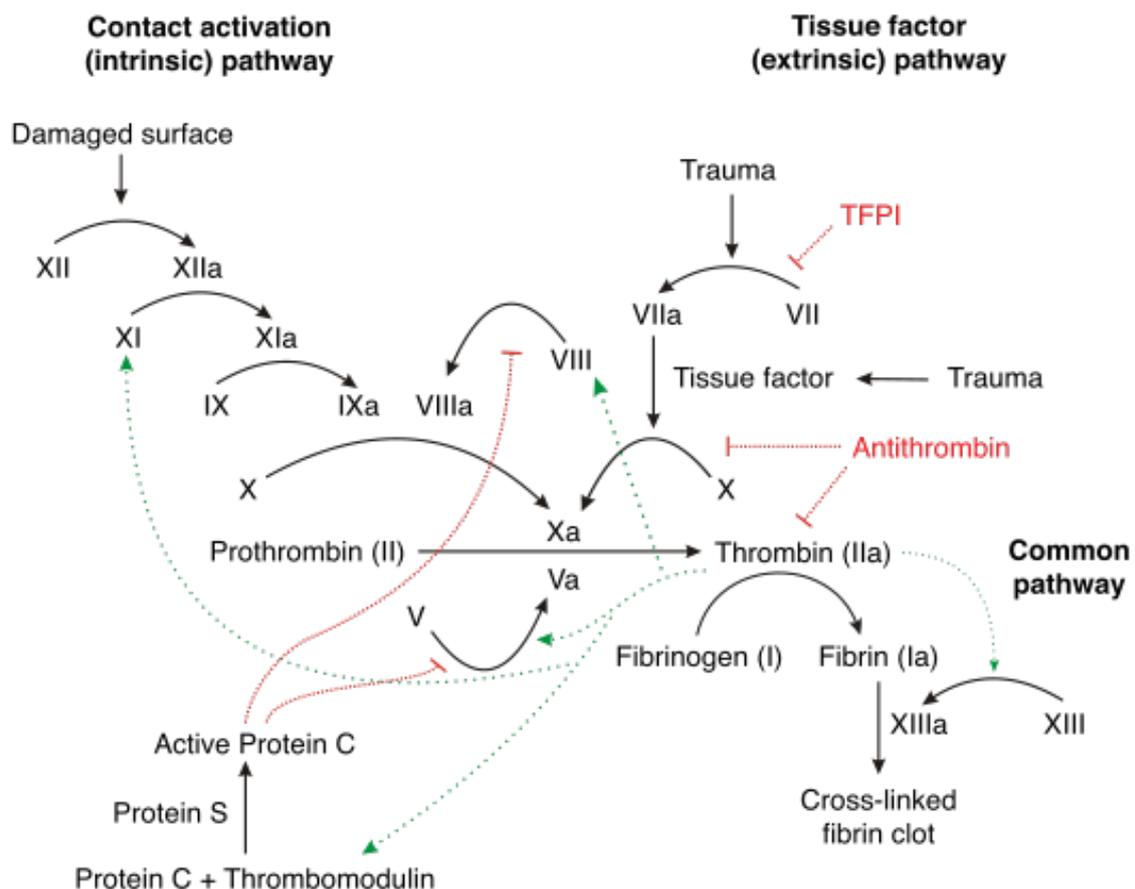


Hémato – Coagulation

Généralités	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 : <ul style="list-style-type: none"> 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 Facteurs de la phase de contact : prékallicréine, kininogènes de haut poids moléculaire, facteur XII Facteurs vit K dépendants : <ul style="list-style-type: none"> = 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 Thrombine : <ul style="list-style-type: none"> 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 		
	<i>Symbole</i>	<i>Nom</i>	<i>Vit-K dépendant ?</i>
	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)	<ul style="list-style-type: none"> 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 		

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cell endothéliales peuvent le synthétiser si stimulus par cytokines ou lipopolysaccharides bactériens ▪ Inducteurs physiologiques de la synthèse du FT : IL-1, TNF, thrombine, C5a ▪ Lors lésion vasculaire : cplx FT-PL vient au contact du sang et se comporte comme R du F VIIa
Eléments cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cellules endothéliales, monocytes : peuvent exprimer FT à leur surface ▪ Plaquettes activées : <ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antithrombine (AT ou antithrombine III) : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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) : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Injection d'héparine libère TFPI de la paroi vasculaire ➤ Augmente affinité du TFPI pour FXa

Déroulement 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), prékallitréine (PK), FXI). (FXI peut aussi être activé par FXIIa (activé lui-même par cplx KPHM 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 : <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragments 1-2 de la prothrombine ▪ Complexes thrombine-antithrombines (TAT) ▪ D-dimères (⇔ produits de dégradation de la fibrine)



Physiologie de la fibrinolyse

Généralités

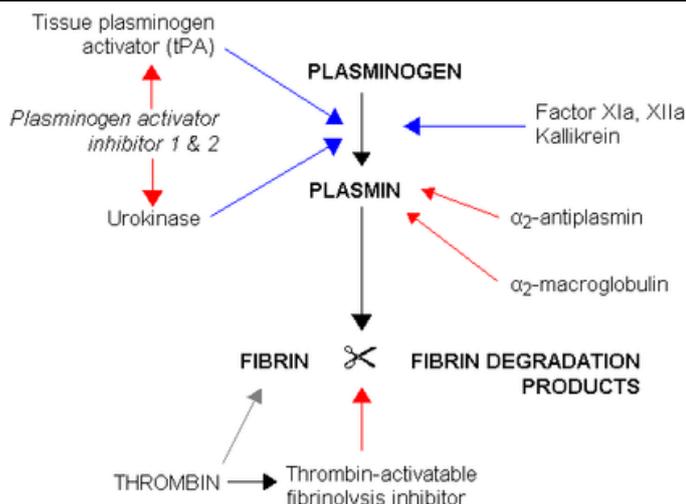
- Débute dès activation de la coagulation
- => **dissolution du caillot grâce à la plasmine**
- Plasminogène :
 - = glycoprotéine plasmatique
 - Synthèse hépatique
- Plasmine dégrade aussi : fibrinogène, FV, FVIII, facteur Willebrand, certains composants du complément et la MEC

Étapes

- 1) **Transformation du plasminogène en plasmine par les activateurs du plasminogène**
 - Activateurs : 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 **prékallitréine en kallitréine**
 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

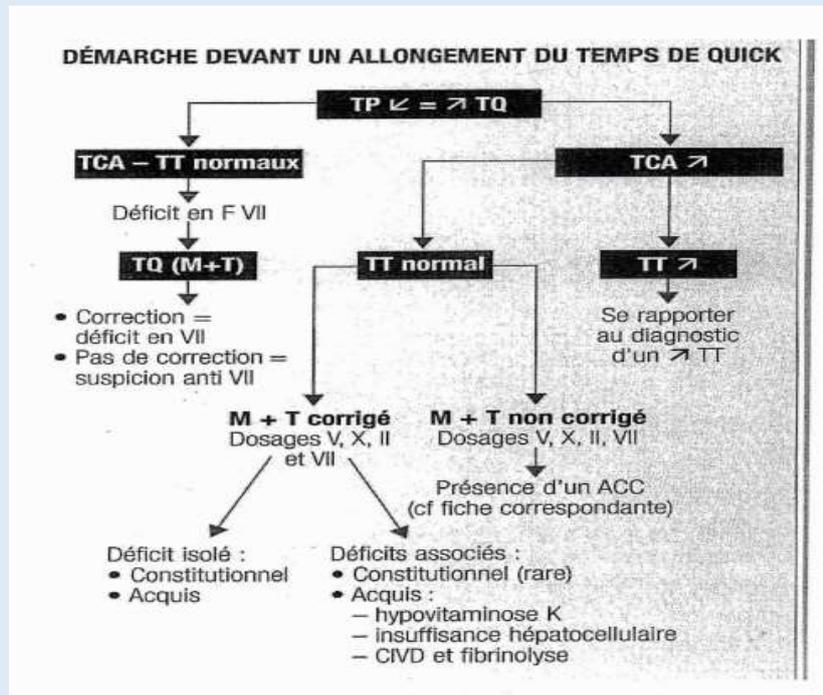
Inhibiteurs de la fibrinolyse

- Anti-activateurs du plasminogène :
 - **Plasminogen activator inhibitors = PAI 1 et PAI 2**
- | | PAI 1 | PAI 2 |
|--------------------------|---|---|
| Sources | Plaquettes, cellules endothéliales, plasma | Placenta, neutrophiles |
| Inhibent | t-PA et u-Pa | u-Pa ++ |
| Élévation du taux | Grossesse, insulino-R, états inflammatoires | Grossesse, leucémie aigüe myéloblastique (retrouvé en gde qté dans certaines tumeurs) |
- **Histidine rich glycoprotein (HRGP)** : inhibe fixation du plasminogène sur la fibrine
 - Inhibiteurs de la plasmine :
 - **α-2-antiplasmin ++**
 - **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



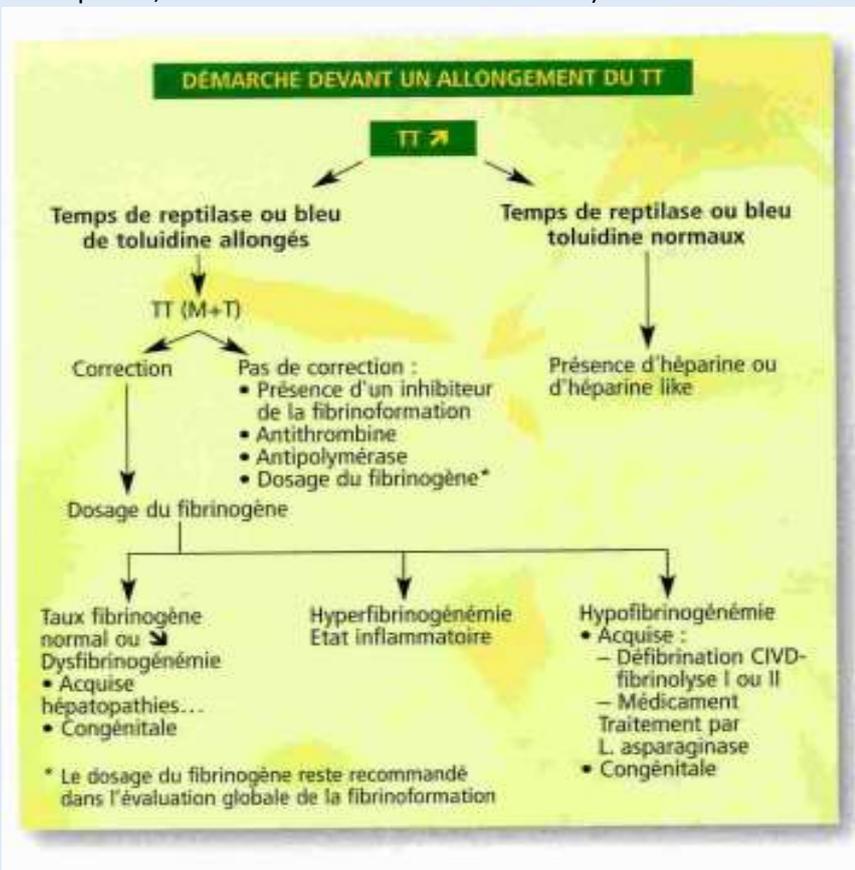
Explorations biologiques			
Coagulation	Tests globaux Tests analytiques	<p>TCA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ = temps de céphaline et activateur ▪ Voie intrinsèque ▪ ⇔ temps de recalcification du plasma citraté déplaqueté recalcifié en présence de PL et d'un activateur du système (kaolin, célite, 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 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">DÉMARCHE DEVANT UN ALLONGEMENT DU TEMPS DE CÉPHALINE + ACTIVATEUR</p> <p style="text-align: center;">TCA : allongé</p> <pre> graph TD A[TCA : allongé] --> B[Normal] A --> C[Allongé] B --> D[TCA sur mélange plasma malade + plasma témoin] C --> E[Temps de thrombine] D --> F[Correction] D --> G[Absence de correction] E --> H[Normal voir allongement du temps de Quick] E --> I[Anormal voir allongement du temps de thrombine] F --> J["Déficit : • Facteur VIIIc • Facteur IX • Facteurs XI, XII, PK, KHPM"] G --> K["Inhibiteurs : • Spécifiques d'un facteur : anti VIII, IX, XI ou XII • Inhibiteurs de type antiphospholipide (ils s'accompagnent parfois d'une ↗ du TQ)"] </pre> </div>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ = 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 border="1"> <thead> <tr> <th>Déficit en 1 facteur</th> <th>ACC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Temps M = \nearrow Temps T = Normal Temps T+M = Normal Car le témoin apporte le facteur déficitaire </td> <td> Temps M = \nearrow Temps T = Normal Temps T+M = \nearrow Car l'inhibiteur présent dans le plasma du malade allonge le temps de coagulation du témoin </td> </tr> </tbody> </table>	Déficit en 1 facteur	ACC	Temps M = \nearrow Temps T = Normal Temps T+M = Normal Car le témoin apporte le facteur déficitaire	Temps M = \nearrow Temps T = Normal Temps T+M = \nearrow Car l'inhibiteur présent dans le plasma du malade allonge le temps de coagulation du témoin
	Déficit en 1 facteur	ACC				
Temps M = \nearrow Temps T = Normal Temps T+M = Normal Car le témoin apporte le facteur déficitaire	Temps M = \nearrow Temps T = Normal Temps T+M = \nearrow Car l'inhibiteur présent dans le plasma du malade allonge le temps de coagulation du témoin					
Marqueurs d'activation de coagulation	Elévation de : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragments 1-2 de la prothrombine (f 1-2) ▪ Fibrinopeptide (fpa) ▪ Cplx thrombine-antithrombine (TAT) ▪ DD 					
Fibrinolyse	Test global	Test de von Kaulla <ul style="list-style-type: none"> ▪ \Leftrightarrow étude du temps de lyse du caillot des euglobulines plasmatiques ▪ NI \geq 3h ▪ Lyse aigüe : 0-10 min ; franche : 10-30 min ; subaigüe : 30-60 min ; frustre : 60-120 min 				
	Tests analytiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test de von Kaulla, t-PA et PAI : avant et après 20 min d'anoxie 				
	Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Bilan de thrombose</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Valeur diagnostique : DD - Valeur étiologique : déficit congénital en plasminogène, dysfibrinogénémie congénitale, hypofibrinolyse (étude vénostase, dosage PAI1, t-PA) ▪ <u>Bilan hémorragique (hyperfibrinolyse)</u> : <ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produits de dégradation spécifiques de la fibrine ▪ \Leftrightarrow formation d'un thrombus actif, 2airement lysé ▪ Faible spécificité + valeur seuil différente selon réactifs utilisés ▪ Si suspicion de TVP : taux nl de DD => exclusion du dg ▪ Si doute dg : écho-doppler veineux +/- phlébographie ▪ Confirmer dg de phlébite par iconographie +++ 				
Pathologies	Anomalie biologique prédisposant aux thromboses (Thrombophilie)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 protéine C activée					
	Évaluation génétique des thromboses veineuses	Recherche de polymorphismes génétiques : <ul style="list-style-type: none"> - R506Q : facteur V Leiden - G20210A : FII 				