

L'HEMOSTASE

Le sang circule sous pression à l'état liquide dans le système vasculaire. En cas de blessure d'un vaisseau, pour arrêter l'hémorragie, les plaquettes obturent la brèche en venant y agréger. Cette première phase est l'HEMOSTASE PRIMAIRE. Mais cet agrégat plaquettaire est instable et perméable ; il doit être consolidé. C'est le rôle de la COAGULATION qui transforme, après une cascade d'activations enzymatiques, le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui vient consolider l'agrégat plaquettaire en le coiffant d'un fin réseau fibrineux. La masse fibrino-plaquettaire qui a obturé la brèche sera résorbée les jours suivants par la troisième phase, la FIBRINOLYSE, après réparation de la paroi du vaisseau.

1. L'hémostase primaire (HP)

L'HP fait intervenir l'endothélium et le sous-endothélium du vaisseau, les plaquettes et des facteurs plasmatiques: le facteur Willebrand et le fibrinogène.

1- La paroi vasculaire (endothelium + sous-endothelium)

1a- L'endothelium est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux.

Ces cellules synthétisent plusieurs composés vers le courant circulatoire dont le facteur Willebrand.

L'endothélium normal est une surface **thromborésistante**.

1b- Le sous-endothelium est constitué par du collagène, des microfibrilles, de la fibronectine, de l'élastine, une membrane basale. Le sous-endothélium est une surface **thrombogène**.

2- les plaquettes (pq)

Dans le cytoplasme, on retrouve des granules. Ces granules contiennent des composés importants qui interviennent dans la phase d'agrégation.

3- Le facteur willebrand (fw)

C'est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par la cellule endothéliale et nécessaire à l'adhésion des PQ aux fibrilles sous-endothéliales. Le FW qui s'est lié au sous-endothélium fixe les PQ au niveau d'un site membranaire spécifique : la glycoprotéine Ib.

4- Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie. Il joue un rôle très important dans la coagulation mais c'est aussi le cofacteur de l'agrégation plaquettaire.

Mise en jeu des différents paramètres de l'HP

L'HP correspond à la première étape de l'hémostase. La mise en jeu des paramètres de l'HP est rapide, elle aboutit à la formation d'un thrombus blanc de nature plaquettaire qui va colmater la brèche vasculaire. Les diverses phases sont les suivantes :

- **Temps vasculaire**

Immédiatement après l'incision, survient une brève vasoconstriction qui est la conséquence d'une stimulation réflexe des muscles lisses des artérioles situées en amont. Elle favorise l'accumulation locale de substances hémostatiques. La sérotonine et le thromboxane A2 (TXA2) libérés par les plaquettes, sont de puissants agents vasoconstricteurs.

- **Temps plaquettaire**

Les PQ ne se fixent pas sur l'endothélium sain. Par incision du vaisseau, il y a rupture de la couche endothéliale exposant alors les structures sous-endothéliales.

1- Adhésion plaquettaire

Les PQ vont dès lors adhérer au sous endothélium par deux réactions :

- adhésion directe des PQ aux fibres de collagène sous-endothéliales (minoritaire)
- adhésion des PQ à des structures sous-endothéliales induites par le facteur WILLEBRAND qui, lié au sous endothélium, fixe les PQ au niveau de la glycoprotéine membranaire Ib (majoritaire).

2- Activation plaquettaire

Elle survient après l'adhésion. Il se produit :

2a- des changements morphologiques : les PQ fixées aux structures sous-endothéliales perdent rapidement leur structure discoïde. Elles s'étalent sur la paroi vasculaire. Cette déformabilité de la membrane plaquettaire rend possible l'agrégation plaquettaire.

2b- synthèse de thromboxane A₂ : à partir des phospholipides plaquettaires, il y a synthèse TXA₂ qui entraîne quasi instantanément la libération du contenu des granules qui s'aux PQ circulantes. Le TXA₂ est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire.

2c- une réaction de libération, induite par le TXA₂, durant laquelle est sécrétée le contenu des granules plaquettaires :

- SEROTONINE et TXA₂, substances vasoactives qui diminuent le diamètre des vaisseaux
- TXA₂ qui entraîne le recrutement in situ de plaquettes circulantes qui vont alors s'accoler aux premières : c'est la phase suivante d'agrégation.

2d- L'apparition d'une activité procoagulante : la membrane d'une PQ en train de se contracter acquiert de nouvelles propriétés physico-chimiques favorisant la coagulation. Il y a exposition de phospholipides membranaires spécifiques auxquels les facteurs de coagulation peuvent se fixer.

3- Agrégation

L'agrégat plaquettaire va croître par apposition successive de nouvelles plaquettes. Au niveau de la membrane plaquettaire, le complexe glycoprotéinique IIb/IIIa est indispensable. Grâce à ce site, le fibrinogène va se fixer sur la membrane pour former avec le Ca⁺⁺ des ponts interplaquettaires qui permettent la formation de l'agrégat. Il se forme finalement un gros amas plaquettaire, l'agrégat plaquettaire hémostatique (thrombus blanc ou clou plaquettaire) qui arrête en partie l'hémorragie mais qui doit être consolidé par le réseau de fibrine créé par la coagulation.

2. La coagulation (Hémostase secondaire)

La coagulation correspond à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette conversion est la conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation.

- Les facteurs de la coagulation – nomenclature

Les facteurs de la coagulation ont été découverts et décrits comme une activité biologique présente chez l'homme normal et absente au cours de maladies hémorragiques héréditaires. On leur a attribué un numéro en chiffre romain. On regroupe certains facteurs dans diverses classes, ce qui permet d'évoquer rapidement certains diagnostics :

La plupart des facteurs de la coagulation sont synthétisés par l'hépatocyte. En conséquence, chaque fois qu'il existera une insuffisance hépatocellulaire sévère) on observera une diminution globale, non sélective de l'activité de tous les facteurs de la coagulation. On distingue :

- Des facteurs synthétisés en présence de vitamine K

La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation : la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur Stuart (X), le facteur antihémophilique B (IX). La vitamine K contrôle également la synthèse des protéines C et S qui interviennent dans l'inhibition de la coagulation en inactivant les facteurs V et VIII. En cas de déficit en vitamine K, le foie libère des facteurs de coagulation anormaux, qui ne se lient pas aux phospholipides.

- Facteurs consommés au cours de la coagulation

Un certain nombre de facteurs de la coagulation sont présents dans le plasma, mais absents du sérum après coagulation. Ce sont les facteurs consommés, qui sont au nombre de cinq :

- le fibrinogène (I)
- la prothrombine (II)
- l'accélérine (V)
- le facteur antihémophilique A (VIII)
- le facteur stabilisant la fibrine (XIII)

- Facteurs contact

Il s'agit du facteur XII, de la prékallikréine et du kininogène de haut poids moléculaire. Le facteur XII participe à l'activation du plasminogène, le précurseur de la plasmine qui est l'enzyme de la fibrinolyse (voir fibrinolyse). Un déficit même important en facteur XII, en prékallikréine ou en kininogène n'entraîne jamais d'hémorragie (voie endogène ou phase contact : voie accessoire dans l'activation de la thrombine, voir schéma).

- **Phospholipides et calcium**

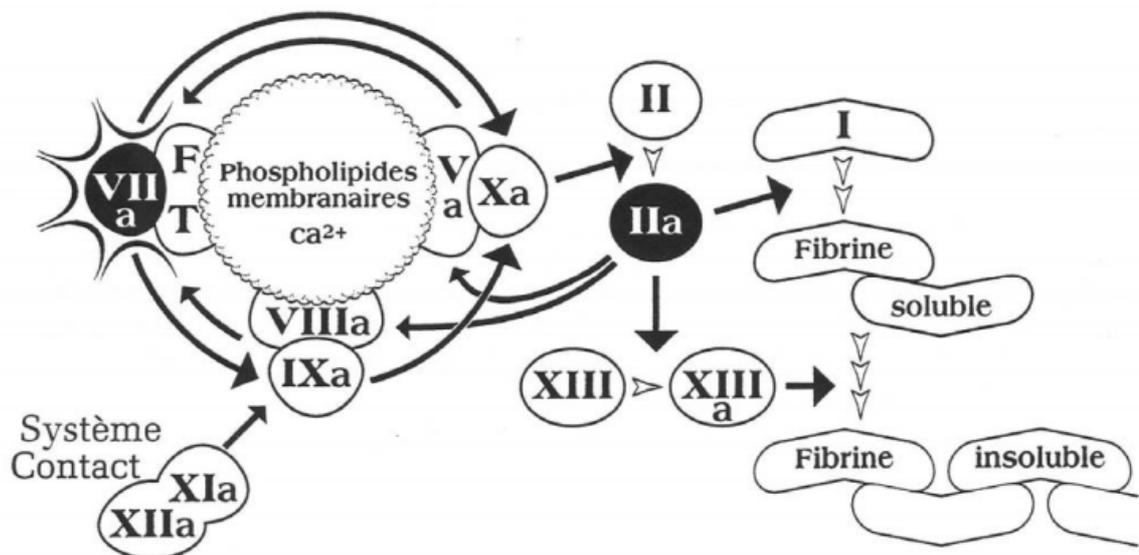
Les phospholipides constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation. Ces phospholipides proviennent de deux sources principales, plaquettaire et tissulaire. Au cours de l'activation plaquettaire, la membrane subit des modifications qui lui confèrent un pouvoir catalytique. La cellule endothéliale libère au cours des blessures et des lésions tissulaires, du facteur III tissulaire ou thromboplastine qui offre une surface catalytique pour les réactions de coagulation. Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation, excepté celle du facteur contact (facteur XII).

- **Fibrinogène et facteur stabilisant la fibrine**

Le fibrinogène est synthétisé par l'hépatocyte. Le facteur stabilisant la fibrine (XIII) est activé par la thrombine en présence de calcium et crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine.

- **Mise en jeu des facteurs de la coagulation**

La coagulation est une cascade d'activations enzymatiques : un proenzyme est activé par protéolyse et ce facteur activé active à son tour un autre proenzyme intervenant à un stade ultérieur selon le schéma simplifié ci-dessous. Le stade ultime est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, responsable du changement d'état physique du sang qui passe ainsi de l'état liquide à l'état solide.



- Et

après : phase d'initiation, phase d'amplification et phase de fibrinof ormation (voir cours).

