

# COAGULATION PLASMATIQUE : FACTEURS INTERVENANTS ET MECANISME

## PLAN :

- I. Introduction :
- II. Eléments participants aux mécanismes de la coagulation :
  1. Eléments cellulaires
  2. Protéines de la coagulation
- III. Mécanisme de la coagulation :
  1. Initiation de la coagulation
  2. Amplification et propagation du processus
  3. Formation du caillot de fibrine et stabilisation
- IV. Régulation (Inhibiteurs physiologiques de la coagulation).

## I. INTRODUCTION :

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique pour être permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma aboutissant -par une série de réactions enzymatiques - à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire.

L'équilibre entre la coagulation et les mécanismes qui vont la limiter est fondamental, toute rupture ayant pour conséquence un risque hémorragique ou thrombotique.

## II. ELEMENTS PARTICIPANTS AUX MECANISMES DE LA COAGULATION :

La coagulation fait intervenir : protéine tissulaire, protéines plasmatiques, plaquettes et ions  $\text{Ca}^{++}$ .

### 1. Eléments cellulaires :

❖ Cellules endothéliales, Monocytes, Plaquettes et Fibroblastes : peuvent exprimer à leurs surfaces le facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déclenchant majeur de la coagulation après leur stimulation par des cytokines ou facteurs physicochimiques.

❖ Plaquettes : leur activation entraîne un *flip-flop* de la bicouche des PLP membranaires → Externalisation de *phosphatidylsérine* (PS) chargé (-) → *Surface catalytique*.

### 2. Protéines de la coagulation :

**a) Protéine membranaire** (Facteur Tissulaire FT) : GP membranaire dont l'essentiel de la molécule est situé à la face externe de la membrane. Présent dans la tunique externe (adventice) des vaisseaux, dans de nombreux tissus. Absent des cellules au contact du sang.

**b) Protéines plasmatiques : « Facteurs de la coagulation »**

Sont en nombre de 12, désignés dans la nomenclature internationale par des chiffres romains (sauf Pk et KHPM). Une fois activés, ils portent le nom suivi du suffixe « a » ; ont une activité protéolytique en clivant de façon élective des liaisons peptidiques sur leurs substrats. On distingue 3 groupes selon la structure et la fonction :

☉ Proenzymes, précurseurs enzymatiques ou zymogènes d'une sérine protéase :

Circulent dans le plasma sous forme d'un précurseur enzymatique inactif ; possèdent un site catalytique actif au niveau de la région C terminale (Asp-Hist-Ser) masqué. Ils sont activés par une hydrolyse partielle de la molécule démasquant le site sérine-protéase.

Facteurs vitamine K dépendants : II, VII, IX, X	Facteurs de contact : XI, XII, Prékallïcricéine
Nécessitent la vit K pour l'acquisition des propriétés fonctionnelles, (carboxylation des résidus d'acide glutamique de la partie N-terminale).	Rôle dans le développement de la coagulation in vitro ; activation déclenchée par contact avec une surface non mouillable ou chargée négativement.

☉ Cofacteurs : V, VIII, KHPM

Dépourvus d'activité enzymatique mais accélèrent les réactions entre une enzyme et son substrat. Les facteurs V et VIII sont activés par la thrombine (IIa) par hydrolyse partielle pour être potentialisateurs des interactions enzymatiques.

KHPM est activée par fixation sur une surface électronégative.

☉ Zymogène d'une transglutaminase, stabilisateur de la fibrine : Factur XIII, tétramère constitué de 2 S/U A (portant le site actif) et 2 S/U B : A2B2. Il agit comme stabilisateur des monomères de fibrine.

☉ Substrat : Fibrinogène (FI) : substrat final de coagulation, sans activité enzymatique. C'est un polypeptide formé de 6 chaînes identiques 2 à 2 ( $A\alpha_2/B\beta_2/\gamma_2$ ), reliées par des ponts disulfures.

### III. MECANISMES DE LA COAGULATION :

Elle se déroule in vivo en plusieurs étapes intriquées avec les phases de l'hémostase primaire.

#### 1. Initiation de la coagulation :

In vitro : elle peut se faire selon 2 voies : *Extrinsèque* (exposition du sang au contact du FT) ; *Endogène* (exposition du sang au contact d'une surface chargée négativement).

In vivo : l'élément déclenchant est le FT démasqué lors d'une brèche vasculaire. Il active le FVII circulant en formant un complexe [FVIIa - FT], capable d'activer en retour le FVII (amplification), active directement le FX (si FT en excès) ou le FIX (si FT en faible quantité).

Le FIX est activé aussi par le complexe de la phase contact (XI, XII, PK et KHPM) (Voie accessoire : rôle mineur dans l'initiation de la coagulation).

Le FXa converti de petite quantité de prothrombine (FII) pour donner la thrombine (FIIa) en faible quantité incapable de transformer le Fibrinogène en Fibrine.

Cette quantité faible de FIIa initialement formée active les cofacteurs V et VIII.

## 2. Amplification et Propagation du processus :

La petite quantité de IIa active sa propre production : « Phénomène d'auto-amplification ».

La thrombine :

- Active les plaquettes : recrutement, agrégation, activation ;
- Active les cofacteurs : VIII et V ; le Va forme un complexe avec le FXa, le VIIIa forme un complexe avec le IXa :  $\rightleftharpoons$  Accélération des réactions enzymatiques :
  - ✓  $Xa + Va + PLP + Ca^{++} =$  « **Complexe PROTHROMBINASE** » activant (II) en (IIa). Le complexe prothrombinase est 100000 fois plus actif que le Xa seul.
  - ✓  $IXa + VIIIa + PLP + Ca^{++} =$  « **Complexe TENASE** » permettant d'activer le FX en FXa.
- Active le FXI (le XIa active le facteur IX ce qui renforce les réactions) ; Active aussi le FXIII ;
- Active la Protéine C (Activité anticoagulante).

## 3. Formation du caillot de fibrine et stabilisation :

Dès qu'apparaissent des traces de IIa, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les GR (**thrombus rouge**). La formation se fait en 3 étapes :

- Action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène ;
- Polymérisation des monomères de fibrine encore solubles ;
- Stabilisation par des liaisons covalentes (FXIIIa) : polymères stables et insolubles.

## IV. REGULATION DE LA COAGULATION « ROLE DES INHIBITEURS » :

La protection contre l'extension de la coagulation à distance du site d'initiation est assurée par plusieurs mécanismes. Les facteurs activés localement sont rapidement dilués dans la circulation, ou ils vont être inactivés par des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Selon leur mécanisme d'action on connaît 3 familles d'inhibiteurs :

### 1. Inhibiteurs des sérine-protéases ou Serpines :

Ont une homologie de structure, forment avec leurs enzymes circulantes des complexes équimoléculaires irréversibles où l'enzyme n'aura plus d'action.

#### a. Antithrombine :

Synthèse : hépatocytes, cellules endothéliales, mégacaryocytes. Structure : GP formée d'une seule chaîne polypeptidique, PM= 58 KDa, 2 sites fonctionnels distincts :

*Site actif* : où se lient les sérine-protéases, localisé au niveau du peptide **Arg393-Sérine394**. Le clivage par la protéase cible aboutit à un changement conformationnel de l'AT pour former un complexe stable irréversible avec elle. Le complexe sera éliminé par l'hépatocyte.

*Site de liaison à l'héparine* : localisé dans la partie amino-terminale.

Mécanisme d'action : l'AT neutralise l'ensemble des sérine-protéases générées dans le processus de coagulation. La vitesse de la réaction varie en fonction de l'enzyme cible (IIa +++, Xa, IXa, XIa) ; l'interaction est lente, accélérée en présence de l'héparine (Effet inhibiteur x2000).

**b. 2<sup>ème</sup> cofacteur de l'héparine : HCII**

GP à simple chaîne, 65 KDa, 30% d'homologie avec l'AT ; Synthétisé par l'hépatocyte ;

Mode d'action : inhibition spécifique et progressive de la IIa ; action potentialisée par le dermatane sulfate (x 1000) mais aussi l'héparine à des doses supra-physiologiques.

**c. α 2 macroglobuline :**

GP : 725 KDa, 4 chaîne polypeptidiques identiques ; Synthétisée par l'hépatocytes ;

Mode d'action : inhibition de IIa, kallikréine.

L'action anti-thrombine du plasma est portée pour **25%** par α2 macroglobuline et **75%** par l'antithrombine.

**d. α 1 antitrypsine :**

GP : 84 KDa, 1 seule chaîne polypeptidique ; synthétisée par le Foie ;

Mode d'action : Action lente, inhibe le Xa (35 – 40% de l'activité), IIa, kallikréine, XIa ;

**e. C1 inhibiteur** : GP : 104 KDa, 1 seule chaîne polypeptidique ; inhibe le XIa, XIIa, Kallikréine.

**f. Protéase nexine 1** : libérée des Plq activées, fibroblastes ; Action rapide sur IIa, kallikréine.

**2. Système de protéine C :**

Ce système comprend :

\* **Protéine C** : Zymogène vitamine K-dépendant produit par l'hépatocyte ; la protéine C mature est constituée de deux chaînes, légère de 21 KDa (portant les résidus glutamiques) et lourde de 41 KDa (portant le site actif) réunies par des ponts disulfures.

\* **Protéine S** : Cofacteur vitamine K-dépendant produit par l'hépatocyte, la cellule endothéliale, mégacaryocytes ; circule dans le plasma sous 2 formes : 60% liée à la C4b (C4bBP), 40% est libre. Seule la forme libre a une activité anticoagulante.

\* **Thrombomoduline (TM) et EPCR (Endothelial Protein C Receptor)** : 2 récepteurs membranaires.

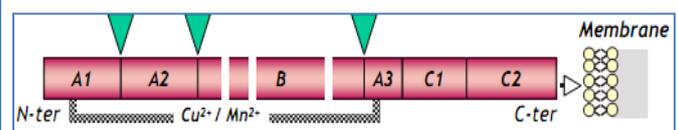
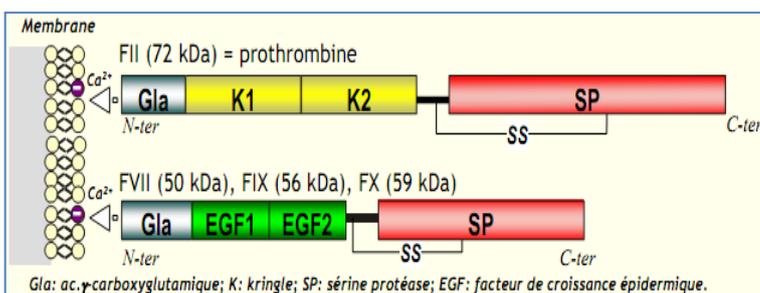
Mode d'action : La PC circule dans le plasma sous forme inactive. Elle est activée par la IIa fixée à la TM, par clivage de Arg169 – Leu170. L'EPCR potentialise l'activation en augmentant l'affinité du complexe [IIa – thrombomoduline] pour activer la PC. La PCa se détache de la surface, se lie à la PS et devient capable d'inhiber ses substrats : cofacteurs Va, VIIa par action protéolytique. La réaction nécessite que la PCa, Va et VIIa soient fixés sur les PLP exposés à la surface des plaquettes activées en présence de Ca<sup>++</sup> et de la PS. La PCa inactive le Va en clivant la liaison Arg506 – Gly507.

**3. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI):**

C'est l'inhibiteur du FT au sein du complexe [TFPI-FT-FVIIa-FXa]; Est donc un régulateur de l'initiation de la coagulation. Également inhibiteur de la prolifération et la migration cellulaire.

**Tableau I : Facteurs & Inhibiteurs de la coagulation.**

	Lieu de synthèse	Vit K dépendant	[C] <sub>p</sub> (mg/l)	½ vie (h)	Taux hémostatique	Fonction
<b>FI (Fibrinogène)</b>	Foie	Non	2 – 4 x10 <sup>3</sup>	120	0.8 – 1g/l	Substrat
<b>FII (Prothombine)</b>	Foie	Oui	100 – 150	80	40 %	Zymogène
<b>FV (Proaccélélerine)</b>	Foie	Non	5 – 10	24	10 – 15%	Cofacteur
<b>FVII (Proconvertine)</b>	Foie	Oui	0.35 – 0.6	06	5 – 10%	Zymogène
<b>FVIII (anti-hémophilique A)</b>	Foie + SRH	Non	0.1 – 0.2	12	30 – 50%	Cofacteur
<b>FIX (antihémophilique B)</b>	Foie	Oui	3 – 5	24	30 – 50%	Zymogène
<b>FX (F Stuart)</b>	Foie	Oui	7 – 17	48	10 – 20%	Zymogène
<b>FXI (F Rosenthal)</b>	Foie	Non	3 – 6	60	30%	Zymogène
<b>FXII (F Hageman)</b>	Foie	Non	30 – 40	60	-	Zymogène
<b>FXIII (stabilisant la fibrine)</b>	Foie	Non	20 – 30	240	2 – 3%	Zymogène
<b>Antithrombine AT</b>	Foie, MGC, endothélium	Non	180 – 300	50 – 70	/	Serpine
<b>Protéine C</b>	Foie	Oui	2.7 – 6	6 – 10	/	Zymogène
<b>Protéine S</b>	Foie, MGC, endothélium	Oui			/	Cofacteur



**Figure 1 : Structure des facteurs vit K dépendants. Figure 2 : Structure du FVIII avec sites de protéolyse.**

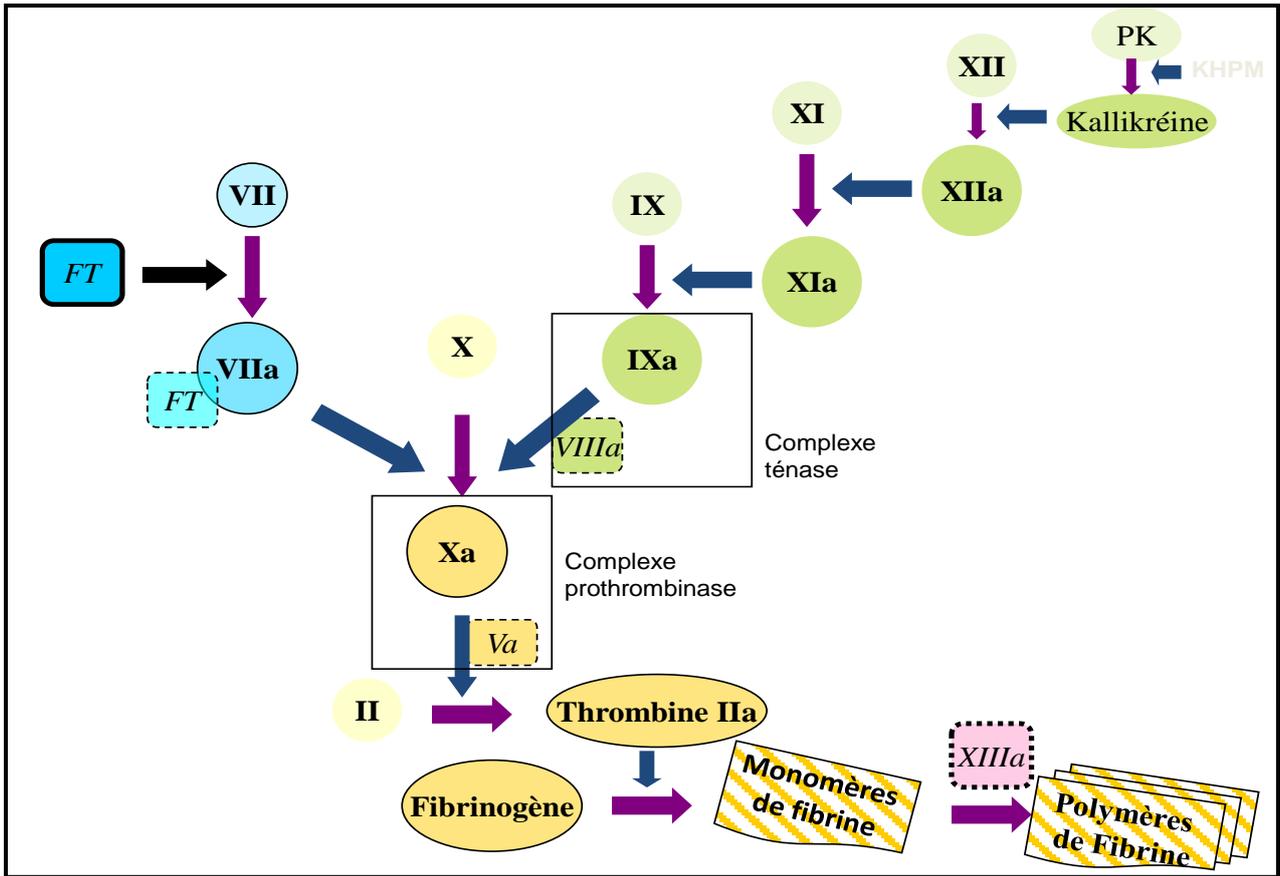


Figure 3 : Cascade de la coagulation.

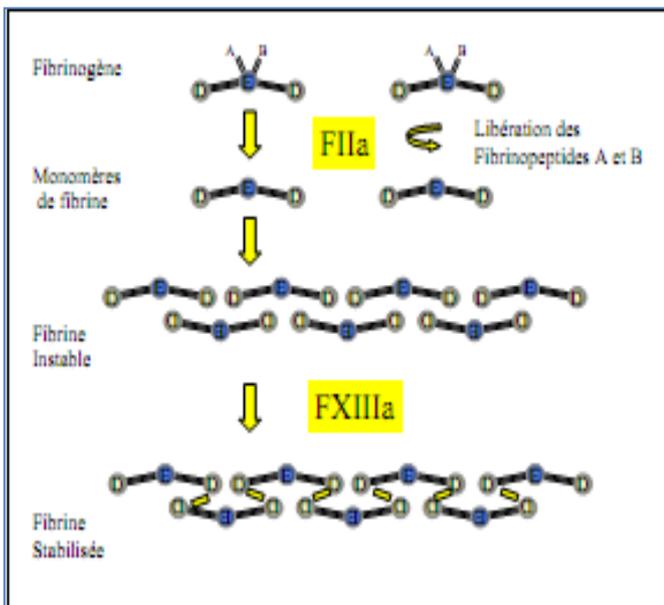


Figure 4 : Fibrinof ormation.

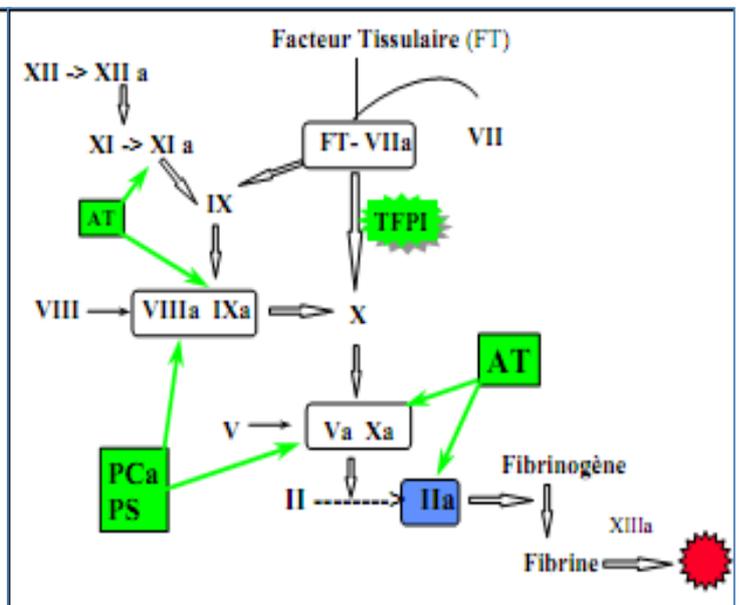


Figure 5 : Inhibiteurs de la Coagulation.

[djinane.bouhsane@univ-constantine3.dz](mailto:djinane.bouhsane@univ-constantine3.dz)