



Concept actuel de la coagulation

Current concept of the coagulation

المفهوم الحالي لتخثر الدم

S. Benkirane, I. Benjelloun, H. Najimi, M. Souieh, A. Zerrou, A. Masrar.

الملخص : تخثر الدم هو مجموعة من التفاعلات البيولوجية التي تؤدي إلى تحويل البلازما إلى مادة لزجة تتكون أساساً من الليفيين. التصور الكلاسيكي لتخثر الدم يصف مسارين مختلفين : مسار داخلي المنشأ وخارجي المنشأ. وفي الواقع هذان المساران مترابطان لوجود قنوات بينهما .

وفي هذا العمل نركز على المفهوم الحالي لفيزيولوجية التخثر، مشددين على دور التفاعلات الخلوية لهذه الظاهرة. كفاءة الانزيمات التي لها دور في تجلط الدم أكبر بكثير على سطح الخلية من البلازما. في الآونة الأخيرة، هذا المفهوم للتخثر أدى إلى اقتراح رؤية جديدة للتخثر من شأنها أن تتكشف في ثلاث مراحل: البدء، التضخيم والإنتشار.

الكلمات الأساسية : الفيزيولوجيا، التخثر، المفهوم الحالي

Résumé : La coagulation est l'ensemble des réactions enzymatiques conduisant à transformer le plasma en un gel constitué essentiellement de fibrine visant à consolider le caillot formé lors de l'hémostase primaire. La fibrine provient du clivage enzymatique du fibrinogène par la thrombine, enzyme-clé de la coagulation. La conception classique de la coagulation décrit deux voies différentes : intrinsèque et extrinsèque. En fait ces deux voies sont imbriquées in vivo puisque des passages existent entre elles.

Dans ce travail nous nous intéressons au concept actuel de la physiologie de la coagulation en soulignant la place des réactions cellulaires dans ce phénomène.

Les phénomènes de coagulation ont lieu soit dans la circulation, soit sur une surface cellulaire. L'efficacité des enzymes impliqués dans la coagulation est beaucoup plus grande sur une surface cellulaire que dans le plasma, amenant à concevoir la coagulation comme un phénomène cellulaire.

Récemment, cette conception cellulaire de la coagulation a conduit à proposer une vue nouvelle de la coagulation qui se déroulerait en trois phases : initiation, amplification, propagation.

Mots clés : Coagulation actuelle.

Abstract : Coagulation is the whole of enzymatic reactions leading in transforming plasma into a gel primarily made up of fibrin to consolidate the clot formed during primary hemostasis. Fibrin derived from the enzymatic cleavage of fibrinogen by thrombin, a key enzyme of coagulation. The classic design of coagulation describes two different pathways: intrinsic and extrinsic. In fact these two ways are overlapping since passages exist between them. In this work we are interested in the current concept of coagulation physiology by underlining the place of the cellular reactions in this phenomenon. The phenomena of coagulation take place either in circulation, or on a cellular surface. The effectiveness of the enzymes implied in coagulation is much larger on a cellular surface than in plasma, bringing to conceive coagulation like a cellular phenomenon. Recently, this cellular conception of coagulation resulted in proposing a new sight of coagulation which would proceed in three phases: initiation, amplification, propagation.

Key Words : Coagulation current concept.

Tiré à part : S. Benkirane : Service laboratoire d'hématologie, Hôpital Ibn Sina CHU de Rabat - Maroc.

Introduction

La coagulation est l'ensemble des réactions enzymatiques conduisant à transformer le plasma en un gel constitué essentiellement de fibrine. La thrombine est l'enzyme clé qui clive le fibrinogène en fibrine visant à consolider le caillot formé lors de l'hémostase primaire [1].

À la théorie classique de la cascade de la coagulation faisant intervenir deux voies indépendantes, extrinsèque et intrinsèque, s'est récemment substitué un modèle révisé qui se caractérise par trois phases : initiation suivie d'amplification puis de propagation [2,3].

L'objectif de ce travail est de rapporter le concept actuel de la physiologie de la coagulation.

Rôle des protéines de la coagulation

La paroi vasculaire participe, grâce à ses propriétés contractiles et/ou sécrétoires, au processus de la coagulation au même titre que le plasma et les plaquettes sanguines. Les protéines de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui incluent les facteurs et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Une protéine membranaire présente dans la tunique externe du vaisseau, le facteur tissulaire, est l'élément principal déclenchant le processus de coagulation quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang [4,5]. Les principales caractéristiques de ces protéines sont résumées dans le tableau I.

Facteurs de la coagulation [5,6]

Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui ont des noms pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains. Exemple : prothrombine ou facteur II (FII). Une fois activés, les facteurs de la coagulation portent leur nom suivi du suffixe "a". Exemple : facteur Xa (FXa) désigne le facteur X activé. Les facteurs de la coagulation peuvent être regroupés en différents groupes, selon leur structure et leur fonction.

Tableau I : Principales caractéristiques des protéines de la coagulation [5].

Protéines de la coagulation	Masse moléculaire (kDa)	Fonction	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie plasmatique (h)
Facteurs de la coagulation :				
I (fibrinogène)	340	Substrat	2-4.10*	120
II (prothrombine)*	72	Zymogène	100-150	80
V (Proaccélélerine)				
VII (Proconvertine)*VIII(Facteur antihémostatique A)	330	Cofacteur	5-10	24
	50	Zymogène	0.35-0.6	6
X (Facteur Stuart)*	330	Cofacteur	0.1-0.2	12
IX (Facteur antihémostatique B)*	59	Zymogène	7-17	48
XI (Facteur Rosenthal)	57	Zymogène	3-5	24
XII (Facteur Hageman)	160	Zymogène	3-6	60
XIII (facteur stabilisant de la fibrine)	80	Zymogène	30-40	60
Prékallikréine	320	Zymogène	20-30	240
Kininogène de haut poids moléculaire	85	Zymogène	25-50	35
	100	Cofacteur	60-90	150
Facteur tissulaire**	47	Cofacteur	-	-
Inhibiteurs de la coagulation :				
Antithrombine	65	Serpine	180-300	60
Protéine C*	62	Zymogène	2.7.6	6
Protéine S*	70	Cofacteur	25	ND
HCII	65	Serpine	60-110	60
TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)	42	Inhibiteur de type Kunitz	0.1	ND

Tous les zymogènes sont des précurseurs de sérine protéases, sauf le facteur XIII (zymogène d'une transglutaminase). HCII : cofacteur II de l'héparine ; ND : non déterminé.

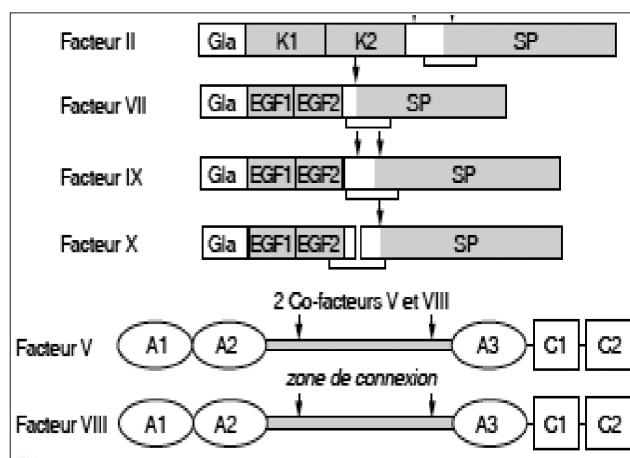
* : Synthèse vitamine K dépendante.

** : Facteur tissulaire n'est pas une protéine plasmatique mais une protéine membranaire.

Zymogènes de sérine protéases

Les facteurs II, VII, IX et X d'une part, les facteurs XI, XII et la prékallikréine d'autre part, sont les zymogènes de sérine-protéases. Dans tous les cas, la partie C-terminale de la molécule porte le domaine sérine protéase avec un site catalytique caractéristique (triade Asp-His-Ser) masqué tant que la protéine n'est pas activée, et démasqué par scission protéolytique d'une ou deux liaison(s) peptidique(s). La région C-terminale porte le domaine catalytique et la région N-terminale des zymogènes est essentielle pour le processus d'activation.

Dans le cas des facteurs II, VII, IX et X (figure1), la région N-terminale est d'abord constituée d'un domaine riche en acide gamma-carboxyglutamique (Gla), acide aminé caractéristique des protéines vitamino-K dépendantes, impliqué dans la fixation calcium-dépendante

Figure 1 : Structure des facteurs vitamine

K-dépendants et des cofacteurs V et VIII [5].

de ces protéines aux phospholipides acides des membranes des cellules activées (plaquettes activées). Les domaines suivants sont différents selon la protéine considérée. Les facteurs VII, IX et X portent deux domaines EGF (Epidermal Growth Factor), et la prothrombine porte deux domaines kringle (K1 et K2). Ces domaines permettent d'établir des interactions protéine-protéine, essentielles à la cohésion des complexes enzymatiques de la coagulation. Les facteurs XI, XII et la prékallikréine ne sont pas des protéines vitamine K dépendantes et ne portent pas de domaine Gla.

Zymogène d'une transglutaminase

Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase. Il est présent dans la circulation sous forme d'un tétramère $\alpha_2\beta_2$: les deux sous-unités α portent le site catalytique et sont liées aux deux sous-unités β de transport. Le site catalytique est démasqué lors de l'activation par la thrombine. Le facteur XIIIa intervient pour stabiliser le caillot de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine.

Co-facteurs

Le facteur V, le facteur VIII (facteur antihémophilique A) et le kininogène de haut poids moléculaire n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur, c'est-à-dire qu'ils accélèrent l'interaction entre une enzyme

et son substrat. Le facteur V et le facteur VIII ont des structures proches très sensibles à la protéolyse. Pour acquérir leur fonction de cofacteur, ils doivent être au préalable activés par la thrombine (ou plus accessoirement par le facteur Xa) qui scinde des liaisons peptidiques et démasque ainsi des domaines de liaison à l'enzyme et au substrat. Sans les cofacteurs, les réactions enzymatiques sont très lentes.

Fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine composée de trois paires de chaînes polypeptidiques unies par de nombreux ponts disulfures intra- et interchaînes, présente dans la circulation sous la forme $(A\alpha)_2 (B\beta)_2 (C\gamma)_2$. Le fibrinogène est à la fois indispensable pour l'hémostase primaire où il conditionne l'agrégation des plaquettes et pour la coagulation où la thrombine, enzyme produite lors de l'activation de la coagulation, le transforme de protéine soluble en un réseau insoluble (fibrine).

Facteur tissulaire [7]

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine membranaire synthétisée de façon constitutive par les fibroblastes présents dans la tunique externe (adventice) des vaisseaux. Il est distribué de façon très particulière, formant une enveloppe autour de l'arbre vasculaire, séparé du sang par l'endothélium mais prêt à intervenir en cas de lésion du vaisseau. Il est inséré dans la bicouche lipidique des membranes des cellules qui l'expriment. Certaines cellules (fibroblastes, myocytes, cellules adventitielles) l'expriment de façon constitutive, d'autres (monocytes, cellules endothéliales) ne l'expriment à leur surface qu'après activation. Il possède un domaine extra-membranaire, un domaine transmembranaire et une partie intra-cytoplasmique. Il est à la fois l'initiateur de l'activation de la coagulation sanguine et un vrai récepteur appartenant à la famille des récepteurs de cytokines de classe 2, comme les récepteurs aux interférons. La fixation du facteur VIIa sur le facteur tissulaire et son activation ultérieure déclenchent des signaux intracellulaires et des réponses qui participent au remodelage de la paroi vasculaire.

Inhibiteurs de la coagulation [5,6]

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui appartiennent à différentes familles.

Serpines : inhibiteurs de sérine-protéases ou serpins sont des protéines monocaténaïres qui possèdent dans leur région N-terminale un centre réactif qui leur permet de se comporter comme un substrat suicide pour l'enzyme cible avec laquelle ils forment des complexes irréversibles. Les serpins qui contrôlent la coagulation sont l'antithrombine (AT), le cofacteur II de l'héparine (HCII), et plus accessoirement l'alpha1-antitrypsine et le C1-inhibiteur. L'AT et le HCII ont la particularité de posséder dans leur région N-terminale des structures qui leur permettent de se fixer sur certains glycosaminoglycanes, dont l'héparine, propriété qui accélère considérablement leur interaction avec leur(s) enzyme(s) cible(s).

Protéine C et protéine S

Protéines plasmatiques vitamino-K dépendantes, comme les facteurs II, VII, IX et X. La protéine C, comme ces facteurs de coagulation, est le zymogène d'une sérine protéase. La protéine S, en revanche, n'a pas de domaine sérine protéase et n'est donc pas un zymogène, mais le cofacteur de la protéine C activée (PCa). L'activation de la protéine C est nécessaire au démasquage de son activité protéolytique.

Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) :

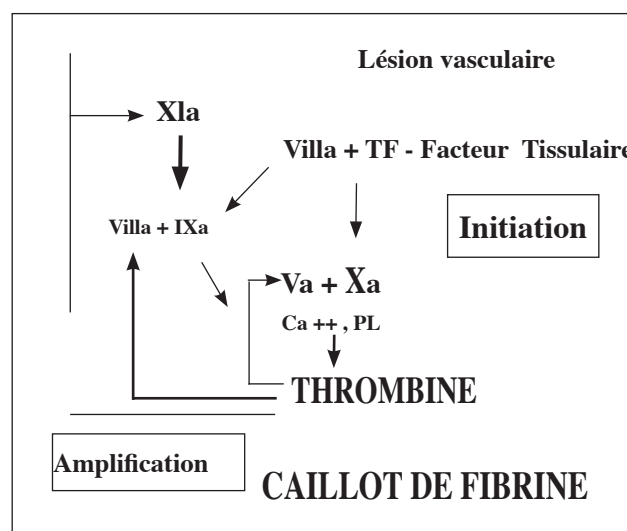
Est une protéine plasmatique monocaténaire qui porte trois domaines présentant des homologies avec les inhibiteurs de type Kunitz, c'est à dire des inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis à vis de leurs enzymes cibles. Sa partie N-terminale riche en acides aminés chargés positivement lui permet de se fixer aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire.

Étapes de la coagulation

La phase d'initiation, conduit à la génération de faibles traces de thrombine à la surface de cellules

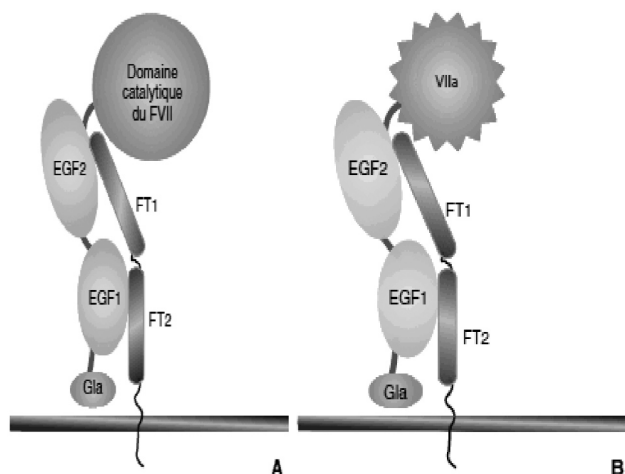
exprimant du facteur tissulaire. La phase d'amplification, aboutit à l'accumulation de facteurs activés à la surface des plaquettes. La phase de propagation comporte l'assemblage de larges complexes enzymatiques à la surface des plaquettes, la génération explosive de fortes concentrations de thrombine induisant la formation d'un caillot stable [8] (figure 2).

Figure 2 : Théorie révisée de la coagulation sanguine [8].



Phase d'initiation

La coagulation est initiée par le complexe FT-FVIIa. Le FVIIa est le seul facteur existant à l'état de traces dans le plasma [5]. La liaison du FVIIa au FT entraîne une modification conformationnelle du FVII, sans libération de peptide d'activation, générant encore du facteur VII activé. Le complexe [FT-FVIIa] peut activer le FIX et le FX. L'activation directe du FX est faible car elle est limitée par un inhibiteur appelé tissue factor pathway inhibitor (TFPI). L'activation du FX par le FIXa est faible aussi car elle nécessite la présence d'un cofacteur non présent à cette phase : le FVIIIa. Cette phase d'initiation ne génère donc que des traces de thrombine. La quantité de thrombine générée ne suffit pas pour produire la fibrine nécessaire à la constitution du caillot, mais permet le déclenchement de la phase de propagation de la coagulation (Figure 3).

Figure 3 : Phase d'initiation de la coagulation [7].

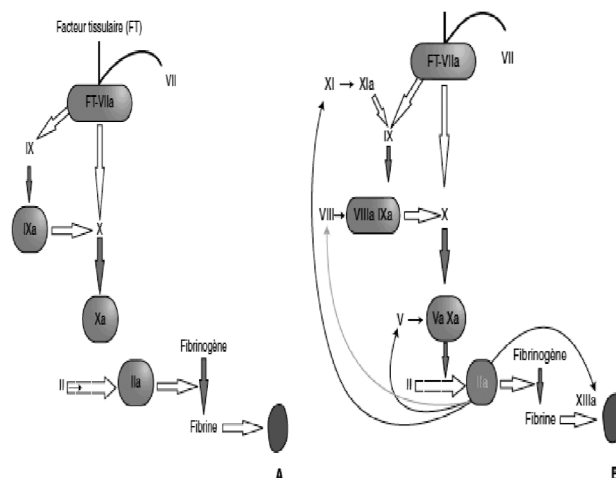
A. Le facteur tissulaire (FT) est une protéine transmembranaire. La partie extracellulaire comporte deux sous-unités FT1 et FT2 qui interagissent avec le facteur VII (FVII) de la coagulation. Le FVII est une proenzyme, comprenant un domaine Gla, deux sous-unités epidermal growth factor (EGF)-like (EGF1 et EGF2) puis un domaine catalytique.

B. L'interaction avec le FT induit une modification conformationnelle du FVII qui démasque son site catalytique. Il en résulte un complexe [FT-FVIIa] qui activera le FX.

Phase d'amplification

La thrombine générée sur le site de coagulation clive le FVIII et forme l'hétérotrimère FVIIIa. Après que la thrombine, et à un moindre degré le FXa, ont activé le FVIII, celui-ci se sépare du vWF pour se lier aux phospholipides plaquettaires sur lesquels il est concentré. C'est donc à la surface des plaquettes que se produit la phase d'amplification : le FIXa généré pendant la phase d'initiation est fixé de façon diffuse sur les plaquettes, où il se lie au FVIIIa en présence de calcium. La liaison IX-VIII implique les domaines A2 et A3 du FVIIIa. Le complexe ainsi créé [IXa-VIIIa] s'appelle aussi tenase ou tenase intrinsèque [7]. Dans ce complexe, la présence du FVIIIa augmente la catalyse du FX par le FIXa d'un facteur supérieur à 10^5 , induisant la présence de FXa en forte concentration. De plus, la thrombine a un autre impact : elle active le facteur V (FV) en facteur V activé (FVa) qui se fixe lui aussi à la surface des plaquettes. Le complexe [FXa-FVa] s'appelle aussi complexe prothrombinase. À la

fin de la phase d'amplification se trouvent donc à la surface des plaquettes activées des facteurs de coagulation activés en concentration importante (Figure 4).

Figure 4 : Phase d'amplification de la coagulation [7].

A. Le complexe [FT-FVIIa] peut activer le FX et le FIX. Le FIXa active lui aussi le FX. Le FXa active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La thrombine génère les premières traces de fibrine, trame du caillot. Cette réaction se déroule à la surface des plaquettes.

B. La thrombine transforme le dimère FVIII en hétérotrimère FVIIIa. Le complexe [FVIIIa-FIXa] ou tenase intrinsèque induit une activation importante du FX. En outre la thrombine active le FV en FVa et le FXI en FXIa. À la fin de cette phase se concentrent à la surface des plaquettes plusieurs facteurs activés dont le FXa, le FIIa, le FIXa, le FVIIIa et le FVa.

Phase de propagation

À la surface des plaquettes, le complexe tenase génère des quantités importantes de FXa. L'activation du FX en FXa par le complexe tenase est 50 fois supérieure à celle du FX par le complexe [FT-FVIIa]. Le complexe prothrombinase clive la prothrombine en thrombine, mais après la phase d'amplification, la présence à la surface des plaquettes de concentrations élevées de facteurs activés permet la génération explosive de quantités importantes de thrombine (thrombin burst) qui aura de multiples effets : activation en boucle du facteur XI (FXI), du FVIII et du FV, activation des plaquettes et

surtout protéolyse du fibrinogène en monomères de fibrine. La polymérisation spontanée de ces monomères crée la trame du réseau de fibrine qui structure le caillot. Ce caillot est consolidé par l'action du FXIII, lui-même activé par la thrombine [7].

Inhibition de la coagulation [8]

Un certain nombre d'inhibiteurs physiologiques limitent le processus de coagulation au site de lésion vasculaire. L'antithrombine se lie à la thrombine (IIa), au facteur Xa ainsi qu'à d'autres facteurs de la voie intrinsèque (FXIa, FIXa) dont elle inhibe l'action. La formation de complexes entre l'antithrombine et ces facteurs est accélérée par les héparinoïdes, qu'ils s'agissent des glycosamoglycane endogènes (héparane sulfates) présents à la surface de l'endothélium ou administrés sous forme d'héparines. La

protéine C, après activation sous l'action de la thrombine en protéine-C-activée (PCa) et en présence de son cofacteur la protéine S, inhibe les facteurs VIIIa et Va de la coagulation, ces derniers n'étant pas inhibés par l'antithrombine. Le complexe FVIIa–FT est inhibé par le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor).

Conclusion

La transformation du fibrinogène en fibrine est l'aboutissement d'une série de réactions enzymatiques qui s'enchaînent à la surface des plaquettes fixées sur la brèche vasculaire. Plusieurs systèmes de régulation interviennent, de façon à ce que la formation du caillot soit rapide, localisée et limitée pour permettre la cicatrisation sans obstruer la lumière vasculaire.

Références

1. Nathan N, Julia A. Trouble de l'hémostase aux urgences. Elsevier, 2007; 25-080-A-20.
2. Blann AD, Lip GY. Virchow's triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res*, 2001; 101 : 321–327.
3. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*, 2003 ; 17(Suppl 1) : S1–5.
4. De Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC, Stomatologie ; 2004 : 22-009-D-20.
5. Bezeaud A et Guillin MC. Physiologie de la coagulation. EMC, Hématologie ; 2001: 13-019-A-20, 7 p.
6. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization and functions. *Blood Coagul Fibrinol* 1999 ; 10 (suppl 1) : S45-S48
7. Schved JF. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC, Hématologie ; 2008 : 13-021-B-10.
8. Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deney V. Malformations veineuses et coagulopathie. *Venous malformations and coagulopathy*, 2006 ; 388–393.