



**Fiche internet – AssHIB**  
**Physiologie de la coagulation**  
 Date de validation : Février 2019

### Définition

L'hémostase est un processus physiologique complexe permettant d'arrêter un saignement en cas de blessure vasculaire. On la divise artificiellement en trois étapes :

- **l'hémostase primaire** : formation rapide d'un thrombus plaquettaire blanc au niveau de la brèche vasculaire.
- **la coagulation** : consolidation du thrombus plaquettaire par formation d'un réseau de fibrine polymérisée insoluble. Cette étape fait intervenir l'activation séquentielle de facteurs plasmatiques aboutissant à la génération en grande quantité de thrombine (enzyme-clé).
- **la fibrinolyse** : dégradation du caillot après régénération du vaisseau sanguin.

### Les acteurs de la coagulation

La coagulation met en jeu des éléments plasmatiques (les facteurs de la coagulation, le fibrinogène et des inhibiteurs physiologiques) et des éléments cellulaires (plaquettes activées, cellules endothéliales, cellules exprimant le facteur tissulaire).

**Les plaquettes activées** : les phospholipides anioniques (phosphatidylsérine) présents à la surface des plaquettes activées servent de support aux réactions de la coagulation.

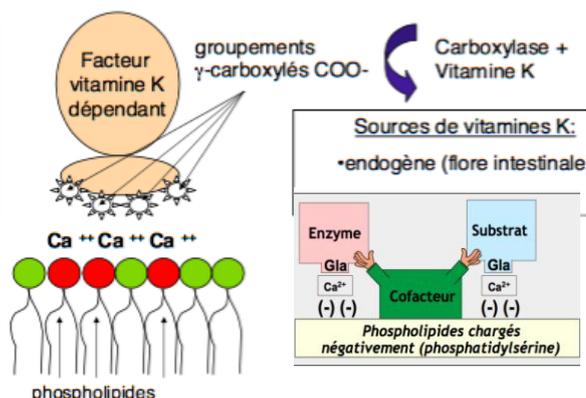
**Le facteur tissulaire (FT)** : protéine transmembranaire exprimée de manière constitutive à la surface de la majorité des cellules non en contact direct avec le sang. Le FT est présent en grande quantité au niveau du sous-endothélium vasculaire.

**Les facteurs de la coagulation** : ce sont des glycoprotéines synthétisées par le foie. Ils circulent dans le sang sous forme inactive. Ils acquièrent leur activité enzymatique après clivage protéolytique. On peut les classer en plusieurs catégories :

- Les sérines protéases (FII, FVII, FIX, FX, FXI, FXII et kallikréine). Protéase ayant une sérine dans leur site actif et clivant leur substrat au niveau d'un résidu arginine.
- Les co-facteurs (FV, FVIII, kininogène de haut poids moléculaire) : protéines n'ayant pas d'activité enzymatique propre mais potentialisant l'action d'une enzyme.
- Le fibrinogène (FI) : substrat terminal de la cascade de coagulation
- Une transglutaminase (FXIII) : permet la création de liaisons covalentes entre les domaines D de la fibrine pour la rendre insoluble.

**Les inhibiteurs physiologiques** sont représentés par le système protéine C (PC) / protéine S (PS), l'antithrombine (AT) et le tissu factor pathway inhibitor (TFPI).

**Les facteurs vitamine K dépendants** (FII, FVII, FIX, FX, PC et PS) nécessitent pour être actifs d'être carboxylés au niveau de leur domaine Gla. Cette réaction est catalysée par une  $\gamma$ -carboxylase hépatique ayant la vitamine K réduite comme cofacteur.



**Les cellules endothéliales** ont un rôle anti-thrombogène.

Elles synthétisent le TFPI qui bloque la voie extrinsèque de la coagulation et expriment à leur surface la thrombomoduline (TM) qui permet l'activation du système de la protéine C.

## Les étapes de la coagulation

Le phénomène de coagulation peut être divisé en trois étapes :

- **L'initiation** : formation des premières traces de thrombine. Suite à une brèche vasculaire, le FT entre en contact avec le sang. 1% du FVII circule sous forme activée VIIa, et permet l'initiation par liaison avec le FT (changement conformationnel du site actif et interaction directe avec le substrat). Le complexe FT-FVIIa catalyse l'activation des FVII, FX et FIX en FXa et FIXa. La faible quantité de FXa générée à cette étape permet l'activation d'une petite fraction de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa).
- **L'amplification** : la thrombine amplifie sa propre production. Le FIIa active le FXI et les cofacteurs FV et FVIII permettant la formation des complexes Tenase (FIXa-FVIIIa-PL-Ca<sup>2+</sup>) et prothrombinase (FXa-FVa-PL-Ca<sup>2+</sup>), qui génèrent du FXa et FIIa en quantité très importante par rapport à la phase d'initiation (99% du FIIa est produit lors de cette étape = « thrombin burst »). Le FIIa active aussi les plaquettes via les récepteurs PAR ce qui permet à la fois de recruter de nouvelles plaquettes mais aussi d'augmenter la surface pro-coagulante.
- **La fibrinoformation** : la grande quantité de thrombine générée au niveau du caillot transforme le fibrinogène en monomères de fibrine soluble et active le FXIII. Ces monomères de fibrine polymérisent au niveau du caillot. Le FXIIIa crée des liaisons covalentes entre les fibres de fibrine et permet la formation d'un réseau de fibrine stabilisé insoluble.
- Le système contact (PK, KHPM et FXII) a une fonction accessoire. Un déficit en l'un de ces facteurs est asymptomatique.

## Régulation de la coagulation

Il existe 3 systèmes inhibiteurs de la coagulation: l'antithrombine, le système protéine C- protéine S (PC-PS) et le TFPI (cf schéma).

**L'antithrombine** est un inhibiteur de serine protéase (SERPINE). Elle inhibe les facteurs IIa, Xa, IXa et partiellement le FXIa. Elle fonctionne comme un substrat suicide. Son action anticoagulante est potentialisée par l'héparine.

**Le système PC-PS** : dans ce système, la thrombine formée au niveau du caillot et libérée dans le sang circulant se fixe à la TM présente à la surface des cellules endothéliales. Le complexe TM-FIIa active la PC. La PCa, en présence de son cofacteur la PS, ralentit la formation de la thrombine en clivant les cofacteurs VIIIa et Va.

**Le TFPI** lie le FXa. Ce complexe FXa-TFPI se fixe sur le complexe FT-FVIIa et bloque l'initiation de la coagulation.

