

# PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE

## 1. Introduction

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses). On distingue classiquement trois temps :

- l'hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
  - la coagulation consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
  - la fibrinolyse, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.
- Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.

## 2. Hémostase primaire

Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux.

### 2.1. Les acteurs en présence

- Deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes
- Deux éléments plasmatiques : facteur von Willebrand et fibrinogène

#### 2.1.1. Endothélium et paroi vasculaire

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont construites sur un schéma identique (Fig 1).

- L'intima est faite d'une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous-endothélium par la membrane basale. Le sous-endothélium comporte des microfibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène. Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples :
  - Fonctions antithrombotiques: Elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous-endothéliales procoagulantes,
  - Fonctions prothrombotiques: Après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation.
  - Enfin ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur Willebrand, prostacycline (PGI<sub>2</sub>), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (PAI).

L'intima est séparée de la média par la limitante élastique interne.

- La média est plus ou moins développée suivant le type de vaisseaux (par exemple, l'artère comporte une média importante). Elle est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction et en fibroblastes. Elle est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe.
- L'adventice fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires. C'est là que circulent les *vasa vasorum* et se terminent les ramifications nerveuses.

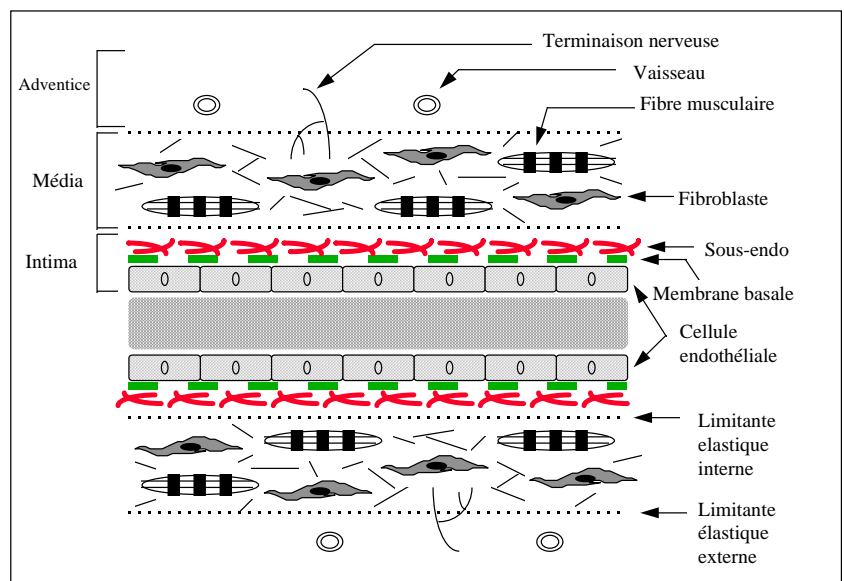


Fig 1: Structure de la paroi vasculaire

#### 2.1.2. Plaquettes

##### ➤ Généralités:

- Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang. Elles naissent dans la moelle osseuse (lignée mégacaryocytaire) par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes à travers les sinus médullaires (Fig. 2). Leur durée de vie est courte 4 à 8 jours. Cette durée se raccourcit dès qu'il y a activation de l'hémostase.

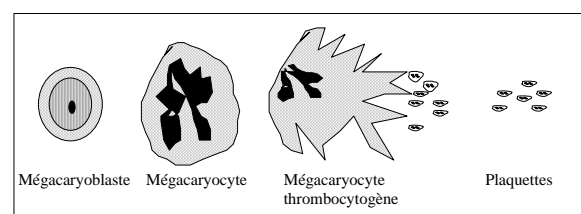


fig 2: La thrombopoïèse

- Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte de 150 à 400 x 10<sup>9</sup>/l. (150 000 à 400 000/mm<sup>3</sup>). Elles circulent à l'état non activé. A l'état physiologique, un tiers des plaquettes est contenu dans la



rate, ceci explique que lorsque la rate augmente de façon importante son volume, le chiffre des plaquettes au niveau sanguin baisse.

- L'étude sur frottis sanguin reflète très mal l'aspect des plaquettes *in vivo*. Sur une lame de sang, les plaquettes ont une forme polyédrique, irrégulière. Elles sont de petite taille (2 à 4  $\mu$ ). Leur centre est occupé par des granulations : chromomères. La partie non colorée s'appelle hyalomère.
- Les plaquettes portent les antigènes érythrocytaires ABO, les antigènes HLA et des antigènes spécifiques: les antigènes HPA, permettant de décrire cinq groupes plaquettaire : les groupes HPA-1 à HPA-5. Des anticorps peuvent donc apparaître après transfusion de plaquettes rendant les transfusions plaquettaire suivantes inefficaces.

#### ➤ Structure

De l'extérieur vers l'intérieur elles comportent :

- une **membrane** composée d'une double couche de phospholipides (PL) répartis de façon asymétrique. Les PL anioniques sont prédominants à l'intérieur de la plaquette et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des glycoprotéines (GP) dont les principales sont la GPIIb IIIa et la GP Ib ainsi que des récepteurs divers, dont le plus important est le récepteur à la thrombine.
- sous la membrane plaquettaire on trouve un réseau musculo-squelettique (micro fibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette (micro tubules) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette.
- à l'intérieur des plaquettes on trouve, dans le cytoplasme, deux réseaux de canaux :
  - le *système canaliculaire ouvert*, fait de profondes invaginations de la membrane plaquettaire, permettant une communication rapide entre des éléments extra cellulaires et l'intérieur des plaquettes
  - le *système tubulaire dense*, lieu de stockage du calcium.

Dans le cytoplasme on reconnaît également des granulations de trois types :

- *granules denses* (ATP, ADP, sérotonine et calcium),
- *granules alpha* (facteur 4 plaquettaire, beta thromboglobuline, facteur Willebrand et de très nombreuses autres substances),
- *grains lysosomiaux* (hydrolases, phosphatases).

Ces produits stockés pourront être libérés rapidement en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase.

#### 2.1.3. Facteur von Willebrand (vWF)

Le vWF est un polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15 x 10<sup>6</sup> Daltons).

Il est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est présent dans le plasma, les plaquettes et le sous-endothélium. Dans le plasma, il circule lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII ou FVIII) qu'il protège contre la protéolyse. Ainsi, une diminution importante du facteur Willebrand entraînera une diminution du FVIII.

#### 2.1.4. Fibrinogène

Cette molécule est un dimère. Chaque monomère est composé de trois chaînes (alpha, bêta, gamma). La molécule du fibrinogène comporte un domaine central E et deux domaines latéraux D. Le fibrinogène interviendra dans l'hémostase primaire mais aussi dans la coagulation.

### 2.2. Le déroulement de l'hémostase primaire

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu.

#### 2.2.1. Le temps vasculaire

La première réaction de l'organisme est une *vasoconstriction localisée* qui peut soit arrêter les hémorragies, soit au moins réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase (concentration élevée de cellules et de substances du fait de la réduction de la lumière vasculaire, modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées, favorisera les interactions moléculaires et cellulaires).

#### 2.2.2. L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes dès leur sortie du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la GP Ib qui se colle au sous endothélium grâce au facteur Willebrand qui sert de ciment. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

#### 2.2.3. L'agrégation plaquettaire

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes. Les GP IIbIIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subissent une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire.

## 3. Coagulation

Le thrombus plaquettaire est fragile. Il doit donc être consolidé. La coagulation comme l'hémostase



primaire met en jeu des cellules et des facteurs plasmatiques.

### 3.1. Cellules et facteurs

#### 3.3.1. Eléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules (notamment les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes) ou de certains de leurs constituants.

Les *cellules endothéliales* et les *monocytes*, après stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, peuvent exprimer à leur surface le facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déclenchant majeur de la coagulation.

Lorsque les *plaquettes* sont activées, les phospholipides anioniques membranaires (notamment la phosphatidylsérine) sont externalisés et servent de surface de catalyse aux réactions de coagulation. Les plaquettes (tout comme les monocytes) peuvent aussi libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables elles aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier.

Enfin, les *fibroblastes* sont également capables d'exprimer le FT et de synthétiser tout comme les cellules musculaires de nombreux facteurs impliqués dans la coagulation.

#### 3.1.2. Eléments non cellulaires : facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisés par l'hépatocyte (tableau 1). Ceci explique les désordres hémorragiques chez les cirrhotiques ou les personnes atteintes d'une insuffisance hépatocellulaire. Le FVIII fait exception à cette règle : son taux reste normal ou augmenté.

Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs: une forme non active (exemple facteur II: prothrombine) et une forme active (exemple facteur IIa: thrombine). Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation.

Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. Il s'agit des facteurs II, VII, X, IX (habituellement désignés par PPSB du nom de leurs initiales : Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihérophilique B), et de certains inhibiteurs: protéine C, protéine S. La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant. Ainsi, un patient porteur d'une avitaminose K ou recevant un traitement appelé antivitamine K aura une diminution de synthèse de ces facteurs. A la place circulent des substances appelées PIVKA (*Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste*): PIVKA VII, PIVKA II, PIVKA X, PIVKA IX : ce sont des précurseurs non carboxylés donc inactifs car leur liaison aux phospholipides en présence de calcium est impossible.

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines, système protéine C- protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI pour *Tissue Factor Pathway inhibitor*). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le processus d'hémostase.

Tableau 1: Les facteurs de coagulation

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux minimum nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant	3-4 jours	40 % < 5 % dans sérum
Facteur V	Proaccélélerine	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

### 3.2. Déroulement du processus de coagulation *in vivo*

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la **thrombine**. Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes (fig3).

#### 3.2.1. La conception classique du phénomène de coagulation comportait deux voies d'activation :

- La voie intrinsèque dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre.

- La voie extrinsèque qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire.

Le déroulement de la coagulation *in vivo* ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque - voie extrinsèque. Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation *in vitro* et sera très utile pour l'exploration de la coagulation car la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) sont respectivement explorées par le temps de céphaline activée et le temps de Quick. C'est donc sur ce schéma que pourra se faire le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne correspond pas à la réalité *in vivo*.

#### 3.2.2. Conception actuelle de la coagulation *in vivo*

##### ➤ Le déclenchement de la coagulation

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est le FT. Ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII (FVII). Il est normalement absent de la circulation



sanguine mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire. Il peut aussi être exprimé par les monocytes ou les cellules endothéliales dans certaines circonstances pathologiques.

Lorsque le FT se trouve en contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe: [FVII activé - FT]. Il existe une toute petite quantité préalable de FVII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique.

A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- Quand le FT est en excès, le complexe [FVII activé - FT] active directement le facteur X (FX). Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI.

- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [FVII activé - FT] active alors le facteur IX (FIX). L'accumulation de FIX activé en présence de son cofacteur le facteur VIII (FVIII) activé, de phospholipides et d'ions calcium (complexe antihémostatique) permettra secondairement l'activation du FX en FX activé.

Le FIX ou facteur antihémostatique B et le FVIII ou facteur antihémostatique A sont deux facteurs extrêmement importants en pathologie.

➤ La thrombinformation

Quelle que soit la voie empruntée *in vivo*, le point central sera la génération de FX activé. Le FX activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase. Le complexe prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène.

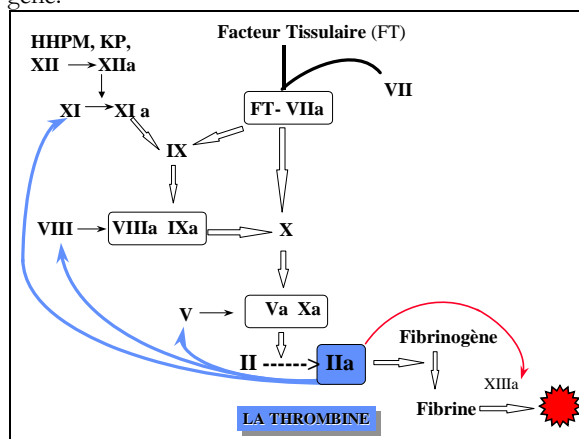


Fig 3 : Coagulation *in vivo*, rôle central de la thrombine. La thrombine est à l'origine de plusieurs boucles de rétro-activation amplifiant sa propre génération.

Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids de fibrinogène. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse sa propre génération en favorisant la génération de FVIIIa, FVa et

FXIa (voir rôle du système contact) (Fig 3). Elle active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot.

➤ La fibrinoformation

Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un **réseau** de fibrine qui emprisonne les globules rouges (thrombus rouge) (Fig 4).

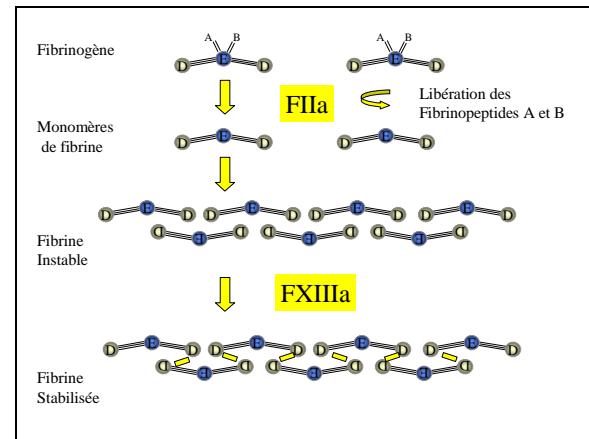


Fig 4 : La fibrinoformation. La thrombine (FIIa) clive deux petits peptides (fibrinopeptides A et B) sur la molécule de fibrinogène, libérant des sites de liaison. Cette molécule de fibrinogène modifiée est alors appelée monomère de fibrine et va pouvoir s'organiser en réseau dans les différents plans de l'espace. Ce réseau de fibrine sera stabilisé par des liaisons covalentes générées par le facteur XIII activé.

➤ Le rôle du système contact

Dans le schéma actuel de la coagulation *in vivo*, le système contact paraît jouer un rôle limité. Le système contact est composé de 4 facteurs : le facteur XII (FXII), la prékallicroïne, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI (FXI). L'activation du **système contact** peut être déclenchée par le contact du FXII avec une surface chargée négativement mouillable ou certains composés biochimiques. Un déficit même complet en l'un des 3 premiers facteurs : FXII, prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, entraîne des allongements très importants du temps de céphaline activé sans hémorragie. Ces éléments ne paraissent donc pas indispensables à la coagulation *in vivo*. En revanche, les déficits en FXI peuvent s'accompagner de syndromes hémorragiques en particulier lors d'intervention sur la sphère ORL ou le petit bassin. Ceci est dû au fait que le FXI participe à la génération de thrombine grâce à une boucle de rétro-activation (Fig 3). Lors de déficit en FXI, cette boucle ne fonctionne plus expliquant en partie les syndromes hémorragiques.

3.2.3. Rôle du calcium

Cet électrolyte est indispensable à la coagulation.

Cette propriété est utilisée lors des prélèvements sanguins. Pour éviter la coagulation du sang dans le tube, il suffit de prélever sur un chélateur du calcium (EDTA, citrate). Pour l'étude de l'hémostase, le pré-



lèvement doit être effectué sur l'anticoagulant de référence: le citrate 0,109 M.

Après centrifugation, le surnageant est le plasma; Celui-ci comprend tous les facteurs de coagulation et sert de support aux tests de coagulation effectués au laboratoire. Par contre en présence de calcium et d'un activateur de la coagulation (facteur tissulaire ou surface mouillable), le sang coagule. Si l'on élimine le caillot, il reste non plus du plasma mais du sérum : le sérum diffère du plasma par l'absence de certains facteurs de coagulation qui sont complètement consommés lors de la coagulation (cas du fibrinogène, du FV et du FVIII). Le sérum est incoagulable, et ne peut pas être utilisé pour les examens classiques de coagulation.

### 3.3. Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs (Fig. 5)

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FX activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur. On connaît trois systèmes inhibiteurs : le système de l'antithrombine, le système Protéine C-Protéine S, et le TFPI.

- *l'antithrombine* (anciennement appelée antithrombine III: ATIII) inhibe principalement le facteur II activé mais aussi le FX activé, le FIX activé et partiellement le FXI activé. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine (utilisé en thérapeutique). Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires). Il existe un autre inhibiteur de la thrombine dont l'importance physiologique est peu connue et probablement minime : le second cofacteur de l'héparine.
- *le système Protéine C-Protéine S* : La protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en Protéine C activée (PCa) à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S (PS). Il est intéressant de noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants. Il existe des déficits en PC et PS exposant les sujets atteints à un risque de thrombose. Dans les substrats de la PCa, le plus important paraît être le FV activé. Certains individus présentent une anomalie du FV qui rend le FV activé insensible à l'action neutralisante de la PCa : on parle de résistance à la Protéine C activée (RPCA). Cette anomalie est très fréquente (~ 3 % de la population dans le Sud de la France).

Elle est associée à une anomalie moléculaire sur le gène du FV appelé FV Leiden (ou mutation R506Q). Les sujets porteurs de cette mutation ont un risque augmenté de thromboses veineuses.

- *le TFPI (tissue factor pathway inhibitor)*: On a longtemps cherché quel pouvait être l'inhibiteur du facteur VII activé. Il n'y a pas d'inhibiteur du facteur VII activé mais un inhibiteur appelé TFPI qui inhibe l'activation du facteur X par le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire]. Ceci explique que, dans le plasma, circule un peu de facteur VII activé.

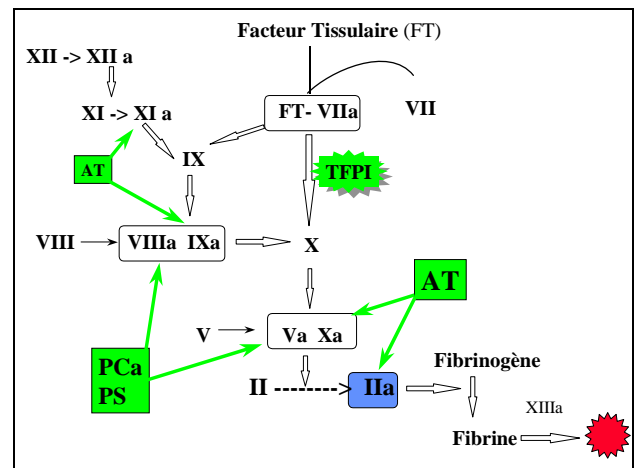


Fig 5: Les inhibiteurs de la coagulation  
Il y a 3 systèmes inhibiteurs principaux: l'antithrombine (ATIII), le système protéine S - protéine C, et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)

## 4. La fibrinolyse

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le repermeabiliser.

### 4.1. Les acteurs de la fibrinolyse

#### 4.1.1. Facteurs plasmatiques

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma: le **plasminogène**, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en **plasmine** qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation.

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- la voie de l'**activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)**. Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression.



- la voie de la **pro-urokinase-urokinase (U-PA)**  
La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine.

Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

- inhibiteurs de la plasmine : **alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline**
- inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le **PAI-1** est l'inhibiteur surtout du t-PA et le **PAI-2**, présent essentiellement chez la femme enceinte, est inhibiteur de l'urokinase.

#### 4.1.2. Éléments cellulaires

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent des facteurs activateurs (tPa) ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI) mais d'autre part, portent à la surface ou peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène ou les activateurs du plasminogène, ou bien des inhibiteurs. Ainsi le processus de fibrinolyse sera beaucoup plus efficace lorsque des éléments cellulaires sont présents, et qu'ils permettent d'obtenir des concentrations d'activateur ou d'inhibiteur très importantes *in situ*.

#### 4.2. Le déroulement

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif (proenzyme). Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active. Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante (phénomène favorisé par l'hypoxie, la stase, l'acidose ou certaines cytokines). Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, active le plasminogène en plasmine (uniquement au niveau du caillot de fibrine, et non pas dans le courant plasmatique). De même la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase. Par ailleurs, les monocytes, activés par différentes cytokines, (interleukine-1, TNF) expriment à leur surface différents récepteurs dont le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, ils participeront à la destruction du caillot de fibrine.

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (**P**roduits de **D**égradation de la **F**ibrine). Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ce sont les D-Dimères (ce nom leur a été donné car ils portent tous la structure D-D) (Fig 6).

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

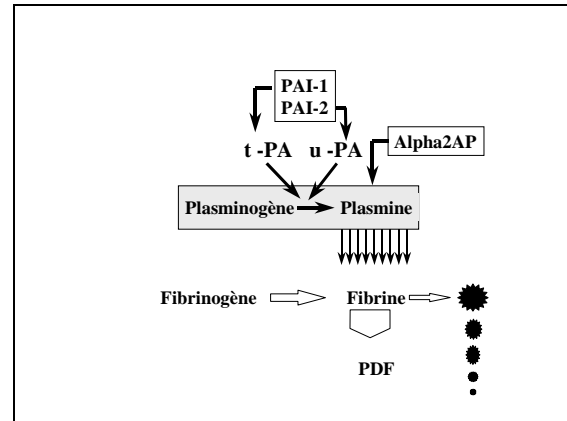


Fig 6 : Coagulation et fibrinolyse

PDF : Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène.

## 5. Synthèse

Le processus d'hémostase primaire et de coagulation aboutit à la formation d'un caillot alors que la fibrinolyse tend à le détruire. Il y a donc un équilibre permanent entre d'un côté l'hémostase primaire et la coagulation et d'un autre côté la fibrinolyse. Cet équilibre s'appelle la balance coagulolytique.

Une hémorragie peut être due soit à un défaut de l'hémostase primaire (thrombopénie : diminution du taux de plaquettes ; thrombopathie : altération des fonctions plaquettaires), soit à une coagulopathie (absence d'un ou plusieurs facteurs de coagulation), soit à un excès de fibrinolyse (excès d'activation ou défaut d'inhibiteurs).

Une thrombose peut être due à une activation excessive de la coagulation favorisée par un déficit des inhibiteurs de la coagulation. Théoriquement, les hypofibrinolyse peuvent être aussi responsables de thrombose. Récemment les excès de facteurs de la coagulation notamment de FVIII ont été décrits comme favorisant le risque de thrombose veineuse.

Il est intéressant de constater que des cellules voire des molécules ont une certaine dualité dans l'hémostase: ainsi la cellule endothéliale participe à l'hémostase primaire par la synthèse de facteur Willebrand et l'inhibe par la synthèse de prostacycline. Elle peut activer la coagulation en exprimant à sa surface le facteur tissulaire mais peut aussi l'inhiber en exprimant de la thrombomoduline. De même pour la fibrinolyse, elle synthétise un activateur, le t-PA et son inhibiteur: le PAI-1. Cette dualité se retrouve, curieusement, sur certaines molécules: ainsi la thrombine est l'enzyme clé de la coagulation: c'est elle qui transforme le fibrinogène en fibrine, et nous avons vu aussi, qui amplifie sa propre génération par des boucles de rétro-activation. A l'opposé, la thrombine, en présence de thrombomoduline, active la protéine C et se comporte donc comme un anticoagulant.

