



PHYSIOLOGIE ET COAGULATION

EIUA

Dr Khalifé Maher

18/03/2023



HÔPITAL UNIVERSITAIRE
DE BRUXELLES
ACADEMISCH ZIEKENHUIS
BRUSSEL



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUT

Hôpital
Erasme

Hôpital Universitaire
de Bruxelles - Académisch Ziekenhuis
Brussel

Plan

- Historique
- Les protéines de la coagulation
 - *Facteurs de coagulation*
 - *Inhibiteurs physiologiques de la coagulation*
 - *Facteurs tissulaires*
- Synthèse des facteurs
- Les étapes de la coagulation
 - *Hémostase primaire*
 - *Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique*
 - *Fibrinolyse*
- Contrôle de la coagulation
 - *Inhibition de la voie du facteur tissulaire : TFPI*
 - *Antithrombine, Système de la protéine C, Second cofacteur de l'héparine*
 - *Thrombomoduline (TM)*
- *Les tests de coagulation*
- *Physiopathologie et signification clinique*

Historique

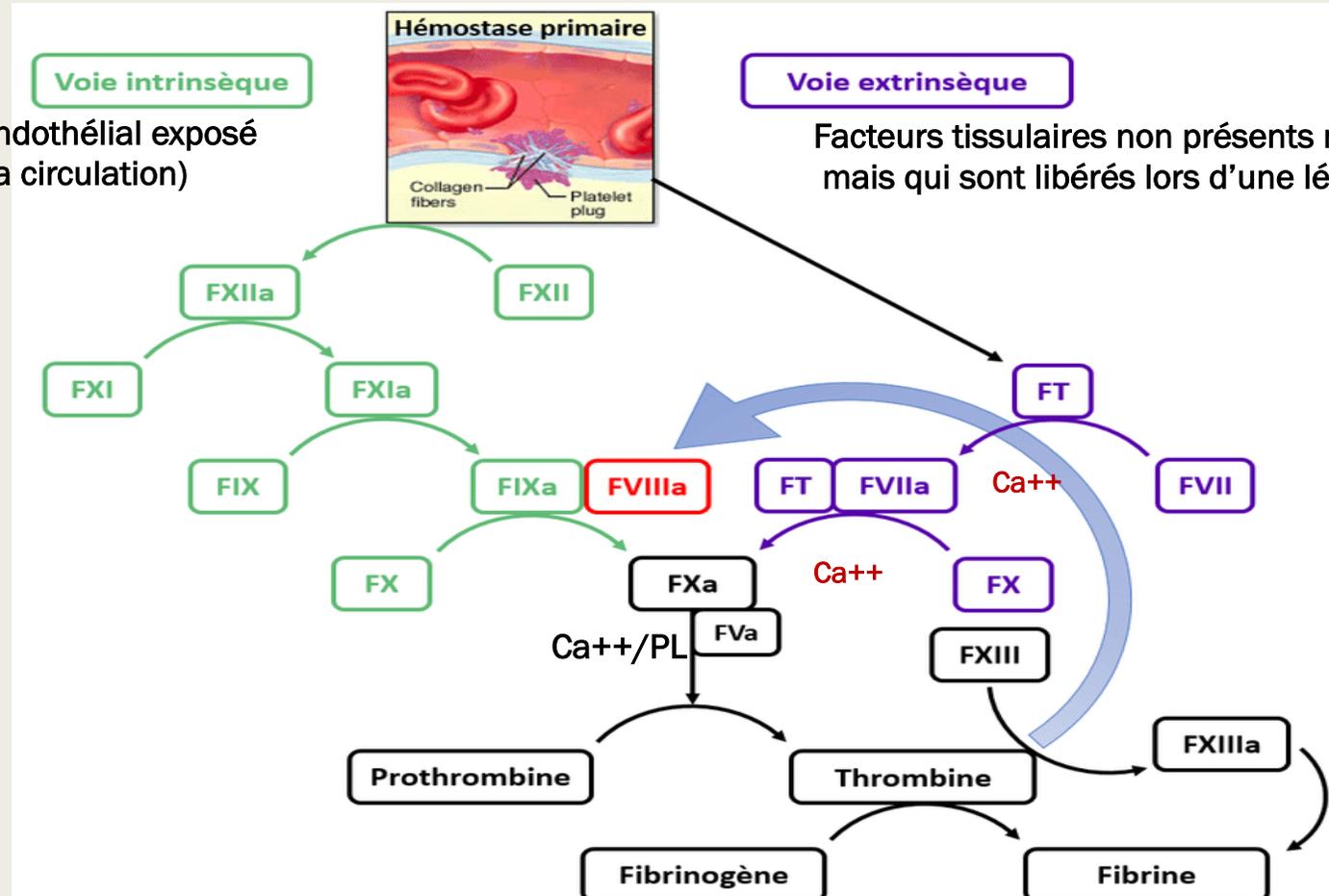
- Grec ancien
 - *Hema= Blood*
 - *Thrombus= clump*
- 17ème siècle : Dr M. Malpighi révolutionne une théorie
 - *Sang= GR + matériel fibreux*
- 1720 : Dr. J-L Petit liaison entre coagulation et hémostase
 - *Plasma= albumine, globuline et fibrine.*
- 1801: introduction de la Fibrine par Fourcroy
- 1847: Virchow identifie le fibrinogène comme précurseur de la fibrine
- 1872: Schmidt identifie la (pro)thrombine qui convertit Fibrinogène → fibrine
- 1905: première théorie émise par P. Morawitz
 - *Prothrombine, Thrombine, Fibrinogène et Fibrine en présence du Ca⁺⁺*
- 1947: P. Owren découvre facteurs V,VII,VIII,IX,X
- 60's: Davie, Ratnoff et Macfarlane décrivent le concept de la coagulation en la nommant « la cascade »
- Récemment, cell-based model où l'initiation de la coagulation est favorisé par l'expression du TF sur la surface de la cellule : reflète ce qui se passe in vivo

Nomenclature des facteurs de coagulation

- Facteur I Fibrinogène (T1/2 120hrs)
- Facteur II Prothrombine (T1/2 60hrs)
- Facteur III Thromboplastine tissulaire (ancienne thrombokinase)
- **Facteur IV Calcium** (sous forme d'ions Ca⁺⁺)
- Facteur V Proaccélérine (T1/2 24hrs)
- **(Facteur VI Accélérine = FVa)**
- Facteur VII Proconvertine (T1/2 6hrs)
- Facteur VIII Facteur antihémophilique « A » (T1/2 12hrs)
- Facteur IX Facteur antihémophilique « B » ou PTC (plasma thromboplastin component) (T1/2 24hrs)
- Facteur X Facteur Stuart (T1/2 40 hrs)
- Facteur XI Facteur de Rosenthal ou PTA (plasma thromboplastin antecedent) (T1/2 60hrs)
- Facteur XII Facteur Hageman (T1/2 60hrs)
- Facteur XIII FSF (facteur de stabilisation de la fibrine) (T1/2 150hrs)
- Facteur von Willebrand (T1/2 24hrs)

Cascade de la coagulation

Activée par le collagène endothélial exposé
(facteurs présents dans la circulation)

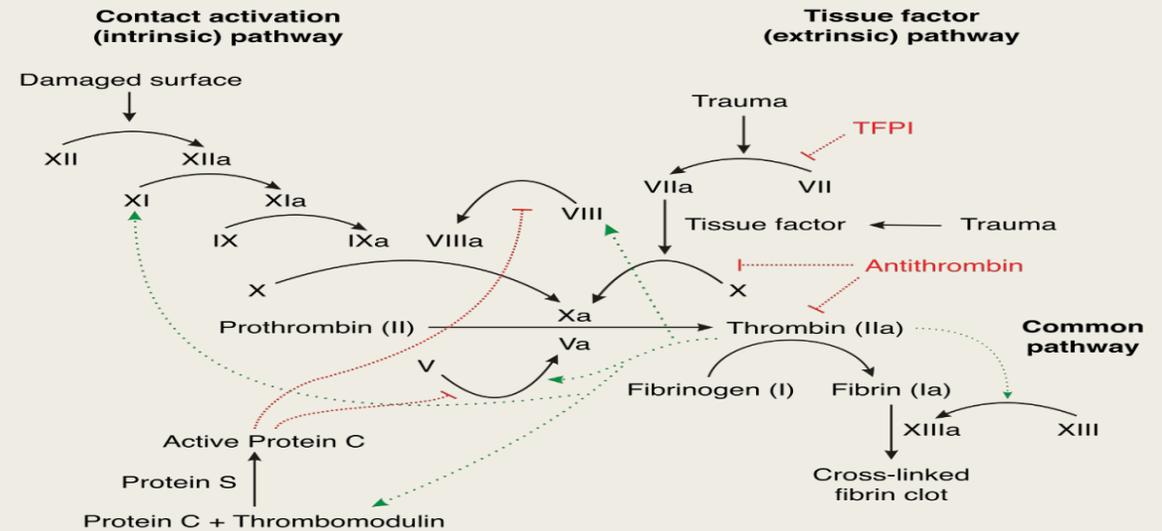


Facteurs tissulaires non présents normalement dans la circulation
mais qui sont libérés lors d'une lésion vasculaire

Facteurs de coagulation

- Les facteurs circulent sous la forme de précurseurs inactifs « zymogènes » → activés en protéases → cliver le prochain zymogène de façon élective (liaison peptidique Arg-X ou Lys -X)
- Les zymogènes sont activées par protéolyse et la réaction nécessite la participation d'un cofacteur protéique pour accélérer la réaction.
- La majorité des facteurs de la coagulation sont des protéases comportant une sérine au niveau du site actif et soumises à des activations et à des inhibitions.
 - *Les protéases: facteurs II, VII, IX, X, XI et XII.*
 - *Les facteurs V et VIII ne sont pas des protéases mais des co-facteurs qui accélèrent l'interaction entre une enzyme et son substrat.*
 - *FXIII est une zymogène d'une transglutaminase*
- L'ensemble FXa, FVa, Ca²⁺ et un phospholipide plaquettaire est appelé parfois **prothrombinase**
- L'ensemble FIXa et FVIIIa est appelé complexe **ténase** : rôle dans l'activation du FX

Inhibiteurs physiologiques de la coagulation



Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire ou voie extrinsèque (TFPI)

- Inhibiteur spécifique du complexe d'activation FT- FVIIa
- Protéine monocaténaire riche en acides aminés lui permet de se fixer aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire

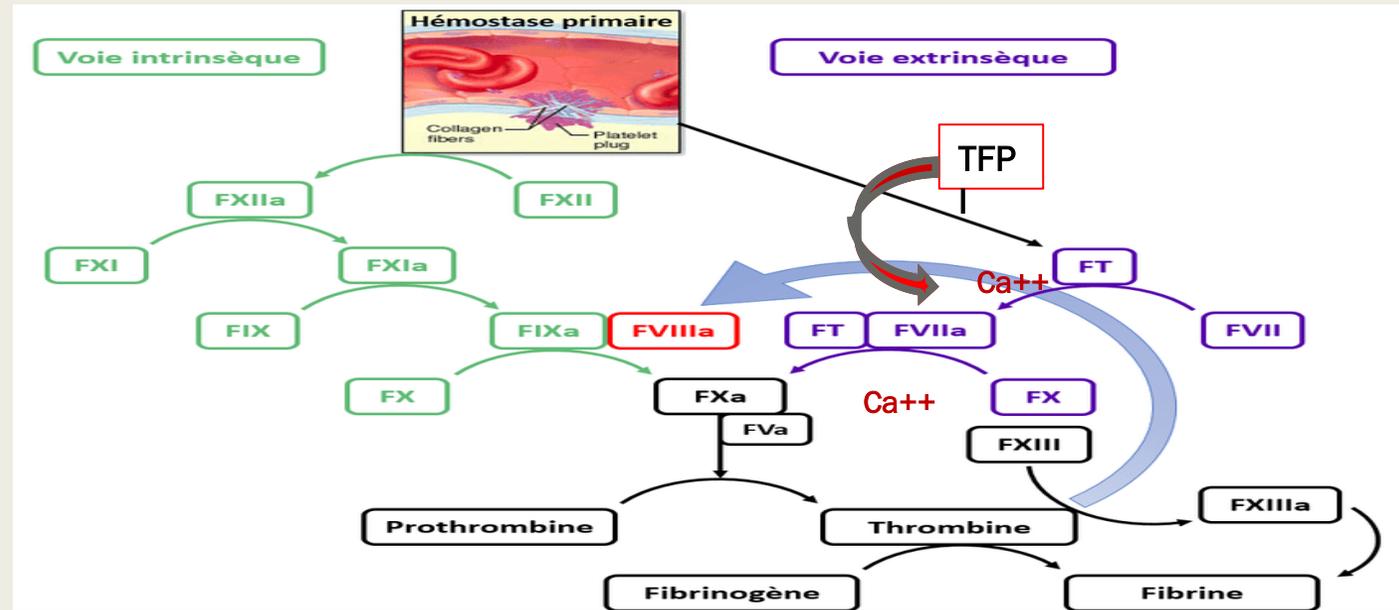
Les serpins (ser-p-in)

- Sont des protéines monocaténares
- Inhibiteurs des protéases à serine
- Antithrombine (AT), le cofacteur II de l'héparine (HCII), l' α_1 -antitrypsine et le C1-inhibiteur.
- Se fixent sur certains glycosaminoglycanes, dont l'héparine, propriété qui accélère leur interaction avec leur(s) enzyme(s) cible(s).

Protéine C: est une zymogène d'une sérine protéase, vitamine K dépendante, inhibe le FV et le FVIIIa

Protéine S: pas une zymogène mais cofacteur de la protéine C activée (PCa)

Facteurs tissulaires



- Glycoprotéine transmembranaire
 - *Au niveau des monocytes et des cellules endothéliales*
 - *C'est à la fois l'initiateur de l'activation de la coagulation et un vrai récepteur*
- FT est en contact avec le sang lors d'une brèche vasculaire
- L'activation de la coagulation résulte de la formation du complexe binaire d'activation FT- FVII
- Le FVII activé active à son tour le FIX ou directement le FX dans la cascade des complexes d'activation de la coagulation (rôle du Ca⁺⁺)

Synthèse des protéines de la coagulation

N°	Nom	Origine	Fonction
I	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes Vitamine K dépendant
III	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
IV	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
V	Proaccélérine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
VI	Accélérine (ancien nom Facteur Va)		
VII	Proconvertine	Foie	Active IX, X Vitamine K dépendant
VIII	Facteur antihémophile A	Foie Rate et poumon	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
IX	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II Vitamine K dépendant
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine
	Facteur de Willebrand	Plaquettes et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporte le facteur VIII Favorise de l'adhésion des plaquettes

Synthèse au niveau hépatique

- Implique les protéines au sein du RE
- Transformation en acide glutamique puis en acide gamma-carboxyglutamique
- Rôle de la vit K et du calcium

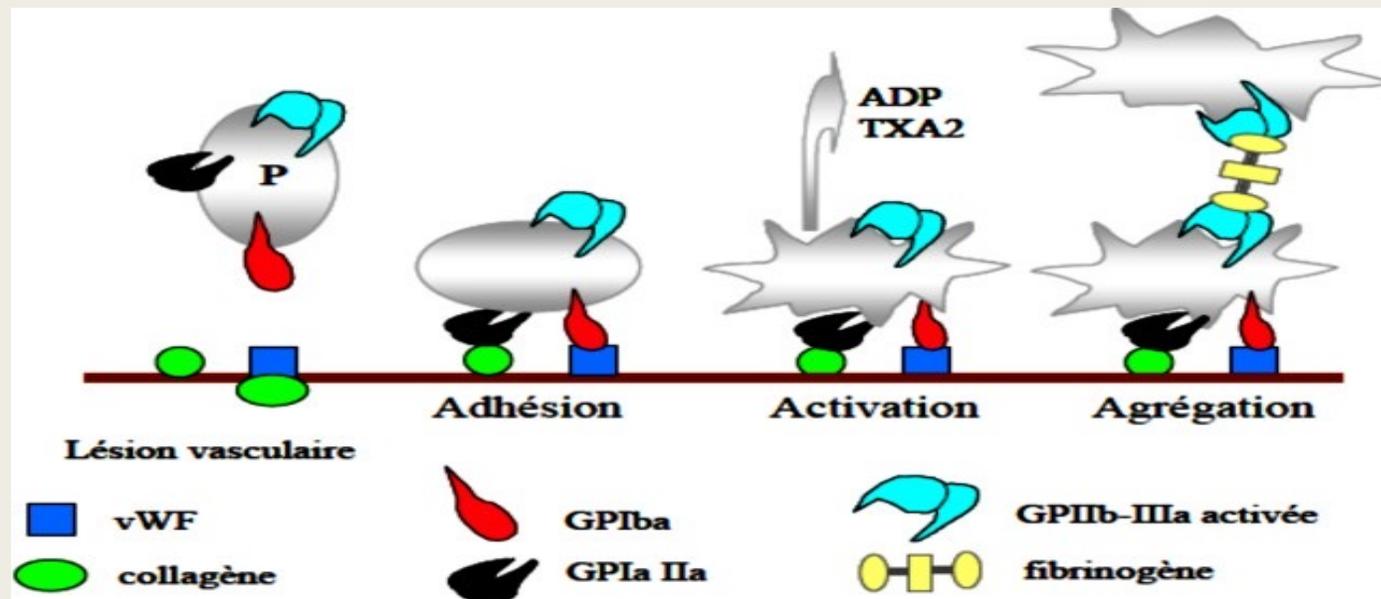
Vitamine K

- Apport alimentaire
 - *Légumes verts (chou, brocolis, épinards), le thé vert, le foie*
- Egaleme^{nt} synthétisée par la flore microbienne intestinale (vit K2)
- Subit un cycle d'oxydo-réduction au niveau des microsomes
- Rôle des AVK dans le blocage du cycle métabolique d'oxydo-réduction de la vitamine K au niveau hépatocyte (inhibiteurs compétitifs)

Les étapes de l'hémostase

- Hémostase primaire
 - *Clou plaquettaire (cellule endothéliale, plaquette, FvW et fibrinogène)*
- Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique
 - *Réseau de fibrine : thrombus rouge fibrino-plaquettaire*
- Fibrinolyse
 - *Destruction du thrombus, ou la limitation de leur extension*

Hémostase primaire



■ Acteurs

- Cellulaires : *plaquettes, cellules endothéliales*
- Protéines plasmatiques : *Facteur von Willebrand (vWF) et le fibrinogène*

■ Mécanisme : Le processus se déroule en trois temps

- *Temps vasculaire: vasoconstriction*
- *Adhérence plaquettaire: au sous endothélium grâce au vWF qui sert de pont*
- *Agrégation plaquettaire:*
 - Rôles de l'ADP et le Thromboxane A₂
 - ADP comprend le récepteur P2Y₁₂, qui envoie des signaux de suppression de l'adénylate cyclase, diminue les taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et favorise l'activation du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa
 - Le fibrinogène se lie à la glycoprotéine IIb/IIIa des plaquettes adjacentes, les reliant ainsi entre elles.

Hémostase primaire

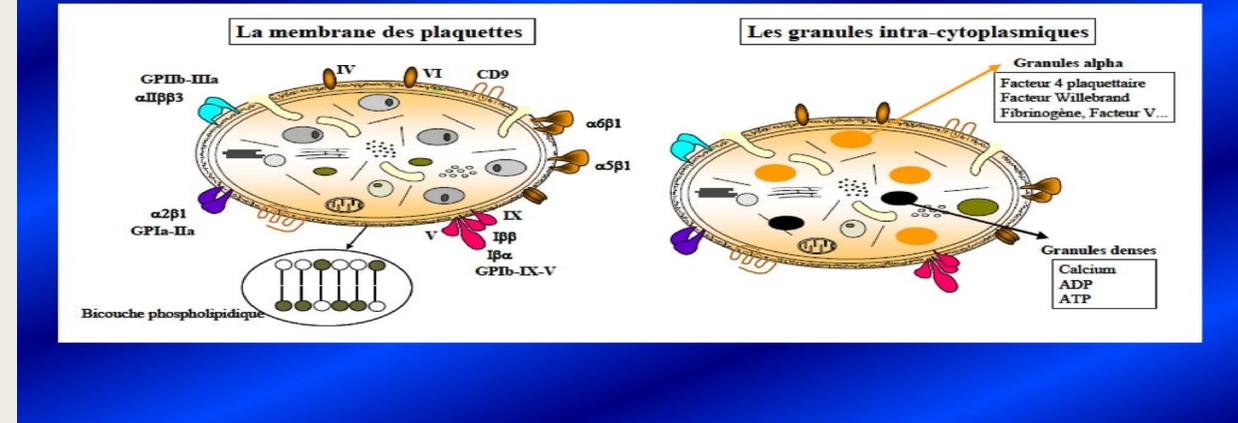
Exploration

- Temps d'occlusion du PFA-100 (Platelet function analyzer)
 - Détermination de la fonction plaquettaire sur sang total citraté après activation des plaquettes par différents agonistes (collagène-ADP et collagène-épinéphrine)
 - A faire à distance de la prise d'aspirine ou d'AINS
 - A faire parvenir au laboratoire dans les quatre heures
- Numération plaquettaire
- Dosage FvW

Hémostase primaire: le vaisseau

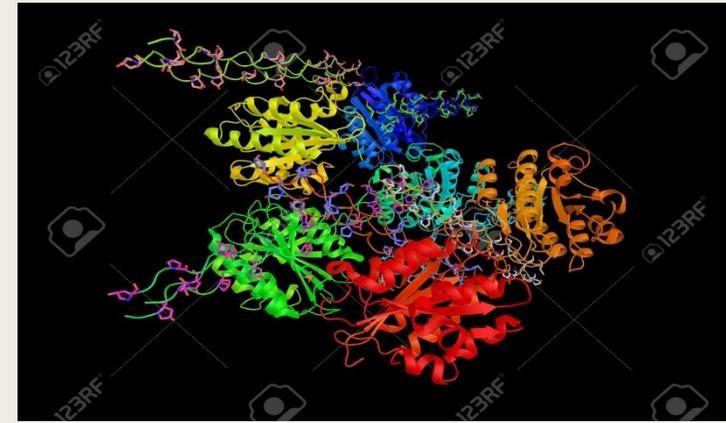
- Vaisseau sain = thromborésistant:
 - *protection de l'activation des plaquettes*
 - *régulation négative de la coagulation*
 - *synthèse des protéines du système fibrinolytique*
- Cela est possible grâce aux fonctions de l'endothélium:
 - *Synthèse de PGI2 (prostacycline) = antiagrégant puissant*
 - *Synthèse de facteurs de coagulation et d'inhibiteurs de la coagulation*
 - *Empêche le contact entre le facteur tissulaire et le sang*
 - *Empêche le contact entre le collagène sous endothélial et les plaquettes*
- Propriétés de la cellule endothéliale:
 - *Vasodilatatrice: production de EDRF, NO et PGI2.*
 - *Anti-agrégant: Prostaglandine PGI2.*
 - *Anticoagulante: via thrombomoduline (récepteur de la thrombine) et production de TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire) et Heparan-sulfates.*
 - *Fibrinolytique: production de t-PA (activateur).*
 - *Activatrice de l'hémostase en cas de lésion endothéliale: vWF-Ag, PAI-1 et facteur tissulaire, situés dans le sous-endothélium.*
 - *Production de facteurs de croissance: PDGF (Platelet-Derived Growth factor), VGF (Vascular Growth factor) FGF (Fibroblaste Growth Factor)*
 - *Vasoconstrictrice: sécrétion de rénine, inactivation bradykinines vasodilatatrices*

Hémostase primaire : les plaquettes



- Les plus petits éléments du sang circulant (dia: 2 a 5 μ m), disques biconcaves, anucléés. Durée de vie = 10 jours.
- Production médullaire par fragmentation des mégacaryocytes.
- Distribution: 2/3 libres, 1/3 pool splénique (valeur normal entre 150 000/mm³ et 400 000/mm³)
- Facteur de croissance et de maturation: thrombopoïétine, synthétisée par le foie. Plaquettes activées = riches en pseudopodes => favorisation des interactions.
- Structure des plaquettes: membrane phospholipidique et PAR 1& 4
- Granules intra-cytoplasmiques :
 - *Granules α* : apportent ce qui est nécessaire pour colmater la brèche (facteur de Von Willebrand, fibrinogène, facteur V, B-thromboglobuline)
 - *Granules denses*: Calcium indispensable pour former le caillot ADP et ATP (médiators stimulant les plaquettes avoisinantes)
- Glycoprotéine Ib-IX-V: se fixe au facteur de von Willebrand.
- Glycoprotéine IIb-IIIa: se fixe au fibrinogène.
- Glycoprotéine Ia-IIa: se fixe au collagène sous-endothélial.

Hémostase primaire: Facteur de von Willebrand



- Polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15 x 10⁶ Daltons)
- Synthétisé par les cellules endothéliales et mégacaryocytes (granule α), permet l'adhésion plaquettaire en se liant à la GP Ib-IX-V
- Double rôle:
 - *Liaisons inter plaquettaires ou agrégation plaquettaire*
 - *Cofacteur au FVIII, ce qui le protège de la protéolyse précoce*

Tests dépistage du FvW

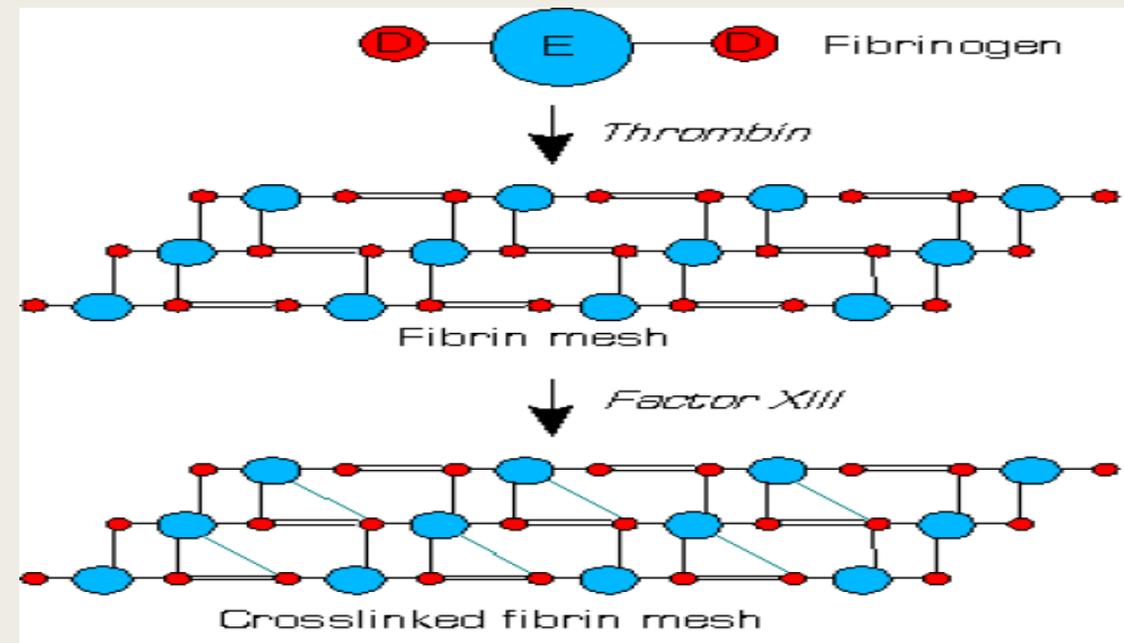
- *En dehors de la phase aiguë d'une hémorragie, à distance d'un épisode inflammatoire et au repos (grossesse, insuffisance hépatique)*
- *Temps d'occlusion du PFA-100 (Platelet function analyzer): allongement*
- *Numération plaquettaire: abaissée dans le type 2B*
- *aPTT: son allongement dépend de la baisse du FVIII secondaire à la baisse du FvW*
- *FVIII: le déficit en FVIII est fonction de la sévérité du déficit en FvW*
- *Dosage Ag FvW*
- *Dosage de l'activité FvW: évalue sa capacité de liaison à la GIIb plaquettaire*
- *Dosage de l'activité du cofacteur de la ristocétine ou FvW: Rco (méthode de référence)*
- *Le ratio VWF:Act/VWF:Ag permet d'orienter vers un déficit quantitatif (ratio > 0,7) ou qualitatif (ratio ≤ 0,7) en FvW.*

Maladie von Willbrand

Type	Anomalie	DDAVP
Type 1	Déficit quantitatif partiel en FvW	Généralement efficace
Type 2	Déficit qualitatif en FvW	
2A	Diminution de l'affinité du FvW pour les plaquettes Absence des multimères de haut poids moléculaire	Efficacité très variable
2M	Diminution de l'affinité du FvW pour les plaquettes Pas d'anomalie des multimères de haut poids moléculaire	Efficacité très variable
2B	Augmentation de l'affinité du FvW pour les plaquettes souvent associée à une thrombopénie	Généralement inefficace (+/- contre-indiqué)
2N	Diminution de l'affinité du FvW pour le FVIII	Efficace mais réponse brève
Type 3	Déficit sévère en FvW	Inefficace

Fibrinogène

- Glycoprotéine de synthèse hépatique
- Substrat soluble chargé négativement
 - elles ne peuvent pas s'assembler entre elles
 - 3 paires de chaînes polypeptidiques
- Présent dans les granules α des plaquettes et dans le plasma (2 à 4g/l augmente si réaction inflammatoire)
- Permet l'agrégation des plaquettes entre elles via GPIIb-IIIa
- Transformation en fibrine insoluble par la thrombine



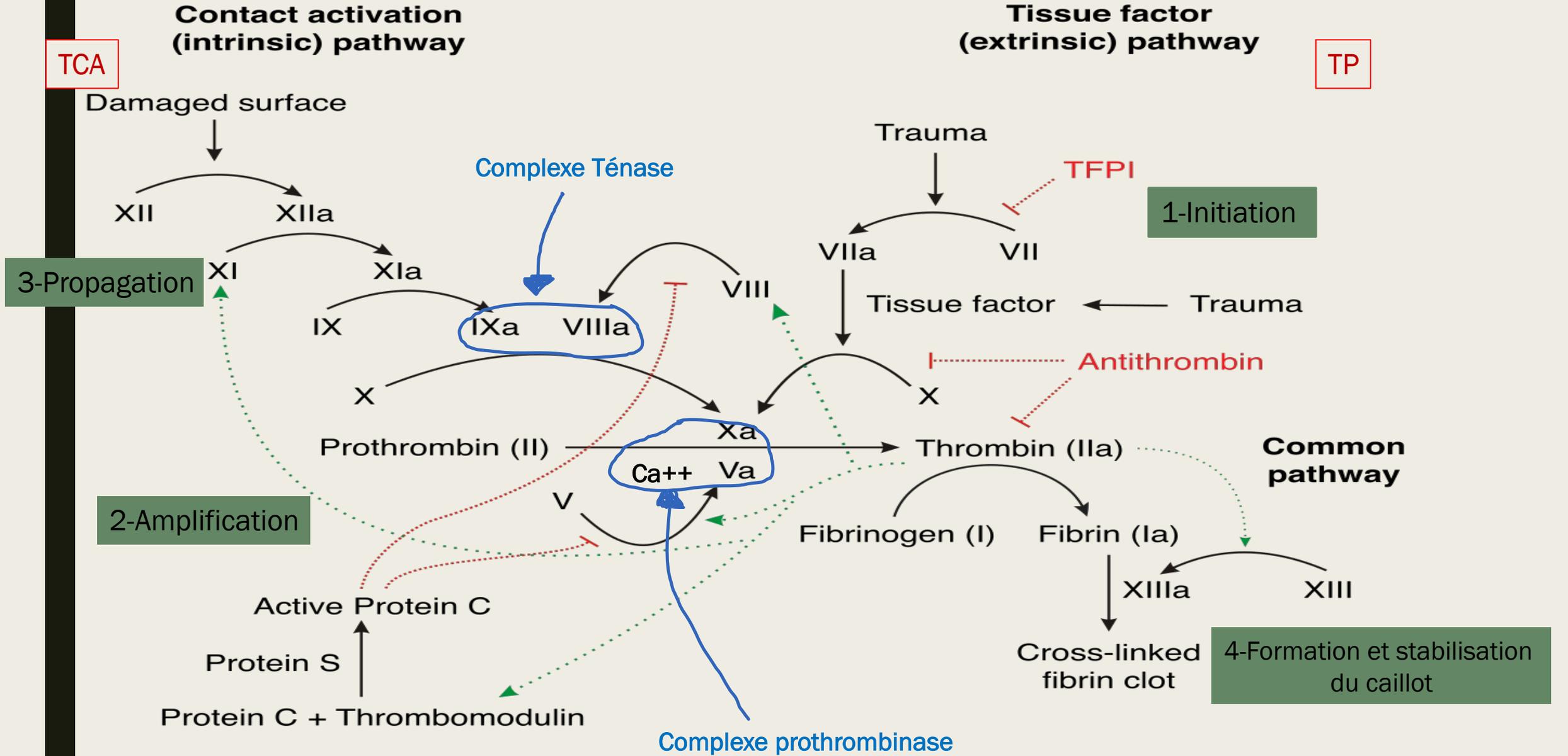
Coagulation plasmatique

■ Acteurs

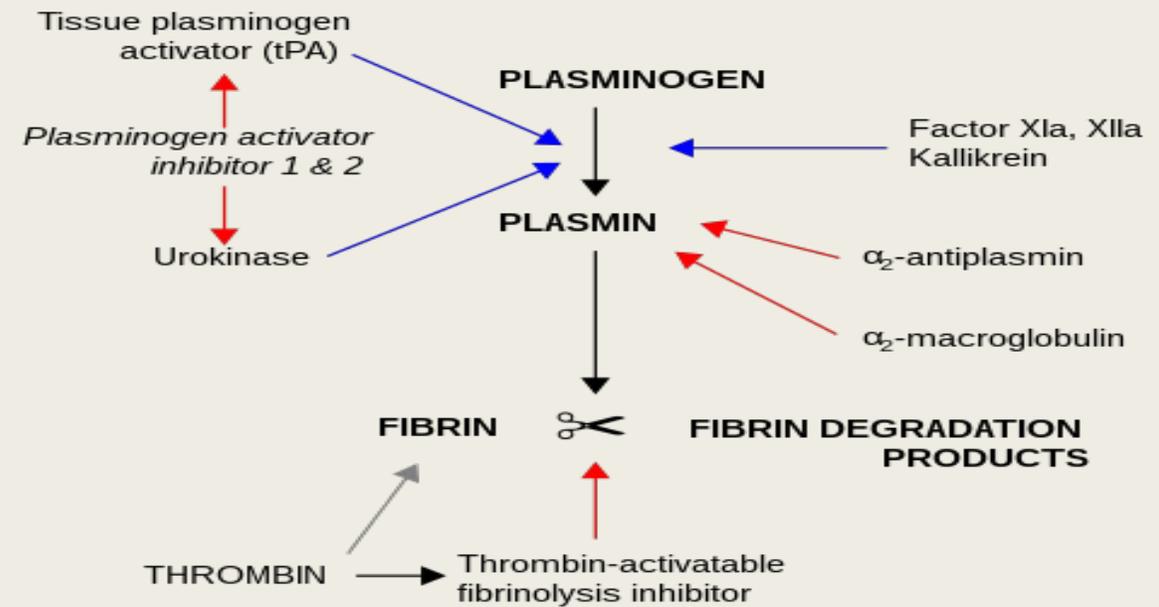
- *Cellules : endothéliales, monocytes, plaquettes, et cellules périvasculaires*
- *Facteurs de coagulation : facteur I à XII de la coagulation*
- *Facteur tissulaire (FT) exprimé sur les cellules tissulaires, endothéliales et monocytaires activées*
- *FvW via le facteur VIII.*

■ Mécanisme : Transformation du fibrinogène (facteur I) en fibrine.

- *voie intrinsèque (facteurs VIII, IX, XI et XII)*
- *voie extrinsèque (facteur VII et FT)*
- *voie commune (facteurs I, II, V et X)*



Fibrinolyse

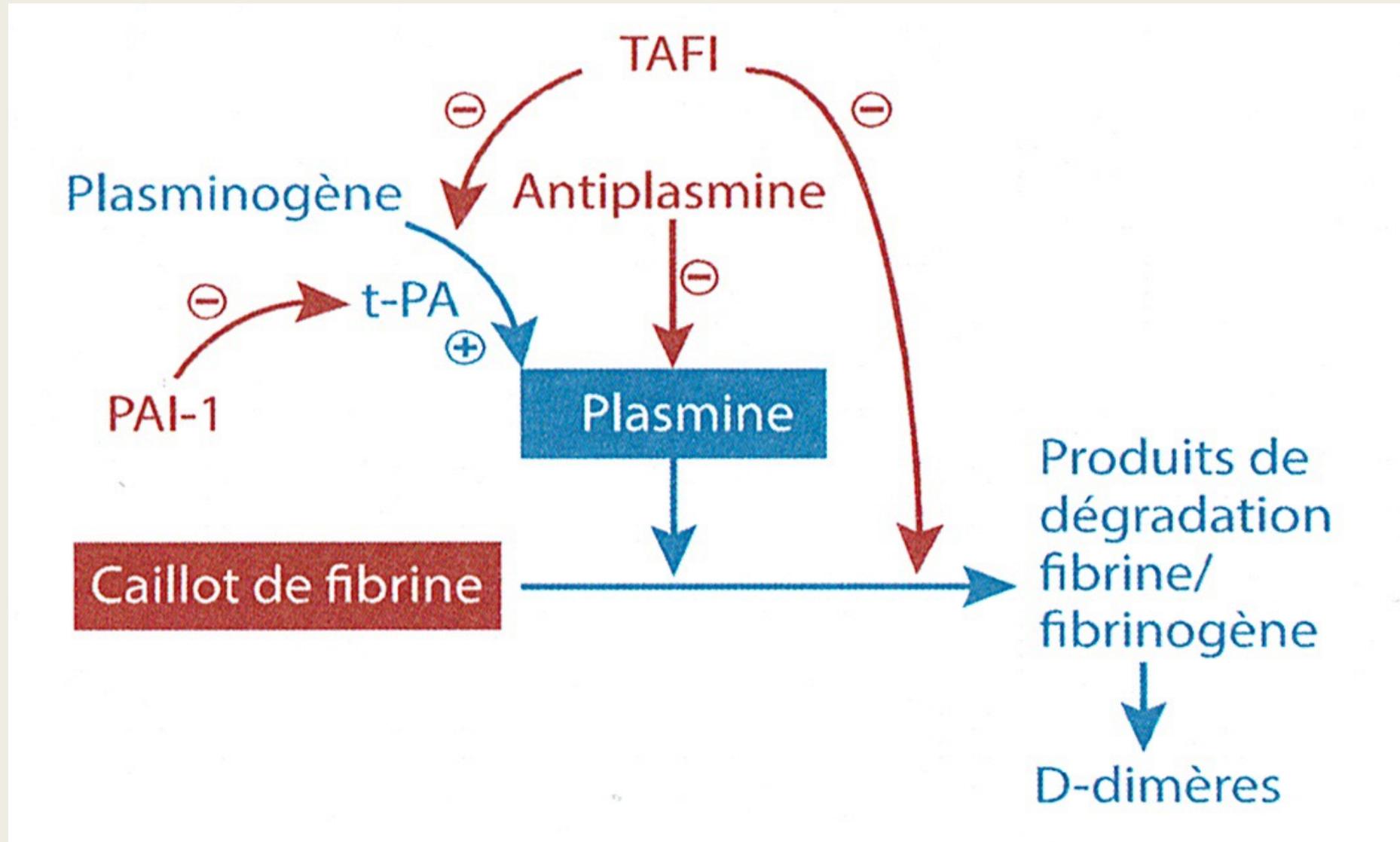


■ Acteur : plasminogène activé en plasmine

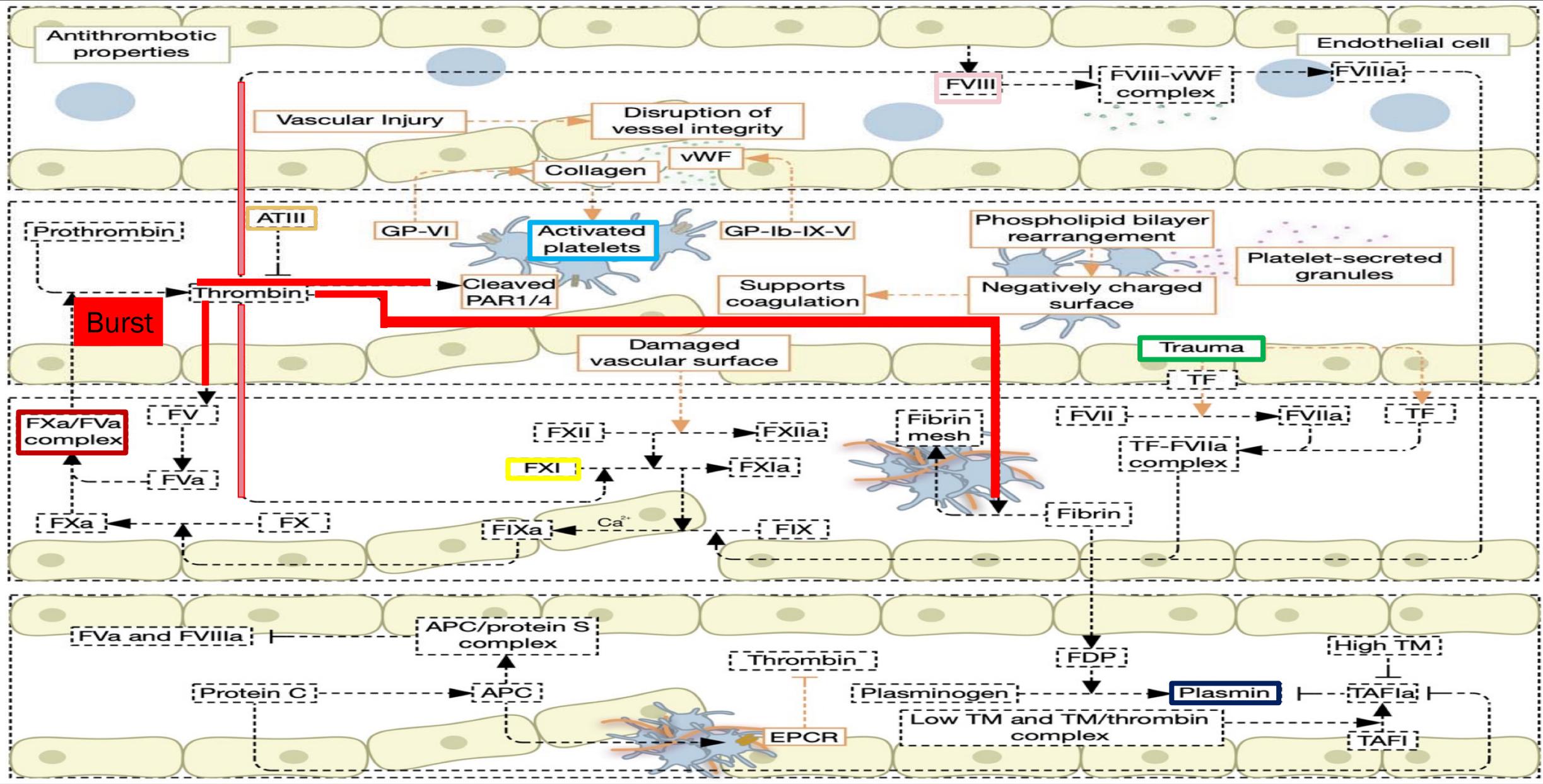
■ Mécanisme :

- Dégradation du fibrinogène et de la fibrine en produit de dégradation du fibrinogène (PDF)
- Les PDF de la fibrine sont des D-dimères
- Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) : prévient la formation de la plasmine et inhibe la fibrinolyse
- L'anti-plasmine et l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) inhibent respectivement la plasmine et le t-PA
- Rôle de la TM/thrombine complexe (low/high dose) sur le TAFI
- Protéine C et haute dose TM inhibent le TAFI qui est inhibiteur de la plasmine

Fibrinolyse



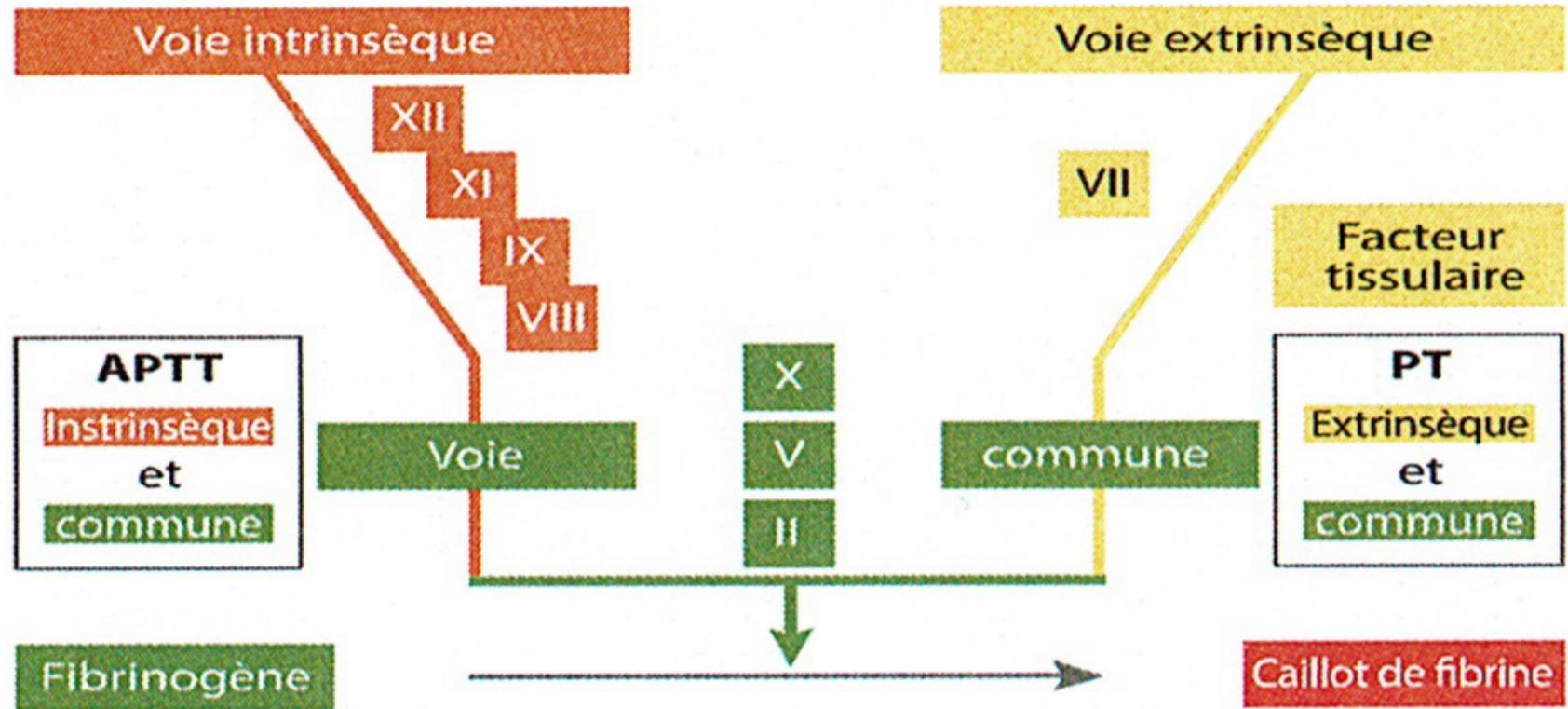
Fully-activated platelets release FVa, interacts with FXa → Thrombin Burst



Exploration de la fibrinolyse

- **Dosage des PDF** : un taux élevé signe une activation de la fibrinolyse
- **Dosage de D-dimères** : Présent normalement si PDF. Leur absence montre une dégradation anormale du fibrinogène non activé
- **Dosage du plasminogène**
- **Temps de lyse des euglobulines (test de von Kaulla): formation caillot d'euglobulines**
 - *Euglobulines contiennent fibrinogène, t-PA, plasminogène, PAI-1...*
 - *Dépiste les fibrinolyse excessives*
 - *Temps < 1 heure = pathologique*

Aide mémoire à la répartition des facteurs de coagulation selon les tests de laboratoire

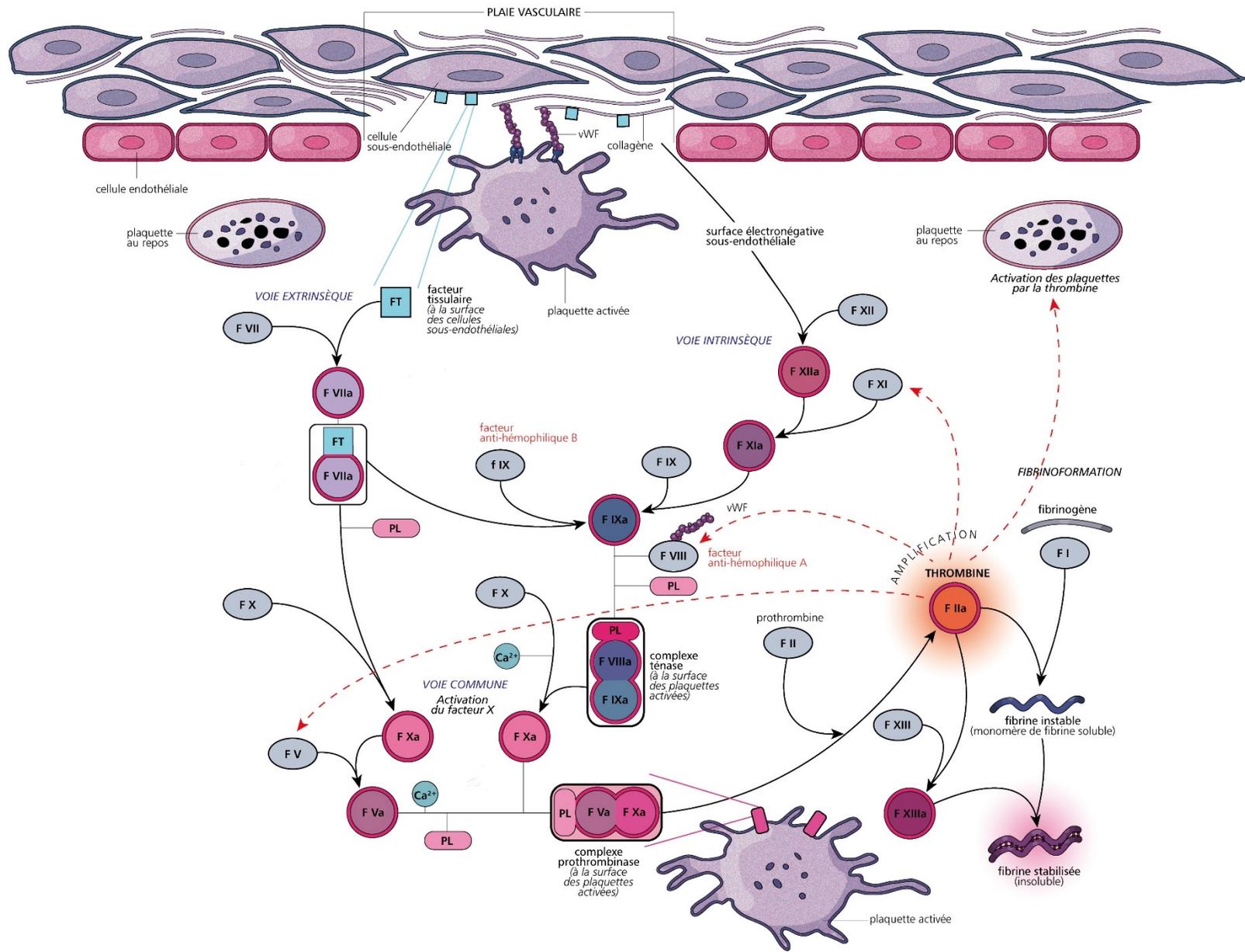


Taux de facteur minimal pour assurer une normalisation du PT/aPTT et In vivo

Factor	PT	aPTT	<i>In vivo</i> ^a
Fibrinogen (mg/dL)	100	60	50–100
Prothrombin (%)	50	15	20–30
Factor V (%)	50	40	20
Factor VII (%)	50	NA	10
Factor X (%)	60	25%	20
Factor VIII (%)	NA	35%	40
Factor IX (%)	NA	20%	30
Factor XI (%)	NA	30%	50
Factor XII (%)	NA	20%	0
Factor XIII (%)	NA	NA	5
vWF (%)	NA	NA ^b	30

Abbreviations

- APC active protein C
- ATIII anti-thrombin III
- EPCR endothelial cell protein C receptor
- FDP fibrin degradation products
- GP glycoprotein
- PAR protease-activated receptor
- TAFI thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor
- TF tissue factor
- TM thrombomodulin
- vWF von Willebrand factor



**Bon travail
et
Merci pour votre attention**

