

LA COAGULATION

La coagulation du sang résulte de la transformation sous l'effet d'une enzyme, la thrombine, d'une protéine plasmatique soluble, le fibrinogène, en un réseau de fibrine, insoluble qui serre dans ses mailles le plasma et les éléments figurés du sang.

Les mécanismes physiologiques concourent à assurer la génération rapide, complète et contrôlée de la thrombine. Ainsi, le processus de coagulation est localisé dans l'espace, au site d'une brèche vasculaire, et dans le temps, puisqu'il s'éteint sitôt que la brèche est obstruée.

I. Organisation générale du système :

Les étapes conduisant à la génération de thrombine sont organisées comme une cascade de réactions enzymatiques successives déclenchées par un stimulus initiateur. Le plasma contient tous les éléments nécessaires à ces réactions (*facteurs de coagulation*), à l'exception du facteur déclenchant (*facteur tissulaire*).

Tableau 1 : principales caractéristiques des protéines de la coagulation.

Facteurs	Fonction	Demi-vie (heures)	Facteurs	Fonction	Demi-vie (heures)
I (<i>fibrinogène</i>)	Proenzyme	120	XIII (<i>stabilisant la fibrine</i>)	Proenzyme	240
II (<i>prothrombine</i>)	Proenzyme	80	Prékalikréine	Proenzyme	35
V (<i>proaccélélerine</i>)	Cofacteur	24	Kinogène de haut PM	Cofacteur	150
VII (<i>proconvertine</i>)	Proenzyme	6	FT (<i>facteur tissulaire</i>)	Cofacteur	-
VIII (<i>antihémophilique A</i>)	Cofacteur	12	AT (<i>antithrombine</i>)	Inhibiteur	60
IX (<i>antihémophilique B</i>)	Proenzyme	24	PC (<i>protéine C</i>)	Proenzyme	6
X (<i>facteur stuart</i>)	Proenzyme	48	PS (<i>protéine S</i>)	Cofacteur	?
XI	Proenzyme	60	TFPI (<i>inhibiteur du facteur tissulaire</i>)	Inhibiteur	?
XII (<i>Hageman</i>)	Proenzyme	60			

Les facteurs II, V, IX et X d'une part, les facteurs XI et XII et la prékalikréine d'autre part sont des proenzymes (*zymogène de sérine protéase*). Ils servent de substrat pour une étape enzymatique au cours de laquelle ils acquièrent leur propre activité enzymatique (*sérine protéase*) qui va s'exercer lors de l'étape suivante.

Les proenzymes portent dans leur région N terminale des domaines qui leur permettent d'établir des interactions protéine-protéine. Dans le cas des facteurs II, VII, IX et X cette région est appelé «Gla», riche en acides glutamiques qui sont carboxylés dans l'hépatocyte sous l'effet de la Vit K, ces résidus sont alors chargés négativement et l'ion Ca^{++} sert de lien entre la surface phospholipidique des plaquettes activées et le domaine « Gla ».

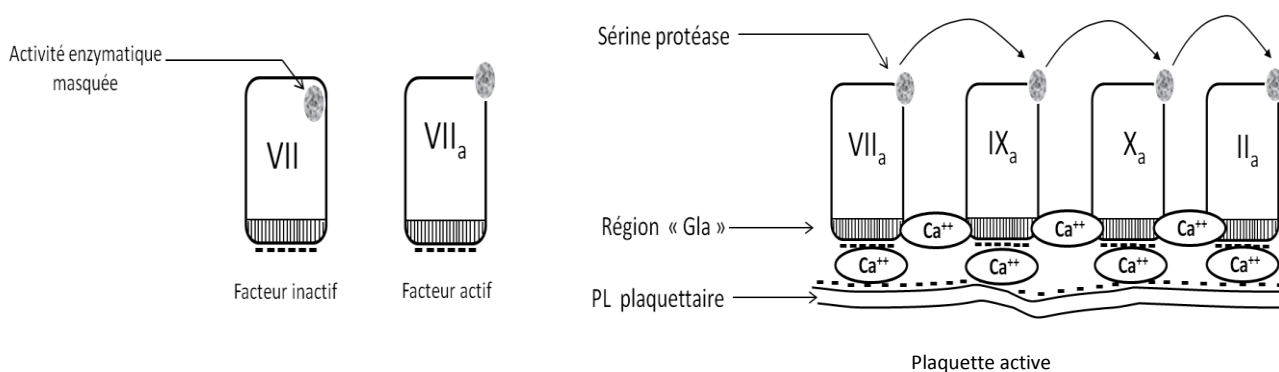


Fig. 1 : Mode d'action des facteurs Vit K dépendants (II, V, VII, IX)

Les vitesses réactionnelles des étapes précédentes sont lentes. Une protéine cofacteur est toujours nécessaire pour assurer le plein rendement à chaque étape : le facteur VIII pour l'activation du facteur IX, le facteur V pour celle de la prothrombine.

II. Différentes étapes de la coagulation :

In vitro, la coagulation peut être initiée de deux façons différentes, la première (dite voie exogène) est l'exposition du sang au contact du facteur tissulaire, la deuxième (dite voie endogène) est l'exposition du sang au contact d'une surface chargée négativement.

A- Initiation de la coagulation :

Le stimulus initial de la coagulation est le contact du sang avec le facteur tissulaire (FT), ce dernier est uniquement présent dans les tissus à la surface des cellules qui le produisent, en cas de brèche vasculaire, le contact du plasma avec les tissus permet la fixation du facteur VII sur le facteur tissulaire, le complexe FT-VII_a peut activer le facteur IX ou X, le facteur X_a active à son tour la prothrombine (II) en thrombine (II_a), parallèlement à cette voie d'initiation (voie exogène), l'exposition de collagène sous-endothélial est capable d'activer le système contact (voie endogène), où interviennent le facteur XII, le KHPM et la prékalikréine, au sein de ce complexe le facteur XII s'active en XII_a lequel à son tour active le facteur XI, le XI_a active le IX en IX_a qui active le X en X_a.

B- Amplification du stimulus initial :

Les premières traces de thrombine formée accélèrent les réactions de coagulation, par l'activation des cofacteurs V, VIII et le facteur XI. Ainsi le facteur VIII_a forme un complexe avec le IX_a ce qui accélère l'activation du X par le IX d'un facteur de 10⁵, Le facteur X_a et son cofacteur Va forment le complexe qui active la prothrombine en thrombine, le facteur XI_a active le IX en IX_a cette activation du IX par le XI se substitue à celle du complexe FT-VII et la cascade enzymatique de la coagulation se poursuit dans un environnement très concentré en facteurs et en surface procoagulante.

C- Coagulation du fibrinogène et stabilisation du caillot :

La thrombine formée coagule le fibrinogène, qui est soluble dans le plasma. La thrombine transforme le fibrinogène en monomère de fibrine. Les monomères de fibrine s'associent entre eux, la taille des complexes croît et le polymère forme un gel qui emprisonne les éléments figurés du sang. En fin la thrombine active le facteur XIII en XIII_a qui établit des liens covalents entre les monomères de fibrine, ce qui assure la solidité mécanique du caillot.

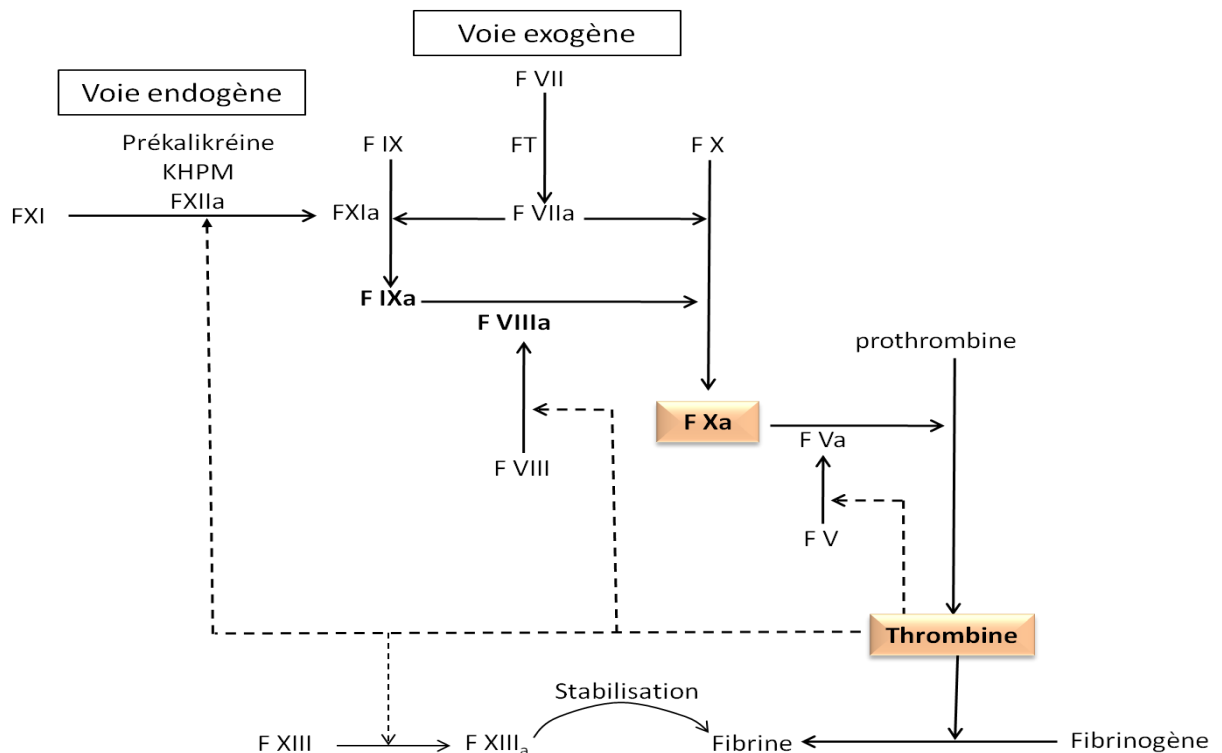


Fig. 2 : Cascade de la coagulation

L'extension des réactions de la coagulation à distance de la brèche vasculaire, est limitée par l'effet de dilution, dû au flux sanguin, et par différents systèmes physiologiques, qui sont tous sous le contrôle de la cellule endothéliale. Les systèmes de régulation négative, ont une grande importance physiologique pour le maintien de la fluidité du sang.

A- L'antithrombine :

L'antithrombine (AT III) est une serpine à large spectre, qui inactive la thrombine et les autres serine protéases (IX_a, X_a, XI_a, XII_a et la kalikréine). L'interaction entre l'AT et les serine protéases est lente, mais est accélérée considérablement en présence d'héparine, la liaison aux héparane sulfates du vaisseau, augmente 2000 à 3000 fois la vitesse de réaction entre la thrombine et l'AT.

B- Système de la protéine C/S :

La PC est une protéine plasmatique dont l'activation est régulée par un récepteur membranaire de la cellule endothéliale « la thrombomoduline ».

La thrombomoduline fixe la thrombine et modifier sa spécificité enzymatique en la rendant incapable de coaguler le fibrinogène, ni d'activer les cofacteurs V et VII, et en la transformant en activateur de la protéine C. la PC_a est une sérine protéase Vit K dépendante, a besoin pour agir un cofacteur « la protéine S », la PC_a à l'aide de son cofacteur PS, tous les deux fixés sur les phospholipide membranaires, va exercer son effet anticoagulant en inactivant par protéolyse les facteurs V_a et VIII_a.

C- Inhibition de la voie du facteur tissulaire (TFPI):

L'inhibiteur plasmatique du facteur tissulaire TFPI, se fixe sur le facteur X_a dans un premier temps, ensuite il se forme un complexe quaternaire X_a-TFPI-VII_a-FT, alors le complexe VII_a-FT est inhibé, bloquant ainsi la production de X_a et de IX_a. Le TFPI est présent à la fois dans le sang circulant, et fixé sur la paroi vasculaire.