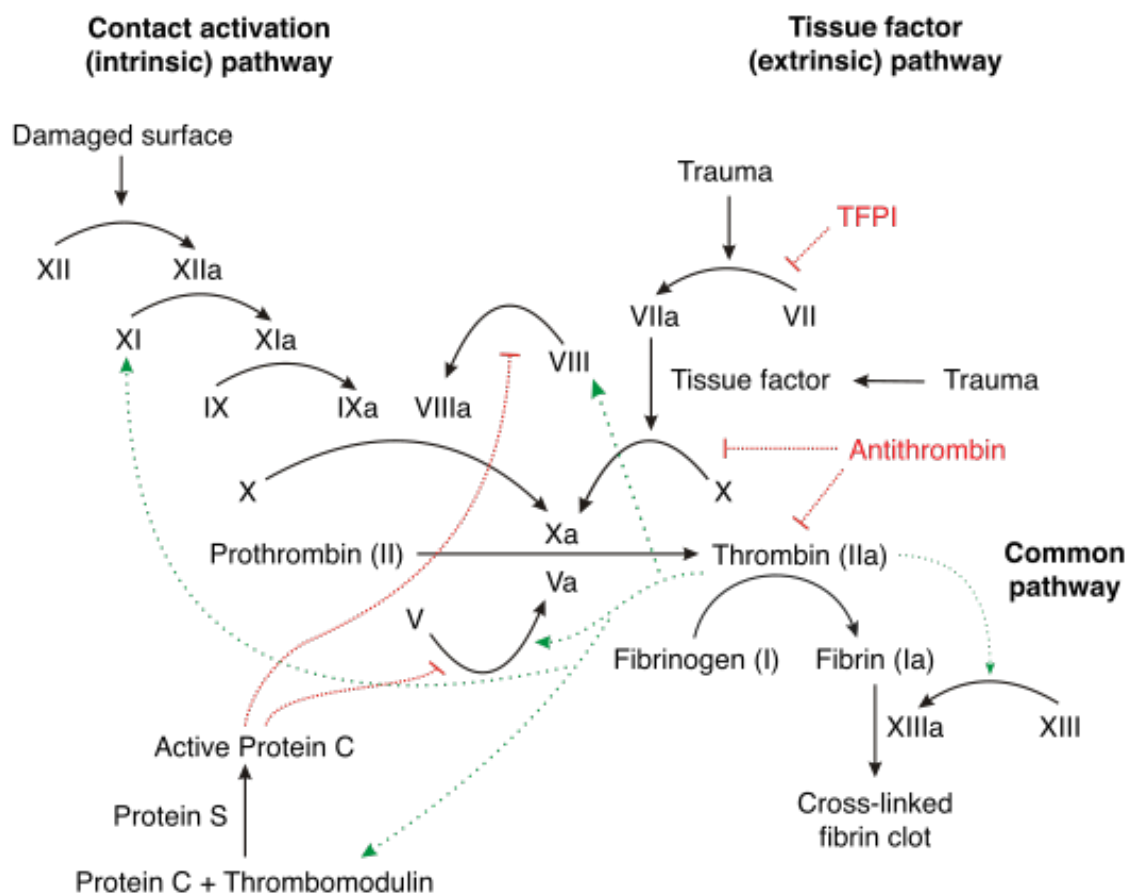


Hémato – Coagulation

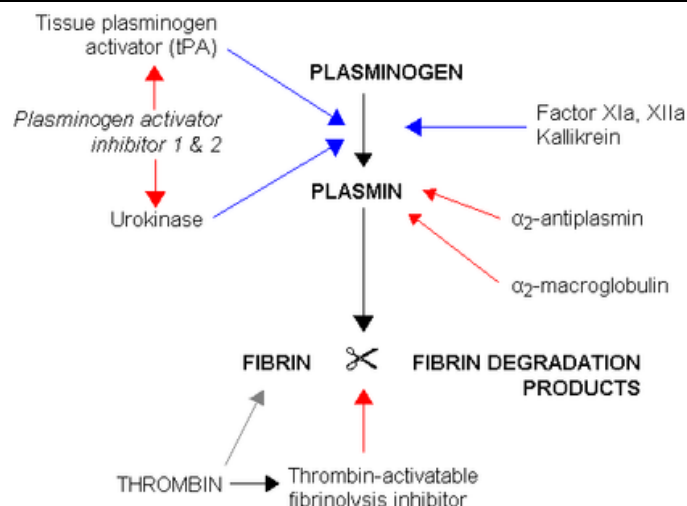
Généralités	- Assure consolidation du thrombus blanc par la formation d'un réseau de fibrine insoluble (caillot) - Activation des facteurs de coagulation liée à des clivages au niveau du peptide d'activation - Toutes les réactions de la coagulation sont protéolytiques (SAUF stabilisation de la fibrine par F XIIIa) : se déroulent à la surface mbaire			
Facteurs de coagulations	- Facteurs de coagulation avec activité protéolytique sont des sérines protéinases - Tous les facteurs de coagulation (SAUF F VIII) sont synthétisés par foie ∃ 2 formes : 1 non active, 1 active - Circulent dans le sang à état inactif - Forment des complexes enzymatiques composés de : Surface biologiquement active (ex : PL sur plaquettes) Cofacteur activé Facteur de coagulation activé Ions Ca2+ - Tous les facteurs (SAUF facteur tissulaire) sont des protéines plasmatiques <u>Facteurs de la phase de contact</u> : prékallicréine, kininogènes de haut poids moléculaire, facteur XII <u>Facteurs vit K dépendants</u> : = cofacteurs pivots F II, VII, X, IX ⇔ PPSB : Prothrombine, Proconvertine, F Stuart, F antihémophilique B - Certain inhibiteurs de la coagulation : protéines C et S - Vit K permet γ carboxylation des facteur => modification des résidus glutamiques dans domaine « GLA domain » => leur permet de fixer des ions Ca2+ et de se lier aux mb phospholipidiques Si avitaminose K => circulent PIVKA (protéines vitamine K dépendantes non carboxylées) AVK : warfarine (Coumadine®), fluindione (Préviscan®), acécoumarol (Sintrom®) Facteur VII est le seul facteur dont une infime fraction circule sous forme activée dans le sang : sert de déclencheur de la coagulation lors de exposition de FT - Importance de FIX et FVIII : sinon sd hémorragiques FXI : déficit peuvent donner hémorragies surtout si intervention sur sphère ORL ou petit bassin, car FXI participe à la génération de thrombine par boucle de rétro-activation <u>Thrombine</u> : - Régule sa propre action en recrutant d'autres plaquettes Accélère sa production en activant FVIII et FV - Permet activation Protéine C, en se liant à la thrombomoduline endothéliale			
	<u>Symbole</u>	<u>Nom</u>	<u>Vit-K dépendant ?</u>	
	F I	Fibrinogène	Non	
	F II	Prothrombine	Oui	
	F V	Proaccéléline	Non	
	F VII	Proconvertine	Oui	
	F VIII	Facteur antihémophilique A	Non	
	F IX	Facteur antihémophilique B	Oui	
	F X	Facteur Stuart	Oui	
	F XI	Facteur Rosenthal	Non	
	F XII	Facteur Hageman	Non	
	F XIII	Facteur stabilisant de fibrine	Non	
	Facteur tissulaire (FT)	Glycoprotéine membranaire ubiquitaire (sauf articulation) : fibroblastes de la paroi des vsx, cellules des capsules des organes et des couches épithéliales, (plaques athéromateuses et monocytes après stimulation par lipopolysaccharides ou IL-1), plaquettes - Famille des récepteurs de cytokines - Etroitement associé aux PL des mb = essentiel		

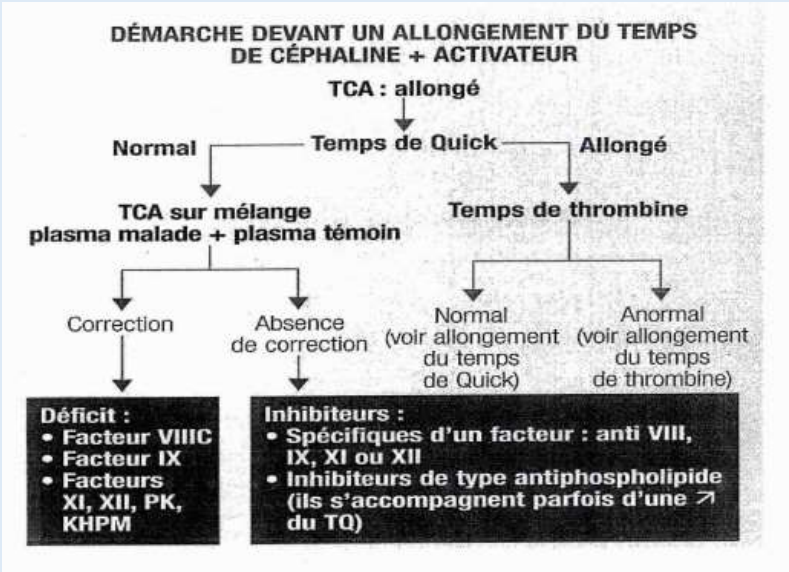
	- Cell endothéliales peuvent le synthétiser si stimulus par cytokines ou lipopolysaccharides bactériens <u>Inducteurs physiologiques de la synthèse du FT</u> : IL-1, TNF, thrombine, C5a - Lors lésion vasculaire : cplx FT-PL vient au contact du sang et se comporte comme R du F VIIa
Éléments cellulaires	Cellules endothéliales, monocytes : peuvent exprimer FT à leur surface Plaquettes activées : - Externalisation des PL (phosphatidylsérine ++), servent de surface de catalyse aux réactions de la coagulation - Libération de microvésicules dans le milieu plasmatique Fibroblastes : expriment FT, synthèse de nbrx facteurs de coagulation
Inhibiteurs physiologiques de la coagulation	Antithrombine (AT ou antithrombine III) : - Synthèse hépatique - Activité lente : neutralise thrombine (IIa) - Activité accélérée ++ par glycosaminoglycanes sulfates (sulfate d'héparane) - Déficit isolé en AT => ↑ du risque thromboembolique Second facteur de l'héparine Protéine C : - Synthèse hépatique Vit K dépendante - Circule dans plasma sous forme inactive - Activée qd thrombine se lie à la thrombomoduline => activation protéine C et perte capacité (pour la thrombine) de transformer le fibrinogène, d'activer les plaquettes et les facteurs FV et FVIII - PCa a action protéolytique sur FVIIIa et FVa (si fixés sur des PL exposés à la surface des plaquettes activées + présence d'un cofacteur PS) - Si F V anormal dit de Leiden (mutation R506Q): résistance du FV à la protéine C activée => risque augmenté de thromboses veineuses Protéine S : 60% du pool circulant lié à protéine du complément (C4bP) + 40% libre - Seule forme libre a activité anticoagulante Déficits en PS et PC = risque de thrombose Inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI) : - Synthèse par cellule endothéliale 1. Liaison à FXa => inhibition 2. Cplx Xa/TFPI se lie au cplx FT-FVIIa => cplx quaternaire (FXa et FVIIa inactifs) Héparine potentialise action du TFPI : ➤ Injection d'héparine libère TFPI de la paroi vasculaire ➤ Augmente affinité du TFPI pour FXa

Dérroulement de la coagulation	
Activation	1) Lésion vasculaire Autres stimuli : protéases bactériennes, protéases tumorales, venins de serpent
Phase contact	2) Contact du sang avec surfaces artificielles ou certains constituants du sous-endothélium (kininogènes de haut poids moléculaire (KPHM), prékallicréine (PK), FXI). (FXI peut aussi être activé par FXIIa (activé lui-même par cplx KHPM et PK))
Initiation	3) FT entre en contact avec l'infime partie de F VIIa FT/ F VIIa peut activer le F VII (auto-activation) 4) 2 voies possibles ensuite : ○ FT en excès => cplx FVIIa-FT active directement FX. (peut être rapidement inhibée par TFPI) ○ FT en faible quantité (ou inhibition TFPI prépondérante) => cplx FVIIa-FT active le FIX => FIXa + cofacteur FVIIIa + PL + Ca2+ -> activation FX en FXa
Formation de thrombine	5) Cplx prothrombinase (= FXa + FVa + PL + Ca2+) active prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) 6) Thrombine catalyse : - Transformation du fibrinogène en fibrine (cf infra) - Génération de FVIIIa, FVa, FXIa => auto-génération de thrombine - Activation de FXIII en FXIIIa (stabilisation du caillot)
Fibrinoformation	7) Thrombine clive fibrinogène en libérant 2 paires de fibrinopeptides A (fpA) et B (fpB) et monomères de fibrine 8) Polymérisation des monomères de fibrine => caillot de fibrine 9) Consolidation du caillot par FXIIIa
Marqueurs de la coagulation	▪ Fragments 1-2 de la prothrombine ▪ Complexes thrombine-antithrombines (TAT) ▪ D-dimères ($\Leftrightarrow$ produits de dégradation de la fibrine)

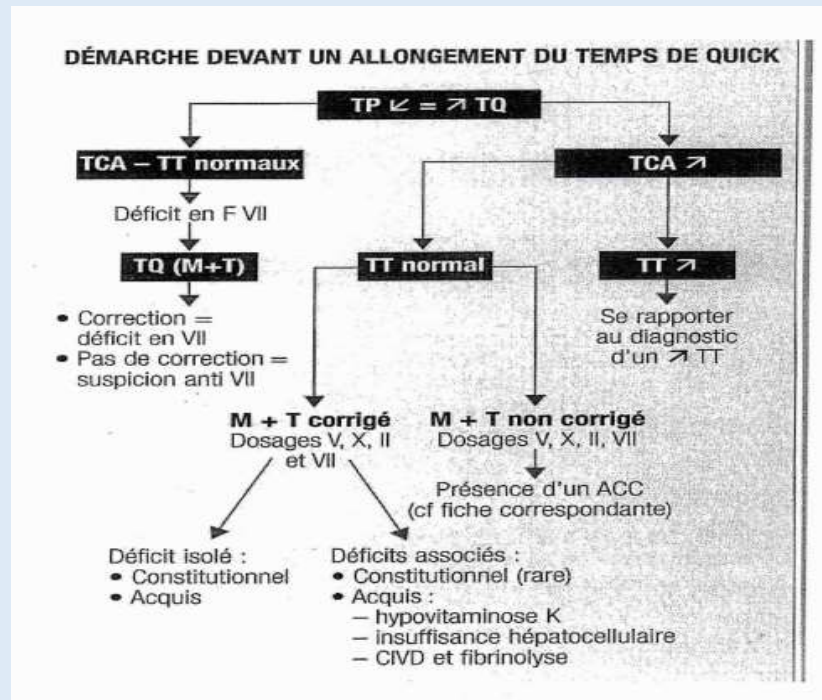


Physiologie de la fibrinolyse														
Généralités	▪ Débute dès activation de la coagulation ▪ => dissolution du caillot grâce à la plasmine ▪ <u>Plasminogène</u> : - = glycoprotéine plasmatique - Synthèse hépatique ▪ <u>Plasmine dégrade aussi</u> : fibrinogène, FV, FVIII, facteur Willebrand, certains composants du complément et la MEC													
Étapes	1) Transformation du plasminogène en plasmine par les activateurs du plasminogène - <u>Activateurs</u> : activateur tissulaire du plasminogène (t-Pa), urokinase (u-Pa), FXIIa - Rôle +++ du t-Pa. Activité ↑ par sa fixation à surface du caillot de fibrine t-Pa synthétisé par cellule endothéliale - u-Pa : ○ Synthétisé par le rein, retrouvé dans les urines ○ Assure génération de plasmine dans les processus impliquant la dégradation de MEC : L° de u-Pa à son R d'un grand nombre de cell (u-PAR) => formation de plasmine => dégradation de la MEC - Facteur XIIa : 1. + présence de KHPM permet transfo de prékallicréine en kallicréine 2. FXIIa et kélicréine activent prourokinase 3. => urokinase 2) Dégradation du caillot de fibrine par la plasmine : - Plasmine protéolyse fibrine => produits de dégradation de la fibrine (PDF) + D-dimères - Plasmine protéolyse fibrinogène => produits de dégradation du fibrinogènes : fragments précoces X et Y et fragments terminaux D et E. Possèdent action antiagrégante, antithrombine et antipolymérase - Action de la plasmine sur facteurs V et VIII													
Inhibiteurs de la fibrinolyse	▪ <u>Anti-activateurs du plasminogène</u> : ○ Plasminogen activator inhibitors = PAI 1 et PAI 2 <table><tr><th></th><th>PAI 1</th><th>PAI 2</th></tr><tr><td>Sources</td><td>Plaquettes, cellules endothéliales, plasma</td><td>Placenta, neutrophiles</td></tr><tr><td>Inhibent</td><td>t-PA et u-Pa</td><td>u-Pa ++</td></tr><tr><td>Elévation du taux</td><td>Grossesse, insulino-R, états inflammatoires</td><td>Grossesse, leucémie aigüe myéloblastique (retrouvé en gde qté dans certaines tumeurs)</td></tr></table> ○ Histidine rich glycoprotein (HRGP) : inhibe fixation du plasminogène sur la fibrine ▪ <u>Inhibiteurs de la plasmine</u> : ○ α-2-antiplasmine ++ ○ α-2-macroglobuline ○ TAFI +++++ (Thrombine Activable fibrinolysis inhibitor) : active par thrombine en présence de thrombomoduline => TAFIa bloque sites de fixation du plasminogène à la surface de la fibrine => protection du thrombus de la fibrinolyse. + inhibiteur direct de la plasmine			PAI 1	PAI 2	Sources	Plaquettes, cellules endothéliales, plasma	Placenta, neutrophiles	Inhibent	t-PA et u-Pa	u-Pa ++	Elévation du taux	Grossesse, insulino-R, états inflammatoires	Grossesse, leucémie aigüe myéloblastique (retrouvé en gde qté dans certaines tumeurs)
	PAI 1	PAI 2												
Sources	Plaquettes, cellules endothéliales, plasma	Placenta, neutrophiles												
Inhibent	t-PA et u-Pa	u-Pa ++												
Elévation du taux	Grossesse, insulino-R, états inflammatoires	Grossesse, leucémie aigüe myéloblastique (retrouvé en gde qté dans certaines tumeurs)												



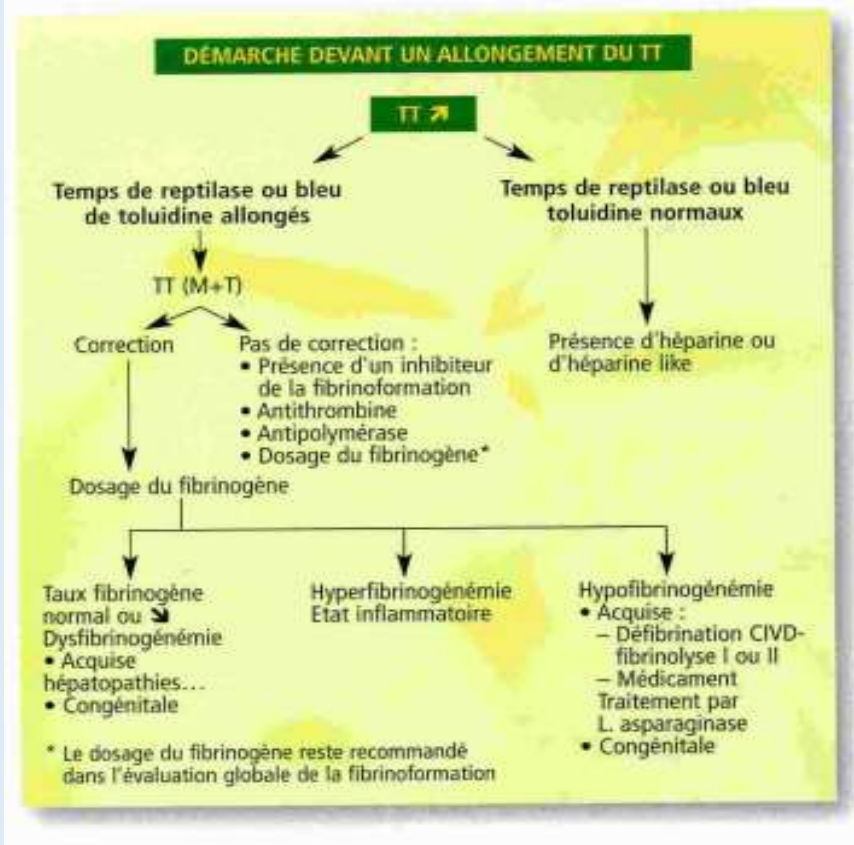
Explorations biologiques			
Coagulation	Tests globaux Tests analytiques	TCA	= temps de céphaline et activateur - Voie intrinsèque ⇔ temps de recalcification du plasma citraté déplaquetté recalcifié en présence de PL et d'un activateur du système (kaolin, célite, silice, acide ellagique) - Interprétation uniquement des allongements du TCA <u>Sensible aux déficits en</u> : prékallicréine, KHPM, FVIII, FIX, FXI, FXII, FV, FX, FII, fibrinogène, à la présence d'HNF et d'anticoagulant circulant <u>Dépistage des 3 maladies hémorragiques les + fréquentes</u> : maladie de Willebrand, hémophilie a et hémophile B Attention : TCA nl n'élimine pas ces maladies 
		TQ	= temps de Quick - Voie extrinsèque ⇔ temps de recalcification d'un plasma citraté en présence d'un extrait tissulaire et de thromboplastines tissulaires Taux de prothrombine (TP) : pourcentage de la normale - Influence par la nature de thromboplastine, ISI (index de sensibilité internationale) permet de corriger le résultat en fonction du réactif - TQ dépendant de : FV, FVII, FX, FII, fibrinogène, présence d'une antithrombine <u>Si allongement TQ ou ↓ TP =></u> dosages spécifiques des cofacteurs (facteurs du cplx prothrombinique : FII, FVII, FX, FV)s

- INR= TQ patient / TQ témoin



- = temps de thrombine
- ⇔ temps de coagulation du plasma citraté en présence de thrombine
- **Fibrinoformation (sauf FXIII)**
- NI : 18-20 s
- Si allongement TT => dosage du fibrinogène (nl 2-4g/l)
- Dépend du taux de **fibrinogène, présence d'un éventuel inhibiteur**
- **HNF allonge le TT**
- Tests équivalents au TT : temps de reptilase (TR) (si TT allongé à cause de héparine, TR nl), test au bleu de toluidine (BT) (TT allongé par présence d'héparine, se normalise avec bleu de toluidine)

TT



		Dosages spécifiques des facteurs	▪ Dosage des facteurs V, VII, X, II (facteurs du cplx prothrombinique) ▪ Dosage des facteurs de la voie endogène (FVIIIc, IX, XI, XII) ▪ Dosage du fibrinogène				
		Test de correction (malade + témoin)	<table><tr><th>Déficit en 1 facteur</th><th>ACC</th></tr><tr><td>Temps M = ↗ Temps T = Normal Temps T+M = Normal Car le témoin apporte le facteur déficitaire</td><td>Temps M = ↗ Temps T = Normal Temps T+M = ↗ Car l'inhibiteur présent dans le plasma du malade allonge le temps de coagulation du témoin</td></tr></table>	Déficit en 1 facteur	ACC	Temps M = ↗ Temps T = Normal Temps T+M = Normal Car le témoin apporte le facteur déficitaire	Temps M = ↗ Temps T = Normal Temps T+M = ↗ Car l'inhibiteur présent dans le plasma du malade allonge le temps de coagulation du témoin
Déficit en 1 facteur	ACC						
Temps M = ↗ Temps T = Normal Temps T+M = Normal Car le témoin apporte le facteur déficitaire	Temps M = ↗ Temps T = Normal Temps T+M = ↗ Car l'inhibiteur présent dans le plasma du malade allonge le temps de coagulation du témoin						
		Marqueurs d'activation de coagulation	Elévation de : ▪ Fragments 1-2 de la prothrombine (f 1-2) ▪ Fibrinopeptide (fpa) ▪ Cplx thrombine-antithrombine (TAT) ▪ DD				
Fibrinolyse	Test global	Test de von Kaulla	▪ ⇔ étude du temps de lyse du caillot des euglobulines plasmatiques ▪ NI ≥ 3h ▪ Lyse aigüe : 0-10 min ; franche : 10-30 min ; subaigüe : 30-60 min ; frustre : 60-120 min				
	Tests analytiques		▪ Dosages spécifiques : plasminogène, t-PA, PAI1, α-2-antiplasmine, PDF (produits de la dégradation de la fibrine et du fibrinogène), DD, fibrinogène				
	Etude après anoxie ou vénostase		▪ Test de von Kaulla, t-PA et PAI : avant et après 20 min d'anoxie				
	Pathologie		▪ <u>Bilan de thrombose</u> : - Valeur diagnostique : DD - Valeur étiologique : déficit congénital en plasminogène, dysfibrinogénémie congénitale, hypofibrinolyse (étude vénostase, dosage PAI1, t-PA) ▪ <u>Bilan hémorragique</u> (hyperfibrinolyse) : - Dépistage CIVD avec fibrinolyse réactionnelle - Fibrinolyse primitive - Dépistage d'un déficit constitutionnel en α-2-antiplasmine ou PAI1 ▪ Augmentation importante du t-PA isolé				
	D-dimères		▪ Produits de dégradation spécifiques de la fibrine ▪ ⇔ formation d'un thrombus actif, 2airement lysé ▪ Faible spécificité + valeur seuil différente selon réactifs utilisés ▪ Si suspicion de TVP : taux nl de DD => exlcusion du dg Si doute dg : écho-doppler veineux +/- phlébographie Confirmer dg de phlébite par iconographie +++				
Pathologies	Anomalie biologique prédisposant aux thromboses (Thrombophilie)		▪ Dosage des inhibiteurs spécifiques de la coagulation : antithrombine, protéine C, S ▪ AT nle 80-100% ▪ Protéines C et S nles 70-110%				
	Etude de la résistance à la proteine C activée						
	Évaluation génétique des thromboses veineuses		Recherche de polymorphismes génétiques : - R506Q : facteur V Leiden - G20210A : FII				