

Université ABOU BAKER BELKAID TLEMCEN  
Faculté de médecine Benzerdjeb Benaouda  
physiologie  
étudiants 2<sup>ème</sup> année médecine dentaire

# PHYSIOLOGIE DU SANG ET DE L'HEMOSTASE



Présenté par: Dr HOUTI  
née GUERD.N  
Maitre de conférences A  
hématologie

# Objectifs pédagogiques

- ✓ Connaitre les différents **constituants du sang**
- ✓ **Définir l'hémostase et connaître les** facteurs intervenants
- ✓ Décrire les **étapes de l'hémostase**

# Plan

I. Introduction

II. Composition du sang

III. Production des cellules sanguines ( hématopoeise)

IV. Hémostase

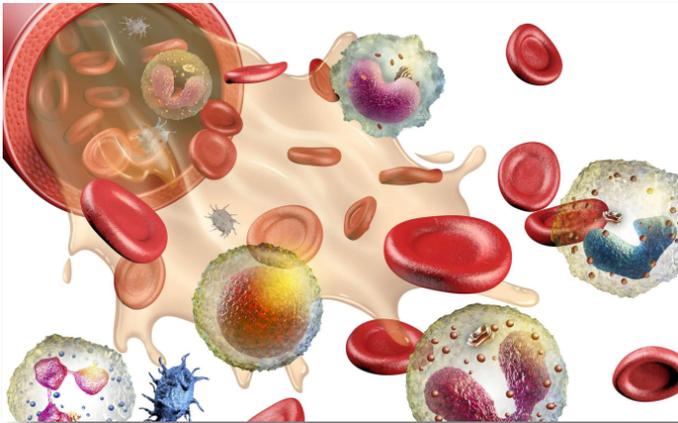
A. Définition

B. Etapes d'hémostase

1. Hémostase Primaire
2. Hémostase Secondaire ou Coagulation
3. Fibrinolyse

V. Explorations

# I- Introduction



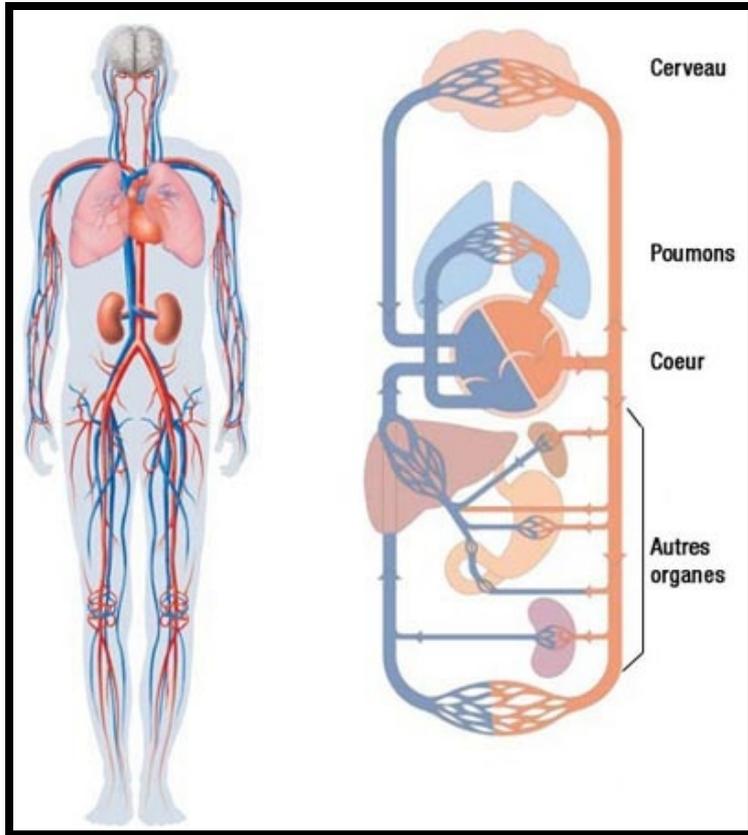
**Sang** Tissu conjonctif liquide

Couleur rouge (varie selon son degré d'oxygénation)

Chez l'adulte : 5 litres

7 à 8 % de la masse corporelle

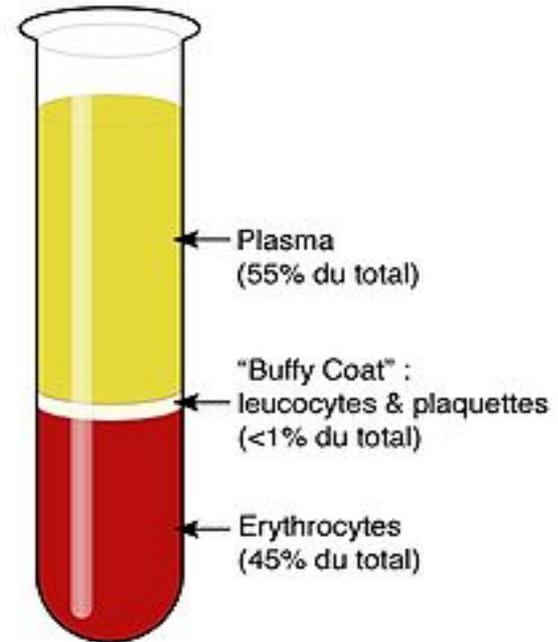
# I- Introduction (2)



## A l'état normal:

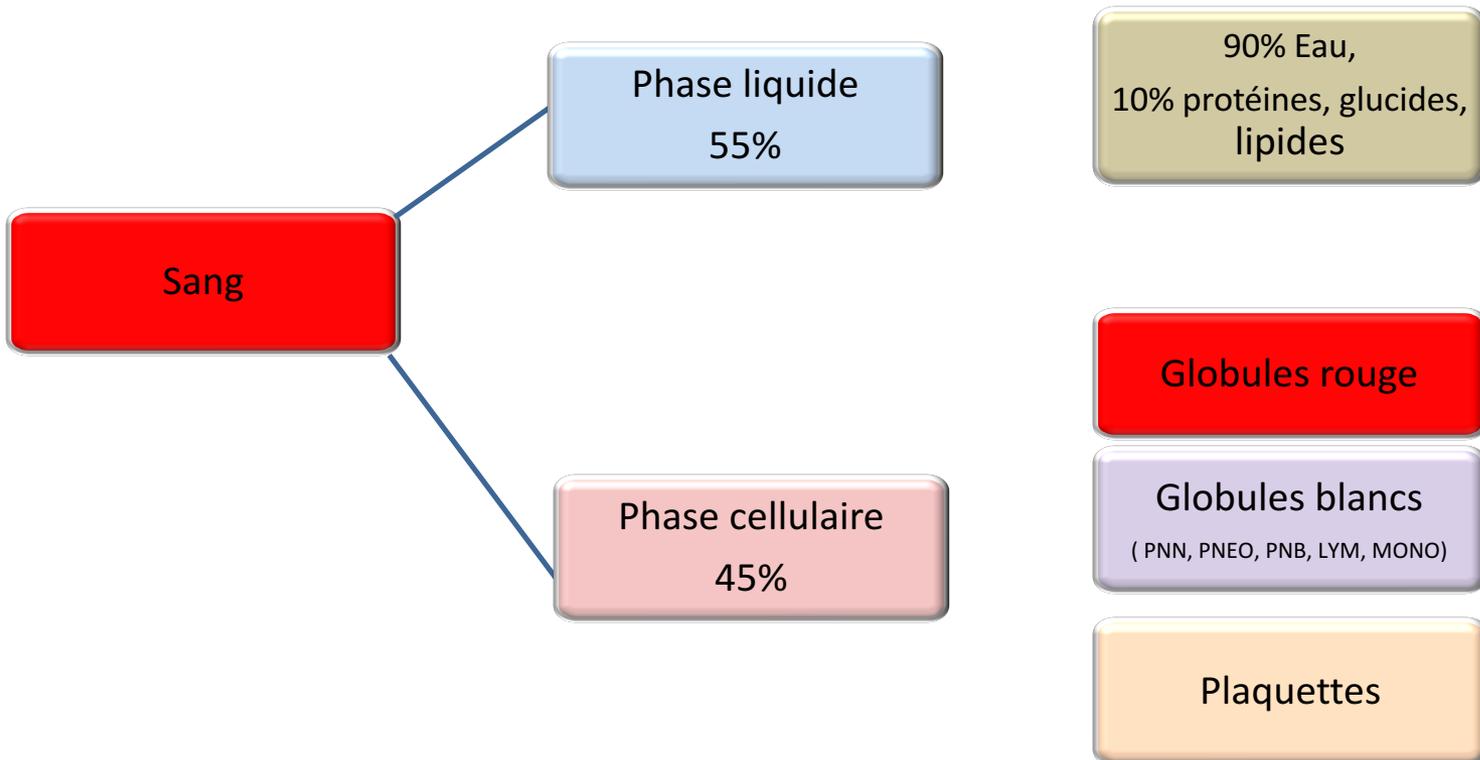
- Circule sous pression à l'état liquide (sys vx)
- Dans des conditions hémodynamiques variées
- Au contact de l'endothélium (artères, veines et microcirculation)

# I- Introduction (3)



Sang total → CENTRIFUGATION = Plasma → COAGULATION = Sérum

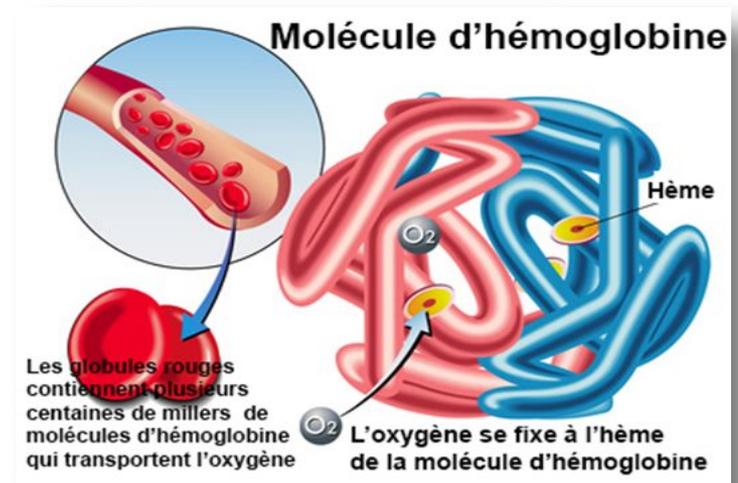
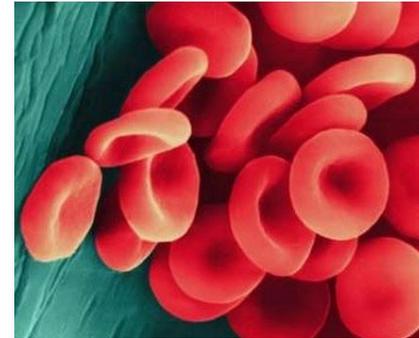
# Composition du sang :



# II- Composition du sang (2)

## 1. Globules rouges ou hématies ou érythrocytes :

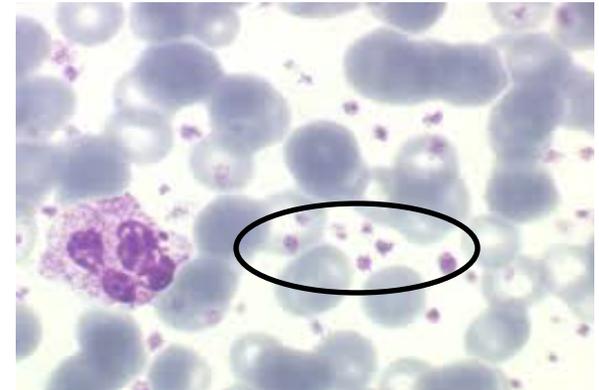
- Cellule biconcave anucléé
- Hémoglobine (protéine)
- Durée de vie : 120 jours
- Taux GR: 4-6 M e/mm<sup>3</sup>
- Rôle: Echanges gazeux



# II- Composition du sang(3)

## 2. Plaquettes ou thrombocytes :

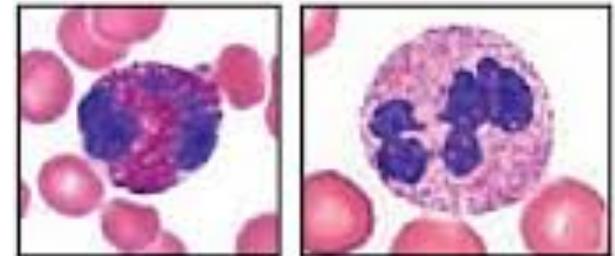
- Petits fragments de cellules
- Durée de vie : 7- 10jours
- Taux Plq: 100 000 à 450 000 e/mm<sup>3</sup>
- Rôle: Hémostase



# II- Composition du sang(4)

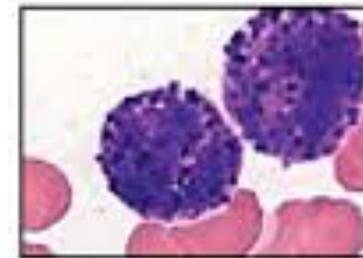
## 3. Globules blancs ou leucocytes :

- Cellules nucléées
- Regroupe:
  - **Granulocytes** ou polynucléaires :
    - Neutrophile
    - Eosinophile
    - Basophile.
  - **Lymphocytes** : lymphocytes B et T.
  - **Monocytes**
- Durée de vie : variable (quelques jours à années)
- Taux : 4 000 à 10 000 e/mm<sup>3</sup>
- Rôle: Défense de l'organisme contre les agents pathogènes (sys immunitaire) et les réactions inflammatoires.

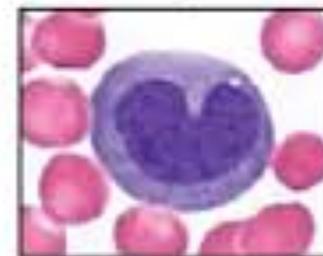


Eosinophil

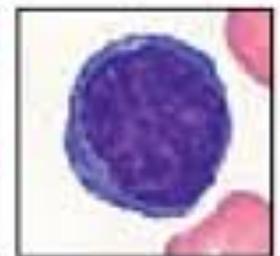
Neutrophil



Basophil



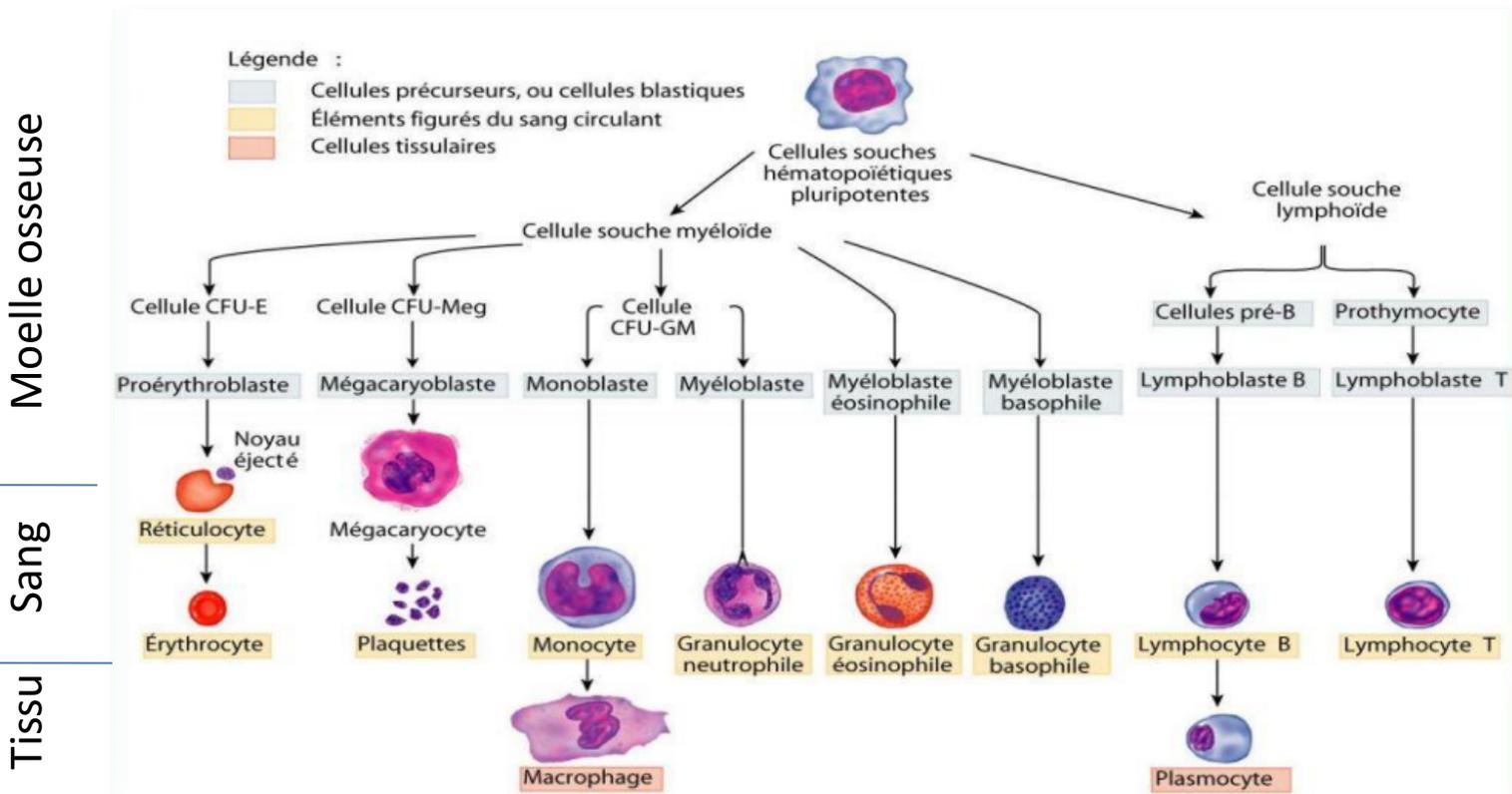
Monocyte



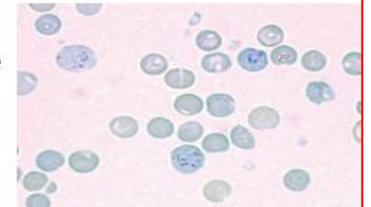
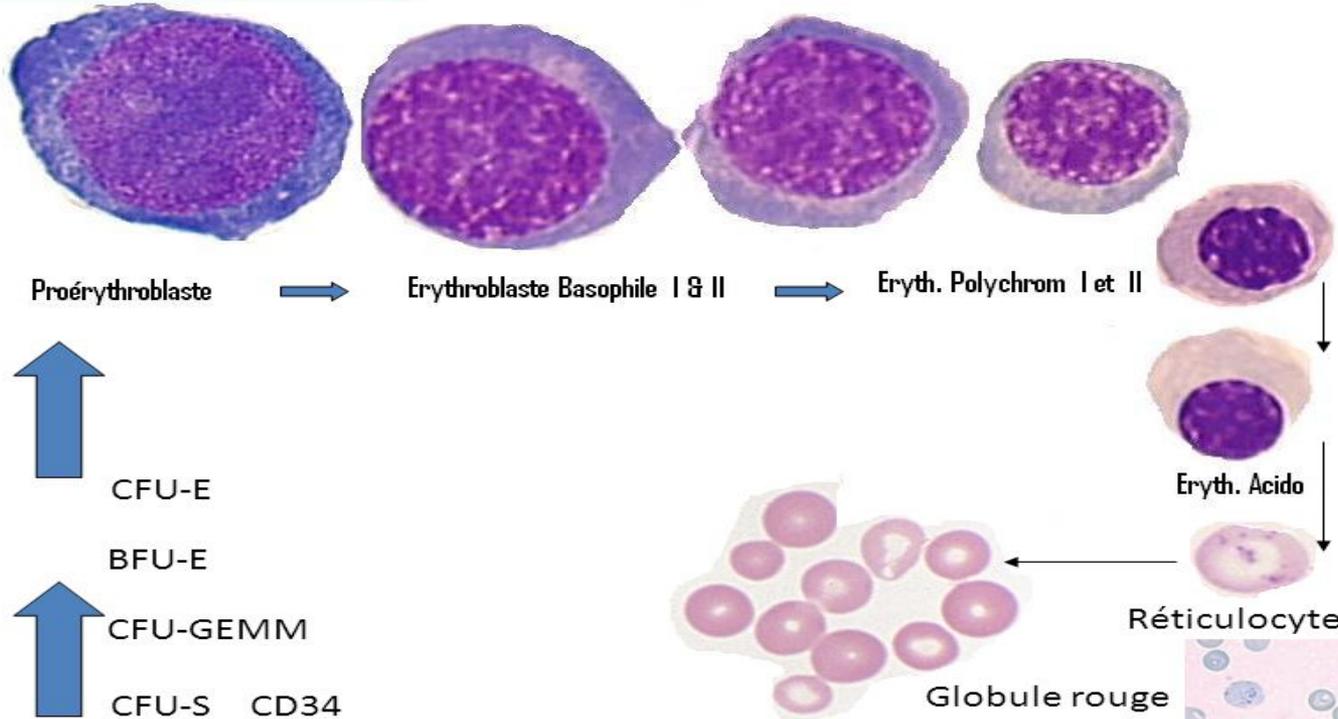
Lymphocyte

# III- Production des cellules sanguines: Hématopoïèse

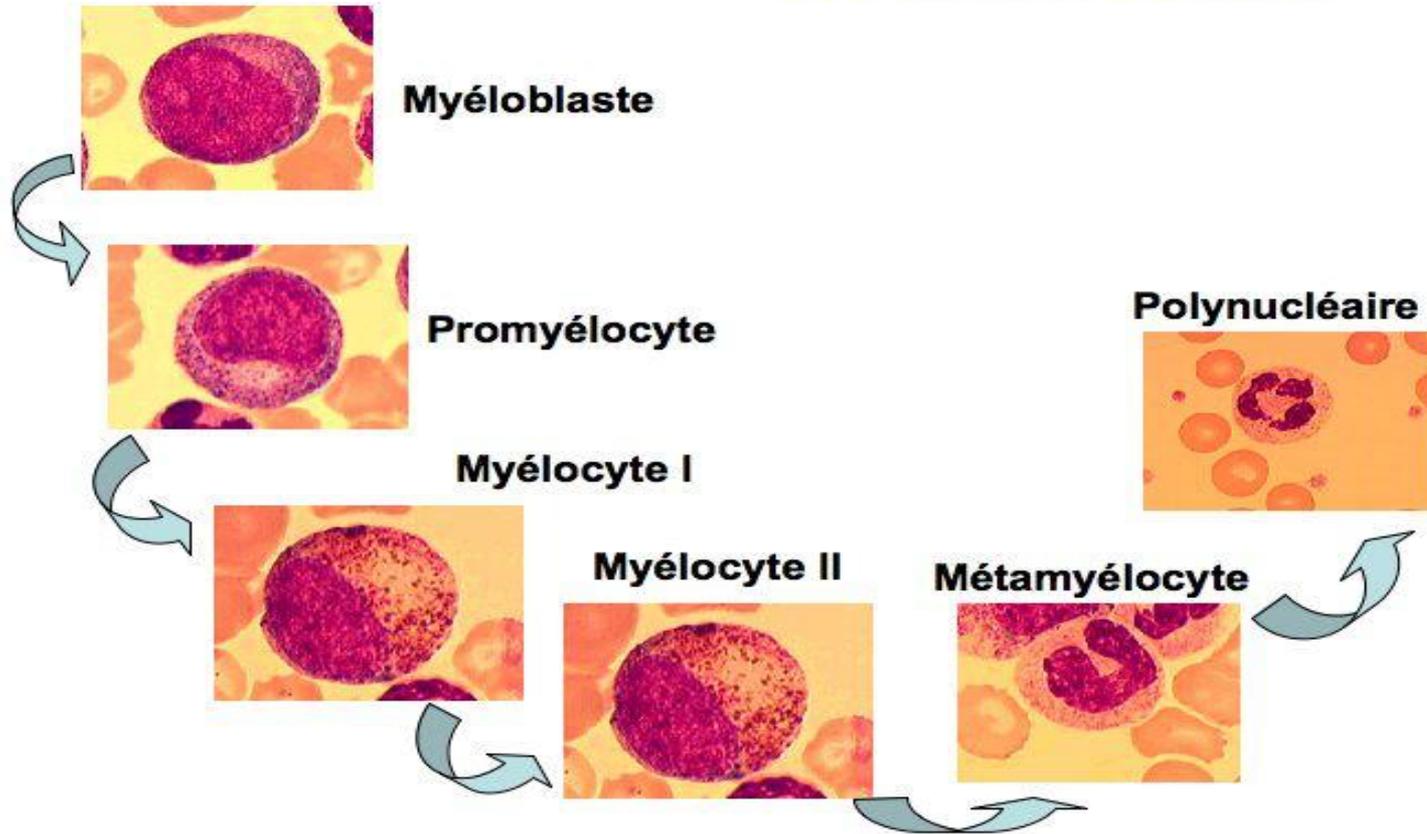
Hématopoïèse : à partir de la cellule souche hématopoïétique (CSH) au niveau des moelles osseuses.



# ERYTHROPOIESE - 1



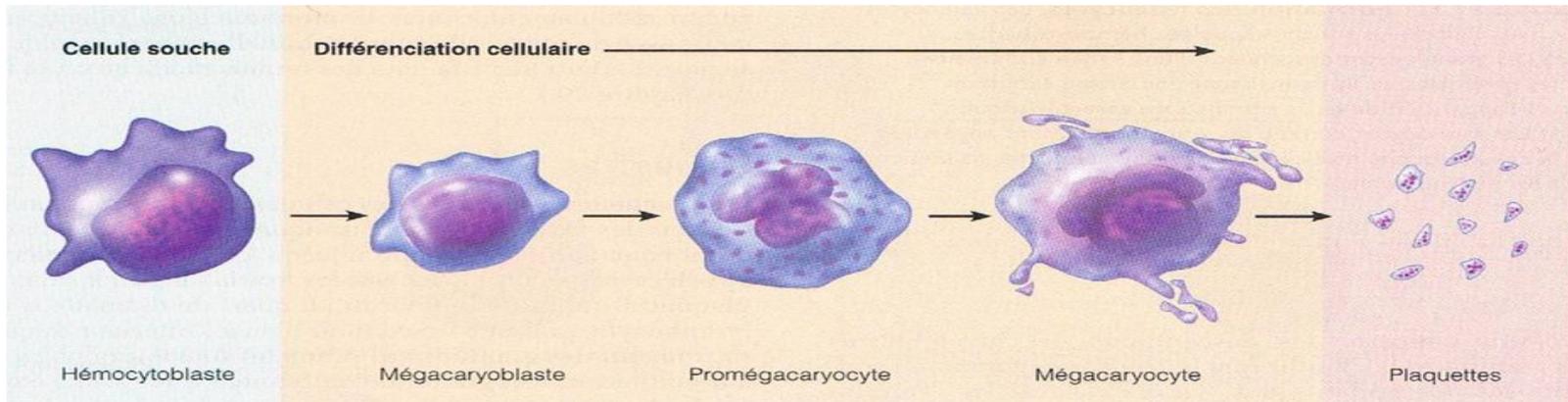
## Granulopoïèse neutrophile



# Les plaquettes

Page 29

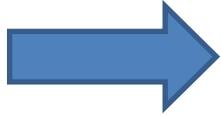
- *La thrombopoïèse:*



## *La maturation:*

- Elles emmagasinent des **facteurs de coagulation**

# IV- Hémostase



**Hémostase : (Hémo : Hémorragie- Stase : Arrêt)**

*Arrêt de l'hémorragie*

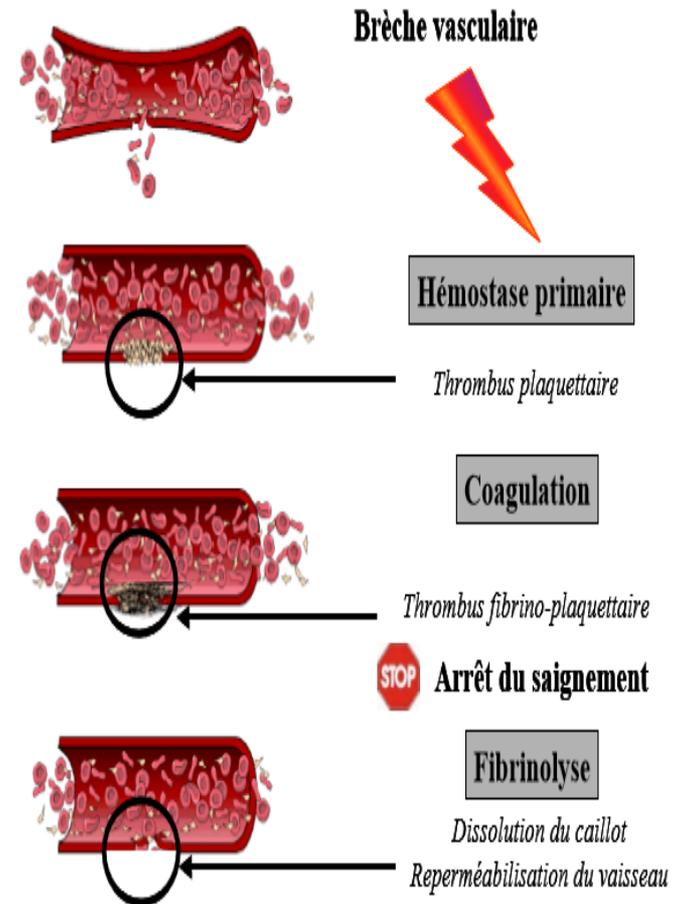
Regroupe l'ensemble des mécanismes qui concourent à:

- maintenir le sang à l'état *fluide*
- assure la prévention **saignements spontanés** et **l'arrêt des hémorragies** en cas de lésions vasculaires
- protège des **thromboses** (caillots dans un vaisseau sanguin)

Il s'effectue en 3 temps.

## IV- Hémostase (2)

- ❖ **l'hémostase primaire:** dure **3 à 5 mn** colmate la brèche Vx par la formation d'un thrombus blanc.
- ❖ **la coagulation :** dure **5 à 10 mn** consolide ce premier thrombus en formant un caillot de fibrine insoluble emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge).
- ❖ **la fibrinolyse** , dure 48 à 72H , permet la dégradation du caillot , la limitation de son extension et le retour a la circulation normale.



# L'HEMOSTASE PRIMAIRE

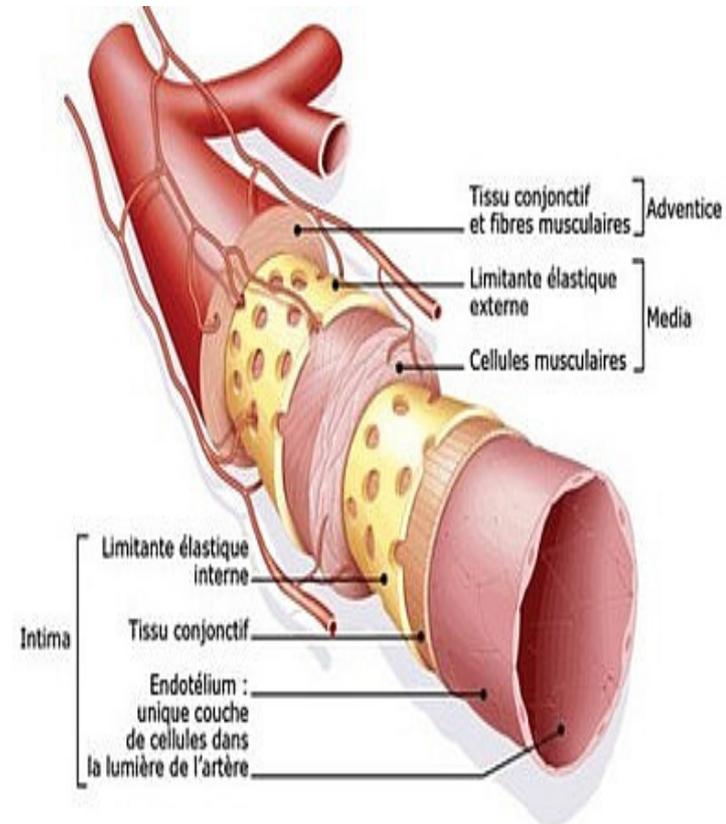
# 1. L'hémostase primaire:

Premier temps de l'hémostase représente l'ensemble des interactions complexes entre **paroi Vx plaquettes** et **protéines adhésives** aboutissant à colmater la brèche par la formation d'un **thrombus blanc**.

- Les acteurs intervenant dans l'hémostase primaire:
- ✓ PAROI VASCULAIRE
- ✓ PLAQUETTES
- ✓ FACTEUR DE VON WILLEBRAND(vWF)
- ✓ FIBRINOGENE

**1. Paroi Vx:** constituée schématiquement de 3 tuniques:

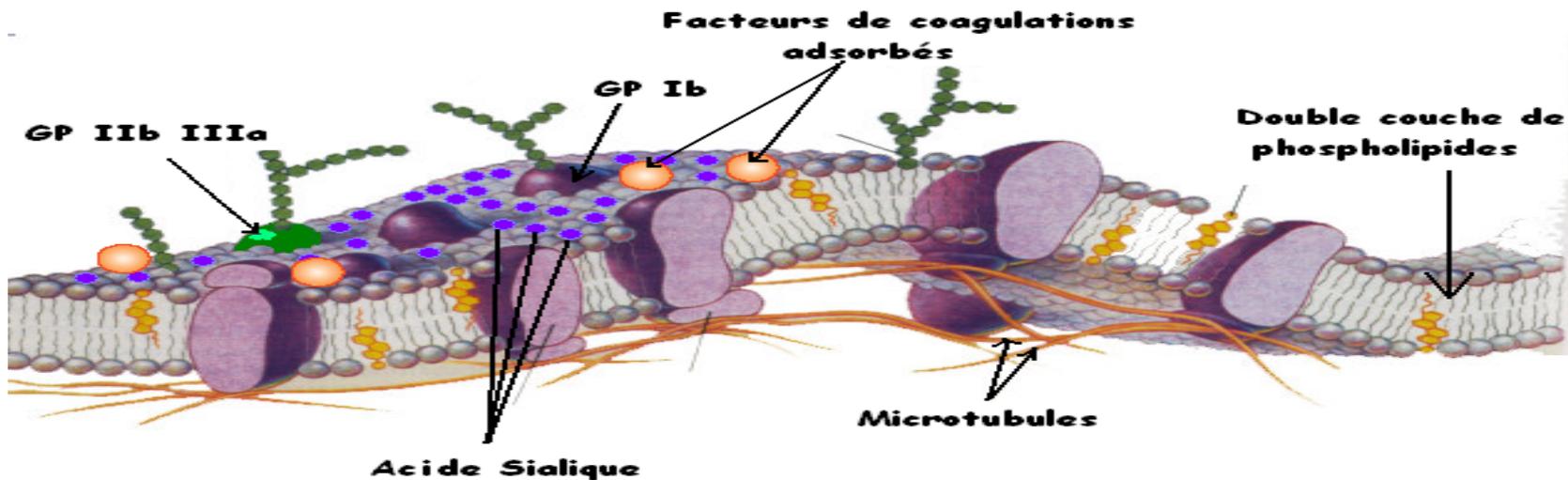
- **L'intima:** comprend
  - ✓ **l'endothélium** couche monocellulaire tapisse la face interne du Vx surface non thrombogène, une fois lésée l'endothélium s'active et devient le support de la cascade de la coagulation.
  - ✓ **Sous endothélium:** structure thrombogène constitué d'une Mb basale, fibres de collagène, microfibrilles, fc vWF. C'est à ce feutrage qu'adhère la plaquette lorsque l'endothélium est lésé et le sous endothélium est mis à nu.
- **Media:** couche musculaire responsable de la vasomotricité
- **Adventice:** tissu conjonctif péri-Vx contient les Vx nourriciers.



Artère de moyen calibre et ses trois tuniques : intima, média, adventice

**2. Plaquette:** issue de la fragmentation du cytoplasme du mégacaryocyte plaquetto-gène ; Les plaquettes sont des éléments "cellulaires" anucléés au repos de forme discoïde , de 2-4  $\mu$  de diamètre. Elles sont formées :

a-d'une membrane riche en phospholipides, cholestérol, calcium et glycoprotéines (notamment GPIb-IX, GPIIb-IIIa) et contenant des récepteurs spécifiques à plusieurs facteurs tels que le facteur Von Willebrand, le fibrinogène, l'ADP, l'adrénaline, la thrombine;...

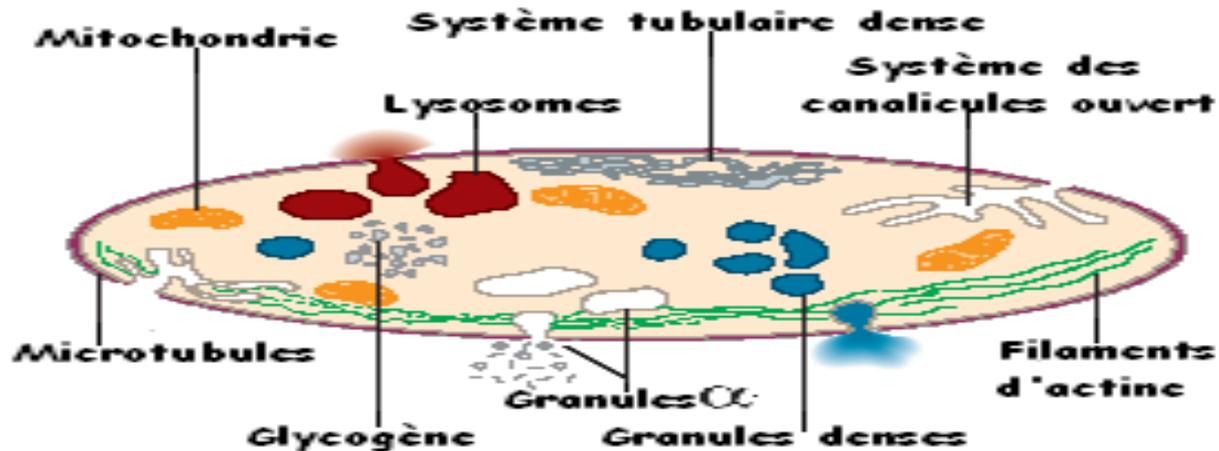


b- un cytoplasme riche en granules :

⇒ **granules denses**: riches en calcium, ATP, ADP et sérotonine

⇒ **granules alpha** contenant du facteur vWf, PF4, PDGF, beta-thromboglobuline)

⇒ **lysosomes**



## ➤ Les facteurs plasmatiques

- **Facteur von Willebrand (vWF):**
  - GP, synthétisé par la cellule endothéliale
  - adhésion des plaquettes au sous endothélium
  
- **Fibrinogène :**
  - GP, synthétisé par le foie, conditionne l'agrégation plaquettaire
  - Et formation de ponts inter plaquettaires

### **3. Les facteurs plasmatiques:**

**1. LE FACTEUR DE VON WILLEBRAND** : GP multimère de HPM moléculaire. Synthétisé par les cellules endothéliales (70%) et stocké dans le s/s endothélium et par les mégacaryocytes.

. Dans le plasma il circule lié au facteur anti-hémophilique A (facteur VIII ) qu'il protège contre la protéolyse.

**2. FIBRINOGENE**: GP multimère de HPM synthétisé par le foie ; c'est le facteur de coagulation ( I). conditionne l'agrégation plaquettaire en formant des ponts inter plaquettaires

**4. Autres:** les ions  $Ca^{++}$ , ADP,

## Déroulement de l'hémostase primaire

**1. Temps vasculaire:** vasoconstriction reflex immédiate d'abord passive ensuite active par les substances vasoconstrictrices libérées par les plaquettes.

**2. Temps plaquettaire:** s'effectue en 3 temps

- **Adhésion plaquettaire:** au s/s endothélium via la **Gp IbIX** de la membrane plaquettaire, le vWF sert de pont entre la plaquettes et le s/s endothélium
- **Activation plaquettaire:** changement de forme des plaquettes et réarrangement des structures internes précède le phénomène de sécrétion plaquettaire ou « release » et libération du contenu des granules denses (release I) puis  $\alpha$  (release II).
- **Agrégation plaquettaire:** attachement des plaquettes activées entre elles via des ponts de fibrinogène lié à son récepteur plaquettaire **Gp IIbIIIa** formant des agrégats plaquettaires.

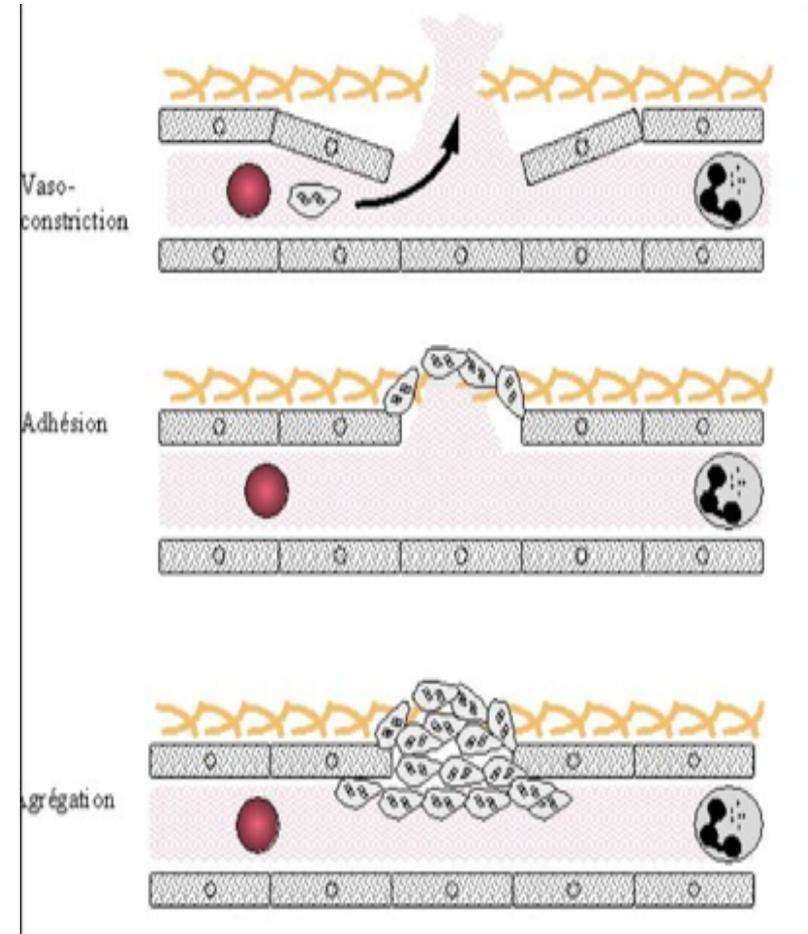


Fig 3A: Déroulement de l'hémostase primaire



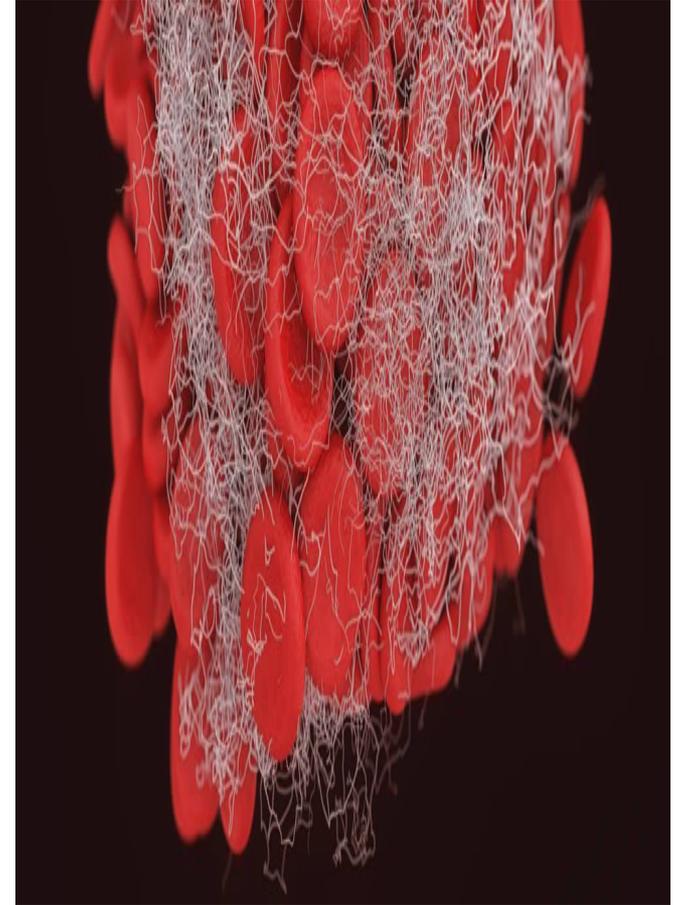
## Dans l'hémostase primaire :

- A. L'activation plaquettaire se fait avant son adhésion
- B. L'agrégation plaquettaire donne lieu au clou plaquettaire
- C. Le temps vasculaire est fait d'une vasoconstriction réflexe
- D. Les plaquettes adhèrent aux cellules endothéliales normales
- E. Le facteur Von Willebrand (vWF) fixe les plaquettes au sous endothélium vasculaire

# LA COAGULATION

➤ **La coagulation:** succède à l'hémostase primaire, c'est l'aboutissement d'une cascade de réactions enzymatiques qui entraîne la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble et la formation d'un caillot de fibrine.

- ✓ C'est un processus localisé au niveau de la brèche vasculaire.
- ✓ Les réactions enzymatiques sont amplifiées localement grâce à la concentration de facteurs de la coagulation à la surface membranaire.
- ✓ sont limitées dans leur extension par des inhibiteurs plasmatiques qui permettent de maintenir la fluidité du sang.



# Les acteurs intervenant dans la coagulation

- LES FACTEURS DE LA COAGULATION
- LES PHOSPHOLIPIDES (de la membrane Plq)
- LE FACTEUR TISSULAIRE (FT)
- LE CALCIUM

## ◆ Facteurs de coagulation

- ↳ définis par nomenclature internationale.
- ↳ décrits à partir des déficits congénitaux

Facteurs (numéro)	Lieu de synthèse	Rôle Vitamine K	Demi-vie
I : Fibrinogène	foie essentiellement	-	3-4 j
II : Protrombine	foie	+	3-5 j
3 : Facteur 3 plaquettaire	phospholipide		
4 : Calcium			
V : Proaccélélerine	foie	-	12-36 h
VI			
VII : Proconvertine	foie	+	4-5 h
VIII : Antihémophilique A			
IX : Antihémophilique B	foie	-	10-14 h
X : Stuart	foie	+	24 h
XI : Rosenthal	foie	+	36-48 h
XII : Hageman	foie	-	2-4 j
XIII : stabilisant la fibrine	foie	-	
PK : Prékallicréine/Fletcher	foie	-	6 j
		-	

- **Inhibiteurs physiologiques de la coagulation** : Protéine C et S, Antithrombine III...  
facteurs vitamine K dépendants **II, VII, IX, X** et 2 inhibiteurs de la coagulation : **protéine C et protéine S**.

- **LE FACTEUR TISSULAIRE (FT)** : libéré par la cellule endothéliale au moment de la lésion du vaisseau
- **LES PHOSPHOLIPIDES DE LA MEMBRANE PLAQUETTAIRE** : lors de l'activation plaquettaire → remaniement des phospholipides membranaires (**flip-flop**) réalisant le support sur lequel se fixent les facteurs de la coagulation activés en présence du calcium désigné sous le nom de F3p.
- **LE CALCIUM** : indispensable pour le déroulement des phases qui vont conduire à la coagulation du sang.

## Déroulement de la coagulation (2 concepts)

**Concept classique:** schématiquement la coagulation est divisée en 3 étapes:

**a) La génération de la prothrombinase:** c'est le complexe enzymatique constitué de (Xa, Va, Ca<sup>++</sup>, F3p) sa formation est le produit de deux voies distinctes (**extrinsèque et intrinsèque**), et d'une 3eme voie qui a été identifiée la voie **intermédiaire**.

**b) La formation de thrombine :** la transformation de la prothrombine en thrombine par le complexe prothrombinase.

**c) La formation de fibrine :** la transformation du fibrinogène en fibrine insoluble.

# • In vitro (concept classique)

Schématiquement la « cascade » est divisée en 3 étapes:

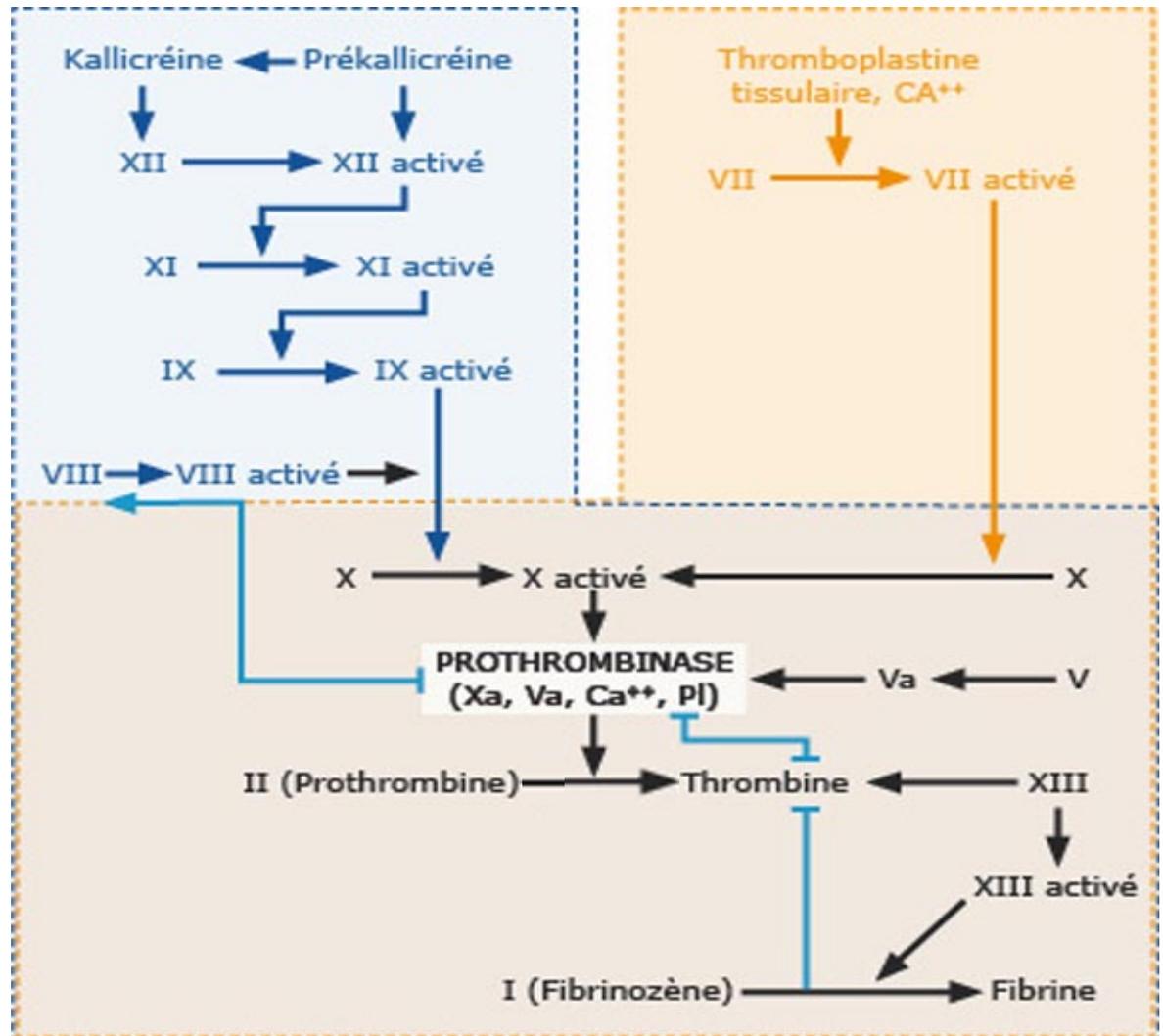
## 1. Génération de la prothrombinase

• Voie extrinsèque

• Voie intrinsèque

## 2. Formation de la thrombine

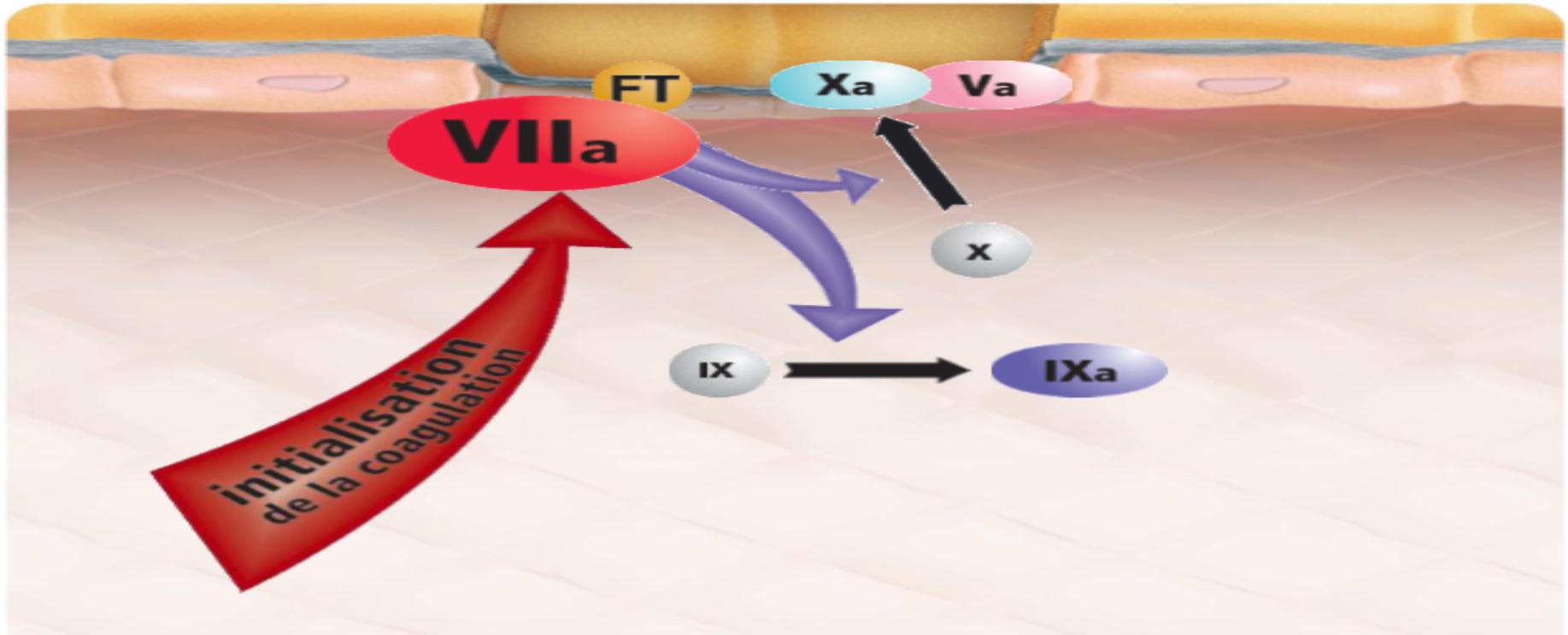
## 3. Formation de fibrine



**Le concept actuel**: On ne parle plus plus de voie intrinsèque et extrinsèque lors de la génération de la thrombine in vivo d'où le nouveau concept de la coagulation , il se déroule en 3 phases:

- Phase d'initialisation
- Phase de amplification
- Phase de propagation

# 1. Phase d'initialisation



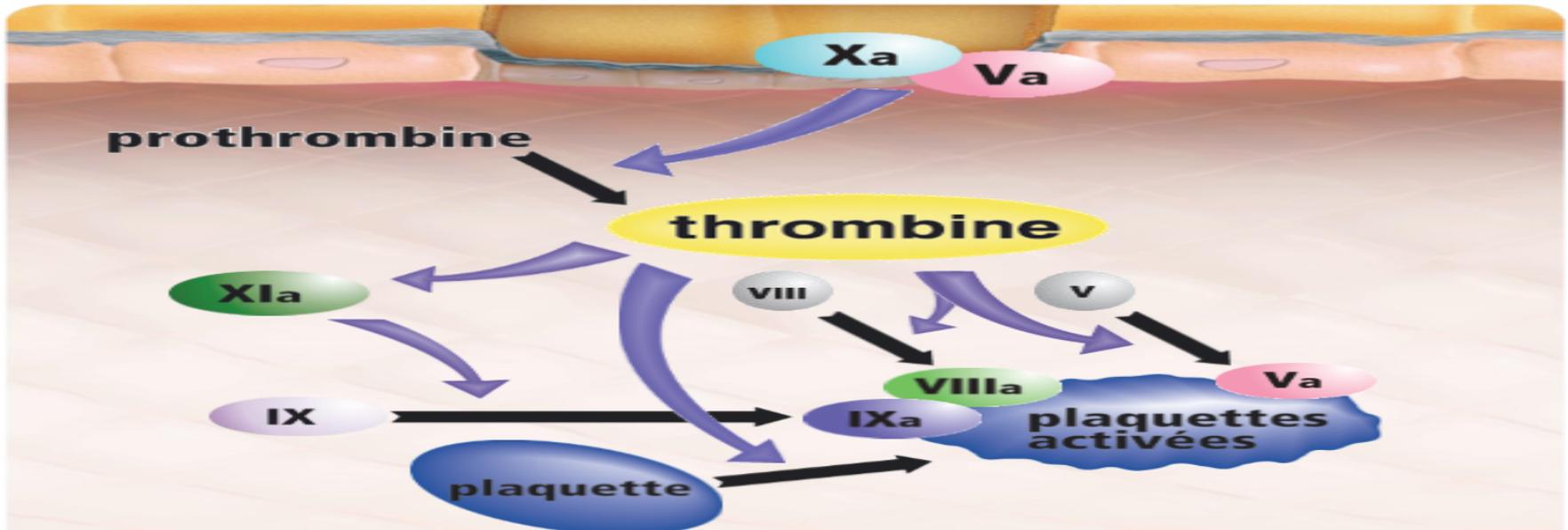
Une altération de la paroi vasculaire est à l'origine d'un contact entre le sang et le sous- endothélium.

Le facteur tissulaire (FT) est exposé et se lie au u FVII et entraine son activation en F VIIa.

Le complexe entre le (FT et le FVIIa )active le FIX et le FX.

Le FXa se lie au FVa sur la surface cellulaire

## 2. Phase d'amplification



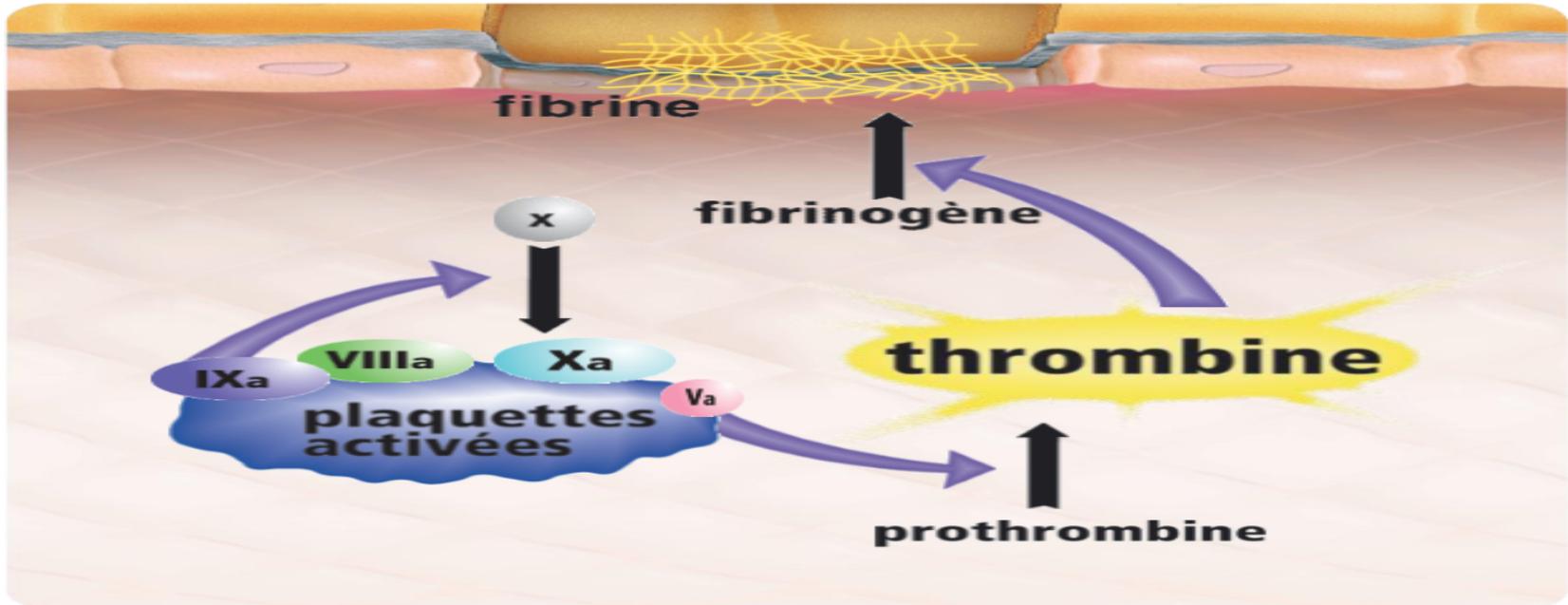
Le complexe (**FXa/Fva**) transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine.

La faible quantité de thrombine générée active localement les **FVIII**, **FV**, **FXI** et **les plaquettes**.

Le **FXIa** transforme le **FIX** en **FIXa**.

Les plaquettes activées expriment le **F3p** et fixent les **FVa**, **FVIIIa** et **FIXa**.

### 3. Phase de propagation



Le complexe **FVIIIa/FIXa** active le **FX** à la surface des plaquettes activées..

**Le FXa**, en association avec le **FVa**, transforme d'importantes quantités de **prothrombine** en **thrombine**, engendrant ainsi un "**pic de thrombine**".

Le "pic de thrombine" provoque la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de **fibrine stable**.

## Inhibiteurs de la coagulation

Protègent de l'extension de la coagulation a distance de la brèche vasculaire

Les principaux inhibiteurs sont :

- **l'antithrombine (AT)**:se lie a la thrombine et aux fc de la coagulations et les inactives ( AT est accéléré x 300 en présence de l'héparine)
- **les protéines C et S (PC et PS)**: synthétisées par le foie vit K dépendants inhibent les cofacteurs de la coagulation (Va,VIIIa )
- **l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)**:produit par les cellules endothéliales inhibe le Xa , et le complexe (VIIIa, FT)

# LA FIBRINOLYSE

# 3. Fibrinolyse

La fibrinolyse (processus physiologique) dont le rôle principal est d'éliminer in vivo **les dépôts de fibrine**.

C'est un système de contrôle de l'hémostase qui permet de détruire le caillot une fois qu'il a cessé d'être utile, et donc de restaurer la perméabilité vasculaire.

Transformation du **plasminogène** (proenzyme inactive d'origine hépatique) **en plasmine** qui est une enzyme protéolytique puissante.

La plasmine est donc formée au contact de ce réseau et détruit préférentiellement **la fibrine**.

## □ **Activateurs de la fibrinolyse**

- **Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)** synthétisé par les cellules endothéliales
- **Système Pro-urokinase / Urokinase** : produite par les cellules rénales.
- **Système activateur dépendant du facteur XII** en présence du KHPM

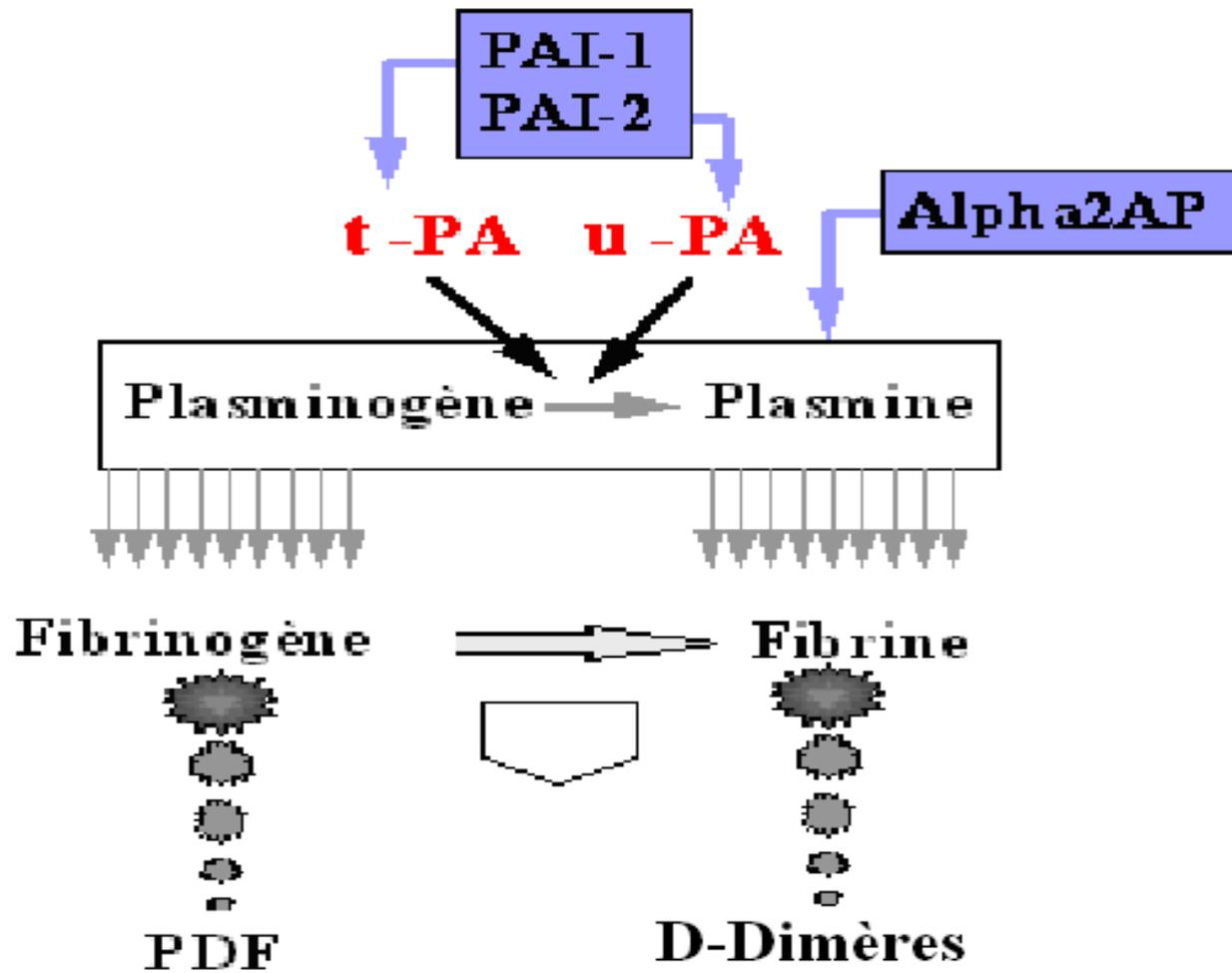
## □ **Inhibiteurs de la fibrinolyse**

- **Inhibiteurs physiologiques :**

$\alpha$ 2-antiplasmine,  $\alpha$ 2macroglobuline, inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI) type 1 et type 2, inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI), inhibiteur de la C1'-estérase

- **Inhibiteurs thérapeutiques :**

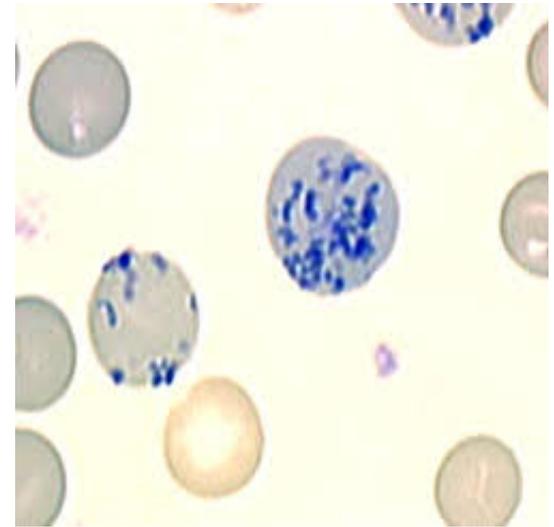
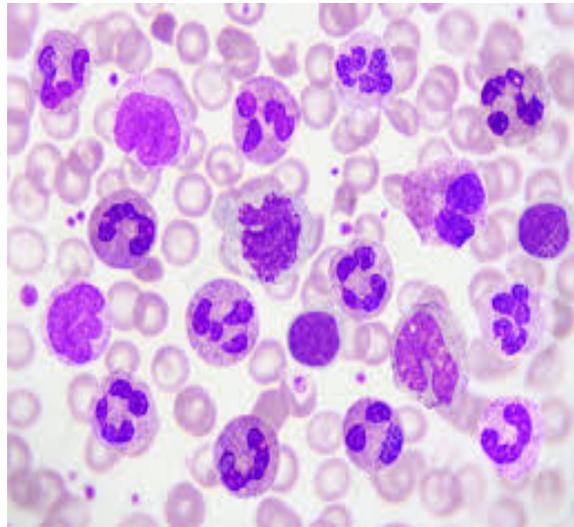
L'acide epsilon aminocaproïque et l'acide tranéxamique.



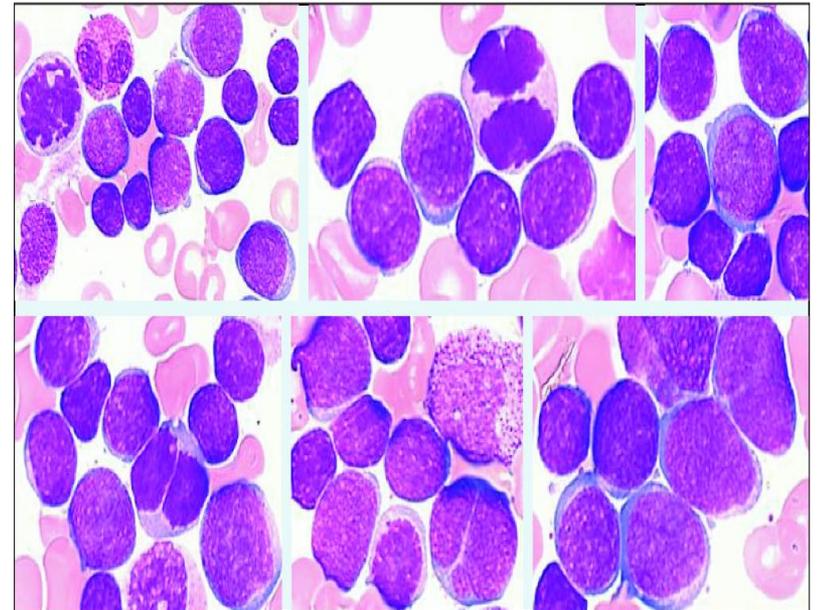
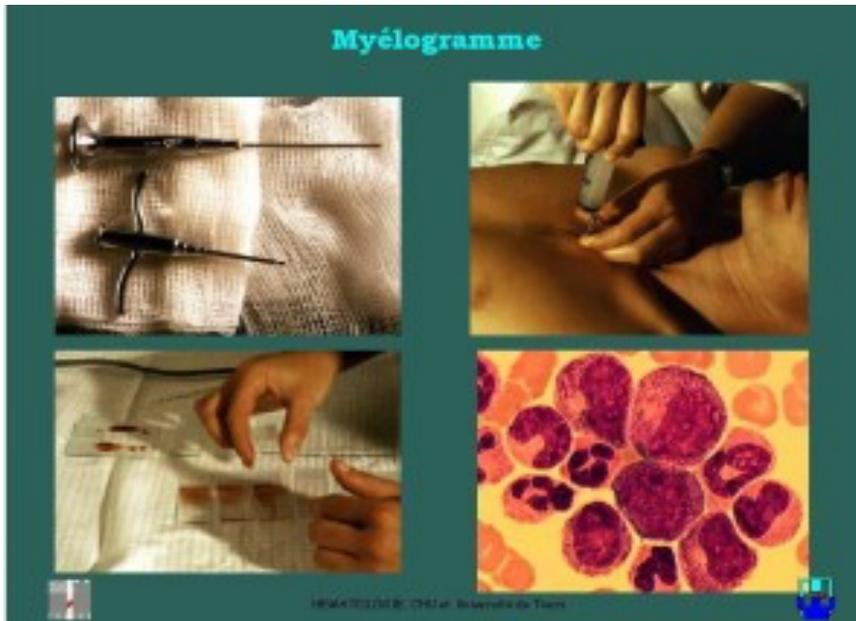
# V. Explorations

## 1. Explorations générales du sang

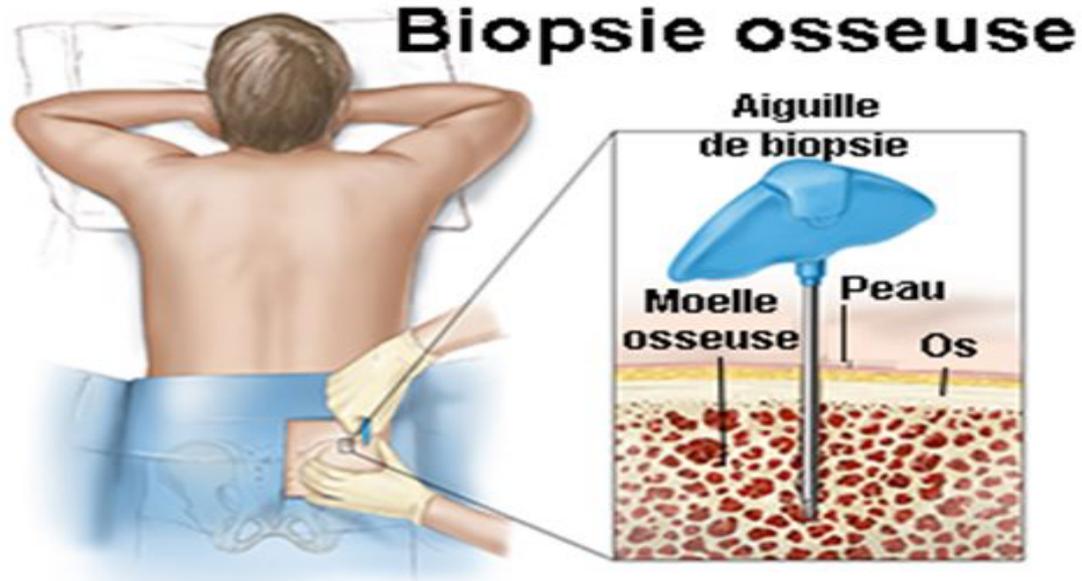
❖ **Hémogramme** :Analyse quantitative des éléments figurés du sang. (NFS)complétée par une étude qualitative (Le frottis sanguin et la numération des réticulocytes.



**Myélogramme** : ponction sternale permet d'obtenir une analyse quantitative et qualitative de la moelle osseuse. A l'aide d'un trocart spécial et d'une seringue des gouttes de moelle osseuse sont prélevées au niveau du sternum++ ou sur la crête iliaque. Les gouttes de moelle osseuse sont déposées sur des lames et transmises au laboratoire d'analyse cytologique (coloration) .



- ❖ **Biopsie ostéo-médullaire** :ou BOM, consiste à prélever un fragment de tissus hématopoïétique. La carotte est ponctionnée au niveau de l'os iliaque. L'analyse de la biopsie est réalisée par un laboratoire d'anatomopathologie pour étude **histologique et immunohistochimique**.



**Auteur: John Doe**

## 2. Explorations de l'hémostase primaire

- **Taux de plaquettes** par hémogramme (NFS) : Norme : 100 000 à 450 000/mm
- **Le Temps de Saignement**: explore l'hémostase primaire dans son ensemble. Méthode de Duke( incision au niveau de lobule de l'oreille) abandonnée au profit de l'Ivy incision à partir d'une incision fine pratiquée à l'avant-bras.  
Normal: 4-8mn .pathologique > 10mn



- **Test de résistance capillaire**: explore la fragilité capillaire
- **Temps d'occlusion plaquettaire au PFA 100**: exploration in vitro à partir d'un échantillon de sang en simulant les conditions rencontrées lors d'une brèche Vx
- **Etude des fonctions plaquettaires**: L'étude in vitro de l'agrégation plaquettaire se fait après adjonction à un plasma riche en plaquettes de différents agents inducteurs de l'agrégation (collagène, ADP, adrénaline ...) puis mesure du changement de densité optique du plasma due à l'agrégation des plaquettes.
- **Cytométrie en flux**: grâce à un large panel AC explore les différentes fonctions liées à l'activation plaquettaire.
- **Microscopie électronique**: recherche les altérations ultrastructurelles des plaquettes.
- **Test explorant les facteurs plasmatiques** : étude quantitative et qualitative du facteur de VFW et du fibrinogène.

### 3. Explorations de la coagulation

#### Standards

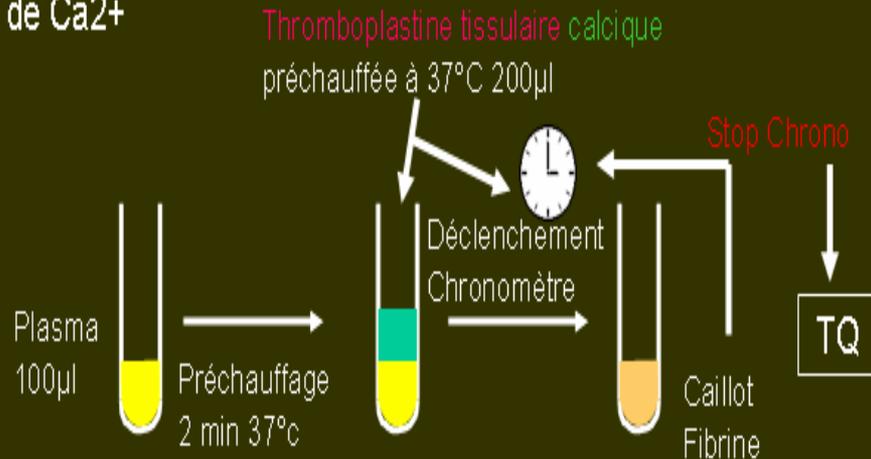
- **Temps de Céphaline Activée (TCA)** Explore la voie endogène (voie intrinsèque)
  - Norme : 30 à 40 secondes (moins de 10s par rapport à un témoin)
- **Temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP) :**
  - Explore la voie extrinsèque (activité des facteurs VII, V, X, II).
  - Expression des résultats :
    - secondes (TQ)
    - pourcentage (TP) et INR (si traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK))
- **Dosage du fibrinogène : la norme entre 2 et 4 g/l.**

#### Spécifiques

- **Dosage des différents facteurs de coagulation**
- **Dosage des inhibiteurs de la coagulation**

## Mesure du Temps de Quick

Temps de formation d'un caillot de fibrine d'un plasma déplaquetté, décalcifié, en présence de FT, Phospholipides et de Ca<sup>2+</sup>

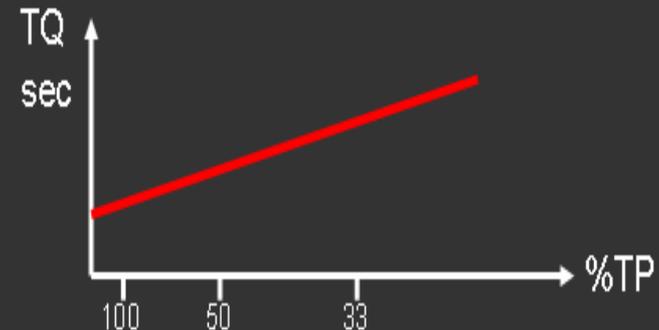


- N = 12 - 14 sec
- TQ allongé si  $\neq$  entre témoin et malade > 2 secondes

Etalonnage:

Mesure TQ sur Plasmas calibrés TP 100%, 50%, 33%,....

Droite de Thivolle

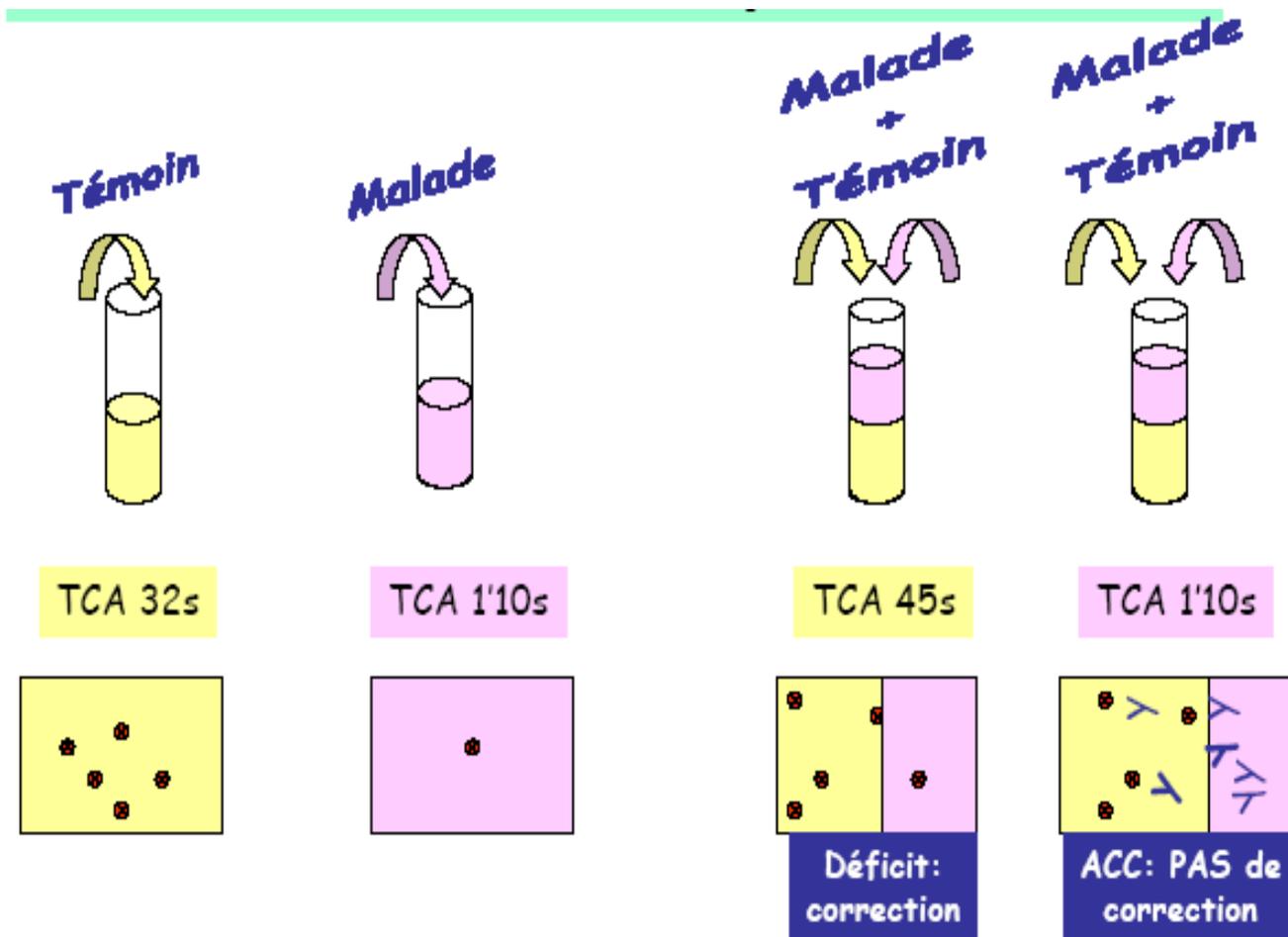


- TP Pathologique si < 70% = TQ allongé
- Expression TQ en INR (International Normalized Ratio) : réservé aux surveillances de patients traités aux AntiVitamines K

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{TQ Patient}}{\text{TQ Témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI: Indice de Sensibilité Internationale de la thromboplastine

## Recherches des anticoagulants circulants



## 4. Exploration de la fibrinolyse

- **Dosage du fibrinogène:** En cas de fibrinogène bas, on suspecte une «hyperfibrinolyse».
- **Dosage des PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène):** Elevés en cas d'activation de la fibrinolyse.
- **Dosage des D-dimères:** correspondent à des fragments de PDF .(sont présents dans la CIVD++).
- **Complexes solubles:** Association de monomères de fibrine à des PDF ou du fibrinogène. Leur mesure permet le diagnostic différentiel entre CIVD et fibrinolyse.
- **Test analytique :** Doser les activateurs du plasminogène (t-PA et u-PA)  
Doser les inhibiteurs (PAI-1 et PAI-2)