

## **COAGULATION : PHYSIOLOGIE ET EXPLORATION**

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

### **PLAN**

#### **INTRODUCTION**

#### **LES FACTEURS DE LA COAGULATION :**

##### **I- Les facteurs plasmatiques :**

**A- Le substrat : le fibrinogène ou facteur I**

**B- Les facteurs enzymatiques**

**C- Les cofacteurs**

##### **II- Le facteur tissulaire**

##### **III- Le facteur plaquettaire**

##### **IV- Les ions calcium**

##### **V- Les inhibiteurs physiologiques**

#### **MECANISME DE LA COAGULATION PLASMATIQUE :**

**I- Activation du X par la voie exogène : voie tissulaire rapide**

**II- Activation du X par la voie endogène**

**III- La thrombinofomation**

**IV- La fibrinofomation**

#### **CONTROLE DE LA COAGULATION**

#### **EXPLORATION DE LA COAGULATION PLASMATIQUE :**

##### **I- Les tests de première intention**

**A- Le temps de coagulation et le tps de Howell**

**B- Le temps de Céphaline Kaolin**

**C- Le temps de quick**

**D- Le temps de thrombine**

##### **II- Les tests de seconde intention**

# COAGULATION : PHYSIOLOGIE ET EXPLORATION

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

## INTRODUCTION :

- C'est une chaîne de réactions enzymatiques qui s'effectuent en cascade, et par la quelle le sang fluide circulant se transforme en une masse insoluble et immobile = caillot.
- Elle est liée à la transformation du fibrinogène (soluble) en fibrine (insoluble).
- On appelle « caillot » : les fibres de fibrine qui sont immobilisés à l'intérieur de leur réseau : les cellules sanguines.

## LES FACTEURS DE LA COAGULATION :

### **I- Les facteurs plasmatiques :** 12 protéines plasmatiques :

- I : fibrinogène
- II : prothrombine
- V : proaccéléline
- VII : proconvertine
- VIII : facteur anti hémophilique A
- IX : fact. anti hémophilique B
- X : fact. Stuart
- XI : fact. Rosenthal (PTA)
- XII : fact. Hageman
- XIII : fact. stabilisant de fibrine FSF
- PK : Prékallocrine.
- KHPM : kininogène de haut PM

### **A- Le substrat : le fibrinogène ou facteur I :**

- C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie.
- Le fibrinogène est soluble et chargé négativement.

### **B- Les autres fact. Enzymatiques :** II, VII, IX, X, XI, XII, XIII, PK.

- Sont synthétisés au niveau du foie, mais certains nécessitent de la vit. K.
- Les fact. Vit K dépendants : II, VII, IX, X : sont synthétisés sous forme de précurseurs : PIVKA inactifs et après une gamma carboxylation, nécessitant la vit K, deviennent fonctionnels, et peuvent se fixer sur les phospholipides plaquettaires par l'intermédiaire du calcium et de groupement gamma carboxylique.
- La plupart de ces fact. circulent dans le plasma sous forme inactive : zymogène, jusqu'à ce qu'ils soient activés par le processus de coagulation.

### **C- Les cofacteurs n'ont pas d'activité enzymatique :** V, VIII, KHPM.

## **II- Les facteurs tissulaires :** Thromboplastine tissulaire

- C'est une lipoprotéine libérée par les cellules endothéliales lorsqu'elles sont lésées.
- Elle est formée de 2 parties : \* une glycoprotéine : support de l'activité enzymatique.  
\* une partie phospholipidique synthétisée par tous les tissus.

## **III- Le fact. plaquettaire 3 : FP3**

- Il a comme substrat, la phosphatidyle sérine de la membrane plaquettaire. Par un phénomène de « Flip-Flap » se trouve exposé vers l'extérieur de la plaquette.

## **IV- Les ions de calcium :** anciennement fact. IV

- Nécessaire à presque toutes les étapes de la coagulation (sauf la phase contact).

## **V- Les inhibiteurs physiologiques :** 3 familles.

- A- Les inhibiteurs des sérines protéases :** anti thrombine III, le 2<sup>ème</sup> cofacteur de l'héparine,  $\alpha$ 2 antitrypsine, C1 inhibiteur, protéase Nexine I.

**B- Le système de la protéine C** : protéine c, protéine S, thrombomodulines.

**C- TFPI** : tissu factor pathway inhibitor : inhibe la voie exogène.

## **MECANISME DE LA COAGULATION PLASMATIQUE :**

-On peut isoler plusieurs étapes, dont la plupart ont lieu à la surface des plaquettes :

- \* la fibrinof ormation : est l'ultime phénomène.
- \* l'enregistrement responsable de la fibrinof ormation est la thrombine obtenue par activation de la prothrombine. C'est la thrombinof ormation.
- \* l'enregistrement responsable de la thrombinof ormation est le facteur X activé : Xa : enzyme clef. Son activation peut se faire par 2 voies :

### **I- Activation du X par voie exogène : voie tissulaire rapide :**

- Lors d'une lésion vasculaire, la thromboplastine tissulaire, libérée par les tissus lésés, active le facteur VII = proconvertine, en présence d'ions  $Ca^{++}$  : VII  $\rightarrow$  VIIa
- Le VIIa forme un complexe avec le fact. tissulaire (FT-VIIa) qui active rapidement, par clivage, le fact. X en Xa. Ceci lorsque la concentration du FT est élevée.
- Mais lorsque la concentration en FT est faible, le complexe FT-VIIa se comporte différemment en activant le fact. IX en IXa. Le IXa forme un complexe avec un cofacteur VIIIa en présence du  $Ca^{++}$  et FP3. Ce complexe active le X en Xa.
- Le IX et X (vit K dépendants) se fixent sur les plaquettes par l'intermédiaire du  $Ca^{++}$ , alors que VIII (non vit K dépendant) se fixe directement.
- Le VIII est activé par la thrombine en VIIIa.

### **II- Activation de X par la voie endogène : intrinsèque longue.**

- Contrairement à l'organisme (in vivo), la coagulation in vitro ne peut se faire que par la voie endogène. Elle débute par la phase contact de la coagulation, qui ne nécessite pas le  $Ca^{++}$ . Ces fact. sont : XII, PK, KHPM, XI.
- Le fact. XII, grâce à son cofacteur : KHPM, va se fixer sur une surface chargée négativement (verre, kaolin), changer de conformation et faire apparaître un site enzymatique qui permet le clivage de la PK en kallikreine.
- La kallikreine va cliver le XII et l'activer en XIIa.
- Le XIIa active rapidement le XI en XIa.
- Puis activation du IX par les surfaces et le produit contact. Le XIa va activer le IX en IXa.
- Et finalement, l'activation du fact. X : le IXa forme un complexe avec son cofacteur VIIIa et avec le  $Ca^{++}$  et le FP3. Ce complexe active le X en Xa.

### **III- La thrombinof ormation :**

- Le Xa fixé sur la surface plaquettaire par l'intermédiaire du  $Ca^{++}$ , forme un complexe avec le Va également par la thrombine, en présence de PF3 et  $Ca^{++}$ .
- Ce complexe clive la prothrombine et permet d'obtenir la thrombine IIa.
- La IIa joue un rôle central :
  - \* Coagule le fibrinogène en fibrine.
  - \* Active le V et VIII, et donc amplifie la protéine C.
  - \* Limite sa formation en activant la protéine C.
  - \* Active XIII (FSF) stabilisant la fibrine (qui inhibe le Va et VIIIa).

### **IV- La fibrinof ormation :**

- La thrombine IIa agit sur le fibrinogène I en clivant 4 liaisons arginine-valine sur les chaînes A $\alpha$  et B $\beta$ . Ce qui a libéré 2 fibrinopeptides A et B et des monomères de fibrines.
- Ces monomères se lient entre eux et forment des polymères de fibrine solubles, qui, après l'action du fact. XIIIa, deviennent insolubles.

- Ce polymère de fibrine insoluble est l'aboutissement ultime de la coagulation plasmatique, puisque ce réseau de fibrine constitue l'armature du caillot.
- La rétraction du caillot : est due aux plaquettes qui se contractent grâce à la thrombasténine. Elles tirent sur les fibres de fibrine et expulsent le sérum. Le caillot se resserre et les berges de la lésion se rapprochent.
- Par ailleurs, la cicatrisation a déjà débuté : PDGF, EDGF = facteurs de croissance.

## **CONTROLE DE LA COAGULATION :**

- Objectif : protéger l'organisme de l'extension du processus coagulant.
- Moyens : - dilution des fact. activés par la circulation.
  - les inhibiteurs physiologiques.

### **I- Les inhibiteurs des sérines- protéases :**

- Anti-thrombine III : AT III : considéré comme cofacteur de l'héparine, inhibe toutes les sérines protéases à l'exception du VIIa.
- Autres : leur rôle n'est pas prouvé.

### **II- Le système de la protéine C : inhibiteurs des cofacteurs :**

- La protéine C est activée par la thrombine fixée sur son récepteur endothélial : la thrombomoduline.
- Elle inactive le Va et VIIa en présence de son cofacteur : la protéine C, par clivage.
- Les protéines S et C sont vit K dépendantes.

### **III- L'inhibition de la voie tissulaire : TFPI**

- Inhibe le complexe FT-VIIa. Son action est potentialisée par l'héparine.

## **EXPLORATION DE LA COAGULATION :**

### **I- Les tests globaux : de première intention :**

**A- Le temps de coagulation TC et le tps de Howell TH :** mesure in vitro de la vitesse de coagulation de sang. Ils ne sont plus utilisés du fait de l'automatisation des tests.

**B- Le temps de Céphaline Kaolin :** explore globalement la voie endogène. C'est le tps de coagulation du plasma en présence d'une céphaline (= équivalent de PF3) et d'un activateur de la phase contact : Kaolin et bien sûr du  $Ca^{++}$

- TCA / tps de céphaline activé : mesure de la coagulation globale par les automates.

**C- Le temps de quick :** exploration globale de la voie exogène = extrinsèque = tissulaire.

- C'est le tps de coagulation du plasma en présence d'un excès de FT : thromboplastine et du  $Ca^{++}$
- On l'exprime en taux de prothrombine : TP en %
- Il explore le II, V, VII, X.
- Si [R] anti vit K : INR : rapport normalisé international.

**D- Le temps de thrombine :** explore la fibrino transformation, remplacé par dosage de fibrinogène.

### **II- Les tests de seconde intention :**

#### **A- Dosage fonctionnel de chaque facteur :**

- On utilise un plasma qui contient tous les fact. de coagulation, sauf celui que l'on veut doser. Donc, le tps de coagulation de ce plasma déficitaire dépendra de la quantité de ce facteur, qui sera apporté par le plasma à tester.
- Les tests sont exprimés en pourcentage de la normale, par une comparaison avec des droits d'étalonnage, établies à partir d'un plasma normal.

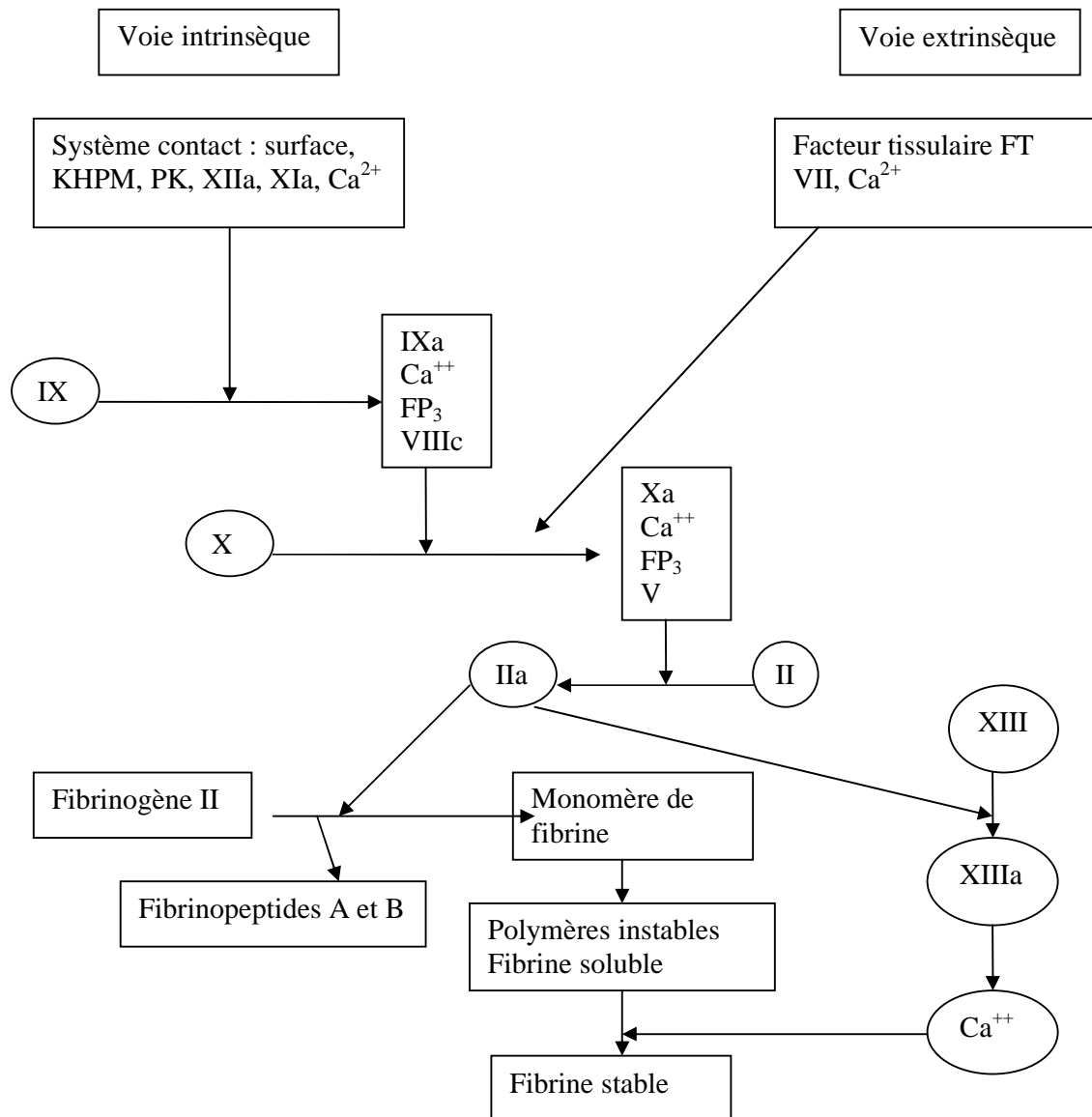
**B- Dosage immuno de chaque facteur :** la comparaison des 2 dosages permet de m.e.e une anomalie qualitative d'un facteur.

**C- Recherche d'un déficit en fact. XIII : FSF**

- Aucun test ne met en évidence cette anomalie. Donc, on recherchera la redissolution du caillot dans l'acide monochloracétique 1%. En cas de déficit, le caillot se redissout en < de 1min.

**D- Dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation.**

**E- Recherche d'un inhibiteur acquis (exp. Lupus)**



\*\*

