

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Licence Sciences pour la Santé

29 sept 2025

Pr Christine Vinciguerra

Dr Yohann Jourdy

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

HEMOSTASE = ensemble des phénomènes physiologiques observés après une lésion vasculaire pour arrêter le saignement.

SAIGNEMENT = DANGER: diminution de la volémie (choc volémique pouvant désarmorcer la pompe cardiaque), manque des GR qui permettent l'oxygénation des tissus (hypoxie/anoxie = nécrose et mort des tissus)

Nécessité de l'hémostase qui assure la réparation de saignements spontanés (phénomène non visible) et l'arrêt d'une hémorragie en cas de rupture importante de la paroi vasculaire.

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

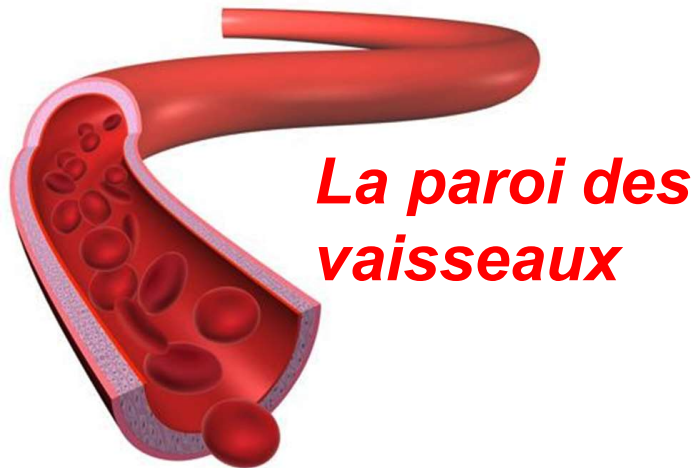
3 étapes en théorie:

- l'hémostase primaire: formation d'un thrombus plaquettaire blanc (clou plaquettaire)
- la coagulation: formation d'un thrombus rouge = consolidation du thrombus blanc par la fibrine+ GR
- la fibrinolyse: lyse de la fibrine.

Plusieurs étapes se succèdent parfois simultanément impliquant différents éléments dont la paroi des vaisseaux, des cellules et des facteurs contenus dans le sang

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Les acteurs



7 000 m² surface
10¹³ cellules endothéliales

Facteurs de la coagulation

Contenus dans le plasma sang

Des cellules sanguines

Plaquettes



Globules rouges



← En jaune, le sérum ou plasma

entre les deux, une couche blanchâtre
contenant les globules blancs et

← les plaquettes

← Les globules rouges

REGULATION A CHAQUE ETAPE

Nécessité

- Limiter le phénomène au lieu du saignement
- Limiter l'expansion du phénomène => inhibition de la coagulation physiologique

Equilibre constant entre

- Nécessité de conserver le sang dans les vaisseaux (obstruction de toute brèche vasculaire par un caillot)
- Nécessité que le sang puisse circuler (éviter que ce caillot obstrue complètement le vaisseau)



L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Ensemble des interactions entre :

- la paroi vasculaire
- les plaquettes circulant dans le sang
- les protéines adhésives

Objectif = obturation de la brèche vasculaire par formation du thrombus blanc = agrégat de plaquettes entouré de quelques fibres de fibrine.

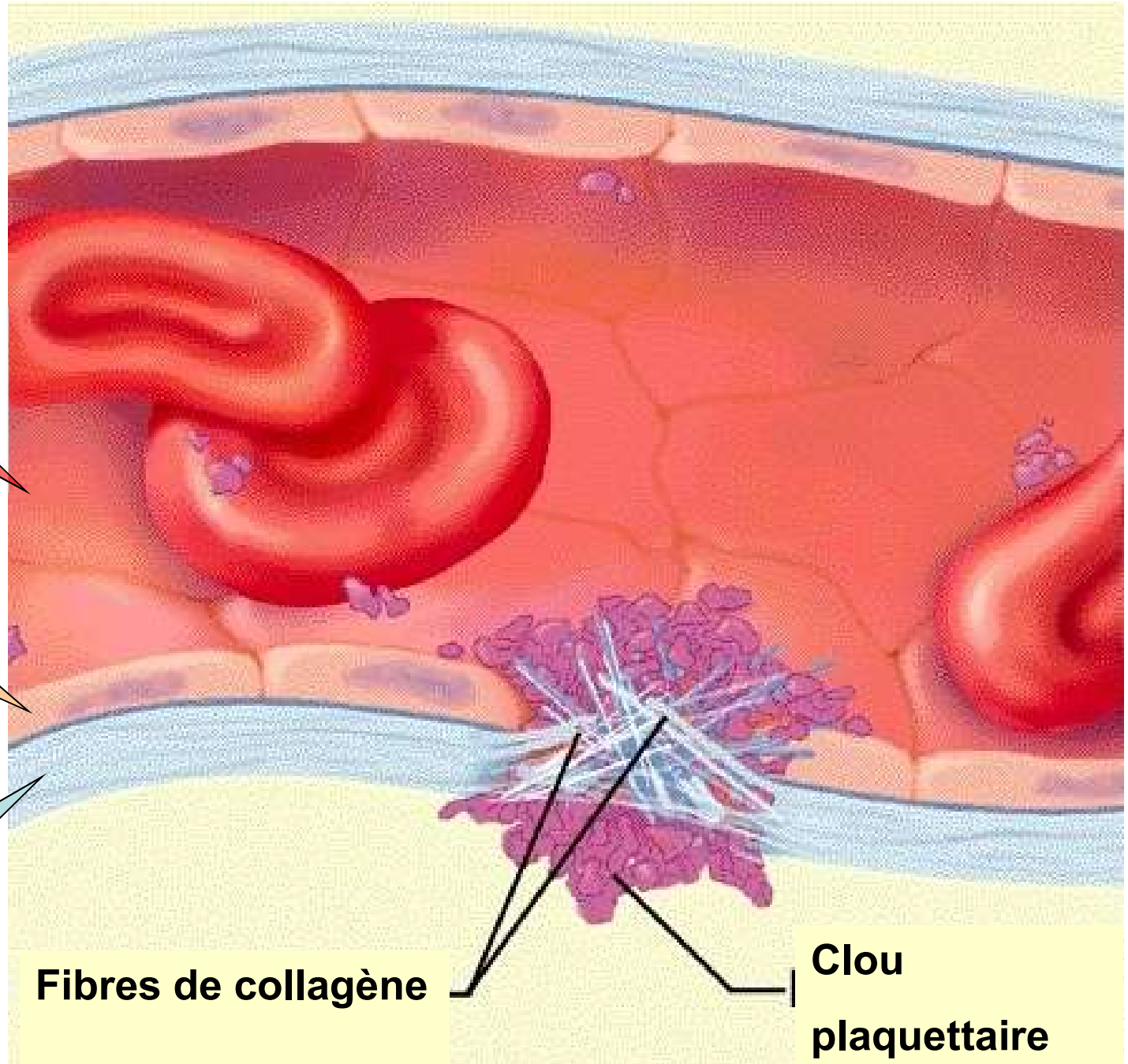
Sang circulant

**Endothelium
vasculaire**

**Sous-endothelium
vasculaire**

Fibres de collagène

**Clou
plaquettaire**



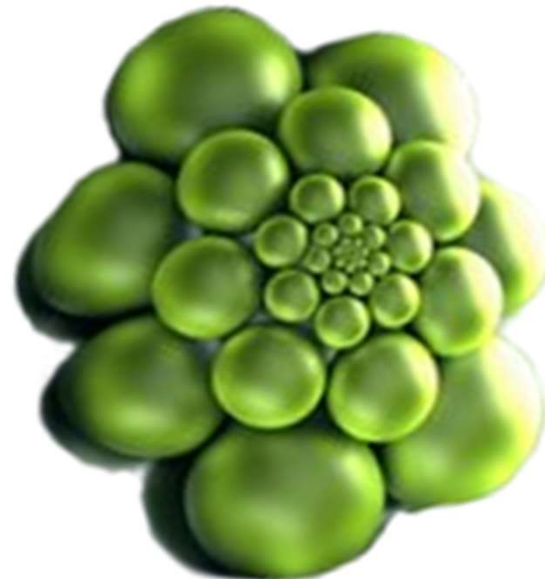
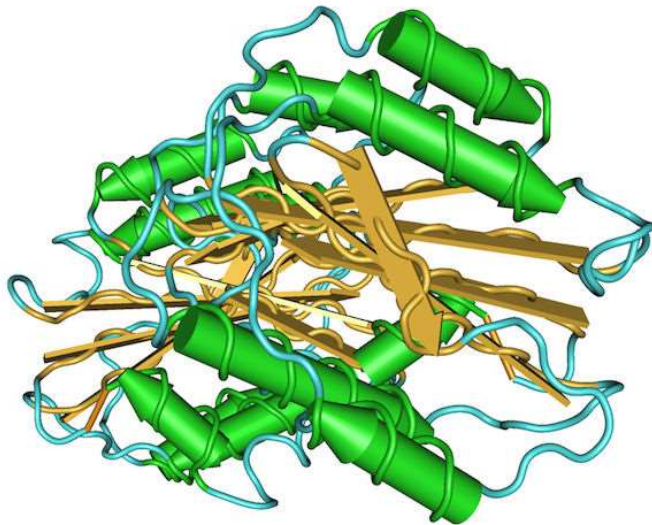
LE SAIGNEMENT = Altération de la paroi vasculaire (capillaires, vaisseaux)

- **La paroi vasculaire** est constituée de
 - Endothélium vasculaire en contact avec le sang: non thrombogène (permet de maintenir la fluidité de circulation).
 - Sous-endothélium, qui normalement n'est pas en contact du sang et qui est fortement thrombogène
- **Altération de la paroi vasculaire** = contact du sang avec le sous-endothélium vasculaire
- **1^{ère} conséquence**: Vasoconstriction réflexe et transitoire pour limiter l'importance du saignement.

LES ACTEURS DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

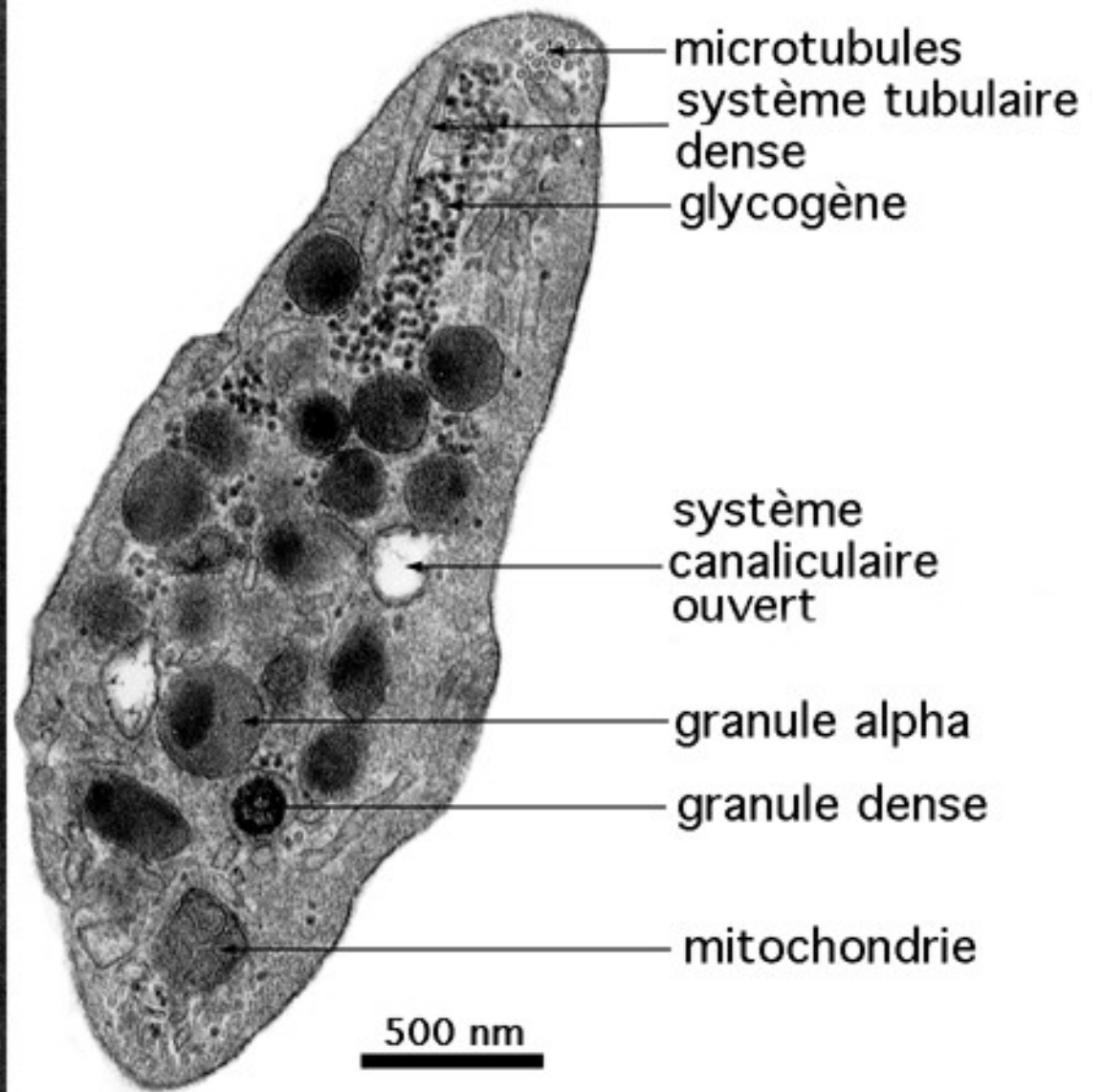
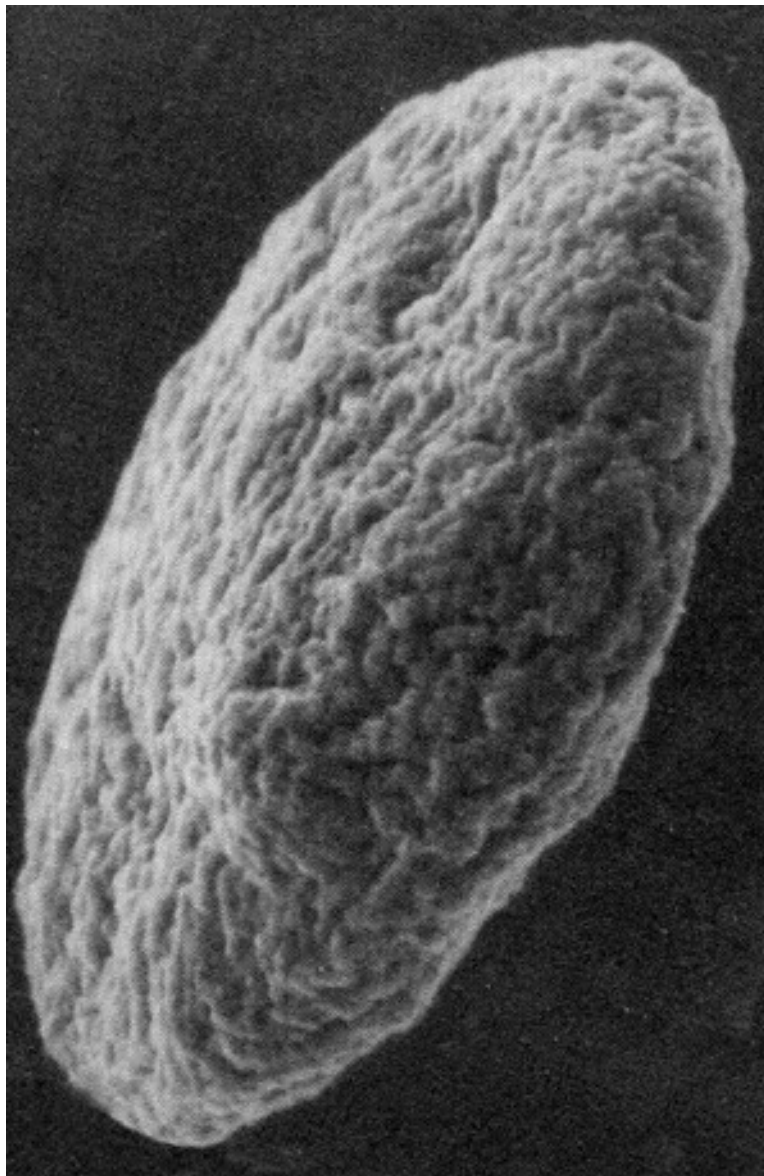
1. Facteur Willebrand (VWF)

- Synthétisé: par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes
- Stocké dans les cellules endothéliales et plaquettes
- Circule dans le plasma sous forme multimérique



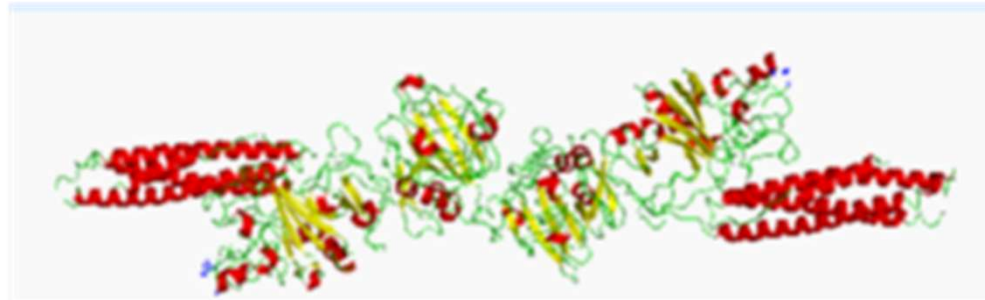
2. Plaquettes:

- **Origine: lignée mégacaryocytaire médullaire**
- **Cellules discoïdes anucléés biconvexes, de diamètre = 1 μm**
- **Structure complexe**
 - **membrane plaquettaire riche en phospholipides (dont certains spécifiques des plaquettes)**
 - **présence de nombreux récepteurs membranaires**
 - **granules de stockage (alpha et denses)**



3- Fibrinogène:

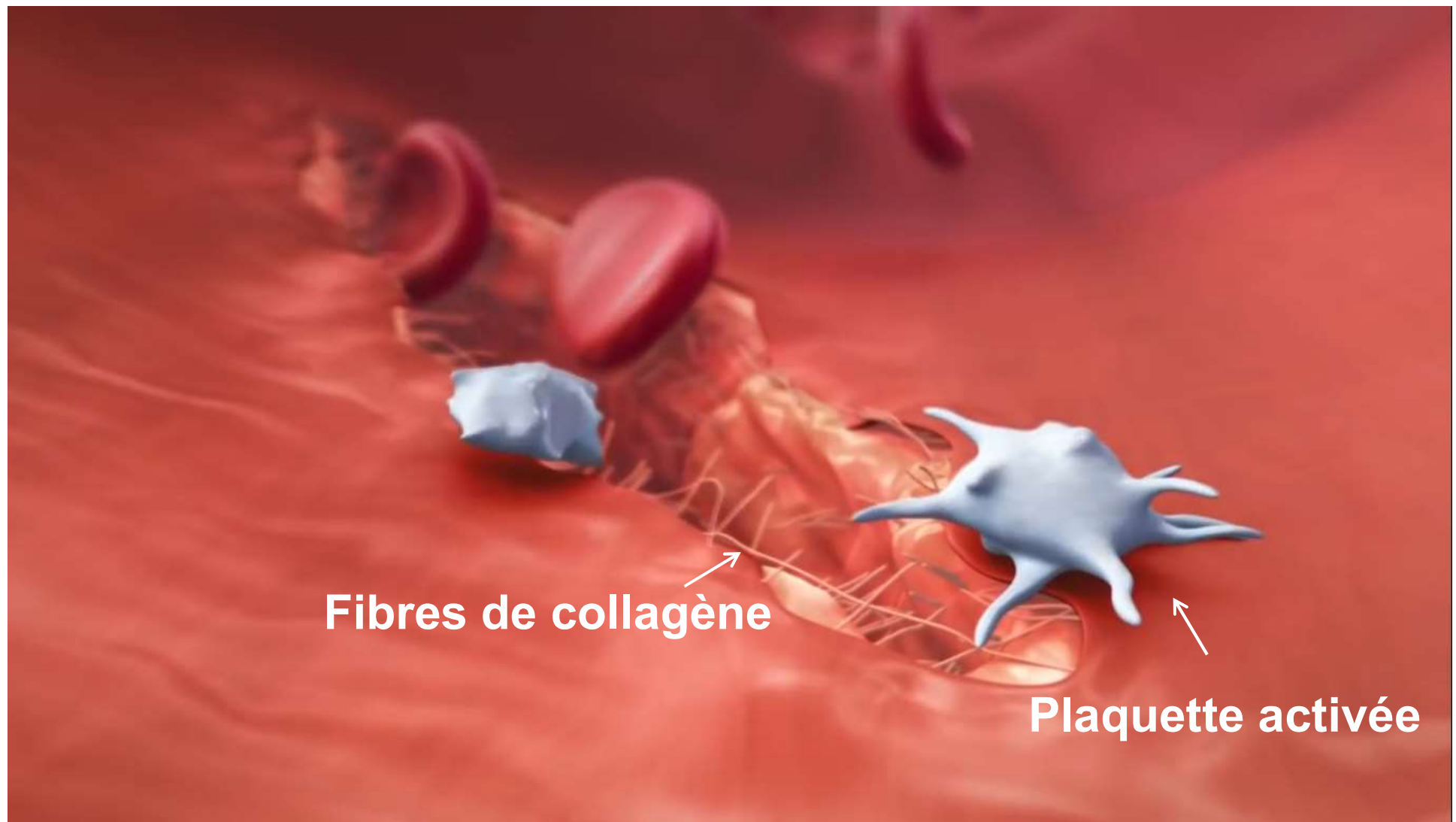
- **Glycoprotéine synthétisée par le foie**
- Composé de 6 chaînes: 3 chaînes en double (alpha, bêta, gamma) => **hexamère symétrique**
- **Circule dans le sang en grande quantité= 2 à 4 g/L (2 à 3% des protéines plasmatiques)**
- **2 rôles**
 - **Agrégation plaquettaire (voir suite)**
 - **Précurseur de la fibrine (« ciment » de l'agrégat plaquettaire (voir chapitre coagulation)**



LES ETAPES DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

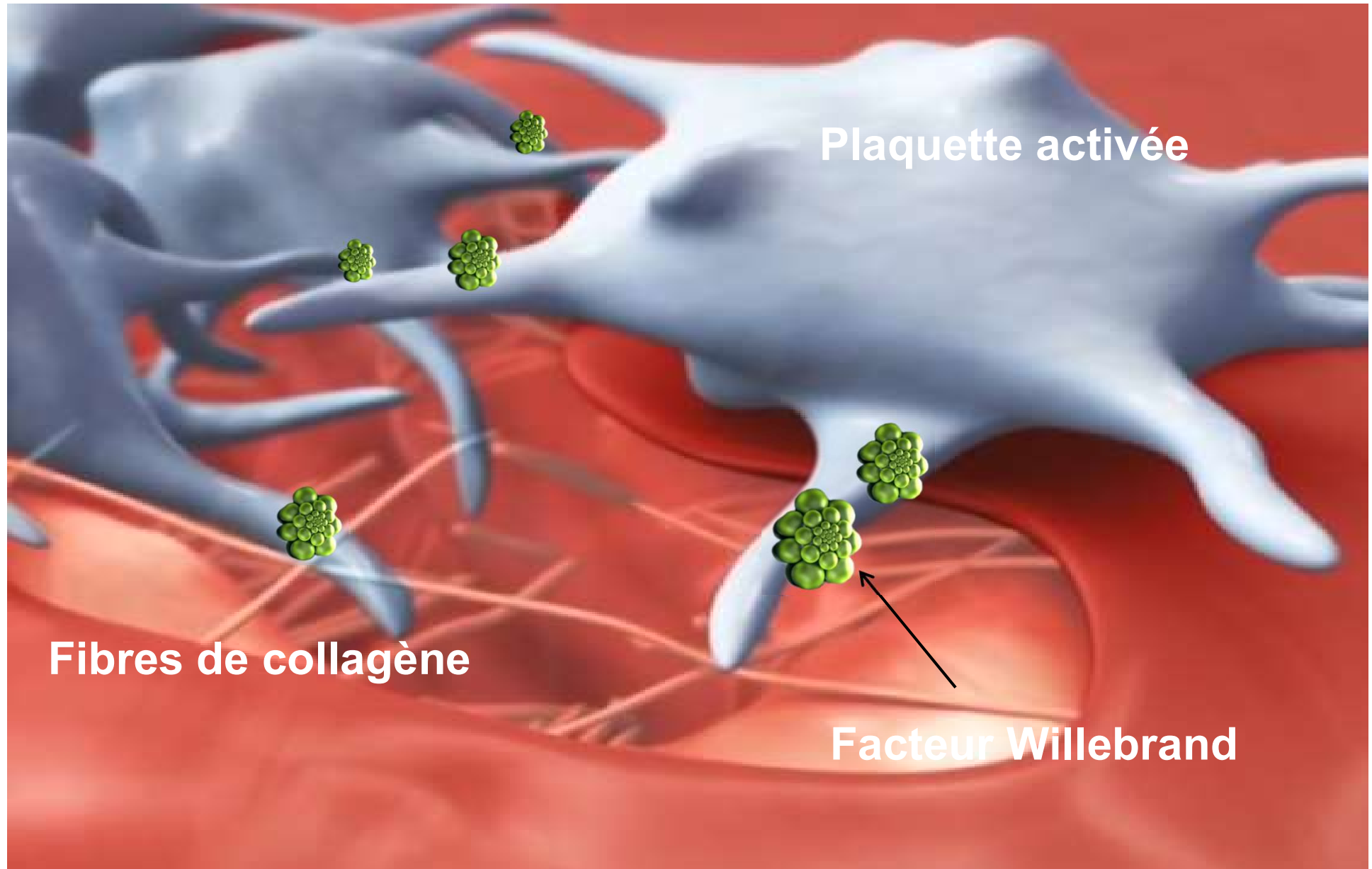
1. Adhésion plaquettaire :

- **Fixation du facteur Willebrand aux fibres de collagène du sous-endothélium vasculaire**
- **Fixation des plaquettes sur le VWF (colle)**
- **Adhésion plaquettaire + lésion de la paroi vasculaire**
⇒ **signaux d'activation de l'hémostase primaire et de la coagulation**



Brèche vasculaire = Altération de la paroi vasculaire (capillaires, vaisseaux)

ADHESION DES PLAQUETTES ET DU FACTEUR WILLEBRAND AU SOUS-ENDOTHELIUM



2. Sécrétion des plaquettes

= Libération du contenu des granules plaquettaires :

ADP

ion Ca

sérotonine,

VWF, facteur V...

**agents agrégants
plaquettaires**

+ Synthèse de **thromboxane A2**

= Signaux qui vont activer les plaquettes

3. Activation des plaquettes

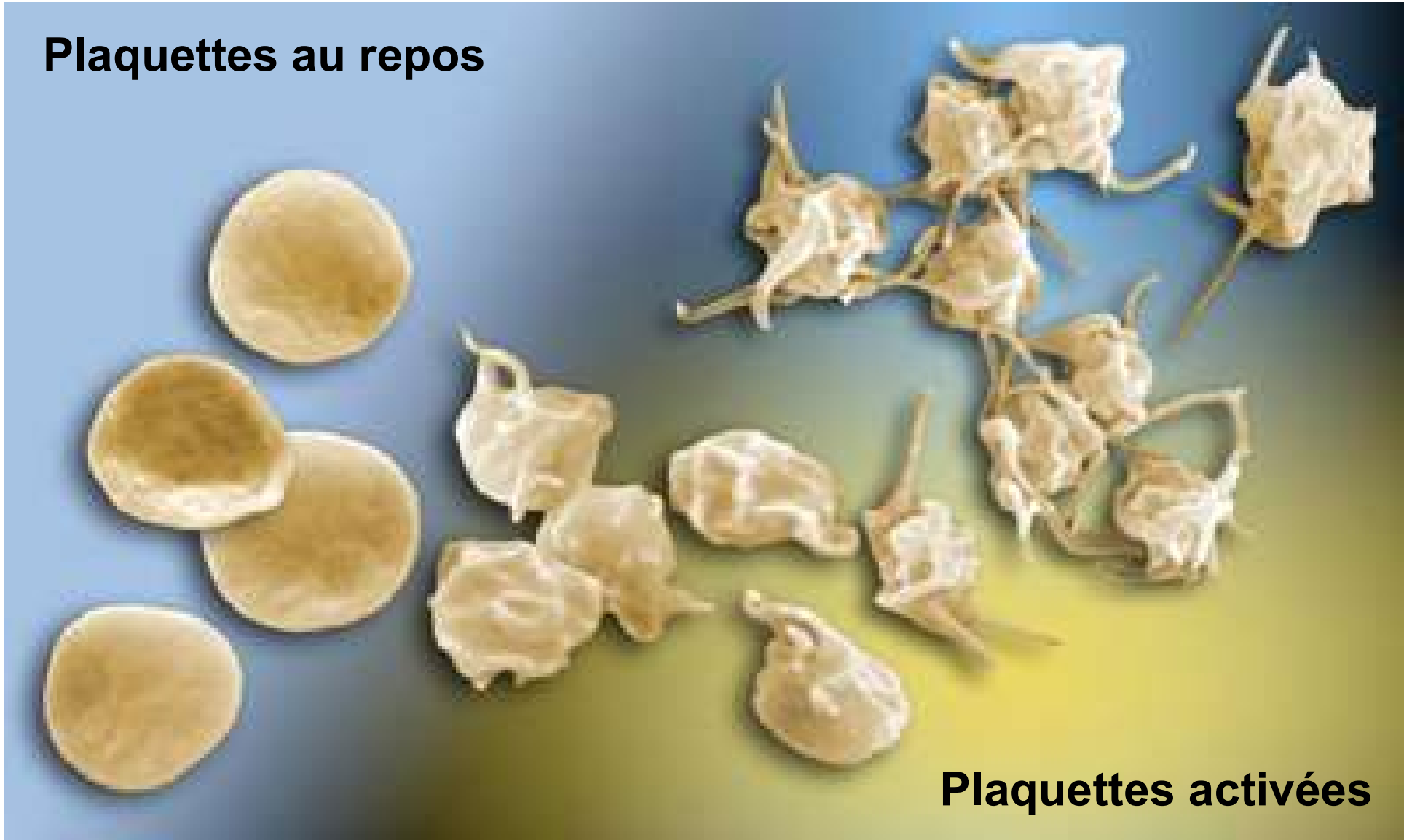
Etape indispensable pour que les plaquettes puissent s'agréger entre elles.

2 phénomènes simultanés:

- **Changement de forme** = étalement des plaquettes = passage de l'état de disque à celui d'une sphère recouverte de fins pseudopodes
- **Réarrangement de la structure de la membrane plaquettaire** = externalisation de phospholipides particuliers pro-coagulants (non présents sur plaquettes non activées)

Plaquettes au repos

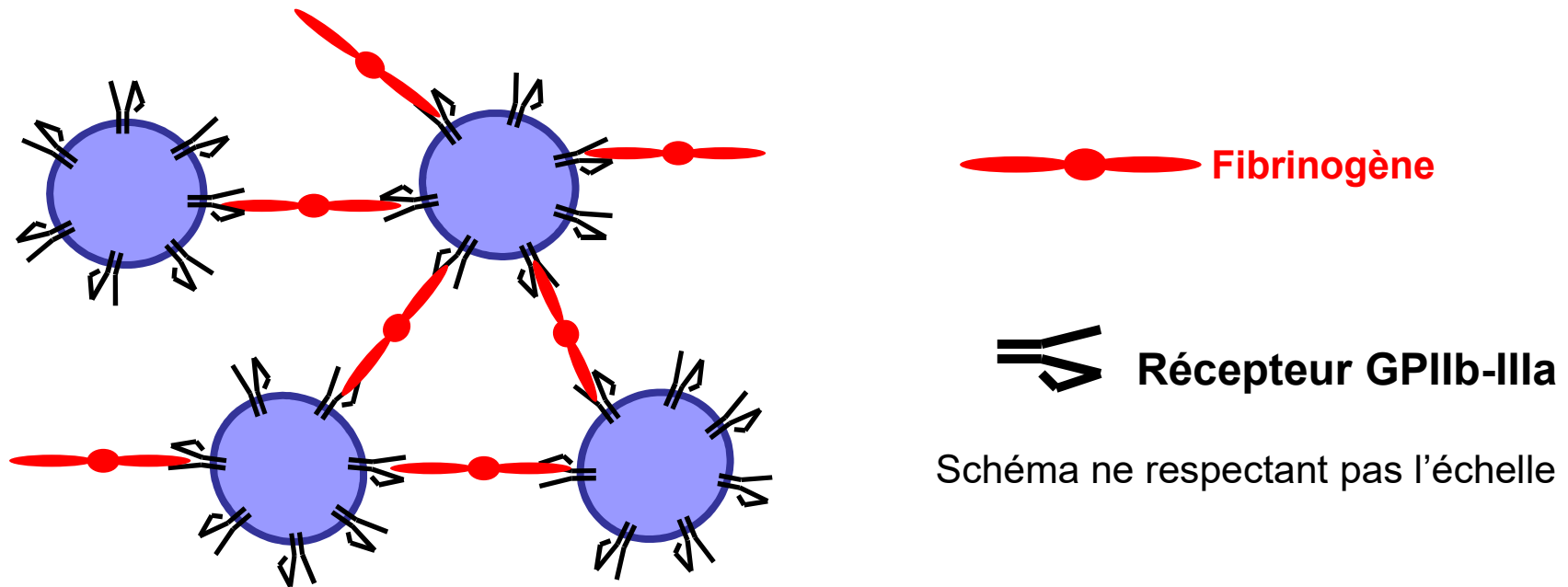
Plaquettes activées



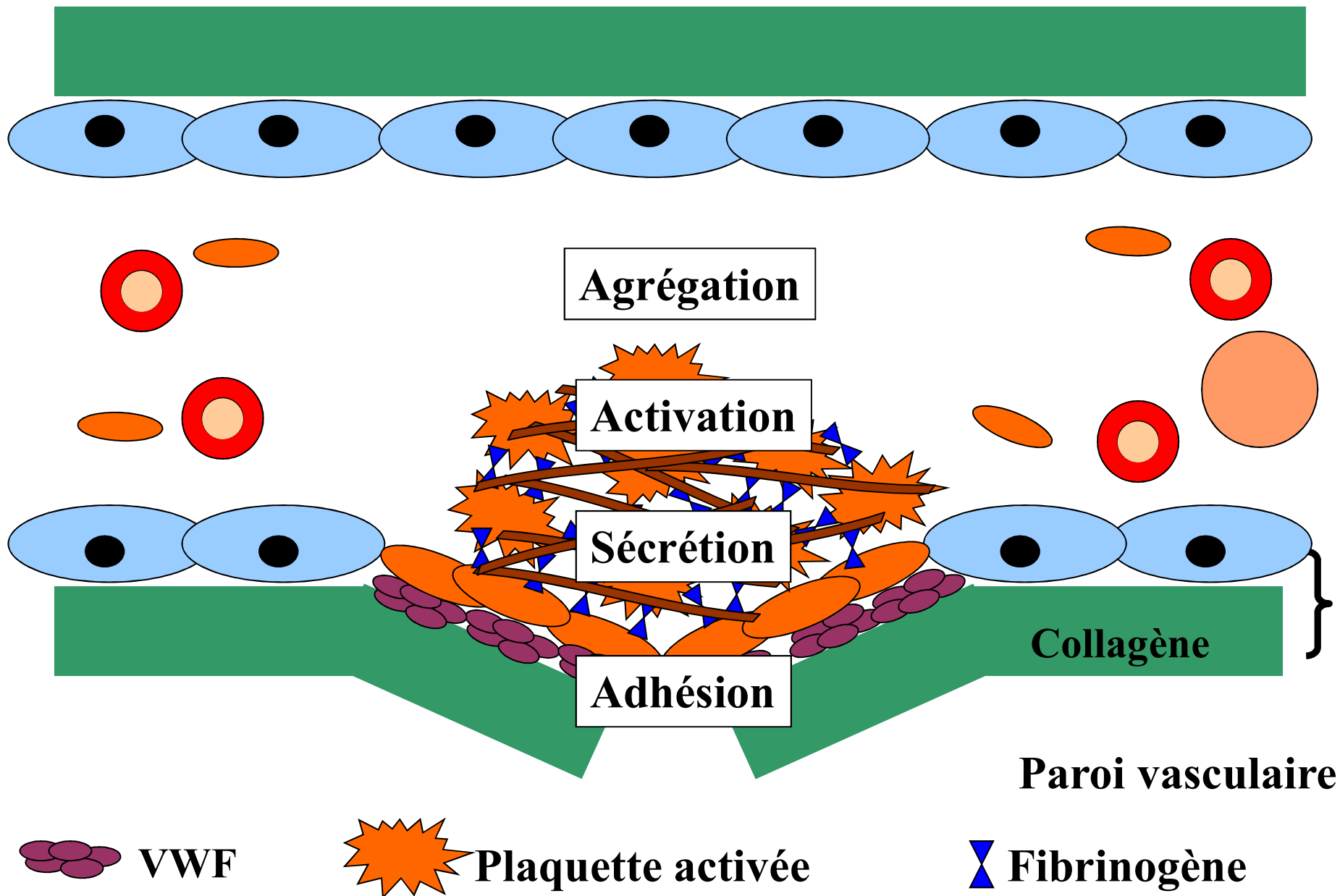
4. Agrégation plaquettaire = Aboutissement de l'activation plaquettaire

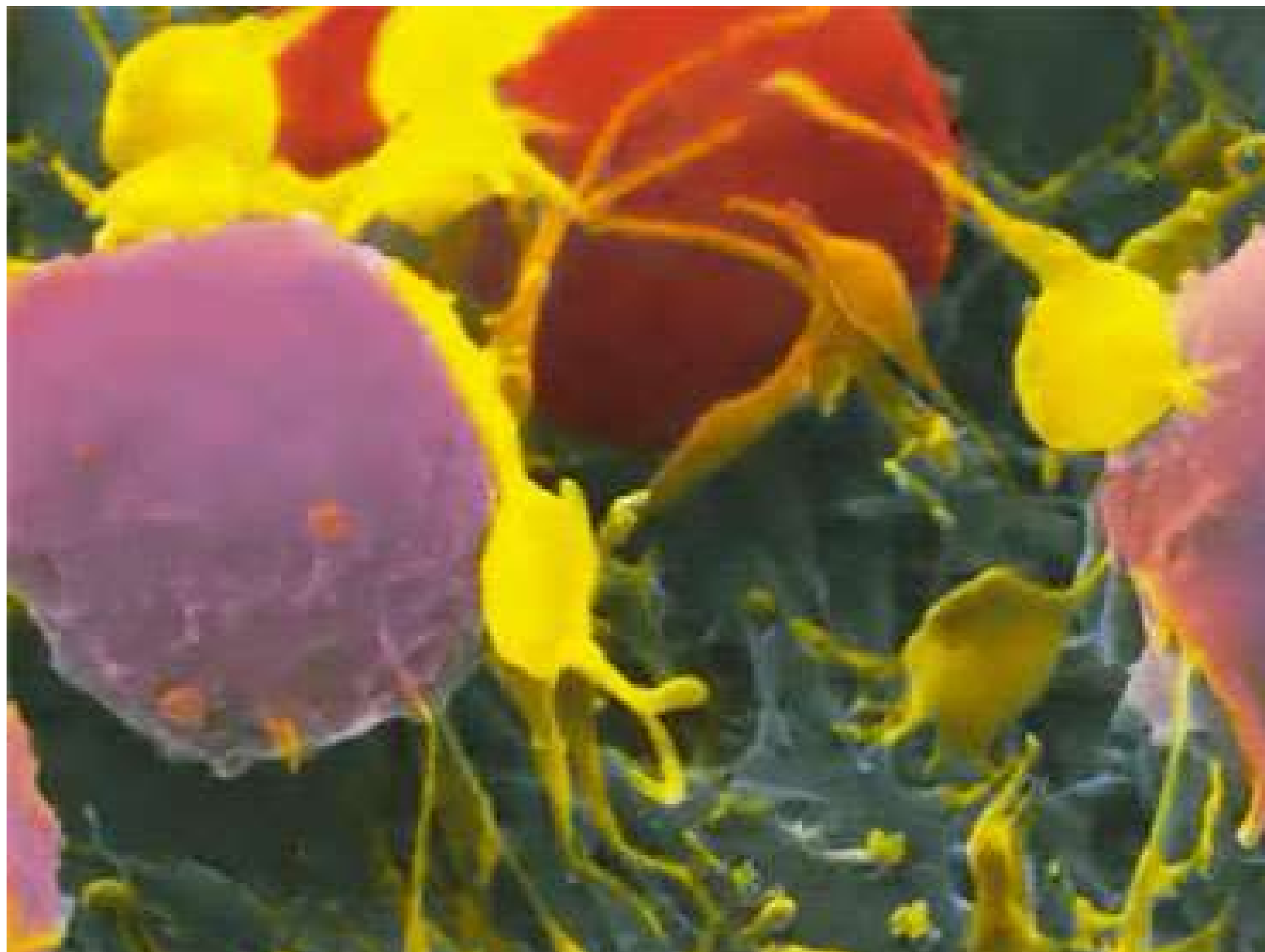
- **Initiée** par différents inducteurs de l'agrégation plaquettaire (agonistes) : thromboxane A₂, ADP, thrombine, collagène

- Création de ponts de fibrinogène entre différentes plaquettes, par le récepteur GPIIb-IIIa.



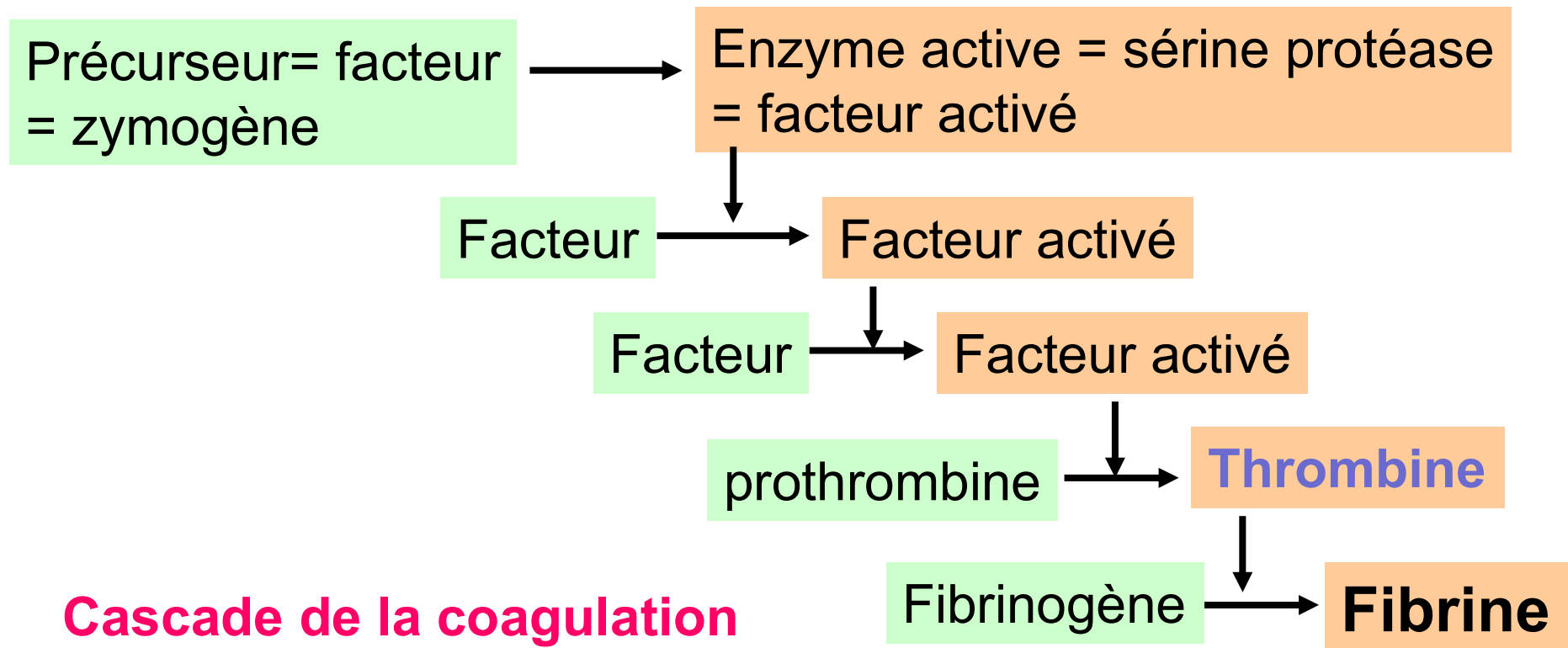
- Consolidation du thrombus par un réseau de fibrine
= **coagulation**



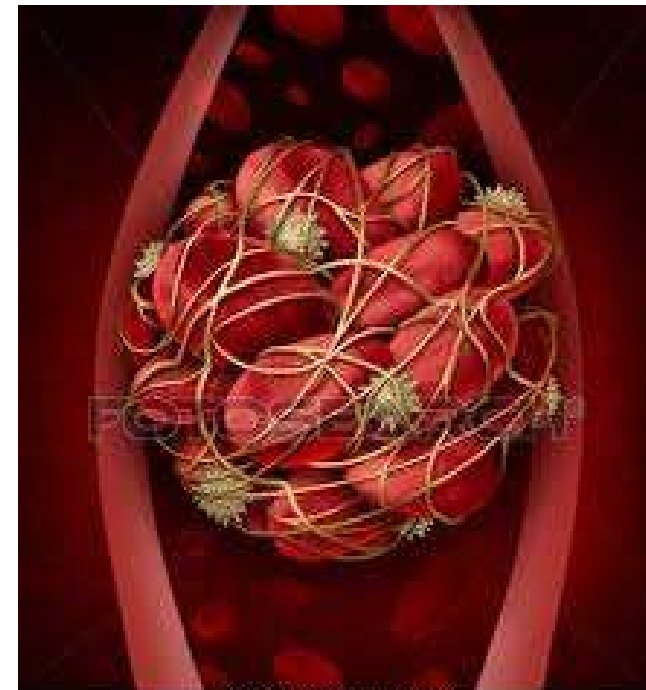


LA COAGULATION

- **Consolidation** du thrombus plaquettaire par un réseau de fibrine insoluble
- **Aboutissement** d'une chaîne de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de coagulation.



Les facteurs s'activent les uns après les autres en cascade pour former un caillot solide = **agrégat plaquettaire + Fibrine**



k31191083 fotostock.com ©

LA COAGULATION

- Réactions à la surface des membranes des plaquettes activées constituées de **phospholipides (PL)** et en présence de **Calcium** => **limitation de la coagulation aux agrégats plaquettaires**
- Cascade de réactions impliquant les facteurs de coagulation
 - Déclenchée par une étape d'initiation
 - Phase d'amplification pour une génération importante de thrombine
 - Formation du caillot de fibrine

LES FACTEURS DE LA COAGULATION

1. Les facteurs coagulants

- Circulent dans le plasma
- Numérotés en chiffres romains par ordre de découverte
- Facteur activé = suffixe "a"
- Synonymes : Ia = fibrine IIa = thrombine
- Deux types de fonction
 - **Zymogène** (précurseur d'une enzyme) transformé en enzyme, qui à son tour va transformer un zymogène en enzyme (action sérine protéase)
 - **cofacteurs** = catalyseurs d'une réaction donnée:
Facteur V (FV) et Facteur VIII (FVIII)

| Numéro-tation | Nom du précurseur | vit K-dépendance |
|---------------|--|------------------|
| I | Fibrinogène | |
| II | Prothrombine | + |
| V | Proaccélérine | |
| VII | Proconvertine | + |
| VIII | Facteur anti-hémophilique A | |
| IX | Facteur anti-hémophilique B | + |
| X | Facteur Stuart | + |
| XI | PTA: Plasma thromboplastin antecedent | |
| XII | Facteur Hageman | |
| XIII | Facteur de stabilisation de la fibrine (FSF) | |
| | Prékallicréine (facteur Fletcher) | |
| | Kininogène de haut poids moléculaire (facteur Fitzgerald) | |

FV et FVIII = co-facteurs

Les autres = sérines protéases

- **Synthèse des facteurs de coagulation**
 - Au niveau hépatique
 - **Facteurs vitamine K dépendants** : FII, FVII, FIX, FX
= nécessité d'une gamma-carboxylation par la vit K pour que ces facteurs soient activables
- Si déficit en vit K ou traitement par médicaments anti-vit K: pas d'action des FII, FVII, FIX et FX = syndrome hémorragique.**

2. LE FACTEUR TISSULAIRE (FT)

- **Présent dans de nombreuses cellules**
 - **monocytes,**
 - **cellules endothéliales,**
 - **cellules musculaires lisses**
- **Forte affinité pour le FVII.**
- **Apparait après contact du sang après une brèche vasculaire ⇒ initiation de la coagulation**

LES ETAPES DE LA COAGULATION

- **3 étapes:**

1- initiation: génération de traces de thrombine

2- amplification de la génération de thrombine

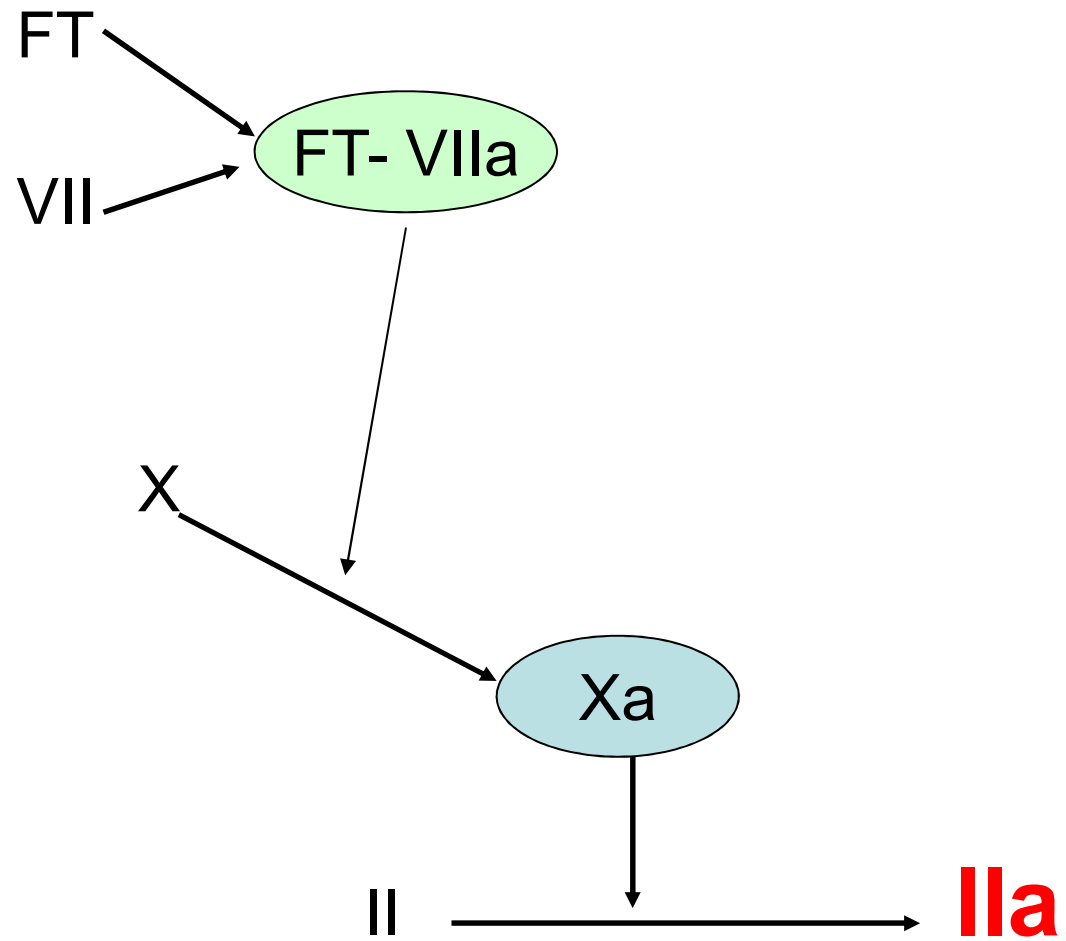
3- propagation ou fibrinoformation (réalisable uniquement si grandes quantités de thrombine)

THROMBINE = enzyme clé de la coagulation

1. Initiation

- **Génération** d'une petite quantité de thrombine, insuffisante pour faire un caillot solide de fibrine
- Déclenchée par la libération de facteur tissulaire + fixation du FVIIa, permet l'activation du FX en FXa, et une faible production de thrombine (par activation de la prothrombine)
- *Nécessité d'amplifier la production de thrombine*

INITIATION

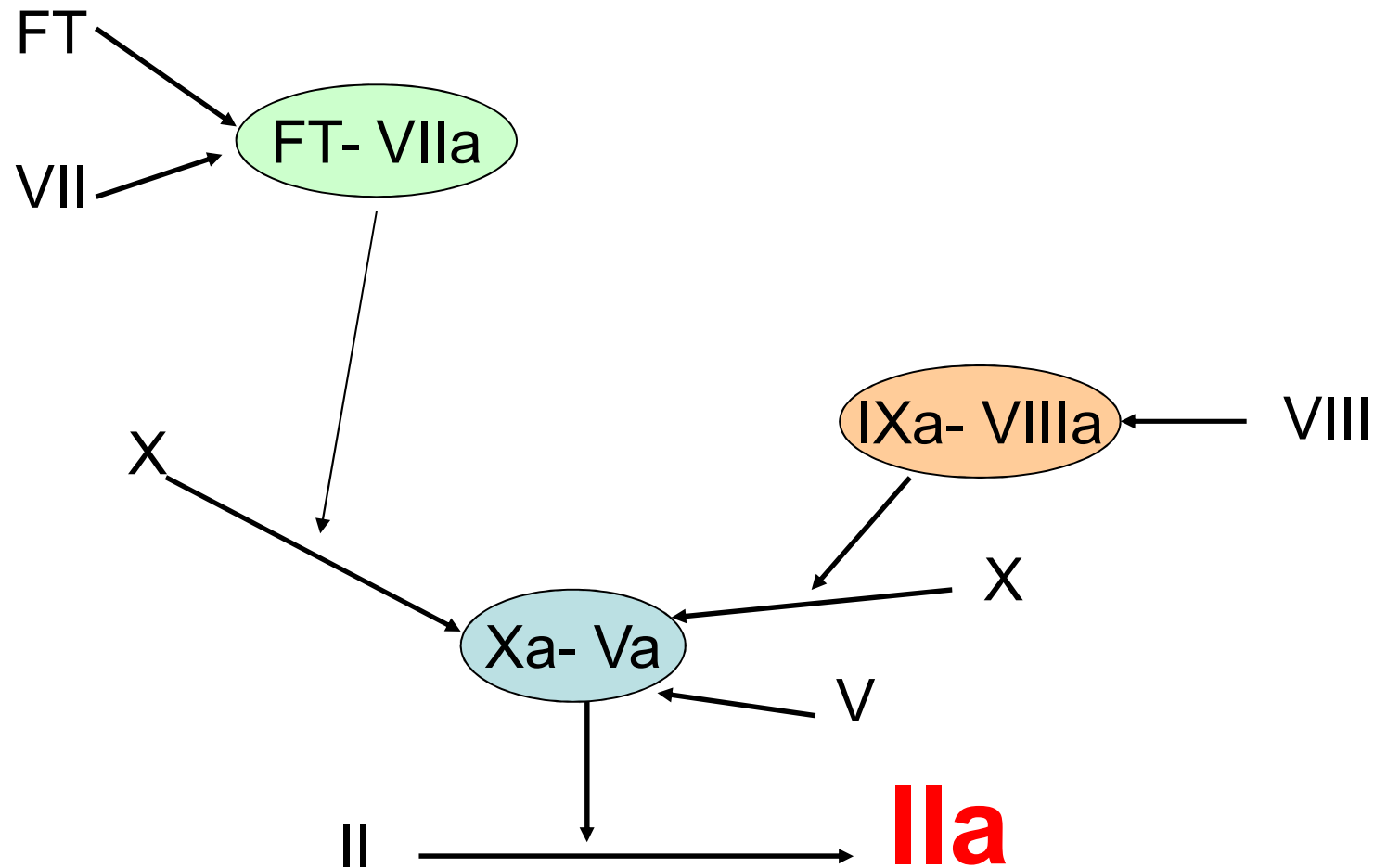


2. Amplification

- **Premières traces de thrombine \Rightarrow amplification du signal par**
 - **Activation des co-facteurs V et VIII \Rightarrow mise en place de 2 complexes:**
 - **Tenase= FIXa + FVIIIa \Rightarrow activation du FX en FXa**
 - **Prothrombinase: FXa + FVa \Rightarrow activation du FII (prothrombine) en FII (thrombine)**

\rightarrow Production MASSIVE de thrombine

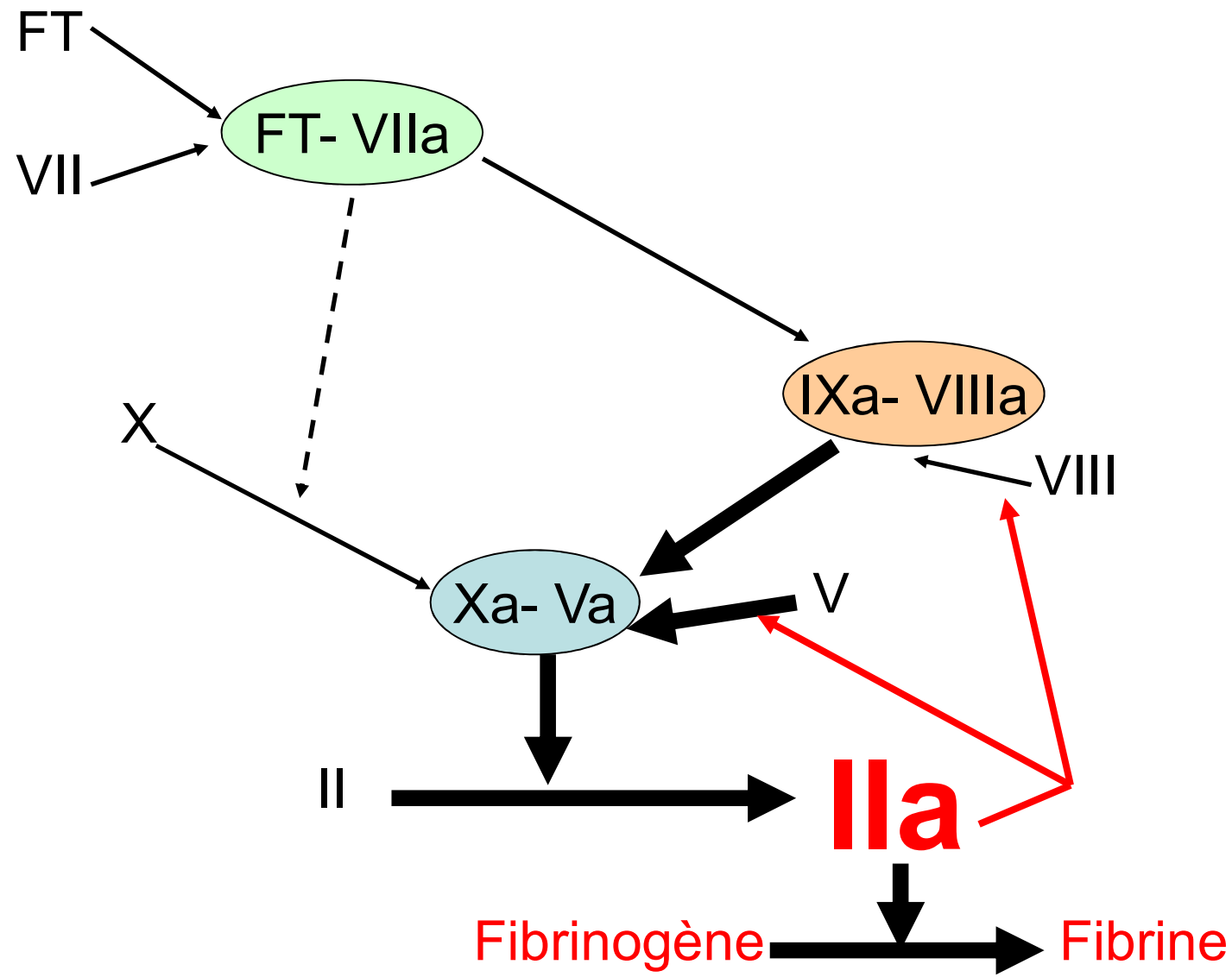
AMPLIFICATION



 Complexe prothrombinase

 Complexe tenase

AMPLIFICATION

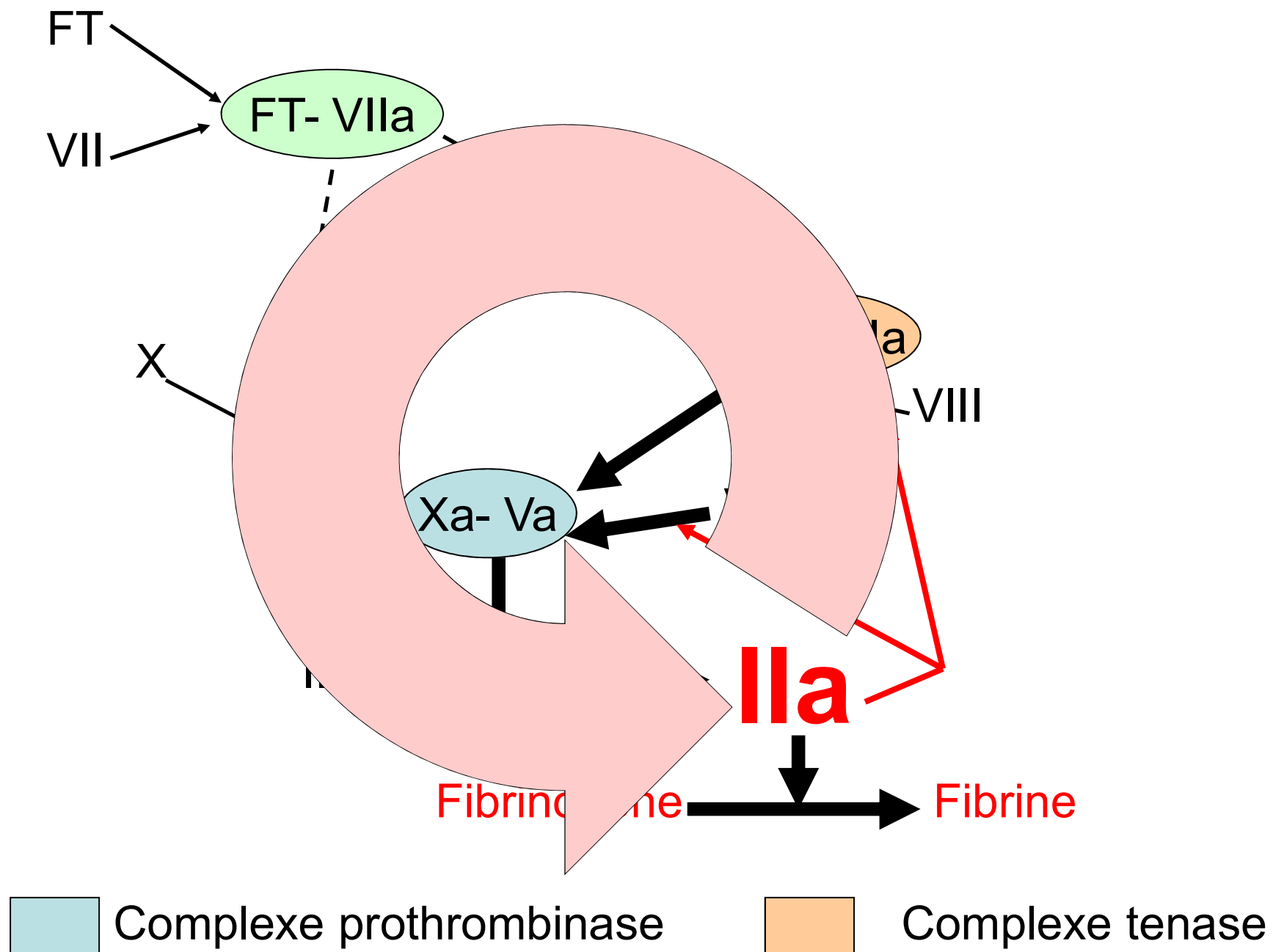


Complexe prothrombinase



Complexe tenase

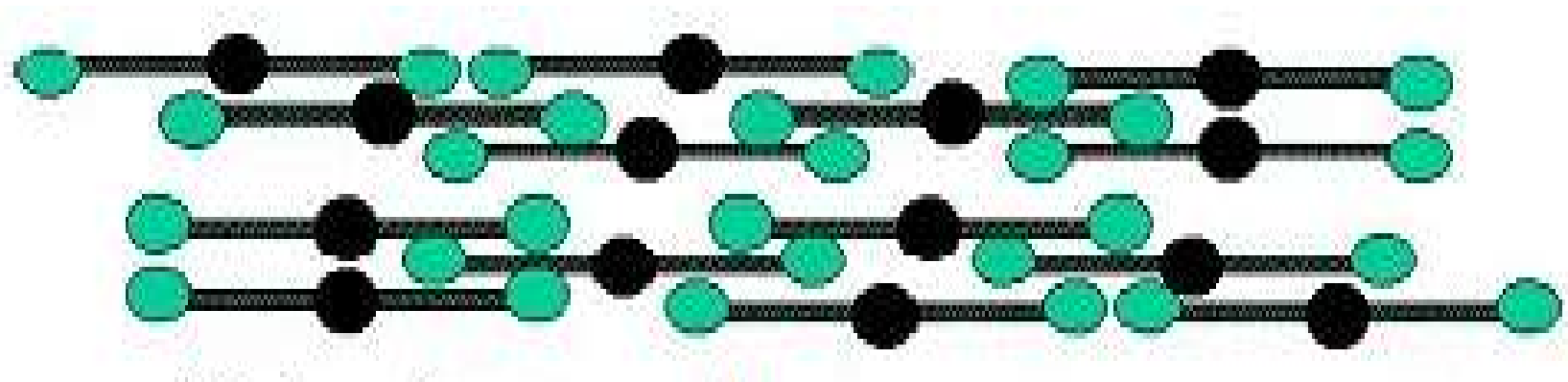
AMPLIFICATION



3. Fibrinoformation ou propagation

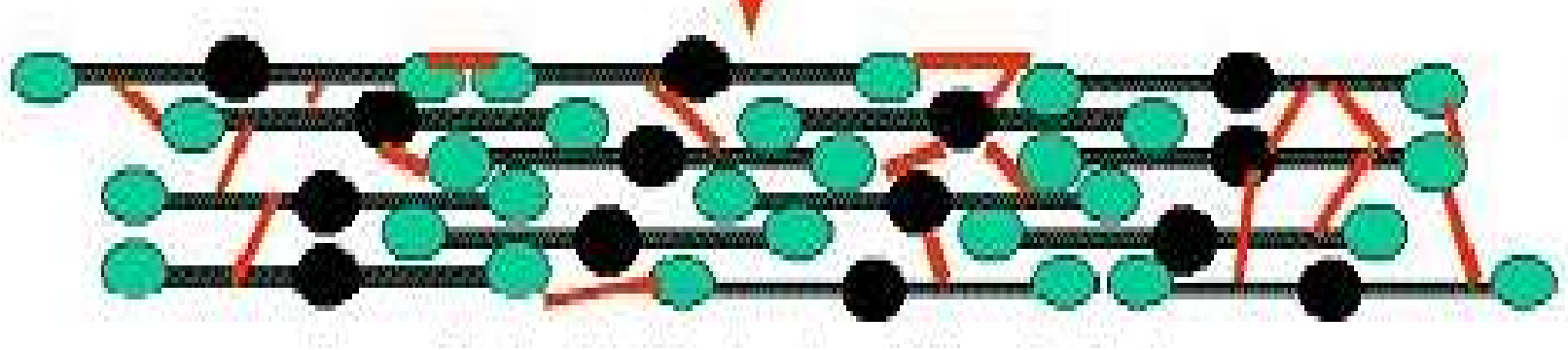
- Transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine en grande quantité
 1. Hydrolyse partielle du fibrinogène \Rightarrow constitution des monomères de fibrine.
 2. Activation par la thrombine du FXIII en FXIIIa
 3. Agrégation des monomères de fibrine
 - polymères de fibrine encore solubles
 - insolubles après stabilisation par le FXIIIa.



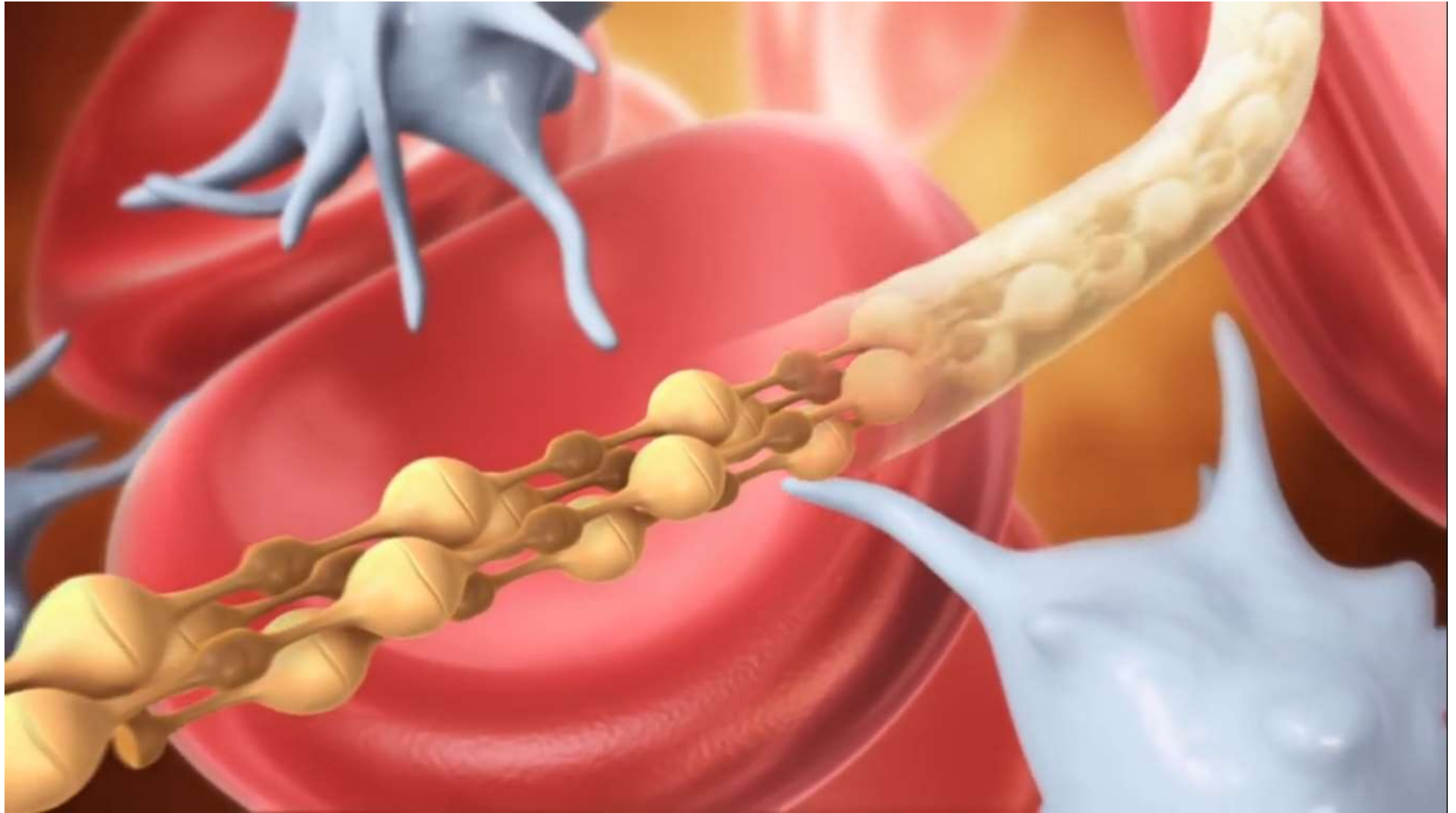


Polymères de fibrine

Factor XIIIa



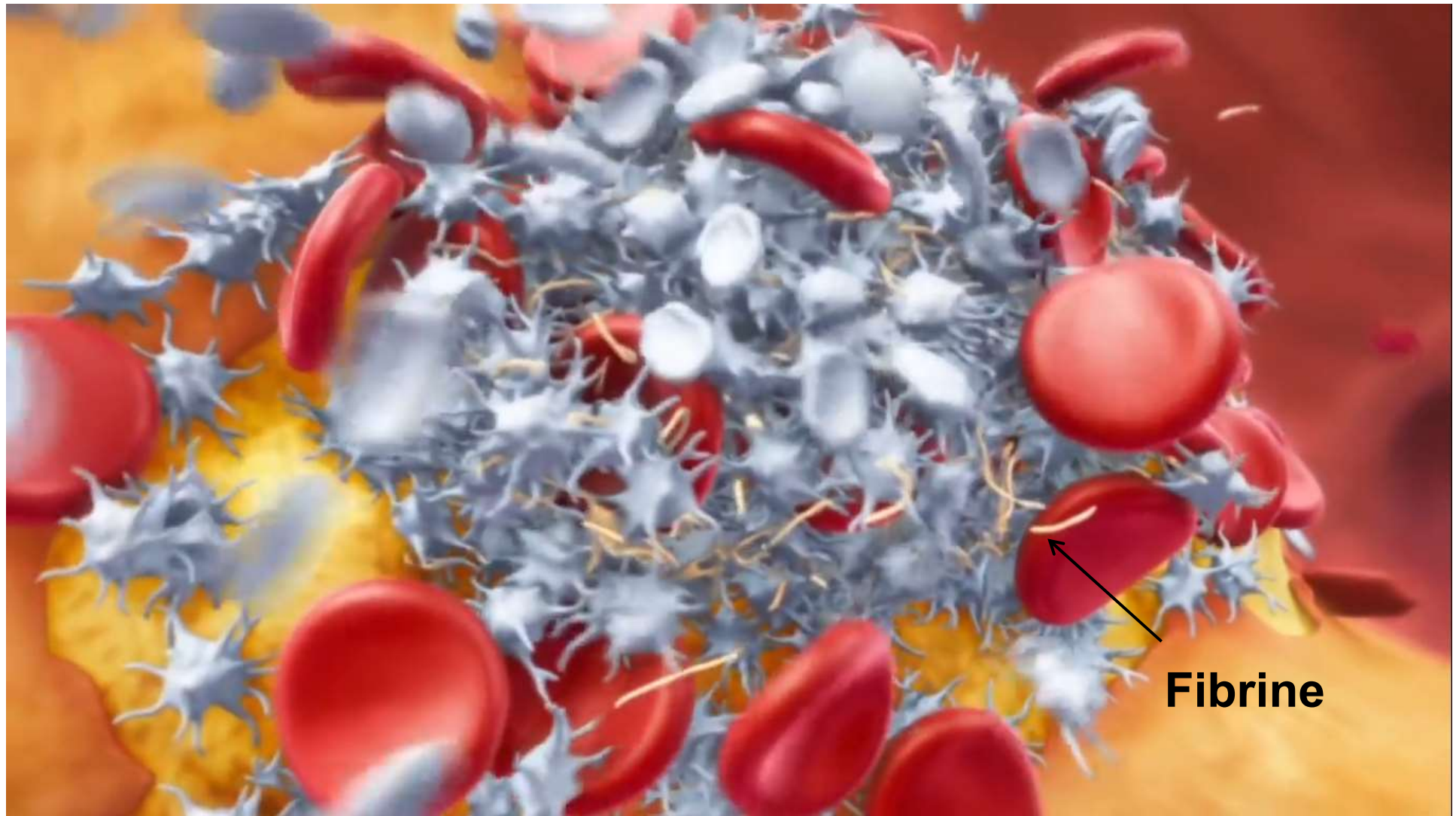
Fibrine stabilisée



Création d'une fibre de Fibrine



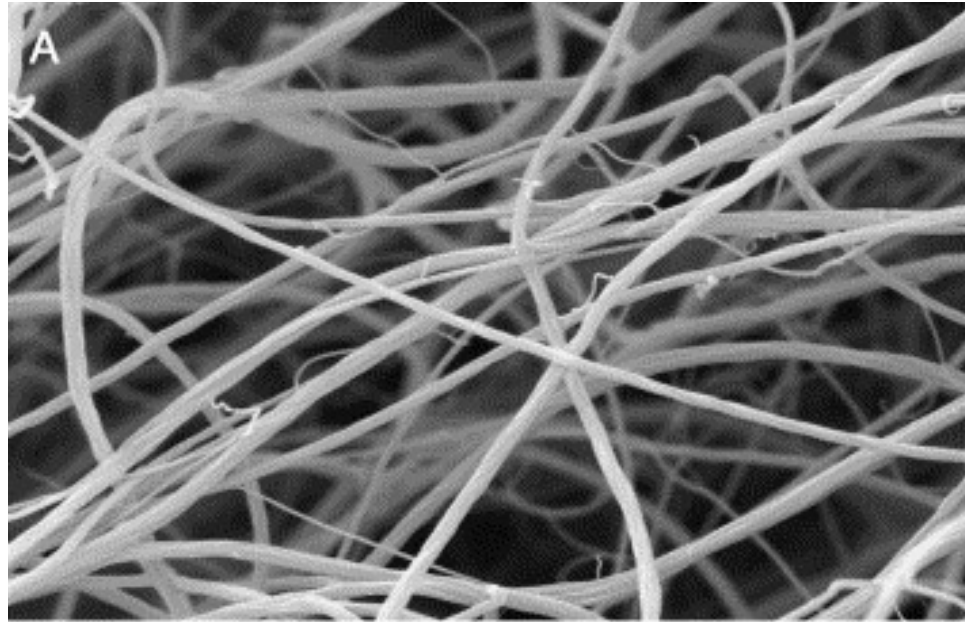
Création d'un réseau de milliers de fibres de Fibrine



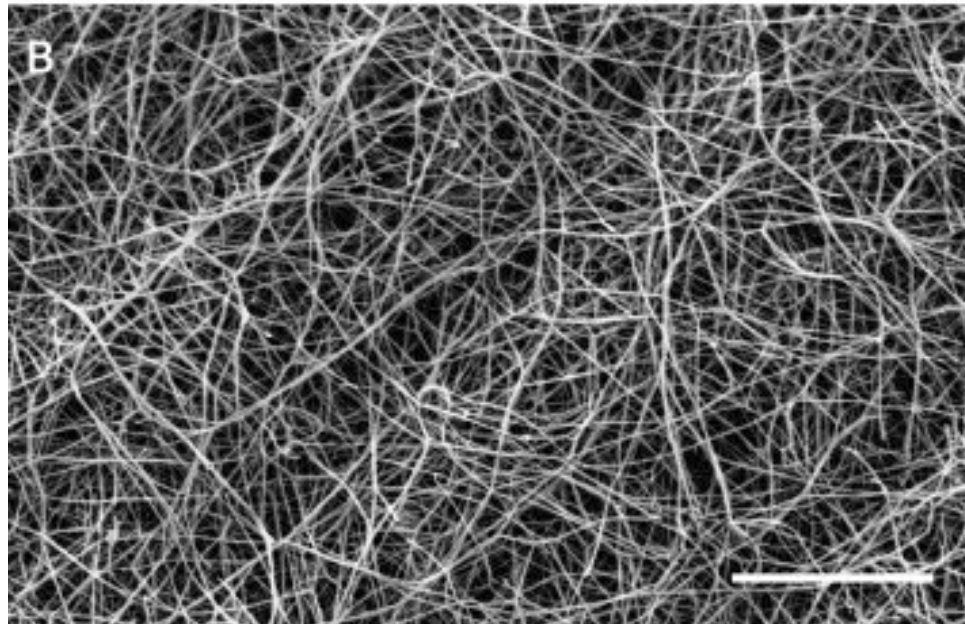
Coagulation = réseau de fibrine = caillot stable

Réseaux de fibrine en présence de

**Faible concentration
de thrombine**



**Forte concentration
de thrombine**



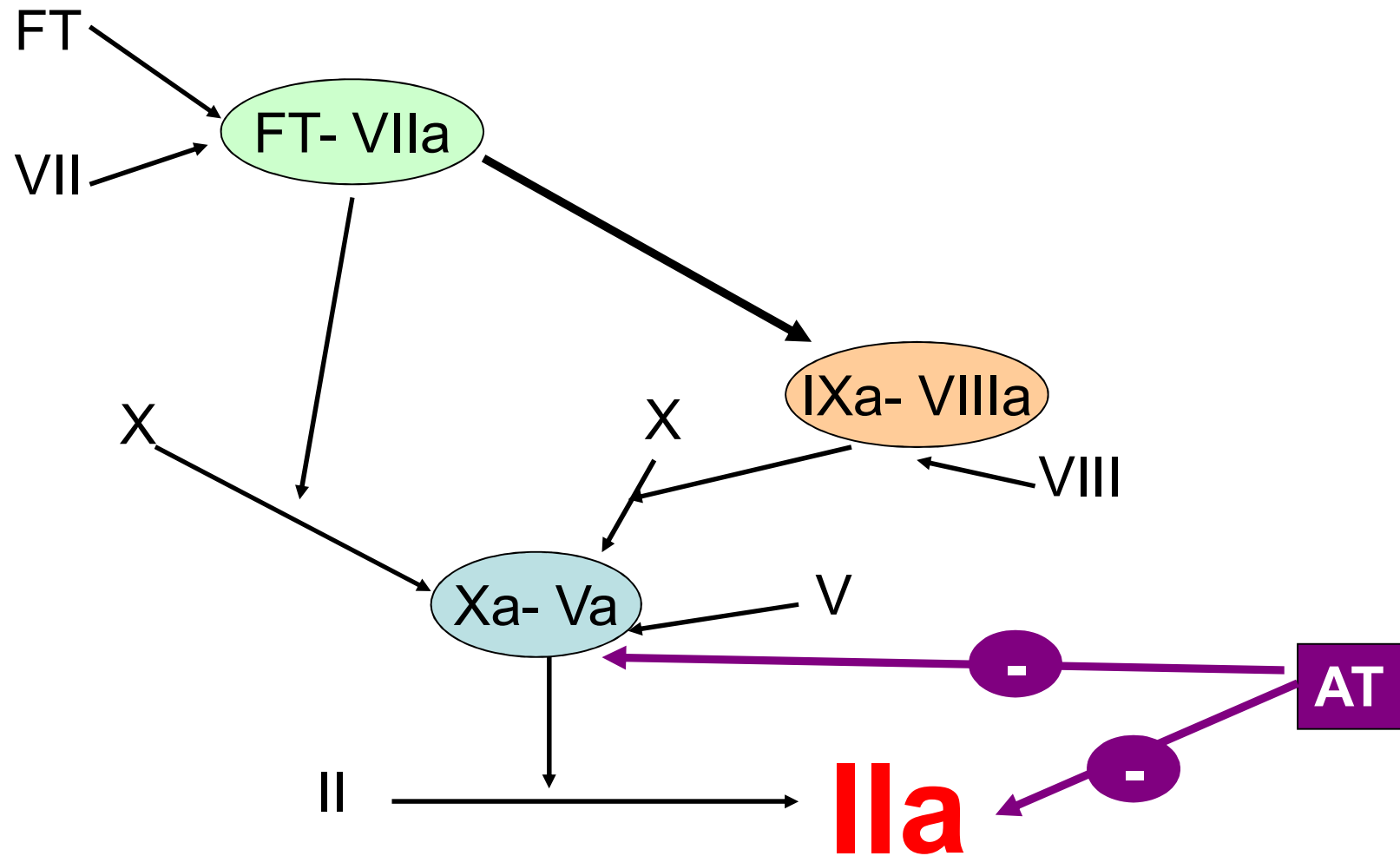
REGULATION DE LA COAGULATION

- **Inactivation des facteurs** de la coagulation activés dans la circulation et sur la paroi vasculaire saine
- **Limiter** la production de thrombine à l'infini

1. L'ANTITHROMBINE

- Inhibiteur de la thrombine (IIa), du FXa, FIXa et FXIa
- Formation d'un complexe antithrombine-sérine protéase, inactivant la sérine protéase
- L'héparine augmente la vitesse de formation du complexe antithrombine - sérine protéase, par un facteur 1000 \Rightarrow rôle anticoagulant de l'héparine.
- **Inhibiteur fondamental de la coagulation**: déficit total = non viable

REGULATION



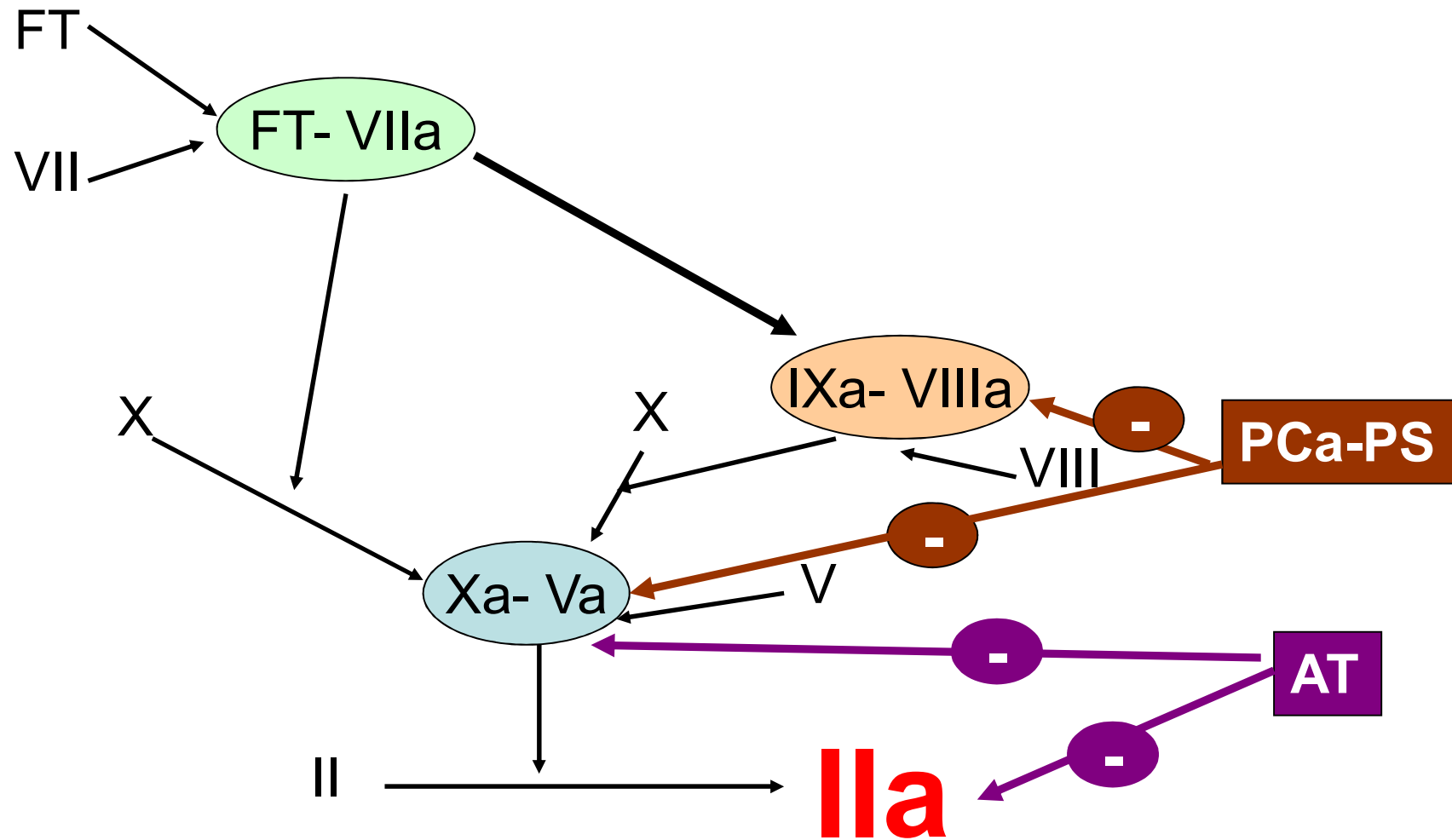
 Complexe prothrombinase

 Complexe tenase

2. LE SYSTEME DE LA PROTEINE C

- **Système constitué de plusieurs protéines:**
 - **Protéine C (PC) et protéine S (PS) (vit K dépendantes)**
 - **Thrombomoduline**
 - **les phospholipides**
- **Si présence de thrombine: Fixation de la thrombine (IIa) à la thrombomoduline**
 - ⇒ **Activation de la PC en PCa + PS (co-facteur)**
 - ⇒ **inactivation des FVa et FVIIIa.**

REGULATION



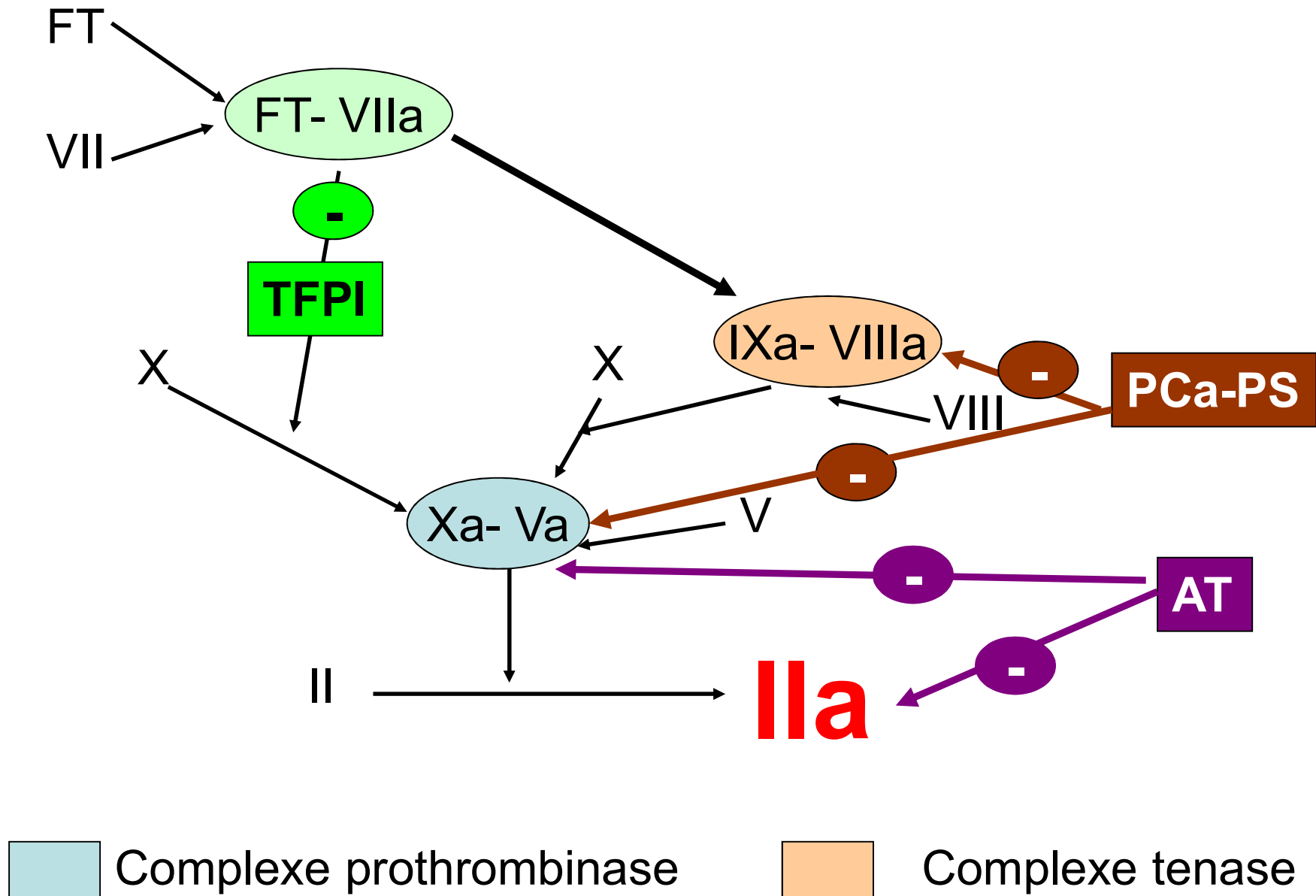
 Complexe prothrombinase

 Complexe tenase

3. L'INHIBITEUR DU FACTEUR TISSULAIRE = TFPI

- **TFPI = Tissue factor pathway inhibitor**
- **Inactivation du complexe FT/VIIa, en présence de facteur Xa.**

REGULATION



A RETENIR

- **Lieu de la coagulation = lieu de l'agrégat plaquettaire (phospholipides procoagulants / hémostase primaire)**
- **Met en jeu des facteurs de coagulation**
 - **Vit K dépendants (II, VII, IX, X)**
 - **Action enzymatique ou co-facteur (Va et VIIIa)**
- **Importance de la génération de thrombine
« explosive » pour avoir un caillot de fibrine de bonne qualité**
- **Nécessité d'avoir une régulation pour limiter le phénomène**

- Film



Vert: plaquettes au repos
Rouge: plaquettes activées
Blanc: thrombine
Bleu clair: Xa
Bleu foncé: fibrine

LA FIBRINOLYSE

- **Initiée** dès le début du phénomène d'hémostase en même temps que l'hémostase I et coagulation) mais inhibée au début (TAFI : inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine)
- Intervient après l'hémostase primaire et la coagulation sanguine = **éliminer le caillot de fibrine**
- Enzyme principale = **la plasmine**, absente dans sang circulant à l'état normal

1. La plasmine

- Obtenue à partir du **plasminogène**, précurseur inactif synthétisé au niveau hépatique, circulant dans le sang.
- La plasmine, capable de dégrader :
 - la fibrine
 - le fibrinogène
 - les FV et FVIII
 - le FXIIa
- **Enzyme très active**, donc sa synthèse doit être limitée au lieu du caillot sanguin \Leftrightarrow régulation très importante.

2- Synthèse de la plasmine

Deux signaux permettant l'activation du plasminogène en plasmine

- **Présence de fibrine**
- **Présence de thrombine**

La synthèse de plasmine est très régulée:

- **inhibiteur direct = alpha2-antiplasmine (a2AP)**
- **inhibition indirecte en inhibant les signaux d'activation**

MISE EN ŒUVRE DE LA FIBRINOLYSE

- **A l'état normal dans le sang circulant = pas de génération de plasmine ou si un peu de plasmine générée accidentellement => prise en charge par a2AP.**
- **Apparition d'un caillot de fibrine et de thrombine**
 - **mobilisation du plasminogène et ses activateurs**
 - **débordement de l'a2AP**
 - **génération de plasmine au niveau du caillot.**
 - **Protéolyse de la fibrine = formation des produits de dégradation de la fibrine : PDF, D-dimères.**

Film sur la coagulation

EXPLORATION BIOLOGIQUE DE L'HEMOSTASE

Licence Sciences pour la Santé

29 septembre 2025

Pr Christine Vinciguerra

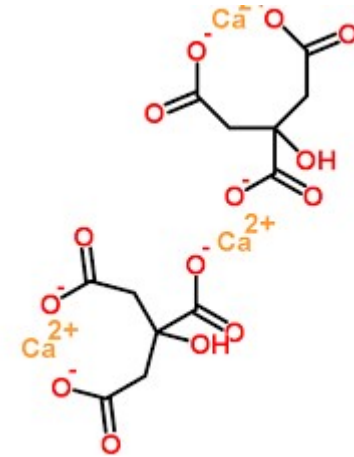
Dr Yohann Jourdy

I-Pourquoi explorer l'hémostase?

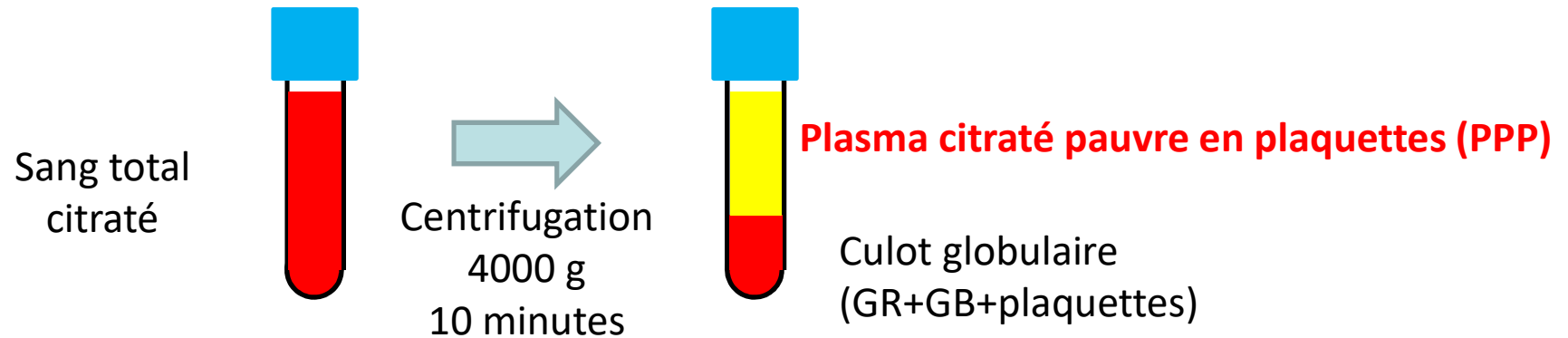
- **Exploration d'un syndrome hémorragique (hémostase primaire et coagulation)**
- **Exploration / diagnostic d'un syndrome thrombotique (coagulation)**
- **Suivi de médicaments anticoagulants (coagulation)**
- **Surveillance de certaines situations d'emballement de l'hémostase**

II- Exploration biologique

- Prélèvement de **sang veineux** (pli du coude +++) sur **anticoagulant (citrate de sodium)**
- Le citrate de est un chélateur réversible du calcium => empêche la coagulation dans le tube
- Le citrate est liquide : nécessité d'un remplissage correct du tube (0,5 ml de citrate pour 4,5 ml de sang)



- Les analyses biologiques de la coagulation se font sur plasma citaté



IMPORTANT

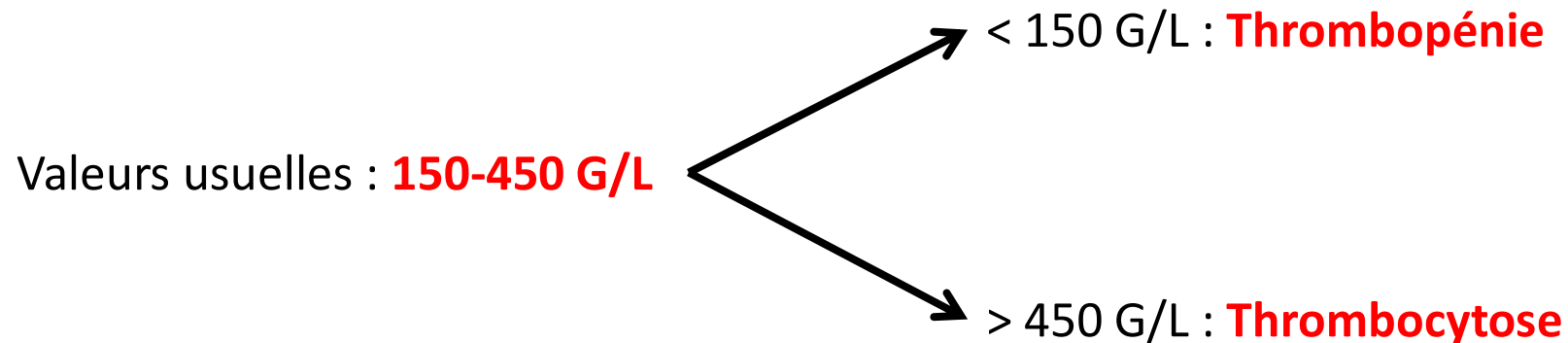
- **Plasma** : fraction liquide d'un sang prélevé sur anticoagulant.
- **Sérum** : fraction liquide d'un sang prélevé sans anticoagulant. Le sang a donc coagulé dans le tube au moment du prélèvement consommant ainsi les plaquettes, les facteurs de coagulation et le fibrinogène pour former un caillot sanguin. Ce caillot est éliminé lors de la centrifugation du sang.

→ On ne peut pas explorer l'hémostase sur du sérum.

NB : la présence du mot « sérum » à une question d'examen entraînera systématiquement la non prise en compte de la réponse

III- Exploration de l'hémostase primaire

- **Numération plaquettaire:** permet de savoir si la quantité de plaquettes dans le sang est OK



- **Etude des fonctions plaquettaires:** permettent de savoir si les plaquettes sont fonctionnelles (ou pas = thrombopathies)
- **Dosage du facteur Willebrand:** si abaissé => Maladie de Willebrand

IV- Exploration de la coagulation

- **Principes: utilisation de méthode chronométrique**
(ou coagulométrique)

= mesure du **temps** de coagulation d'un plasma citraté dans des conditions standardisées permettant de reproduire les différentes voies d'initiation de la coagulation

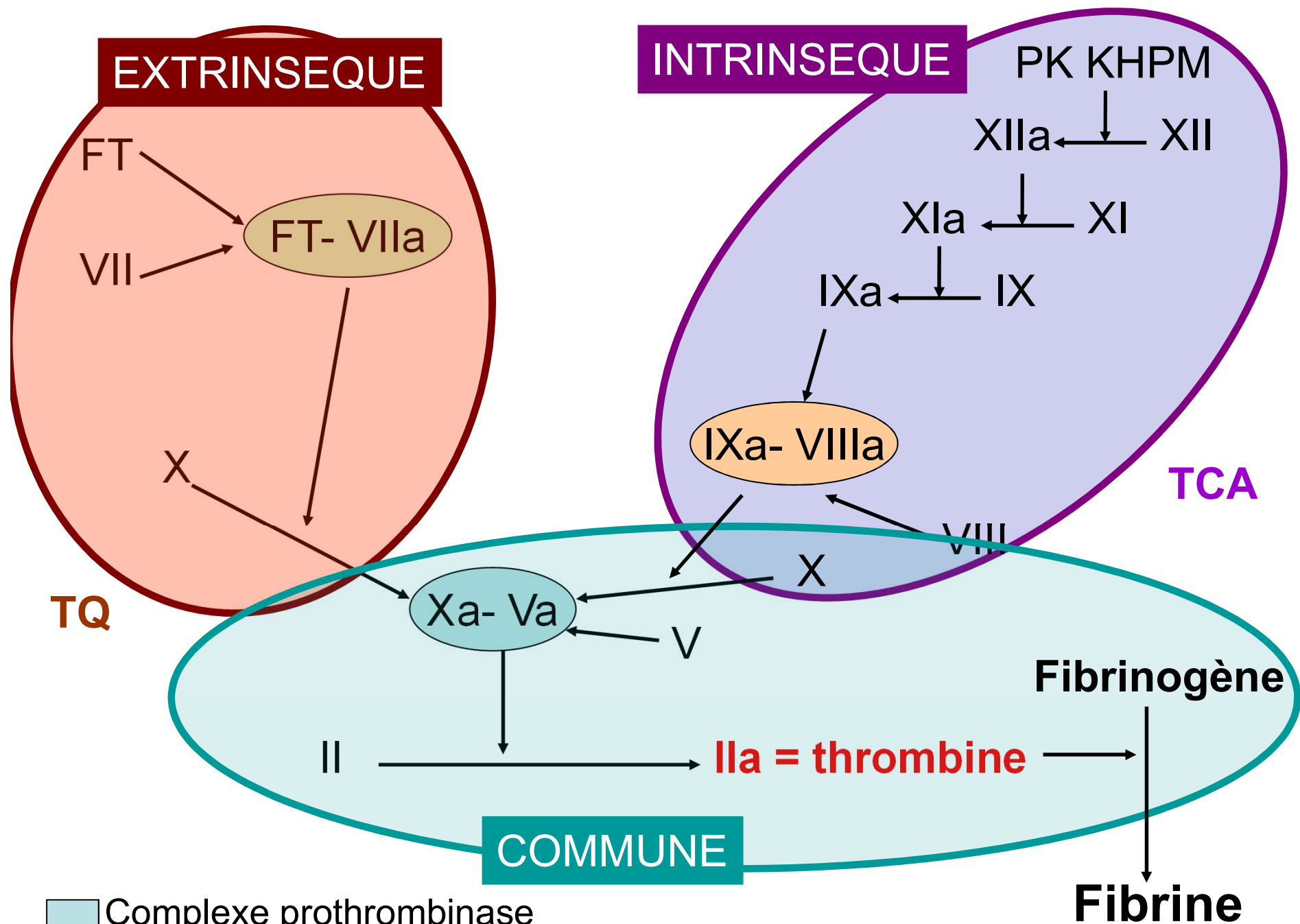
- Résultats : obtention d'un temps en **seconde**

1-Stratégie d'exploration

- **Test de dépistage** (1^{ère} intention): tests globaux
 - Temps de Quick (TQ)
 - Temps de céphaline avec activateur (TCA)
- **Test spécifiques** (2^{ème} intention) si anomalie d'un ou des tests globaux
 - Dosage du fibrinogène
 - Dosage des différents facteurs de la coagulation
- **Surveillance des anticoagulants**
 - Activité anti-Xa (héparine)
 - INR (AVK)

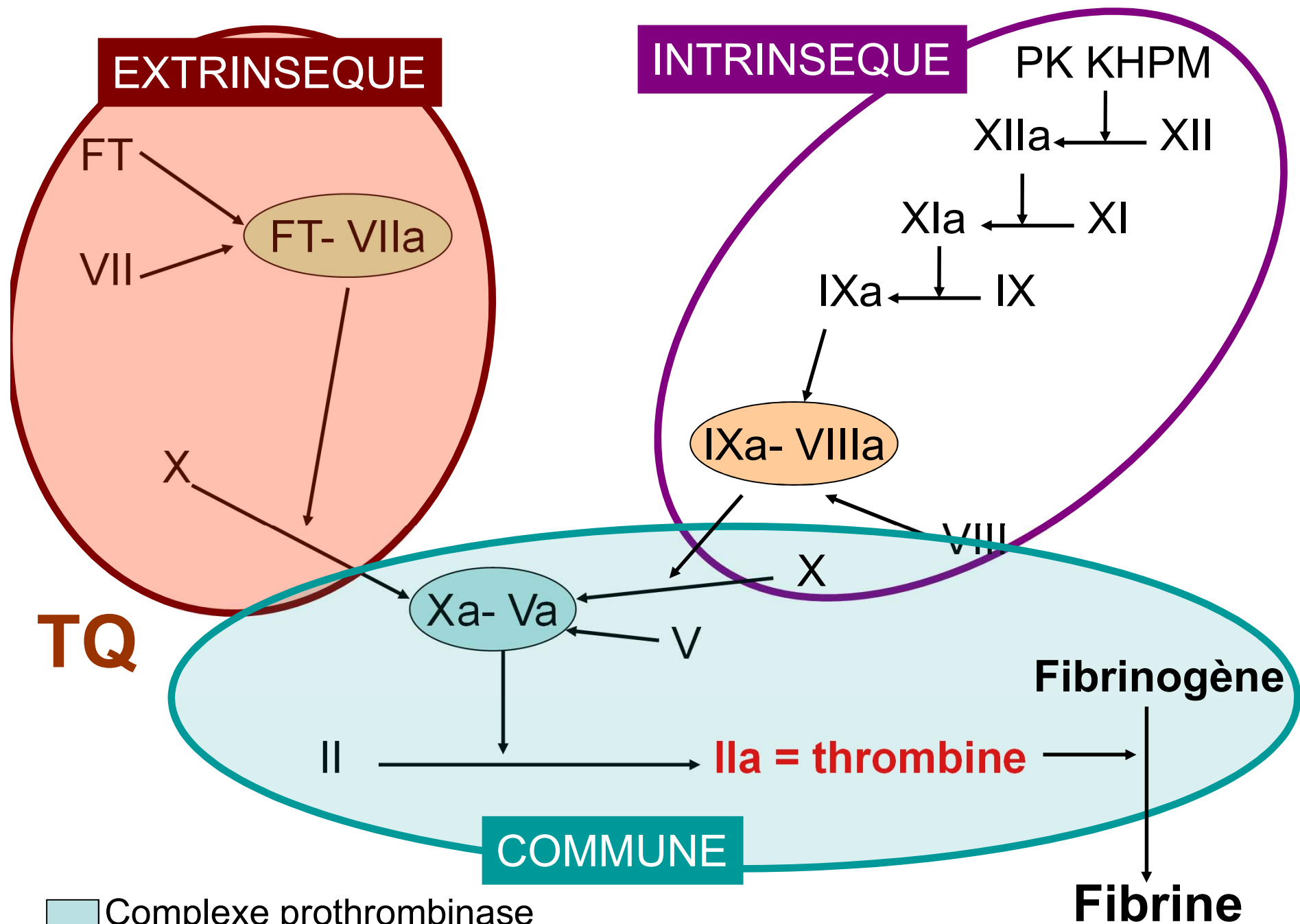
2-Tests de dépistage

- **2 temps basés sur la coagulation *in vitro***
 - Permettent d'explorer les différentes voies correspondant aux étapes de la coagulation
 - **Mise en place de 3 voies**
 - Voie extrinsèque = phase d'initiation de la coagulation
 - Voie intrinsèque = phase d'amplification
 - Voie commune = phase de fibrinoformation



A-Temps de Quick

- **Définition** : temps de coagulation d'un plasma citraté, déplaquetté, recalcifié en présence de thromboplastine (composée de facteur tissulaire et calcium)
- Exploration de la **voie extrinsèque** et de la **voie commune** (déclenchement de la voie extrinsèque par ajout de facteur tissulaire)
- Facteurs explorés : FVII, FX, FV, FII, FI
- Test rendu **insensible aux héparines** par ajout d'un inhibiteur



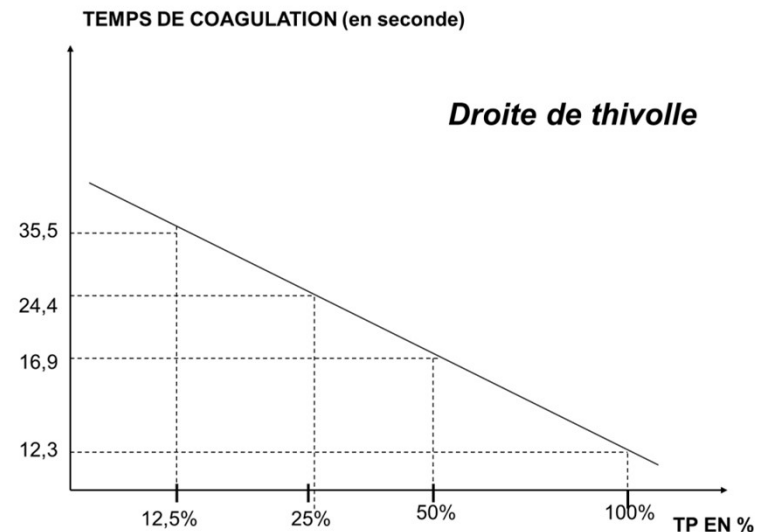
- Complex prothrombinase
- Complex tenase

3 modes d'expression du résultat

- **Temps de Quick** en seconde (environ 11-14sec)= non utilisé en France
- **Taux du complexe prothrombinique (TP)** en % (Valeurs usuelles : 75-100%)
- **INR** (International Normalized Ratio)

Taux du complexe prothrombinique (TP)

- Transformation du temps de Quick (sec) en TP grâce à la **droite de Thivolle**, partant du principe qu'un plasma normal à un TP à 100%
- En France, le temps de Quick est le plus souvent rendu en TP



INR = International Normalized Ratio

Expression utilisée pour réduire les variations interlaboratoire (selon la thromboplastine utilisée) pour les patients sous traitement anti-vitamine K (AVK)

$$\left(\frac{TQ_{patient}}{TQ_{témoin}} \right)^{ISI}$$

ISI = index de sensibilité international, calculé pour chaque thromboplastine par rapport à un standard de référence (OMS)

Sujet avec coagulation normale ou sans traitement AVK
⇒ INR 1

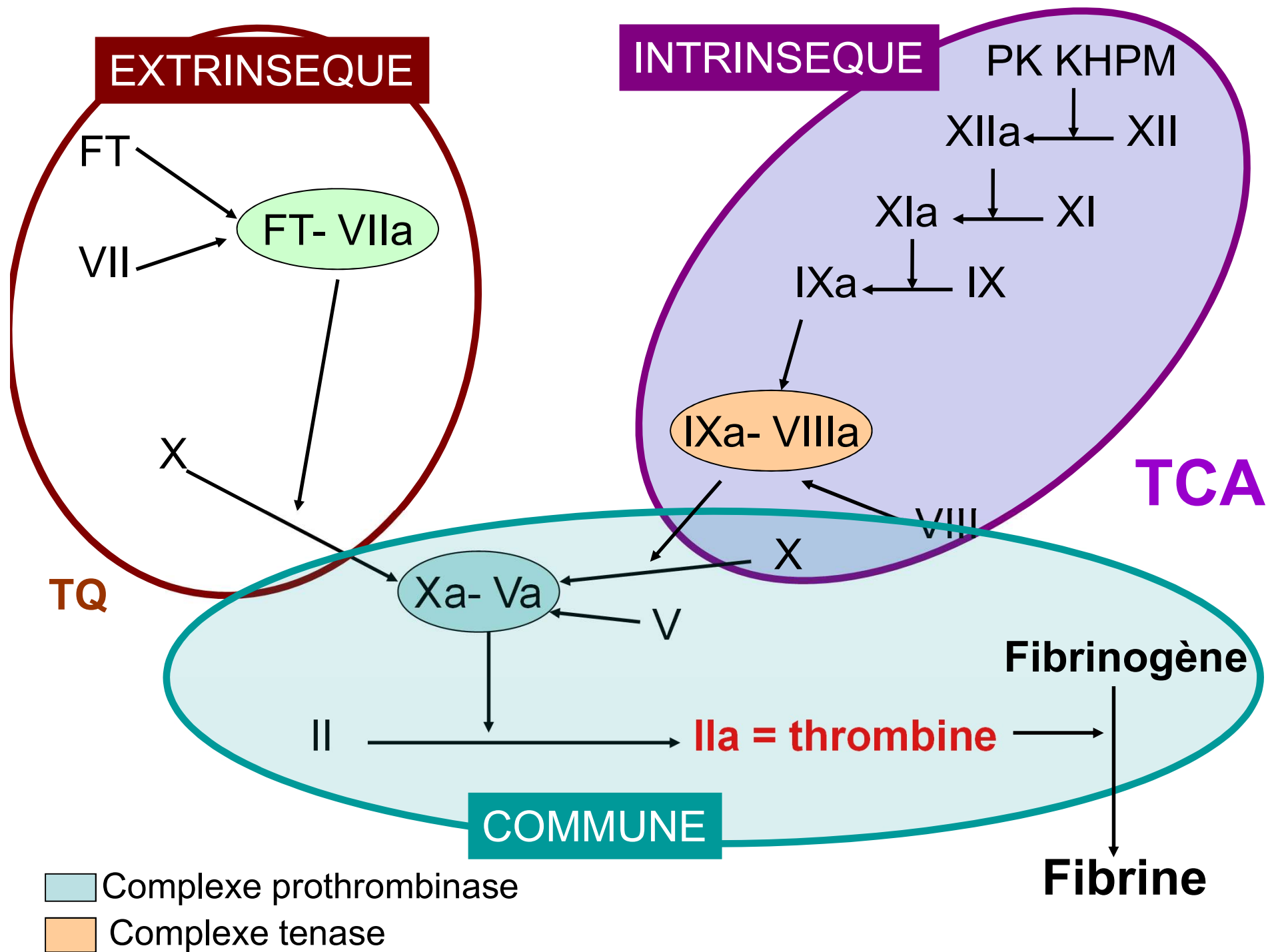
Traitement AVK efficace quand INR compris entre 2 et 3

Les anti-vitaminique K

- Médicaments de la classe des **anticoagulants oraux** (Fluindione, Coumadine et Warfarine)
- **Indications** : traitement et prévention de la maladie thromboembolique veineuse
- Médicaments à **marge thérapeutique étroite** et **grandes variabilités interindividuelles**
 - Surdosage : risque hémorragique
 - Sous dosage : risque thrombotique
 - ➔ Nécessité d'un **suivi biologique régulier**
- AVK : **première cause de iatrogénie médicamenteuse**
 - Environ 5000 décès par an imputables aux AVK

B- TCA = Temps de céphaline avec activateur

- **Définition** : temps de coagulation d'un plasma citraté, déplaquetté, recalcifié en présence de céphaline (contenant des phospholipides) et d'un activateur de la voie intrinsèque (silice, kaolin ou acide éllagique)
- Exploration de la **voie intrinsèque** et de la **voie commune** (déclenchement de la voie intrinsèque par ajout de silice, kaolin ou acide éllagique)
- Facteurs explorés : KHPM, PK, FXII, FXI, FIX, FVIII, FX, FV, FII, FI



- **Mode d'expression**
 - **TCA en seconde (environ 30 sec)**
 - **Ratio par rapport à un témoin : valeurs usuelles entre 0,8 et 1,2**

$$\frac{TCA_{patient}}{TCA_{témoin}}$$

Les héparines

- Médicaments de la classe des **anticoagulants injectables**
- **2 types d'héparines**
 - **HNF= héparines pleine longueur**: médicament à grand variabilité inter-individuelle => nécessité de suivi biologique de l'efficacité
 - **HBPM = héparines fractionnées**: action plus prédictible mais nécessité de suivi biologique dans certaines situations
- **Indications** : traitement et prévention de la maladie thromboembolique veineuse
- **Mode d'action** = potentialisation des effets inhibiteurs de l'antithrombine= anti-IIa, anti-Xa
- **Evaluation de l'efficacité des héparines par**
 - Par ratio TCA malade/ TCA témoin = valeur cible entre 2 et 3 = uniquement pour HNF
 - **Par dosage de l'activité anti-Xa circulante pour HNF et HBPM**

C- Principe d'interprétation des tests globaux

- **TQ allongé + TCA normal** = anomalie de la voie extrinsèque (FVII) ou traitement AVK
- **TCA allongé + TQ normal** = anomalie de la voie intrinsèque (FVIII, FIX, FXI) ou traitement à l'héparine NF
- **Allongement des 2 temps:**
 - Déficit en 1 facteur de la voie commune (FX, FV, FII)
 - Déficit en facteurs vit K dépendants
 - Déficit de tous les facteurs = insuffisance hépatique
 - Emballement de la coagulation et consommation de tous les facteurs

3-Les tests spécifiques

Permettent de diagnostiquer l'anomalie de la coagulation \Leftrightarrow prendre des décisions thérapeutiques

- Dosage des différents facteurs de la coagulation: fibrinogène et tous les autres
- Anomalies de la régulation dans la maladie thrombo-embolique veineuse
- Suivi d'un traitement par héparine: Activité anti-Xa (ou héparinémie)

V- Exploration de la Fibrinolyse

- **En routine = détection des produits de dégradation de la fibrine par la plasmine**
- PDF
- D-dimères

D-dimères très utilisés pour le diagnostic d'exclusion de la maladie thrombo-embolique veineuse

CONCLUSION

Hémostase = phénomène complexe permettant de lutter contre les hémorragies tout en maintenant la circulation du sang

Bilan de coagulation= TP + TCA => BILAN DE BASE DANS LES LABORATOIRES

Permet de diagnostiquer des pathologies de l'hémostase et de contrôler des traitements anticoagulants compliqués à équilibrer