text{COO}^-$ leur permettant de se fixer aux membranes phospholipidiques par l'intermédiaire du Ca^{2+}
- Étape de carboxylation dépendante de la vitamine K
- AVK bloque cette étape indispensable à la synthèse de facteurs activables

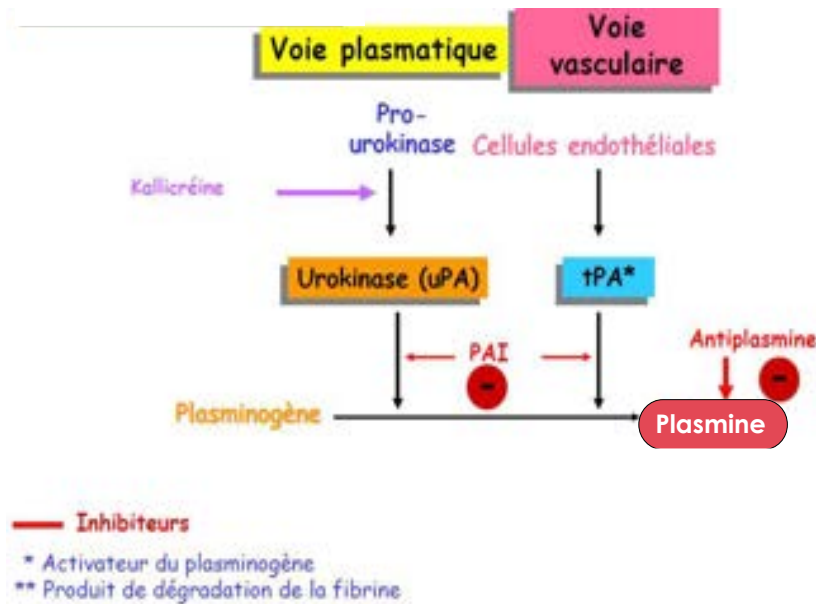


C) Fibrinolyse

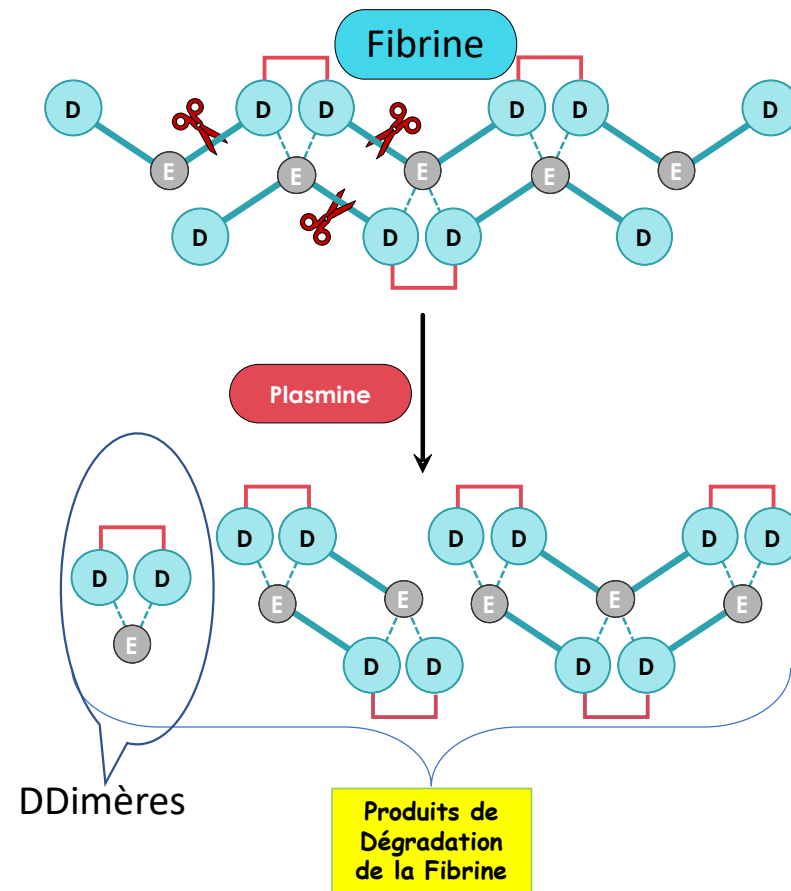
But : **dissoudre** les polymères de fibrine

Se déroule en 2 étapes

* Transformation du plasminogène en plasmine



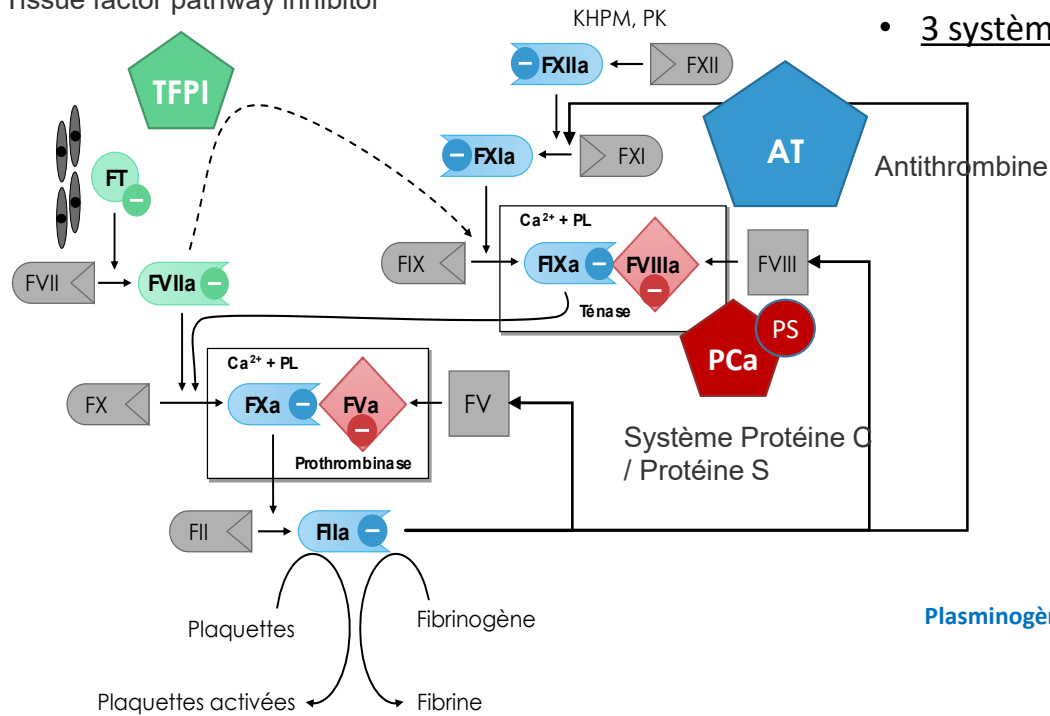
* Dégradation de la fibrine par la plasmine



D) Systèmes de régulation

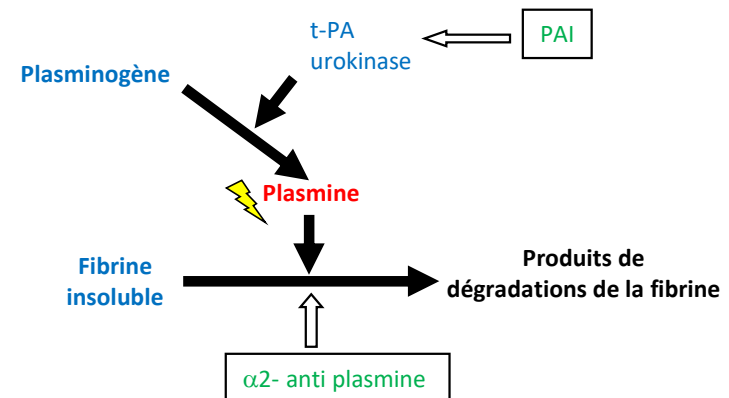
But : L'Hémostase doit rester **localisée** à l'endroit de la brèche vasculaire

Tissue factor pathway inhibitor



- 3 systèmes de régulation de la Coagulation

- 2 systèmes de régulation de la Fibrinolyse



Vision d'ensemble

https://www.youtube.com/watch?v=cp-A8UwSaFc&list=PLuBxcwACwXJtr_2Zz5vmQyK4lqpKrlUtN&index=13

