A RETENIR : FIBRINOLYSE

I - La fibrinolyse

Entraîne la dissolution progressive de la fibrine formée au niveau de la brèche vasculaire par la plasmine.

II - Intervenants

- Un zymogène : le **plasminogène**, lieu de synthèse : foie.

- **Des activateurs** : · **t-PA** (Tissue plasminogen activator), lieu de synthese : cellule endothéliale.
  · **u-PA** (Urokinase Plasminogen Activator).

- **Des inhibiteurs de l'activation** :
  · **PAI-1** (plasminogen activator inhibitor de type 1), lieu de synthèse : cellule endothéliale, hépatocytes, les mégacaryocytes ...
  · **TAFI** (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) : activé par le complexe Thrombine-Thrombomoduline.
  · α2 **antiplasmine** : serpine, lieu de synthese : foie.

III - Mode d'action

Le t-PA en circulation est complexé au PAI-1. Il a une affinité très importante pour la fibrine du caillot, il se fixe sur la fibrine et échappe à l'inhibition par le PAI-1 ; le plasminogène, dont l'affinité pour la fibrine est aussi très élevée, se fixe également sur la fibrine par ses LBS. Le t-PA au sein de ce complexe transforme le plasminogène en plasmine qui dissout le caillot de fibrine. **Ceci permet donc de localiser la fibrinolyse là où elle est nécessaire : sur le caillot de fibrine.**

L'activation du plasminogène par l'u-PA dans la paroi vasculaire permet le remodelage vasculaire.

IV - Régulation

PAI-1 : empêche l'activation du plasminogène.

L'α2 **antiplasmine**, inhibe très rapidement la plasmine en circulation.

Le TAFI ou procarboxypeptidase B a un rôle ralentisseur de la fibrinolyse : élimine les sites lysines et arginine en position C-terminale de la fibrine en cours de dégradation, donc diminue la fixation du plasminogène par ses LBS à la fibrine.

A RETENIR : EXPLORATION

I – Hémostase primaire

- Numération des plaquettes (150-400 G/L).
- Temps de saignement (TS) : méthode d'Ivy, utilisé si TO impossible, **(normale < 10 minutes).** nbre & qualité de plaquette, qualité du vaisseau, FW, fibrinogène
- **Etude des fonctions plaquettaires (TO)** : mesure le temps d'adhésion et d'agrégation des plaquettes sur une membrane recouverte de collagène (en présence d'adrénaline ou d'ADP) dans des conditions de flux standardisées.

Anormal si : déficit en facteur Willebrand.

- Thrombopathie : . Constitutionnelle : anomalie de Gp1b par exemple.
  . Acquise : prise d'antiagrégants plaquettaire : aspirine.
- Thrombopénie.

II – Coagulation plasmatique

Le sang est prélevé sur anticoagulant (chélateur du Ca2+) et centrifugé éliminant toutes les cellules (donc les plaquettes source de phospholipides).
Donc tous les tests se font sur du plasma sans Ca2+ et sans phospholipides.
Pour étudier la coagulation, il faudra rajouter du Ca2+ et des phospholipides ET selon la voie étudiée :
- soit un activateur de la voie du contact (silice, kaolin etc ...), ex TC.
- soit du facteur tissulaire (FT), ex : TQ.

1 –Temps de céphaline + activateur (TCA) explore la voie endogène

Test global, exprimé en secondes et en ratio, comparé à un témoin, et en ratio : temps patient/temps témoin, **anormal si ratio > 1,2 (temps allongé : coagulation ralentie).**
Explore tous les facteurs sauf le F.VII.
Anormal :
- Déficit en facteur VIII et IX (hémophilie A et B), ou déficit en F.XI, (TQ normal).
- Présence d'anticoagulant circulant.

2 –Temps de Quick (TQ ou TP)

Exprimé en secondes et comparé à un témoin, ou en **pourcentage d'activité**, normale 100 +/- 30 %, l'INR étant réservé au suivi de traitement AVK.
Anormal si < 70 %.
Explore la voie exogène (voie du FT).
Explore les **F.II, V, VII, X** et le **Fibrinogène** (Fg), n'explore pas le F.IX (bypass de la voie du FIX).
Anormal :
- Déficit en vitamine K (diminution des F.II, VII et X) - TCA anormal.
- Insuffisance de synthèse hépatique : (diminution des F.II, VII, X, Fg et du F.V) - TCA anormal.

TQ anormal et TCA normal : déficit en F.VII.

3 – Chaque facteur peut être dosé individuellement (dosage fonctionnel ou Ag).

N>70%

2)

A RETENIR : COAGULATION PLASMATIQUE : aboutira à la formation d'un réseau de fibrine qui enserre l'amas de plaquettes fixé sur la brèche vasculaire

I - Les facteurs de coagulation

- 5 zymogènes de sérine protéases : (**F.II, VII, IX, X, XI**), dont 4 (F.II, VII, IX, X) sont vitamine K dépendents. affinité pour les phospholipides
- 1 zymogène de transglutaminase, **F.XIII.** affinité élevé pour le fibrinogène
- 2 Cofacteurs : **F.V et F.VIII.** se lie aux PL et aux ℙ - augmentation de la vitesse de clivage
- **Fibrinogène** : substrat final de la coagulation. 2.4 g/L

Les pro-enzymes et co-facteurs doivent subir une protéolyse pour acquérir leur activité biologique.

II - Rôle de la vitamine K

Modification post-traductionnelle des protéines vitamine K dépendentes : Glu → Gla. dans l'hépatocyte
Permet la liaison au Ca^{++} et aux phospholipides (-) (phosphatidylsérine). augmente l'efficacité catalytique

III - Le facteur tissulaire (FT) initiateur de la coagulation

Protéine membranaire.
Synthétisée par les fibroblastes présents dans la tunique externe des vaisseaux.

Brèche vasculaire = Exposition du FT car traces de VIIa inactif sans FT

- Activation du F.VII et déclenchement de la coagulation.

L'activation des zymogènes se fait en cascade à la surface des plaquettes activées.

- **Le complexe (FT.VIIa) active le facteur IX et le X.** + autoactivation du VII
- F.Xa active la **prothrombine** (F.II) et produit la **thrombine.**

IV - La coagulation se propage et s'amplifie

Les premières traces de **thrombine** :

- Activent les cofacteurs (F.V et F.VIII).
- Recrutent et activent de nouvelles plaquettes, donc formation de surfaces de phospholipides.
- Activent le F.XI et amplifient la coagulation (car **le F.~~IX~~ XI active le F.IX**).

Les cofacteurs Va et VIIIa se lient aux phospholipides, à l'enzyme et au substrat de la réaction enzymatique dans laquelle ils interviennent.

- **F.IXa (+ F.VIIIa) active le F.X et produit du F.Xa.**
- **F.Xa (+ F.Va) active le F.II et produit la thrombine en grande quantité.**

Augmentation +++ de la production de thrombine

V - La thrombine clive le fibrinogène et le transforme en fibrine.

- **Le F.XIII activé** par la thrombine stabilise la fibrine pour former un caillot solide. utilisation de calcium

A RETENIR : INHIBITEURS DE LA COAGULATION

I - Finalité

La coagulation est sous le contrôle de l'endothélium. L'extension des réactions de l'hémostase (activation des plaquettes et de la coagulation) à distance de la brèche vasculaire est limitée par différents systèmes physiologiques, qui sont tous sous le contrôle de la cellule endothéliale.
Le flux : faire de l'exercice, bouger.

II - Contrôle de l'activation des plaquettes

Prostacycline (PGI2) à partir de l'acide arachidonique de la cellule endothéliale.

Monoxyde d'azote (NO).

III - Contrôle de la coagulation plasmatique

Antithrombine

- Serpine synthétisée par le foie.
- Se lie, à la fois à l'héparane sulfate à la surface de la cellule endothéliale et aux enzymes cibles : forme un complexe **ternaire** (enzyme-AT-héparane sulfate).
- L'héparane sulfate (HS) se lie à la fois à l'AT et à la Thrombine alors que seule l'interaction AT-HS conditionne l'inhibition du F.Xa. (voir mécanisme d'action des HBPM).
- Inhibe rapidement : **thrombine, Xa, IXa, XIa,** non fixés aux surfaces membranaires.

Le système de la protéine C

- 2 protéines membranaires endothéliales (thrombomoduline et EPCR (endothelial protein C receptor)) potentialisent l'activation de la protéine C par la thrombine. La protéine C activée avec son co-facteur la protéine S dégrade les co-facteurs Va et VIIIa et ralentit la production de thrombine.

Le TFPI

- Fixé sur les glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire, forme un complexe avec le F.Xa.
- Le complexe F.Xa-TFPI se fixe sur le complexe FT-F.VIIa et bloque l'initiation de la coagulation par le facteur tissulaire (FT).