

Cours N°5

Physiologie de l'hémostase primaire, de la coagulation plasmatique, et de la fibrinolyse (1ère partie)

Td sur l'hémostase : 2 dernières séances.

Le diaporama devrait bientôt être en ligne, mais il est identique à celui de l'an dernier.

Le professeur a précisé que le polycopié sur l'hémostase (sur Moodle) du Pr Annie Bezeaud - sept 2013 – pouvait nous apporter des informations complémentaires sur le cours mais n'était pas à apprendre par cœur (trop de détails).

A propos de l'examen, il est nécessaire de connaître tout le contenu du diaporama AINSI que tout ce qui aura été vu en ED.

Le professeur a accepté de relire la Ronéo (cours). Néanmoins, elle déconseille son utilisation.

Pour plus d'informations, voici le mail du professeur : dorothee.faille@aphp.fr

Sous-endo : sous-endothélium

PL : PhosphoLipides

MP : Membrane Plasmique

TM : ThromboModuline

FT : Facteur Tissulaire

K : kallikréine / PK : prékallikréine / KHPM : kininogène de haut poids moléculaire

AT : Anti-Thrombine

Sommaire :

I) HEMOSTASE PRIMAIRE

A) Définition et caractéristiques

B) Protagonistes :

- 1) Vaisseaux
- 2) Plaquettes
- 3) Facteur de Von Willebrand (FVW)

C) Etapes de l'hémostase

- 1) Adhésion
- 2) Activation/recrutement et amplification
- 3) Agrégation

II) COAGULATION PLASMATIQUE

A) Protagonistes

- 1) Facteur Tissulaire (FT)
- 2) Facteurs de coagulation

B) Etapes de la coagulation

- 1) Initiation de la coagulation
- 2) Amplification
- 3) Système contact
- 4) Fibrinoformation

III) REGULATION

A) Inhibiteurs plasmatiques de la coagulation

- 1) Antithrombine (AT)
- 2) Système protéine C
- 3) TFPI

B) Fibrinolyse

I) HEMOSTASE PRIMAIRE

A) Définition et caractéristiques

→ Définition :

Processus physiologique. Ensemble des **phénomènes déclenchés** quand il y a lésion vasculaire = déclenchement afin de limiter les pertes de sang via la brèche vasculaire. Fonctionne comme une balance, si dérégulée : phénomène hémorragique ou thrombose.

→ Caractéristiques hémostase :

- Phénomène **provoqué PAR** lésion vasculaire.
- Tous les phénomènes sont **localisés** au niveau de la brèche vasculaire, et **NON** dans l'ensemble de la circulation sanguine.
- La cascade de réactions enzymatiques se produisant à la surface des plaquettes activées est localisée au niveau lésion/brèche.
- A la fin du phénomène, il y a **formation d'un thrombus** (caillot) composé d'un amas de plaquettes et d'un caillot fibrine. Cet amas va « boucher » le trou dans la paroi afin d'en limiter le saignement.
- Cascade enzymatique avec des **boucles d'auto-amplification** pour avoir un phénomène rapide et efficace.
- Une fois le saignement maîtrisé, il faut limiter cette activation : un **rétrocontrôle négatif** intervient alors afin d'en limiter la diffusion.
- Quand la cicatrisation est faite, plus besoin d'un caillot, donc déclenchement de la **fibrinolyse** (dissolution fibrine pour une revascularisation complète).

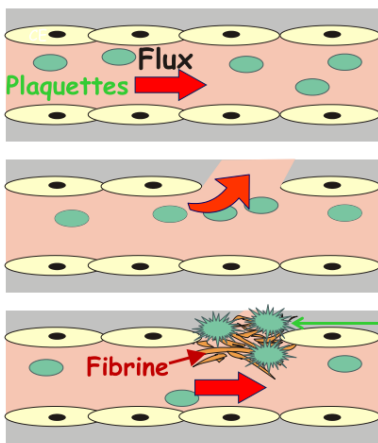


Illustration du phénomène d'hémostase :

- Vaisseau intact avec cellules endothéliales et flux sang. C'est l'état basal, absence de contact plaquette - facteur coagulation – cellule sous endothéliale.
- Quand brèche vasculaire, saignement, exposition des cellules sous endothéliales au contact du sang circulant (donc contact cellules sous endo avec les plaquettes et facteurs de coagulation → impossible en situation physiologie).
- Ce contact entraîne une activation des plaquettes et du mécanisme hémostase/coagulation avec la formation d'un thrombus : agrégation des plaquettes et stabilisation de cet agrégat par le réseau de fibrine → Arrêt saignement.

L'hémostase (agrégat de plaquettes) et la coagulation (caillot de fibrine) sont donc 2 phénomènes qui **apparaissent simultanément et sont complémentaires**. Il y a un croisement entre hémostase primaire et la coagulation.

B) Protagonistes:

Vaisseaux : déclenchement de l'hémostase par exposition des protéines sous endothéliales (collagène).

Intervention : plaquettes, FVW (participe et fait le lien entre l'hémostase et la coagulation car circule lié au facteur VIII) et fibrinogène.

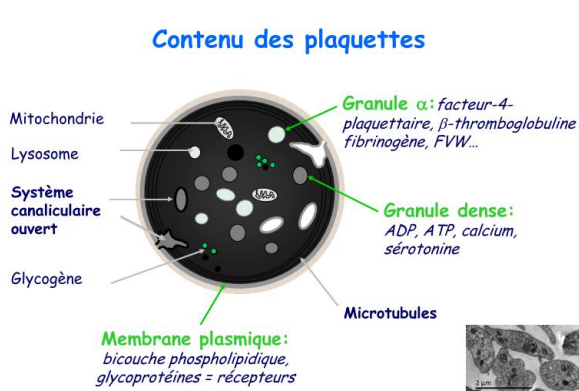
1) Vaisseaux :

Structure vaisseau sain : face interne (= intima) : monocouche de cellules endothéliales qui est **NON thrombogène** (but : éviter l'activation de l'hémostase primaire et de la coagulation) → pas de réaction. Sous la monocouche, protéine sécrétée par les cellules sous-endothéliales et microblastes : collagène, fibronectine, FVW, thrombospondine → **TRES Thrombogènes** : donc si les cellules sous endothéliales sont exposées (lésion) → activation de l'hémostase.

2) Plaquettes :

Fabrication dans la Moelle Osseuse à partir de mégacaryocyte (progéniteur). Plus petite cellule avec un diamètre d'environ 4µm, de forme discoïde, anucléée. Une plaquette non activée (= état basal), est ronde → changement de conformation quand elle est activée.

Numération normale : 150 à 450 G/l **VALEUR NUMERATION → APPRENDRE UNIQUEMENT CELLES DONNEES EN ED.** Sa durée vie est courte : 8 à 10 jours, et son élimination se fait dans le foie et la rate.



- « sac » avec membrane plasmique composée d'une bicouche de phospholipides et de glycoprotéines (= **récepteurs** intervenant dans l'activation des plaquettes).
- 2 types de granules : granules α et granules denses. Ces granules contiennent les **molécules nécessaires à l'activation plaquettaire**
- Microtubules → vont participer à la **contraction de la plaquette** au moment de son activation afin de créer un caillot retractsé dense et solide au niveau de la lésion

3) Le facteur von Willebrand (FVW) :

C'est une protéine multimère, de très haut poids moléculaire, synthétisée par la cellule endothéliale et par le mégacaryocyte. On le retrouve dans différents endroits de la circulation sanguine : dans les granules α des plaquettes, dans les corps de Weibel Palade dans l'endothélium, dans la couche sous endo, dans le plasma +++ (il protège le facteur VIII de sa dégradation en restant lié à lui).

C) Etapes de l'Hémostase :

1- Adhésion

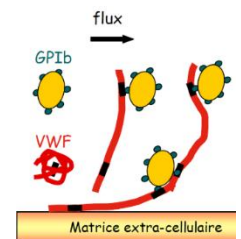
Rappelons que les cellules endothéliales sont non thrombogènes mais les cellules sous endothéliales sont thrombogènes (impact collagène ++).

Ainsi, le collagène sous endothéliale se lie aux plaquettes via leurs récepteurs spécifiques : intégrines $\alpha 2\beta 1$, GPVI...

→ **Liaison directe plaquette-collagène.**

A contrario, le site de liaison du FVW (libre dans la circulation sanguine) est masqué dans son état basal (forme « pelote de laine »). En situation pathologique, la **perturbation du flux sanguin** au niveau de la lésion entraîne un changement de conformation de FVW (ce qui va démasquer son site de liaison) qui peut alors se lier à la plaquette via la Glycoprotéine Ib (GPIb). Le FVW fait ici office de pont entre le collagène (des cellules sous endothéliales) et les plaquettes.

→ **Liaison Indirecte plaquette-collagène.**



Remarque : l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium ne peut se faire QU'EN condition de lésion vasculaire localisée et avec une perturbation du flux. Elle induit une **succession de signaux intra-cellulaires** et active les plaquettes.

2- Activation/ Recrutement & amplification

La liaison de la plaquette avec le collagène sous endothéliale entraîne l'**activation** de la plaquette. Ainsi, elle change de forme : de ronde (état basal) elle **se contracte** et se couvre de **pseudopodes** (état activé). Il y a une sécrétion : fusion des granules avec le système caniculaire ouvert → libération de leur contenu en extra-cellulaire.

- Granules denses → ADP (pro-agrégant car se fixe sur les récepteurs de la plaquette et la suractive), sérotonine (qui est un vasoconstricteur donc permet de limiter le saignement et est pro-agrégant via son action sur les récepteurs plaquettaires).
- Granules α → (protéine intervenant plutôt dans la coagulation) fibrinogène (protéine de la coagulation qui participe à l'agrégation et la production du substrat final : la fibrine), le FDW, le facteur V...

En parallèle du changement de forme de la plaquette (donc de son activation) et de la libération du contenu des granules, on assiste :

- Au **changement de conformation du récepteur au fibrinogène (GPIIb/IIIa)** (glycoprotéine) qui devient fonctionnel (importance ++ dans l'agrégation).
- « **Flip-flop** » ⇒ inversion de l'exposition des phospholipides membranaires anioniques de la plaquette : intérieur → extérieur de la membrane ; les PL servent ici d'ancrage des facteurs de la coagulation. De plus, pendant le phénomène du Flip-Flop, il y a une activation du cytosquelette qui entraîne une tension au niveau de la MP et un bourgeonnement de la membrane aboutissant à des microparticules (exposant aussi les PL en externe) elles aussi très pro-coagulantes et possédant des sites d'ancrages pour les facteurs de coagulation. (cf schéma)
- A la **transformation de l'acide arachidonique** (issu des phospholipides membranaires) en thromboxane A2 (txA2) pro-agrégant (donc amplification de l'agrégation) via la cyclo-oxygénase (COX)-1.

/! *Métabolisme de l'acide arachidonique n'est PAS A SAVOIR PAR CŒUR.*

Remarque : l'Aspirine bloque cox1 donc pas de synthèse txA2 donc pas d'action pro-agrégante (n'amplifie plus l'agrégation) ≠ action anti-coagulante.

Ensuite les plaquettes activées présentent à leur surface des récepteurs spécifiques à :

- ADP et au TxA2 sécrétés par les plaquettes lors de leur activation
- La thrombine produite au terme de la coagulation

⇒ **recrutement** de nouvelles plaquettes et **amplification** de l'activation (en partie grâce à une auto-activation)
⇒ accroissement du thrombus plaquettaire

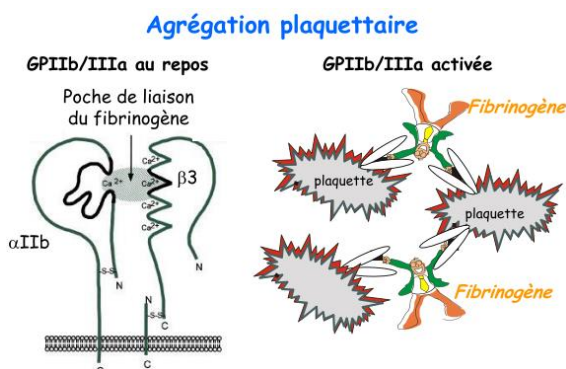
3- Agrégation plaquettaire :

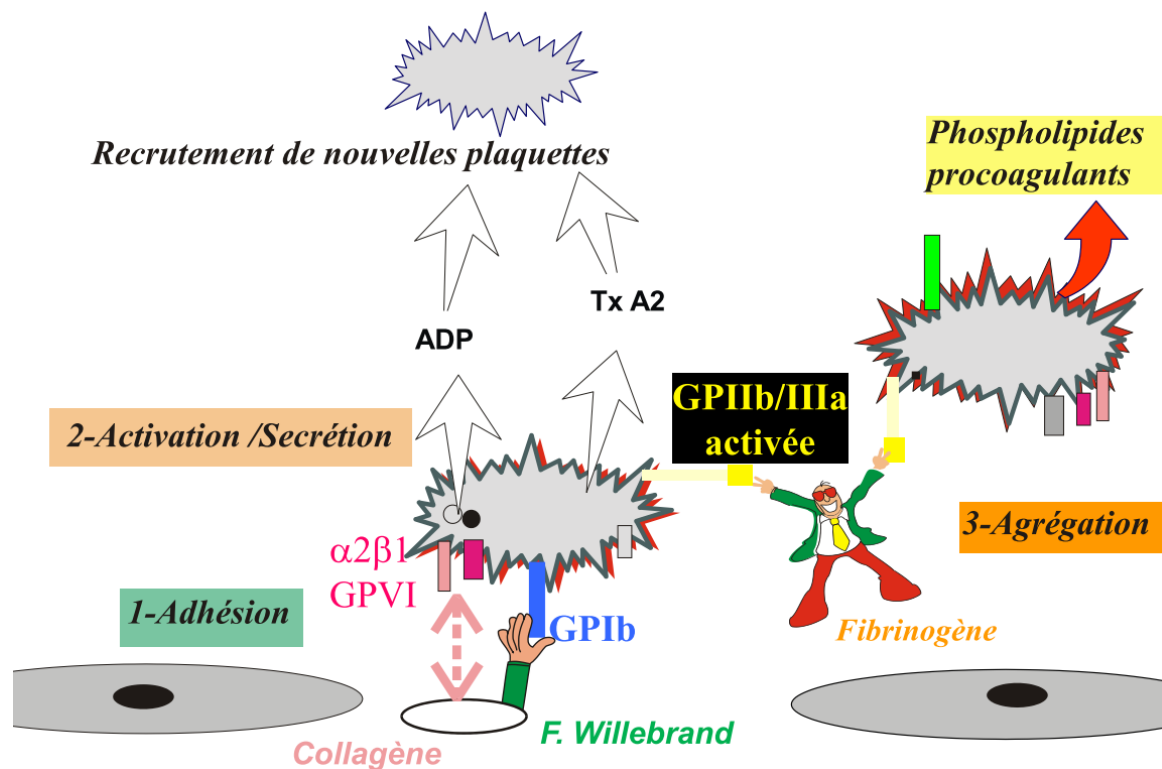
Fibrinogène (dans coagulation et hémostase primaire) (dans granule α des plaquettes qui sont libérées) va servir de pont entre plaquette en liant à son récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa (dans conformation active).

C'est une protéine dimérique, avec plusieurs sites de reconnaissance pour GPIIb/IIIa activée.

Schéma GPIIb/IIIa : basal.

Quand activation du récepteur → changement conformation, ouverture et liaison avec le fibrinogène : sert de pont entre 2 plaquettes grâce à sa configuration dimérique → formation agrégat plaquettaire.





A fin de l'hémostase primaire, l'agrégat de plaquettes (= thrombus blanc) vient boucher le trou formé par la lésion vasculaire et arrête le saignement. Mais la stabilisation de l'agrégat (++) est réalisée grâce à la coagulation.

Diapo « à retenir. » : l'hémostase primaire

- Aboutit à un agrégat plaquettaire
- 3 étapes :
 - **Adhésion** : liaison au collagène directe ou via le facteur von Willebrand (indirecte)
 - **Activation** : sécrétion du contenu des granules (ADP, fibrinogène) et production de métabolites (TxA2) => recrutement et amplification des plaquettes
 - **Agrégation** : liaison de la GPIIb/IIIa activée au fibrinogène
- Flip-flop des phospholipides membranaires indispensable pour fixer des protéines de la coagulation

II) COAGULATION PLASMATIQUE :

Succession de réactions enzymatiques. Produit final = formation réseau fibrine (ciment) pour stabiliser agrégat plaquettaire.

A) Protagonistes :

- Protéine membranaire : principal déclencheur de la coagulation : facteur tissulaire
- Facteurs de coagulation (solubles → circulent dans le plasma) : • fibrinogène, • pro-enzymes= besoin d'activation pour avoir ses propriétés pro-agrégantes (zymogènes) • co-facteurs (amplification de l'efficacité de la réaction enzymatique)

Mais « garde-fou » : protéines qui inhibent, régulent les protéines de coagulation : inhibiteurs physiologiques de la coagulation (cf Partie III).

1) Facteur tissulaire (FT) :

Protéine membranaire (seule) qui **initie la coagulation**. Elle est tissulaire donc exprimée constitutivement par cellules dans les tissus : par les fibroblastes, les cellules épithéliales (état basal) ≠ dans les leucocytes et les cellules endothéliales en conditions pathologiques.

Normalement pas dans la circulation **SAUF si** pathologie (infection majeure, leucocytes activés peuvent l'exprimer.)

2) Facteurs de coagulation :

C'est une protéine plasmatique, soluble. Souvent désignée par des chiffres romains. Une fois activée, elle prend le suffixe -a (attention, pas les mêmes propriétés.)

(Basal) Facteur II = prothrombine ≠ Facteur IIa= thrombine (activée)

Remarque : les facteurs de coagulation sont présents dans le plasma et NON dans le sérum : distinction importante à faire car pour un prélèvement, on doit utiliser des tubes différents :

- avec anticoagulant pour le plasma = conservation des facteurs de coagulation en l'état ≠
- avec le sérum, tube SANS anticoagulant donc les facteurs de coagulation réagissent et coagulent : quantité non mesurable/non observable.

Facteurs de la coagulation

Propriétés		Nom	Lieu de synthèse
Substrat		Fibrinogène	Foie
Zymogènes	Sérine protéases Facteurs vitamine K dépendants	II (thrombine), VII, IX, X	Foie
	Sérine protéases Facteurs contacts	XI, XII, prékallikréine	Foie
	Transglutaminase: liaisons covalentes amines-glutamines	XIII	Foie, MK
Co-facteurs		V VIII (lié au VWF)	Foie Endothélium

Tableau :

Quand les facteurs de coagulations sont activés en enzymes : différentes activités (enzyme : sérine protéase) SAUF pour le F XIII qui a une activité particulière (Transglutaminase et non sérine protéase). Les pro-enzymes et co-facteurs doivent subir une protéolyse pour acquérir leur activité biologique. Le fibrinogène est le substrat final de la coagulation, pas d'activité enzymatique qui lui est propre, se transforme en fibrine à l'issu de la

coagulation.

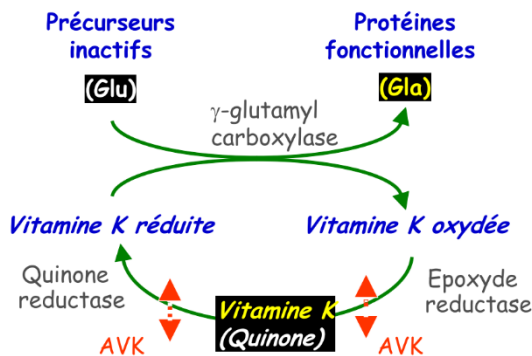
Les 2 co-facteurs sont sans activité enzymatique propre ; ils servent de renfort pendant le processus d'amplification avec les réactions enzymatiques à la surface des plaquettes : facteurs V et VIII.

ATTENTION : la majorité des facteurs sont produits par le foie à l'exception du facteur VIII qui est synthétisé par l'endothélium.

→ **Protéines vitamine K-dépendantes :**

Certains facteurs de coagulation sont Vit-K dépendants : F II, VII, IX, X.

Protéines vitamine K-dépendantes



Ils ont besoin de subir des **modifications post traductionnelles** dans l'hépatocyte pour être actifs : Carboxylation des acides glutamiques (Glu) en acides γ -carboxyglutamiques (Gla) avec comme co-facteur la Vit K réduite (cycle de oxydation/réduction de la vit K → la réductase est la cible des traitements AVK).

Remarque : l'AVK inhibe le recyclage de la Vit K dans le cycle d'oxydo/réduction : Vit K n'est plus réduite donc le cycle est bloqué. Ainsi, indirectement il a une action anti-coagulante car il empêche le fonctionnement des facteurs de coagulation dépendants de la Vit-K.

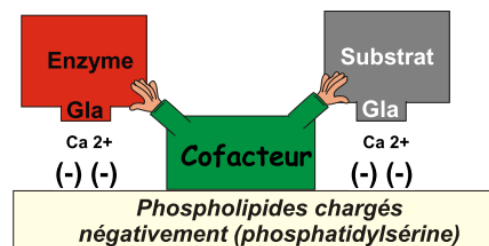
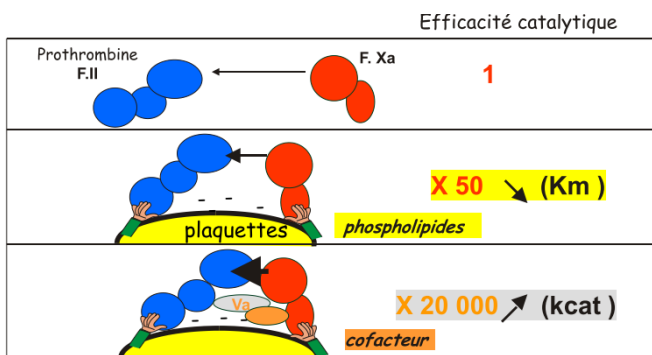
Les modifications des facteurs de coagulation permettent leur liaison avec les plaquettes activées au niveau de la lésion : cette **liaison est calcium-dépendante aux phospholipides**.

Les facteurs de coagulation plasmatiques vit-K dépendants peuvent être inhibés par des inhibiteurs (eux aussi Vit-K dépendants) : les protéines C et S (développées plus loin).

→ **Liaison aux Phospholipides membranaires :**

Au niveau d'une plaquette activée, on retrouve une grande concentration de l'enzyme et de son substrat (sous leurs formes actives) reliés aux phospholipides anioniques membranaires via une liaison Ca^{2+} dépendante. On peut observer que la présence d'un co-facteur (exemple F Va) permet de concentrer la réaction au niveau des PL plaquettaire, en rapprochant l'enzyme et le substrat → **augmentation de l'efficacité catalytique** au niveau de la lésion vasculaire.

Liaison aux phospholipides membranaires



Efficacité : enz-substrat seul < enz-substrat-PL plaq < enz-substrat-co-facteur-PL pl.

B) Étapes de la coagulation:

1) Initiation coagulation : via facteur tissulaire (FT) → déclenche voie exogène = extrinsèque = voie facteur tissulaire (qui est à l'extérieur du vaisseau)

Doit aboutir aux 1ères traces de thrombine. Thrombine : son but est de s'auto-amplifier.

→ 1ère étape déclenchée par FT:

En condition physiologique, on retrouve dans le sang le F VII (ainsi quelques traces de F VIIa qui est inactif en absence de FT).

L'apparition d'une lésion tissulaire entraîne un contact entre le sang et le FT (→ donc liaison FT-F VII). FT joue le rôle de co-facteur dans l'activation du F VII en F VIIa. On a donc une formation de F VIIa, lui-même capable d'auto-amplifier son activation.

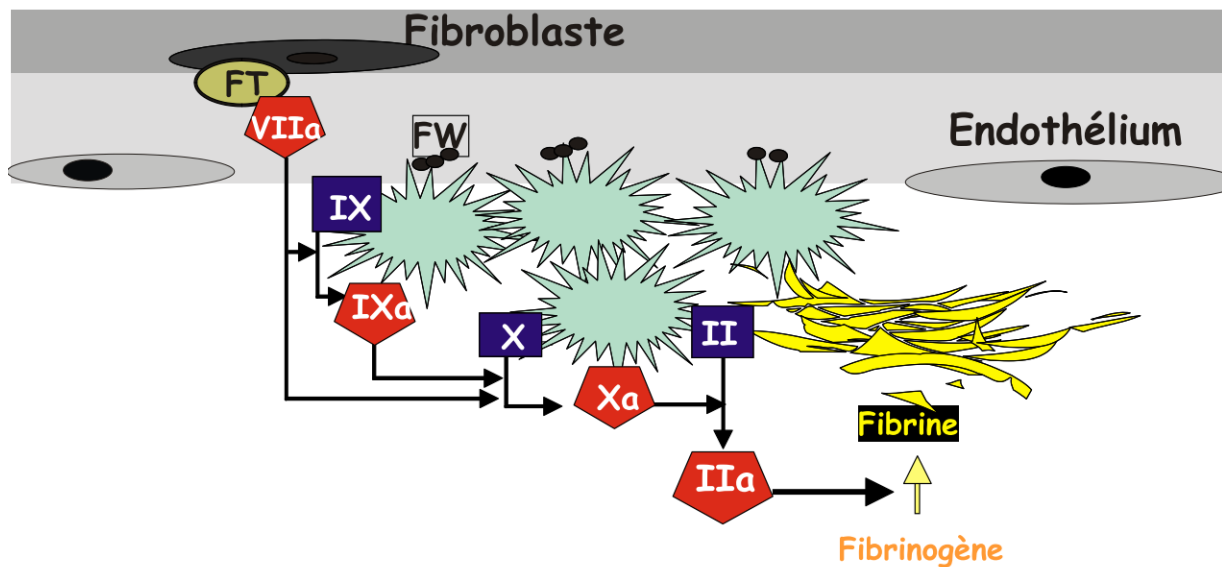
→ 2ème étape : Le complexe FT- F VIIa active les F IX et X en F IXa et F Xa. Le F Xa active à son tour le F II (pro-thrombine) en F IIa (thrombine).

⇒ Premières traces de thrombine (F IIa).

La thrombine clive le fibrinogène en fibrine mais ce dernier est en quantité insuffisante après cette initiation pour former un caillot de fibrine. On a donc **besoin d'une étape d'auto-amplification** de la thrombine pour parvenir à cette fin.

Remarque : la liaison Ca^{2+} et Gla dépendante entre F VIIa, IX, X, II et phospholipides anioniques est indispensable.

Initiation de la coagulation plasmatique



Diapo « à retenir » :

La coagulation est initiée lorsque le facteur tissulaire (membranaire) vient au contact du sang (blessure vasculaire)

• Le FT interagit avec le VII/VIIa

→ auto-activation du VII

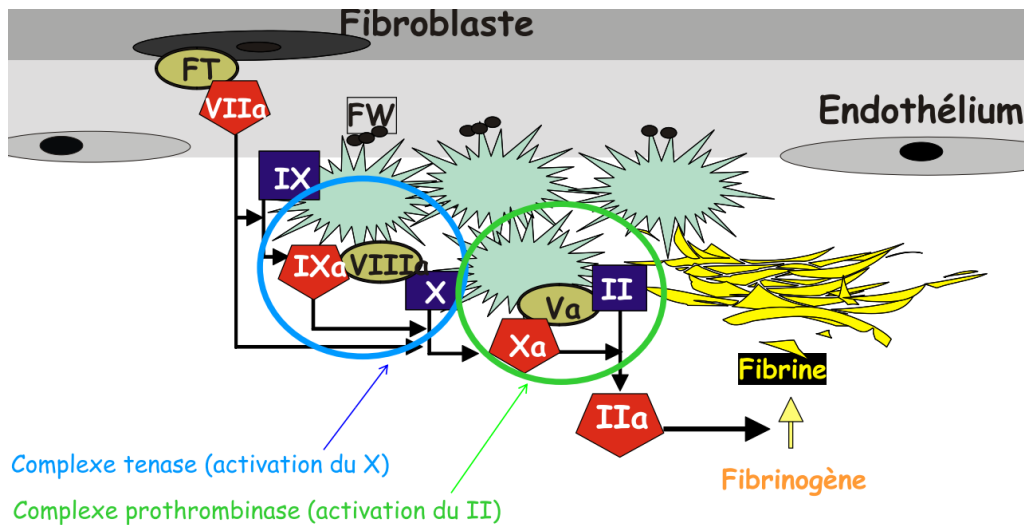
→ activation du IX et du X

• Pathologie: l'expression du FT peut être induite par les médiateurs de l'inflammation dans des cellules circulantes (monocytes) ou vasculaires (cellules endothéliales).

2) Amplification

Traces thrombine : auto-amplification via :

- Activation des co-facteurs F V et F VIII : concentrent les réactions et réunissent substrat et enzyme → formation de **ténase** (activation F X en F Xa) et **prothrombinase** (activation F II en F IIa)
- Activation et recrutement nouvelles plaquettes
- Activation F XI en F XIa



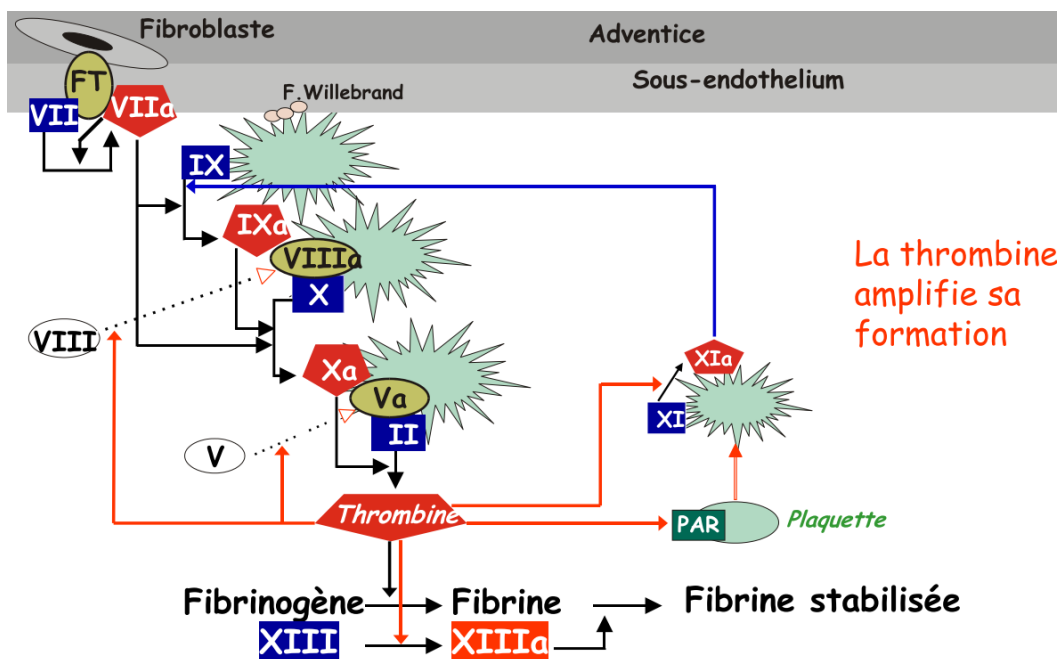
La thrombine permet la réunion de l'enzyme F IXa avec substrat F X via le co-facteur F VIIIa → amplification F Xa.

De même, elle active le co-facteur F Va : réunion enzyme F Xa avec substrat F II (prothrombine) → amplification F IIa (thrombine).

Ces étapes d'activation des pro-facteurs sont PRIMORDIALES pour la formation des complexes et l'amplification de la thrombine.

La thrombine s'auto-amplifie en activant le passage de F XI à F XIa → qui va activer F IXa qui active F Xa ... on retourne sur la boucle précédente.

En parallèle, la thrombine active les plaquettes, qui impliquent plus de Phospholipides donc plus de coagulation. De plus, elle permet le passage du F XIII en F XIIIa, dont la fonction enzymatique différente de celle des autres, permet de stabiliser la fibrine au sein du caillot de fibrine à la fin de la coagulation.



→ Fonctions de la thrombine :

- Auto-amplification de sa production via l'activation des co-facteurs (F V et F VIII) et du F XI.
- **Clive** le fibrinogène en fibrine : enzyme clé de coagulation
- Active cellulaire (plaquettes ++) via récepteur spécifique de thrombine sur les plaquettes
- S'auto-régule car active le système inhibiteur de coagulation : active protéine C via complexe thrombine-thrombomoduline (TM). → rôle dans la régulation de la coagulation.

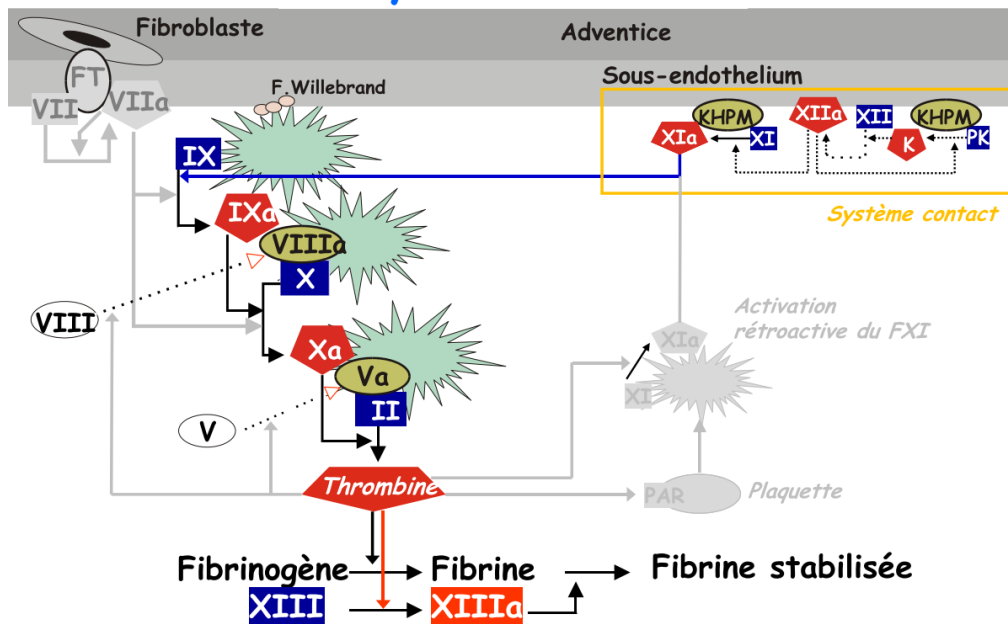
3) Système contact= voie endogène = intrinsèque : (importance ++ en laboratoire)

En parallèle de la voie exogène (avec le FT), on a le système de contact. Rôle mineur en physio mais besoin en labo pour explorer la coagulation : via facteurs de coagulation F VIII , IX, XI qui jouent un rôle dans l'amplification de la génération de la thrombine. Cette voie résulte du **contact sous-endothélium** avec protéines plasmatiques :

- ⇒ Zymogènes : prékallikréine (PK), F XII et F XI ,
- ⇒ Co-facteur : kininogène de haut poids moléculaire (KHPM).

Le Système contact se situe au contact de l'intérieur du vaisseau (≠ système exogène). F XIIa active la PK en kallikréine (K) à l'aide du co-facteur KHPM. La K permet l'amplification de l'activation du F XII en F XIIa. Ce dernier va promouvoir l'activation du F XI en F XIa à l'aide du co-facteur KHPM. → retour boucle précédemment étudiée.

Le système contact



Remarque : Théoriquement ce système contact permet l'augmentation de la quantité de thrombine mais en physiologie, ce système est peu important : quantité négligeable produite. Par exemple, un individu présentant un déficit en F XII (système contact) ne saignera jamais/peu ALORS que s'il s'agit d'un déficit en F IX (voie exogène), le saignement sera plus conséquent.

4) Fibrinoformation = Conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble = étape finale :

1^{ère} étape : protéolyse fibrinogène par thrombine (F IIa) : fibrinogène possède 6 chaînes polypeptidiques. Lors du clivage, il y a une libération de fibrinopeptides (A et B) permettant d'obtenir des monomères de fibrine solubles.

2^{ème} étape : polymérisation des monomères de fibrine via des liaisons hydrogènes → formation d'un polymère fibrine insoluble instable

3^{ème} étape : stabilisation de la fibrine par F XIIIa (en présence de Ca²⁺) : aboutit à la formation d'un polymère de fibrine solide, insoluble et stabilisé par des liaisons covalentes.

A la fin de l'hémostase primaire et de la coagulation → **agrégat de plaquettes + réseau solide de fibrine** pour le stabiliser. → arrêt du saignement.

A retenir : la coagulation

- Succession de réactions enzymatiques à la surface des plaquettes activées (liaison Ca⁺⁺ dépendante des facteurs de la coagulation aux phospholipides anioniques)
- Aboutit à la formation d'un réseau de fibrine
- Voie exogène déclenchée par le FT
- Amplification par les 1^{ères} traces de thrombine
- Voie endogène (système contact)

III) REGULATION:

A) Inhibiteurs plasmatiques de la coagulation

Intervention des inhibiteurs naturellement présents dans le sang :

Protéines plasmatiques solubles :

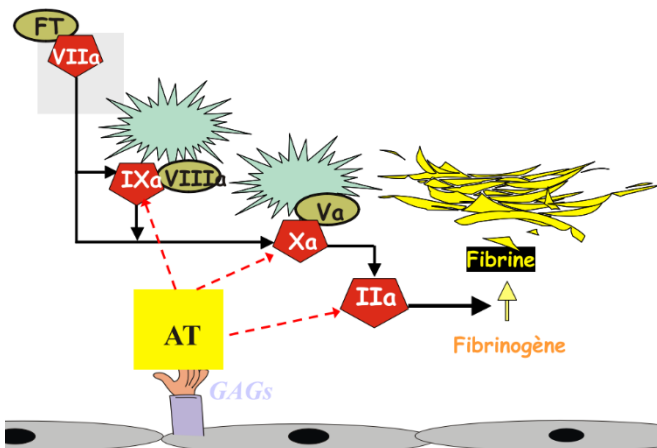
- Serpine: **antithrombine** (AT)
- Zymogène : **protéine C** (Vit-K-dépendante) ; activée en protéine Ca pour avoir une activité anti-coagulante
- Co-facteur : **protéine S** (Vit-K-dépendante) ; permet le rapprochement enzyme-substrat

Protéines exprimées à la surface des cellules endothéliales :

- **Thrombomoduline** (TM) :
- Endothelial Protein C Receptor (EPCR) : récepteur endothéliale de la protéine C
- Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) : inhibiteur voie FT

1) L'antithrombine (AT) :

L'antithrombine



Synthétisée par le foie.

Activité serpine → **inhibe de façon irréversible facteurs de coagulation** qui ont une activité serpine protéase : thrombine (F IIa), F IXa, Xa, XIa.

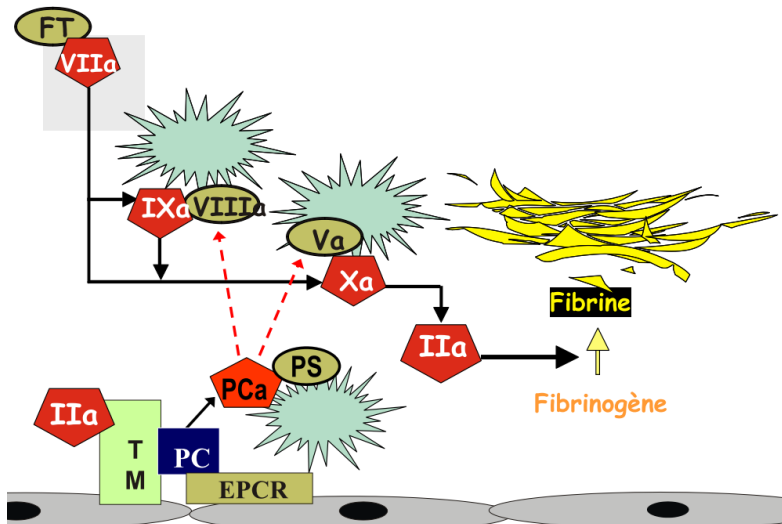
Elle permet **d'empêcher les facteurs de s'échapper de la zone de formation du caillot.**

L'activité antithrombine est accélérée par l'héparine (médicament anti-coag) MAIS en physiologie, elle est accélérée par les GAG de paroi vasculaire (car l'endothélium intact est anti-coagulant).

Héparines (*la prof a dit que ce n'était pas à savoir*): l'héparine a une action anti-coagulante indirecte : elle a besoin de se lier à l'AT et d'en modifier la configuration en vue d'augmenter son activité inhibitrice de F IIa ou -F Xa. Si l'héparine longue (non fractionnée) peut inhiber F IIa ET F Xa, ce n'est pas le cas de l'héparine courte qui inhibe spécifiquement le F Xa.

2) Système protéine C :

Le système de la protéine C



La thrombine s'auto-régule en se liant à la thrombomoduline (TM) (surface de l'endothélium) → **inhibition de son pouvoir pro-coagulation** : devient anti-coagulante.

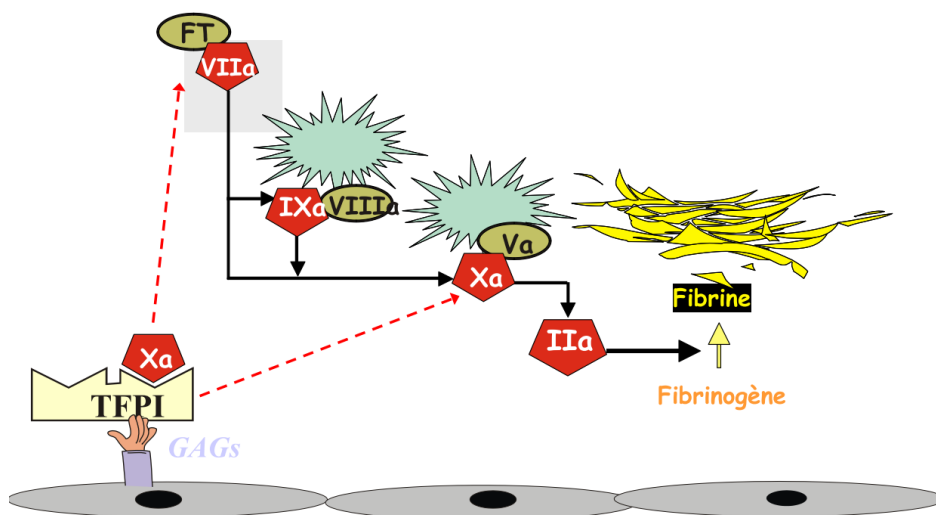
Le complexe Thrombine-TM active la Prot Ca (via son récepteur EPCR à la surface de l'endothélium) qui dégrade F Va et F VIIIa qui sont impliqués dans la génération de la thrombine.

Cette inhibition se produit plus efficacement en présence de la protéine Sa à la surface de la plaquette. Ce système permet de ralentir la production de thrombine en dégradant ses co-facteurs.

/!\ c'est la protéine Ca (≠ prot C) qui dégrade F Va et F VIIIa.

3) Le TFPI

Le TFPI



Moins exploré en laboratoire. Inhibiteur de la voie FT.

Fixé sur GAG de paroi.

Forme complexe avec F Xa pour bloquer étape initiation de la coagulation : F Xa-TFPI se fixe sur le complexe FT-F VIIa et l'inhibe

→ **Blocage de l'initiation de la coagulation** par le facteur tissulaire (FT).

B) La fibrinolyse :

A l'issue de la coagulation, le caillot n'est plus nécessaire → enclenchement de la fibrinolyse.

Il s'agit d'un processus qui entraîne **la dissolution progressive du caillot de fibrine** => produits de dégradation solubles de la fibrine. Ainsi, la circulation est rétablie.

Protagonistes:

- le plasminogène (Pg) zymogène, synthétisé dans le foie, se transforme en plasmine (Pn) à activité sérine protéase
- des activateurs du plasminogène (t-PA synthétisé par les cellules endothéliales ; u-PA)
- des inhibiteurs (PAI-1, $\alpha 2$ antiplasmine, TAFI ou thrombine activable fibrinolysis inhibitor)

La fibrinolyse est **induite par la présence de fibrine** : uniquement au niveau de la lésion vasculaire.

