

HEMOSTASE

Définition

Principes généraux

Les étapes

 hémostase primaire

 Coagulation

 Fibrinolyse

Hémostase en pathologie

HEMOSTASE

Définition

Principes généraux

Les étapes

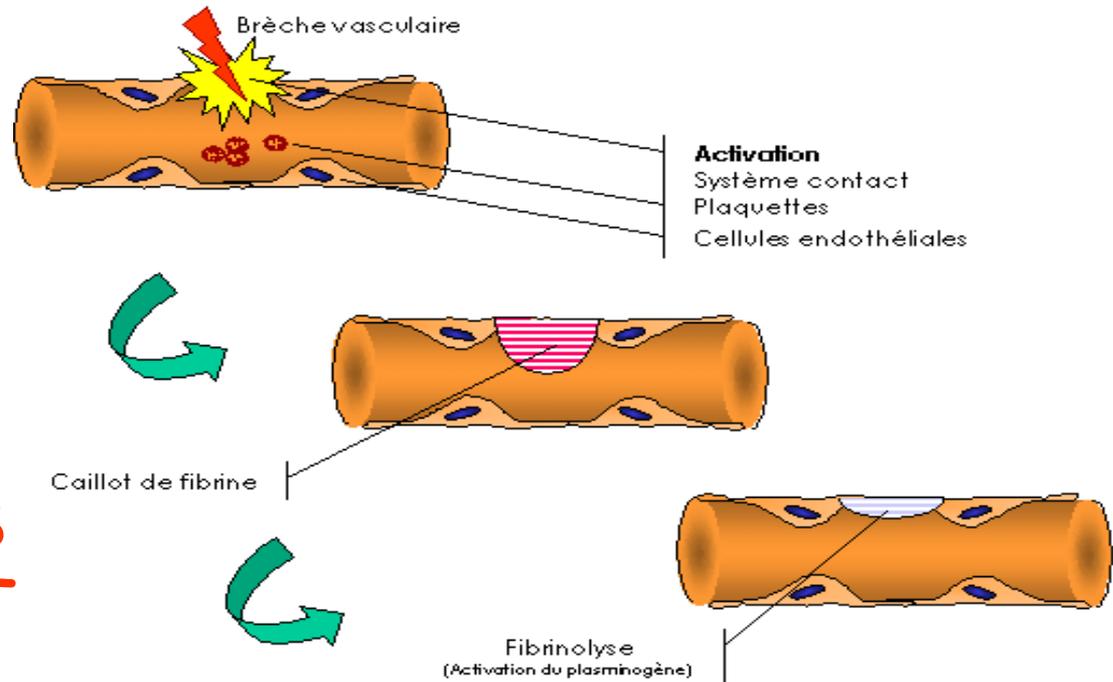
 hémostase primaire

 Coagulation

 Fibrinolyse

Hémostase en pathologie

HEMOSTASE ENSEMBLE DES MECANISMES QUI CONCOURENT A L'ARRET DU SAIGNEMENT



Libération de facteurs vaso-actifs et chimiotactiques
Expression des molécules d'adhérence



Recrutement et activation des cellules inflammatoires
(mobilisées ou résidentes)

Polynucléaires neutrophiles (sang)
monocytes (sang)/ macrophages (tissus)
mastocytes

HEMOSTASE

Définition

Principes généraux

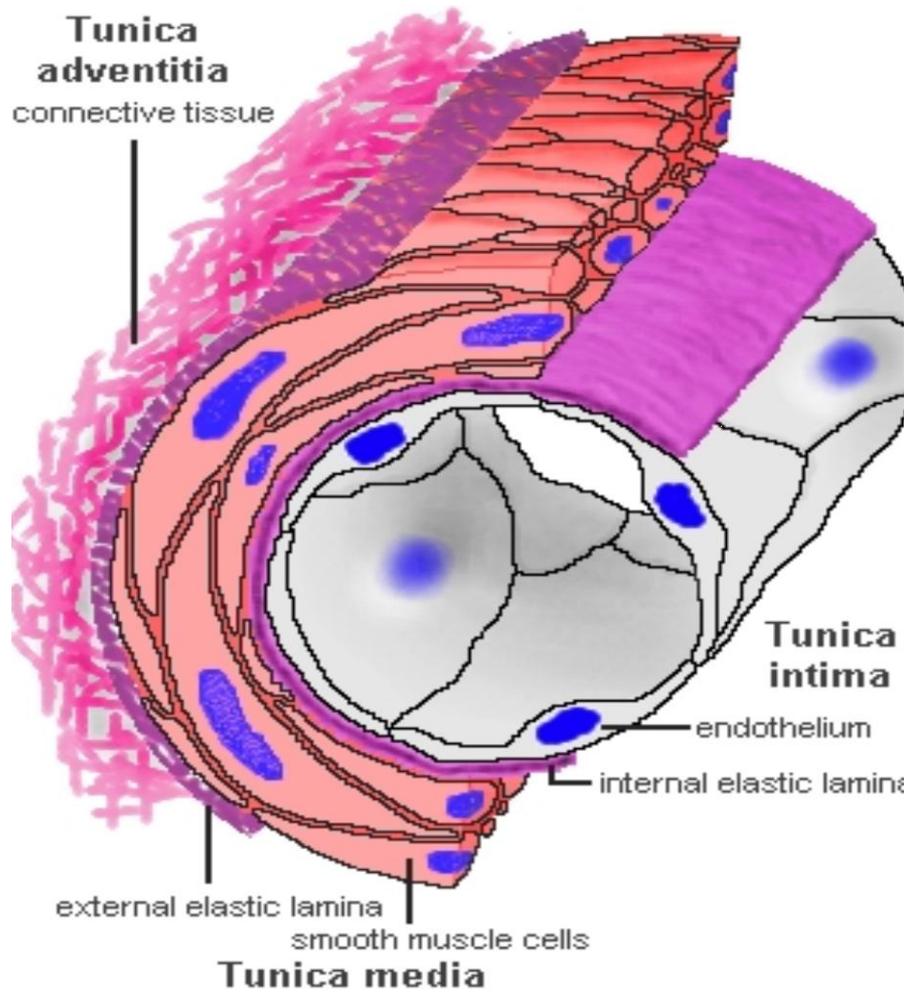
Les étapes

hémostase primaire

Coagulation

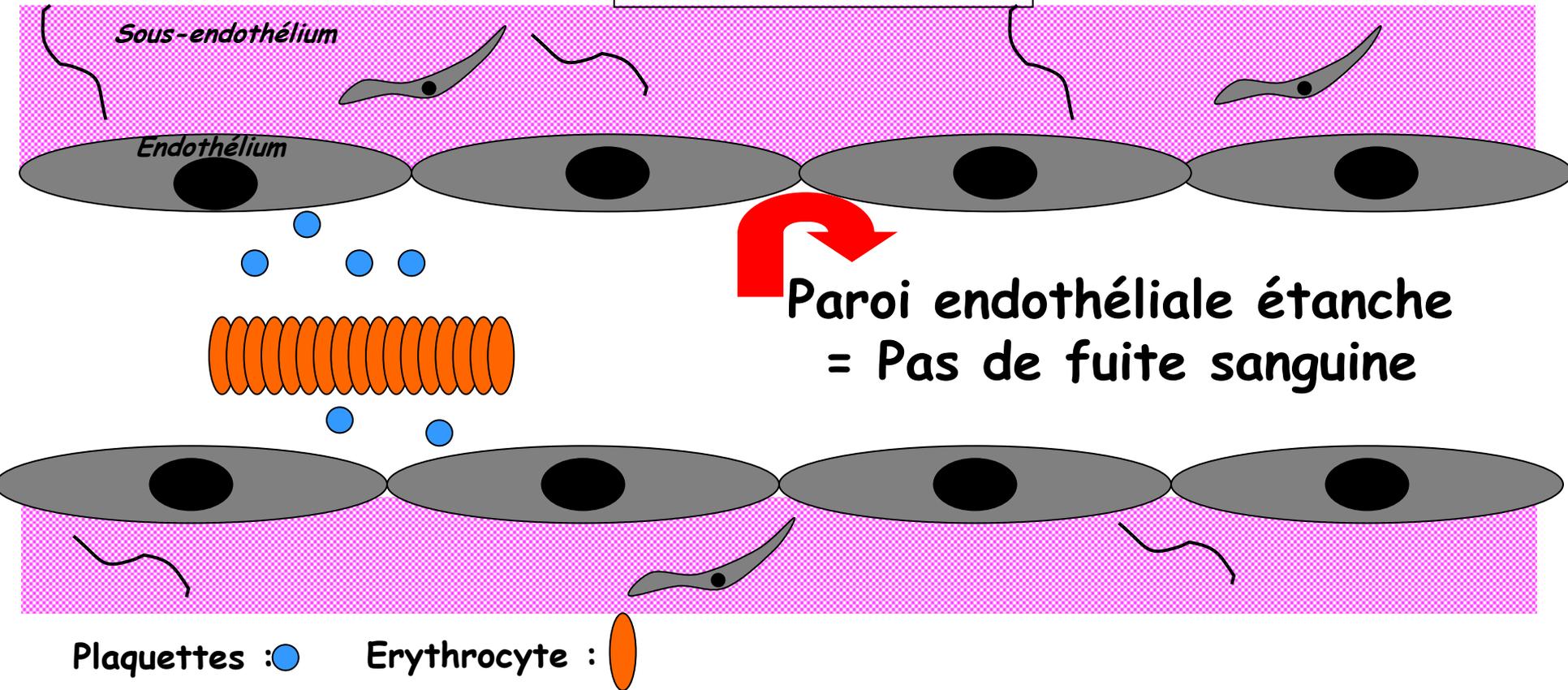
Fibrinolyse

Exploration



Vaisseau sanguin normal

Coupe sagittale

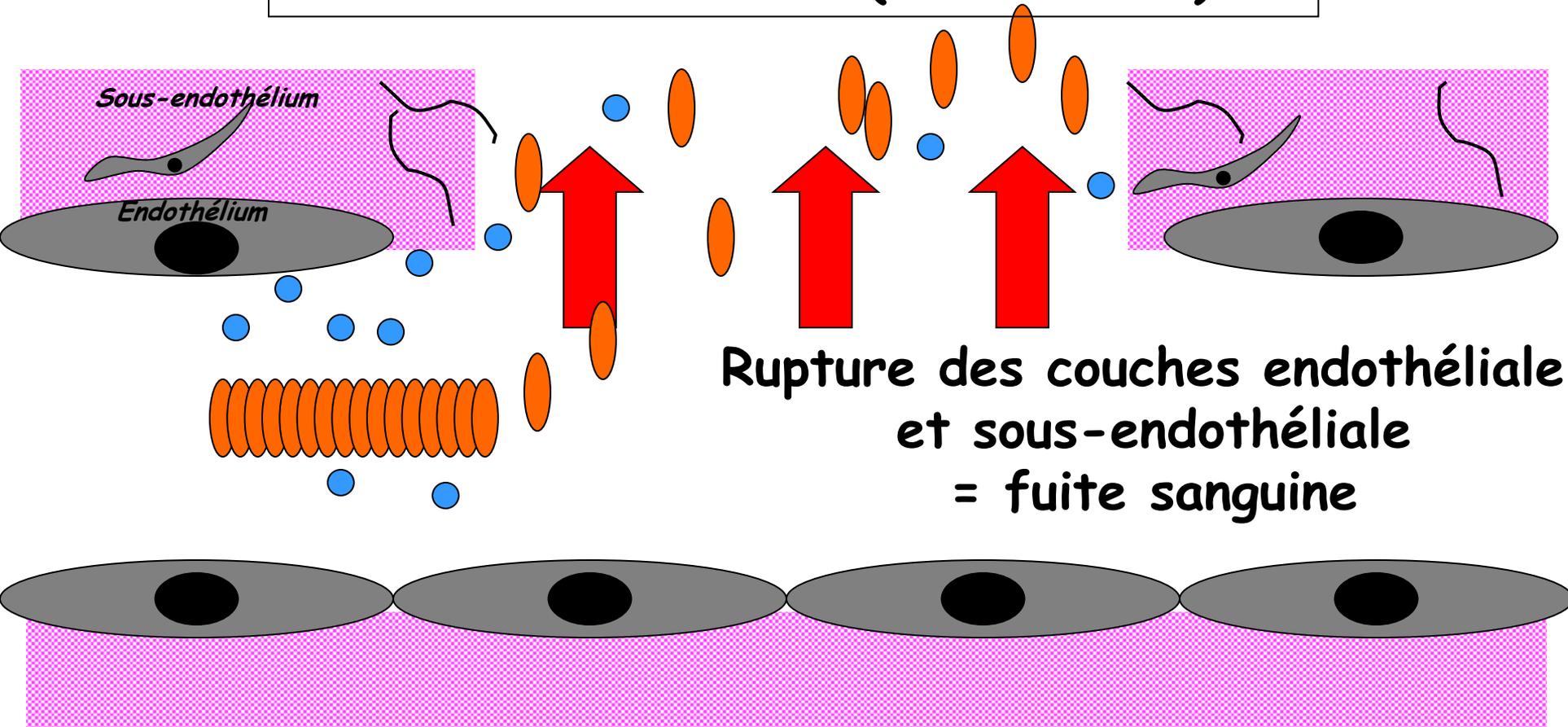


Brèche vasculaire : hémorragie

Hémorragie :

Fuite sanguine extravasculaire

- Soit Interne (non extériorisée)
- Soit Externe (extériorisée)



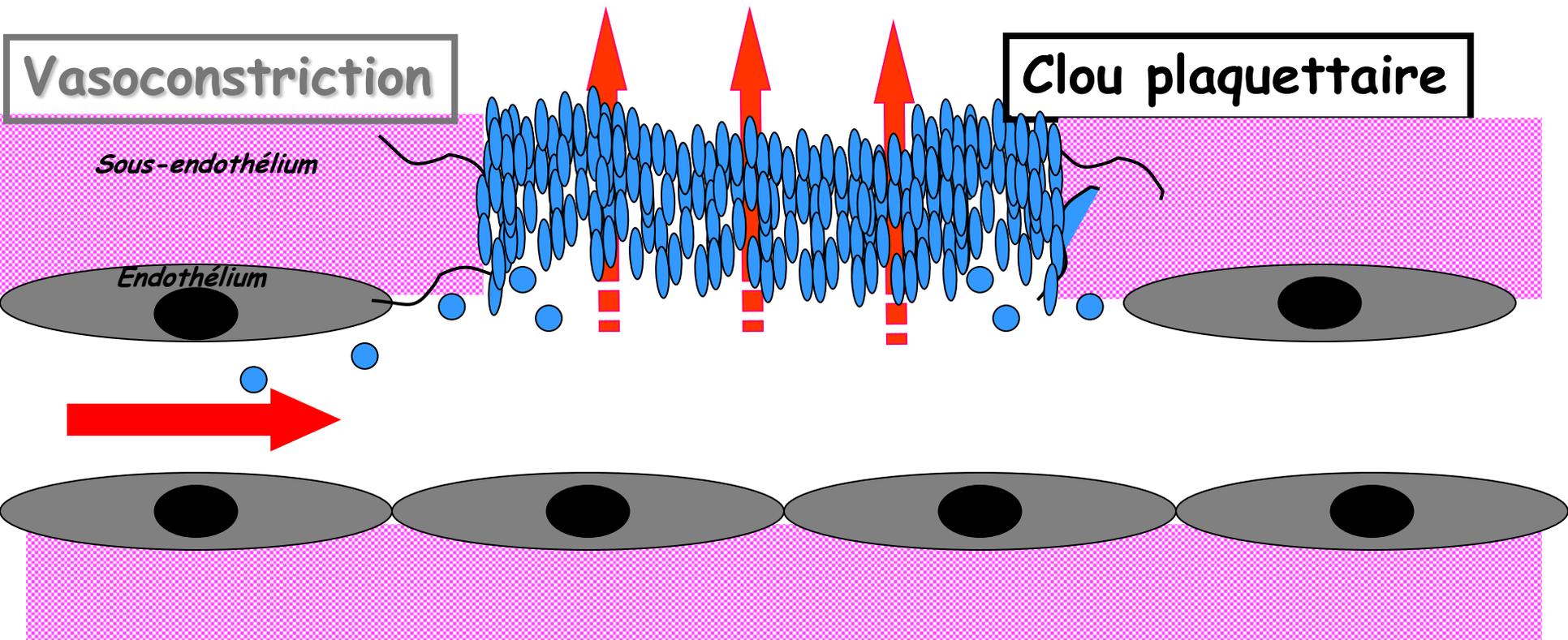
1ère étape : Hémostase primaire

- Objectif : arrêter l'hémorragie en urgence

- Mécanismes :

1) Vasoconstriction réflexe localisée

2) Un caillot (ou clou) plaquettaire localisé, est rapidement créé par empilement de plaquettes adhérentes aux berges et agrégées entre elles.



2ème étape : Coagulation plasmatique

- Objectif :

Consolidation du clou plaquettaire à moyen et long terme

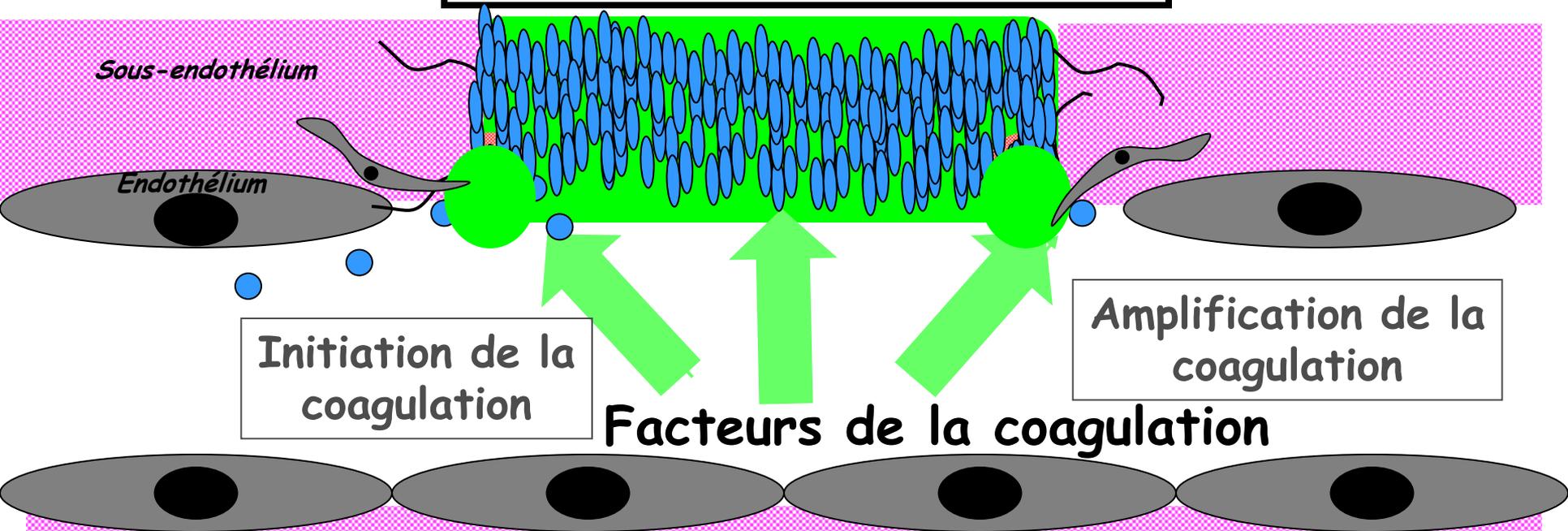
- Mécanismes :

Cascade enzymatique à la surface du clou plaquettaire

→ Formation d'un réseau de fibrine

→ Arrêt complet et durable de l'hémorragie

Caillot Fibrino-plaquettaire



2ème étape : Coagulation plasmatique (suite)

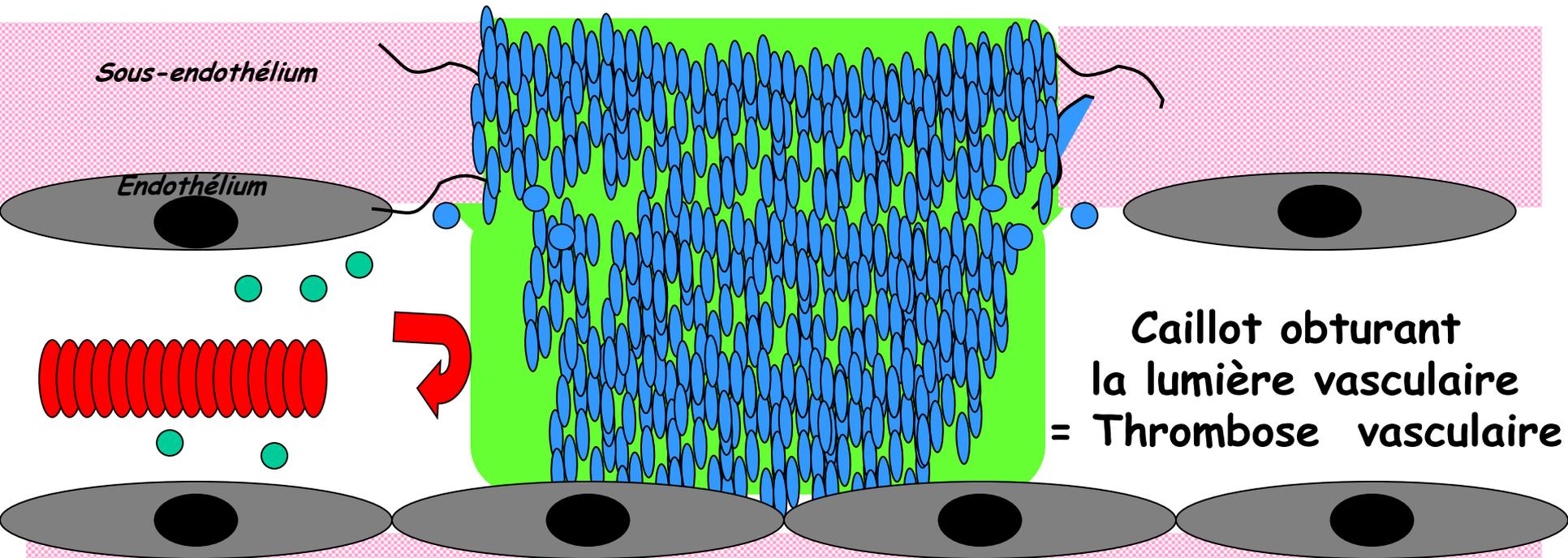
Danger !!!

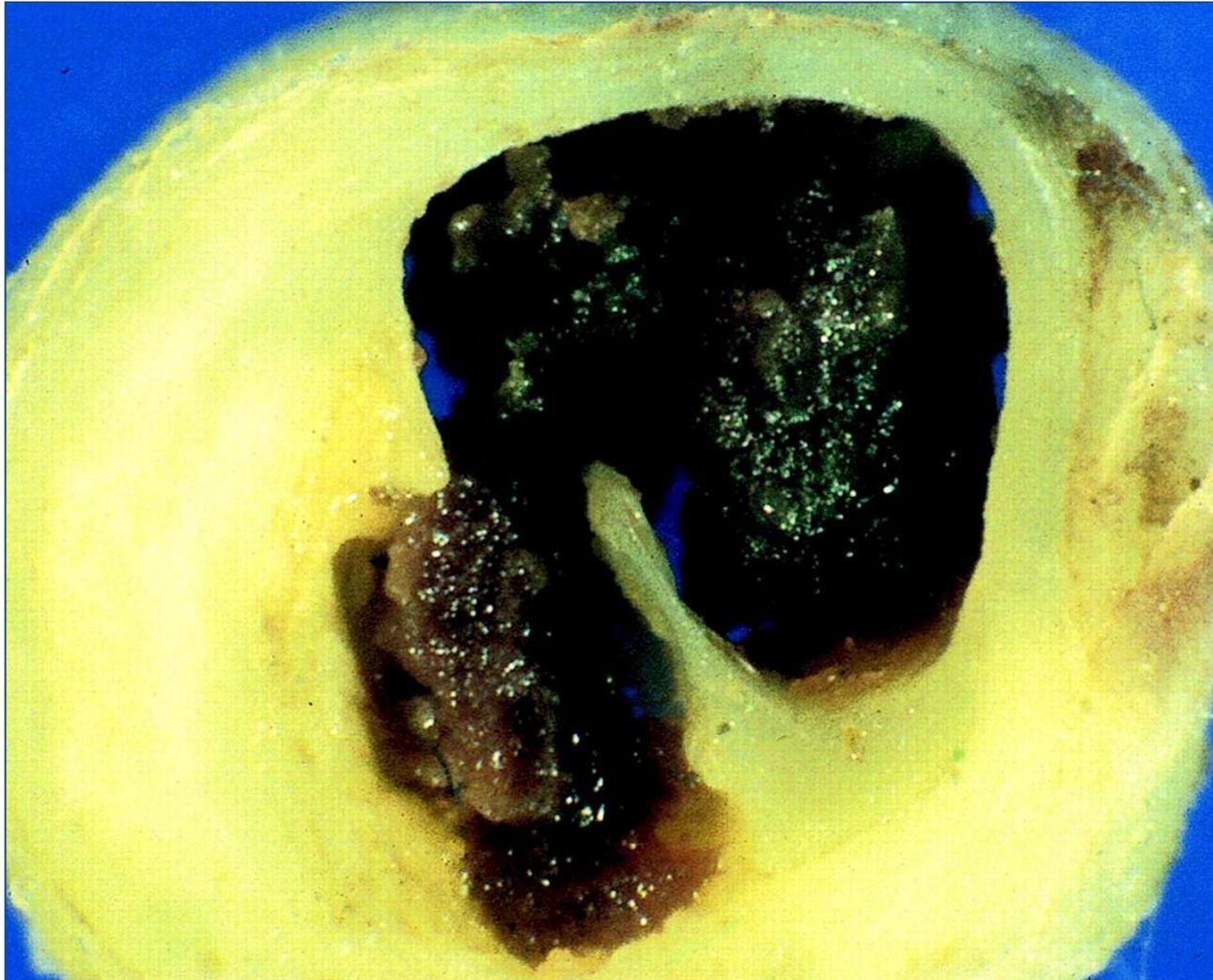
Le caillot doit être limité dans le temps et l'espace

→ Risque de thrombose vasculaire (obstruction de la lumière vasculaire)

Deux mécanismes protecteurs :

- Inhibiteurs physiologiques de la coagulation (inhibiteurs des F. Coag.)
- La fibrinolyse

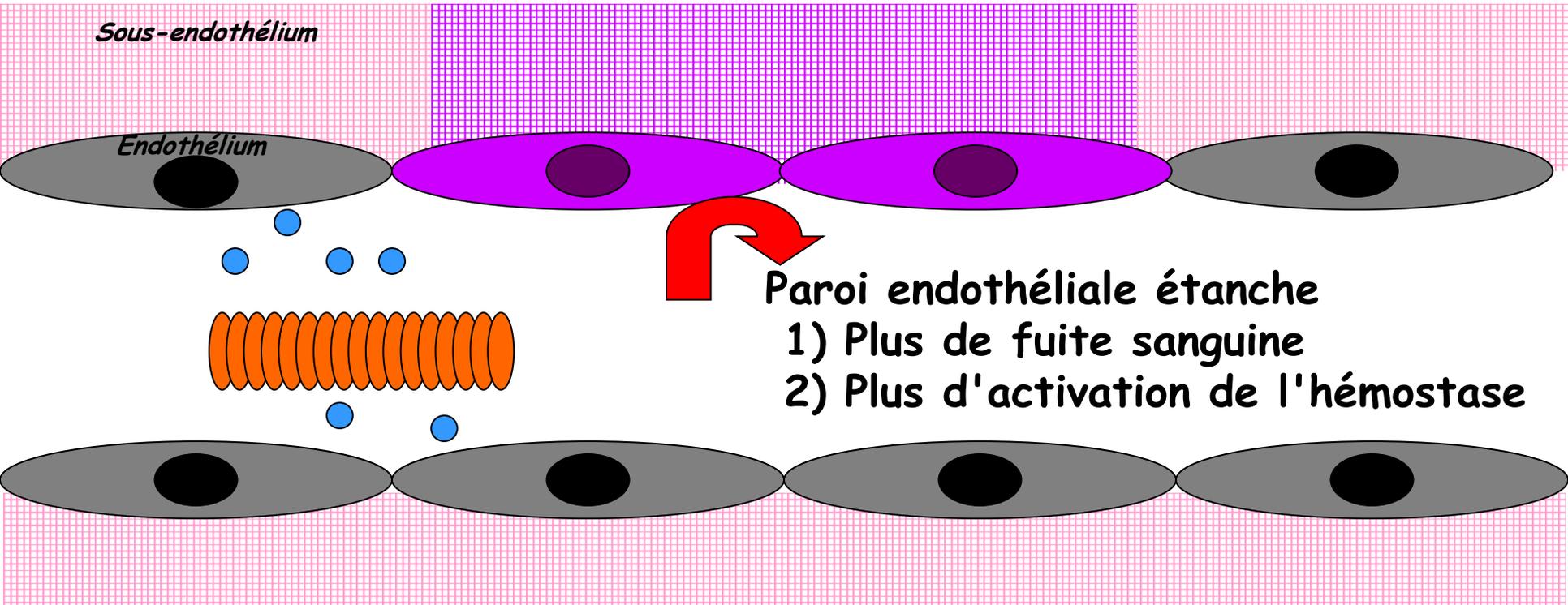




Davies, MJ
Heart 2000;
83:361-6

Retour à un

Vaisseau sanguin normal



HEMOSTASE

Définition

Principes généraux

Les étapes

hémostase primaire

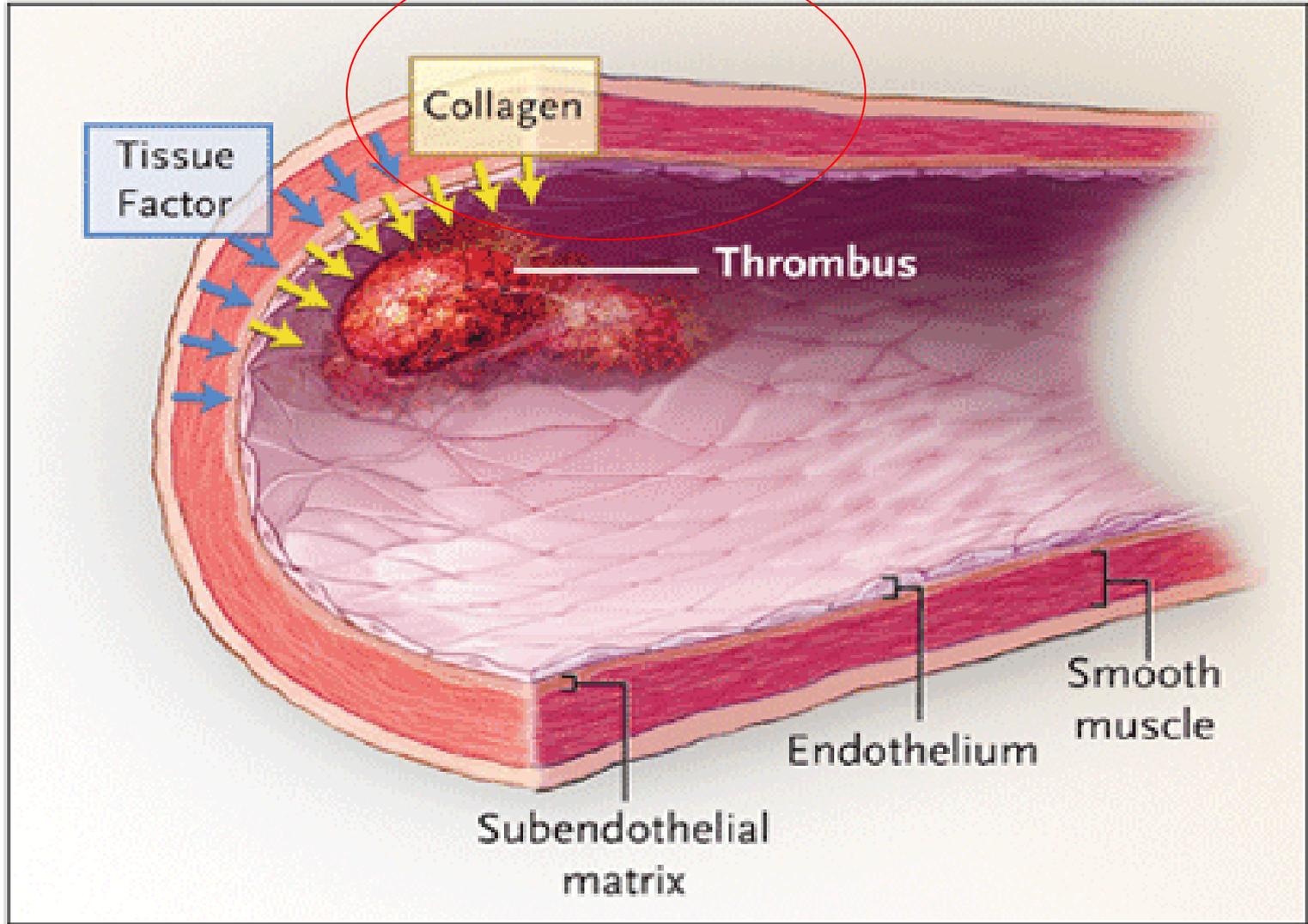
Coagulation

Fibrinolyse

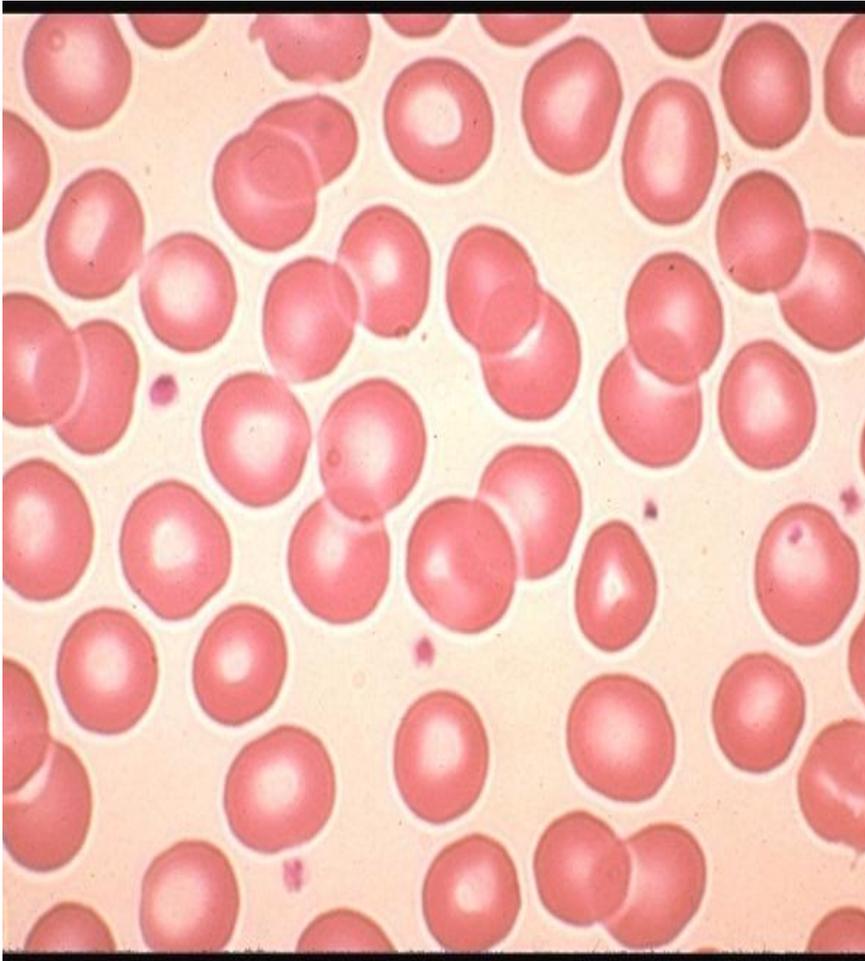
Hémostase en pathologie

HEMOSTASE PRIMAIRE

- Vaisseau (collagène)
- Plaquettes
- Protéines Plasmatiques (willebrand, fibrinogène)

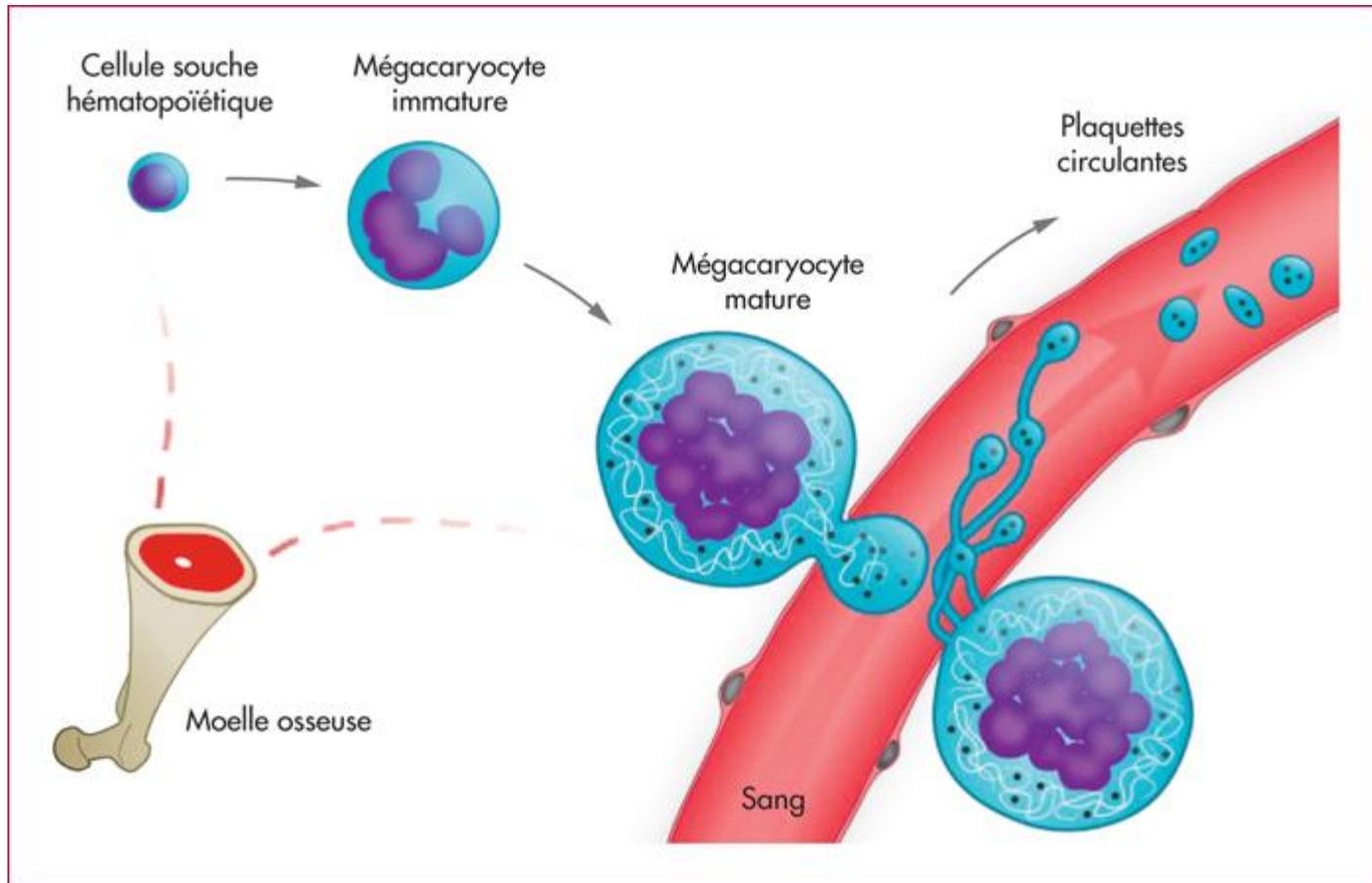


La plaquette



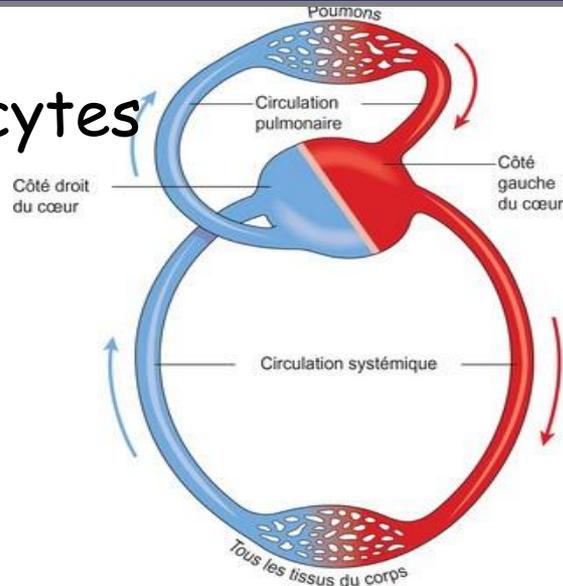
- Cellule anucléée
- forme discoïde, non active
- Rôle majeur
 - intégrité vasculaire
 - Thrombose
- Plus de 4000 protéines
- RNA, ribosomes, mitochondries

Platelet production



Platelet production in the lung

Megakaryocytes

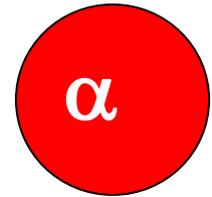


Enrichment in platelets

Supplementary Video 2

MKs with intact nuclei are circulating
in the lung vasculature

Granules plaquettaires



Surface Glycoproteins

P-selectin, CD40L, TF ...

Adhesive proteins

VWF, Fg, Fn, Vn

TSP-1, laminin-8

Coagulation proteins

FV/Va + multimerin

FXI, gas6, protein S

HMWK, antithrombin

Fibrinolysis Proteins

Plasminogen, PAI-I

osteonectin, α 2-

antiplasmin

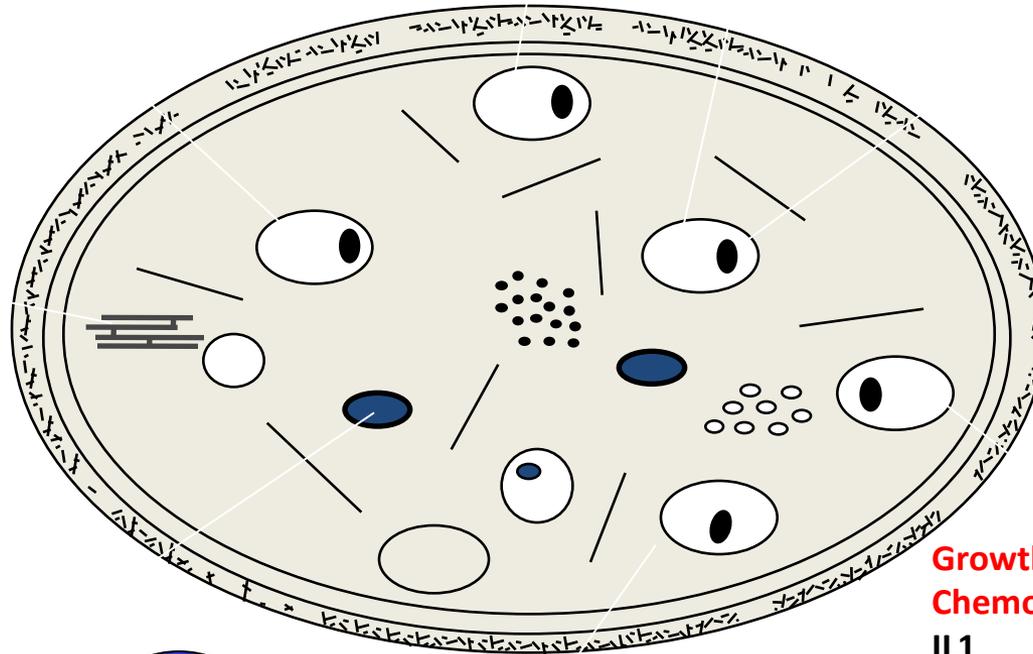
TAFI, u-PA

Other substances

Chondroitin-4 sulfate

anti-proteases, IgG

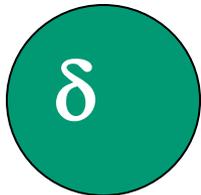
anti-bacterial proteins



Growth factors

Chemokines.....

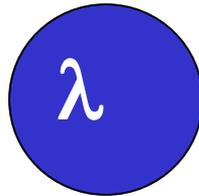
IL1



Dense granules

ADP/ATP, Ca²⁺, 5-HT

Histamine, Pyro P...



Lysosomes

Hydrolases, élastases,

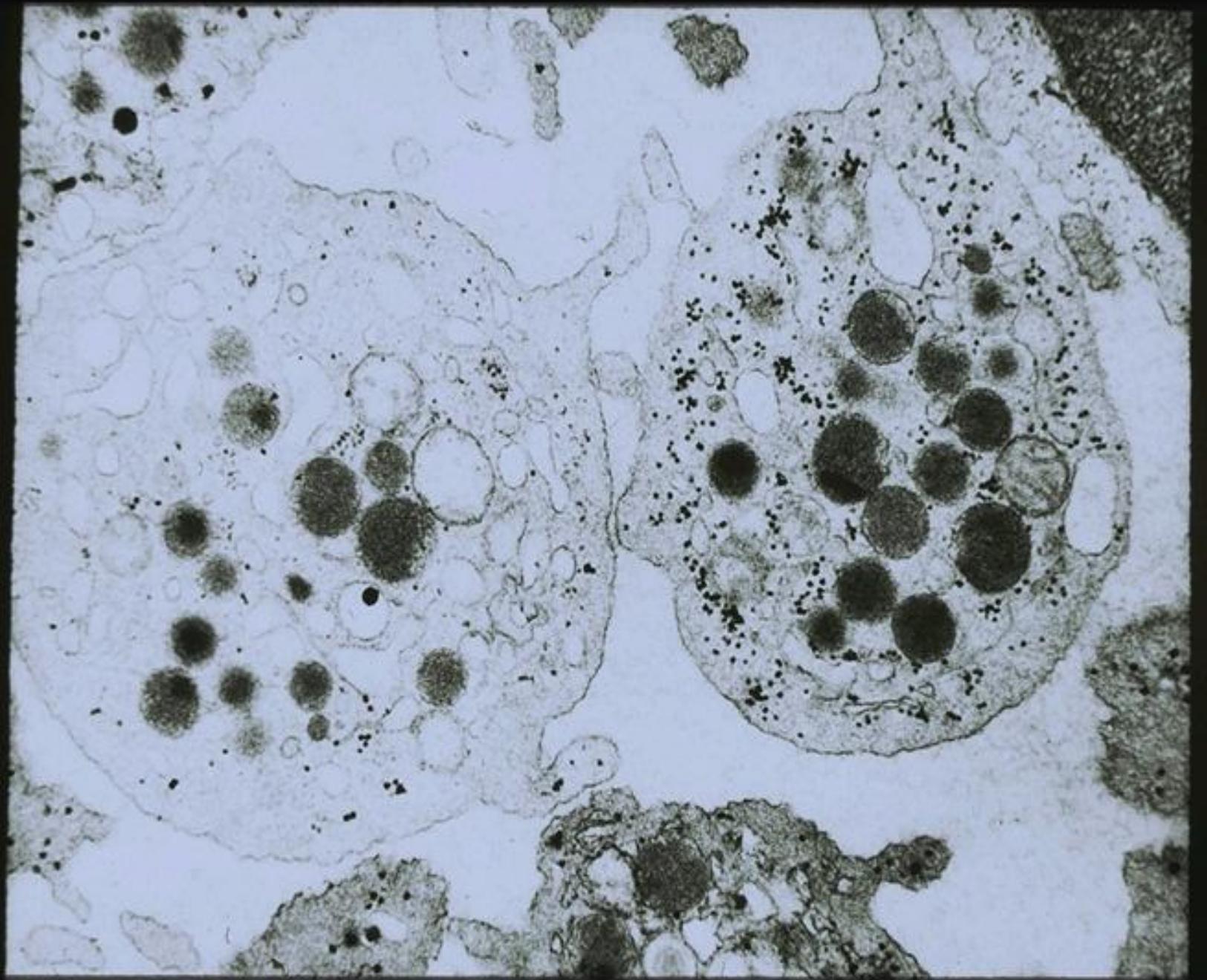
collagénase, cathepsine

Lamp 1, Lamp 2, CD63

Metabolites:

TxA₂, PAF,

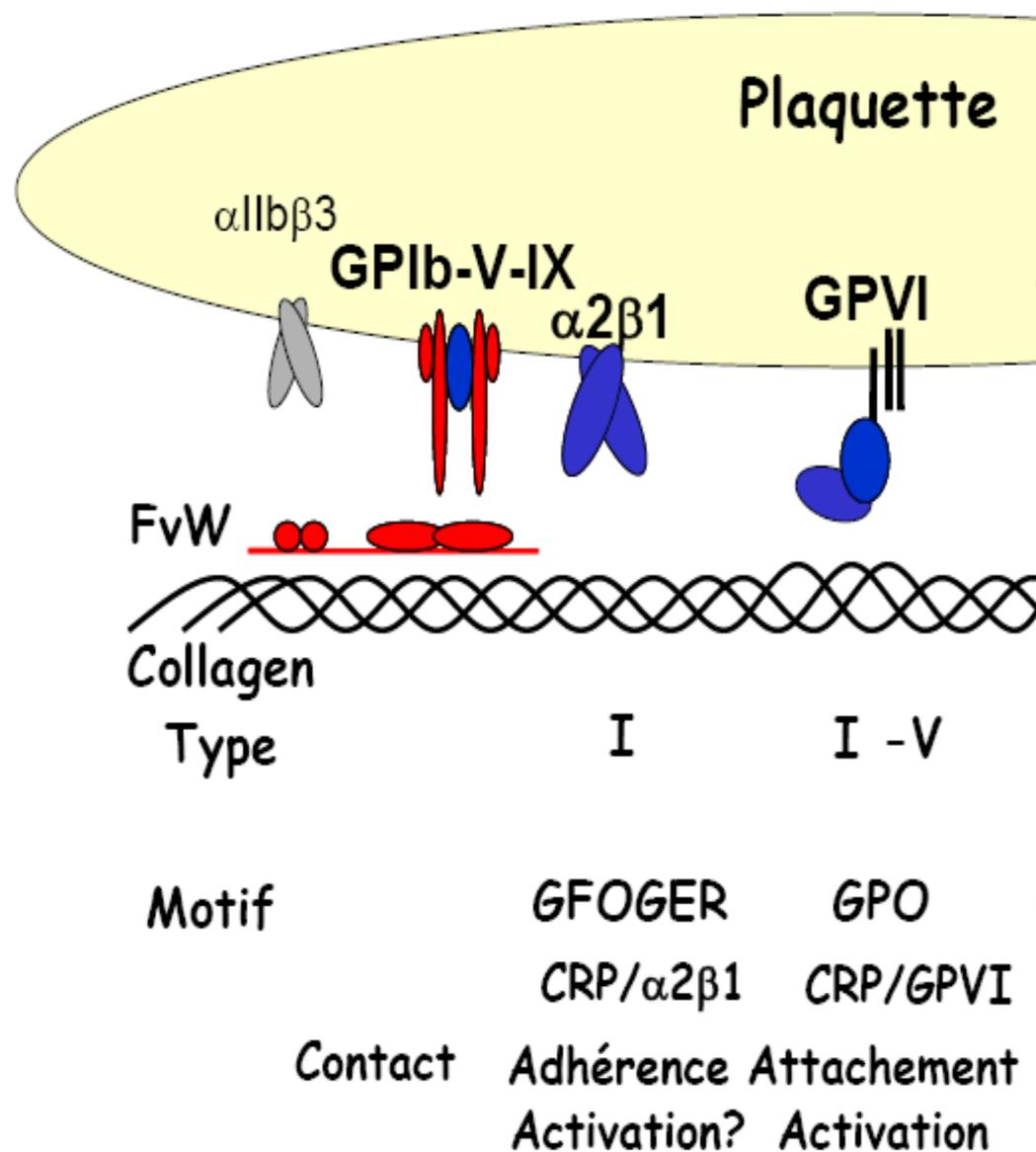
sphingosine 1-phosphate



LES ETAPES

- Adhésion (collagène)
- Activation
- Agrégation (fibrinogène)

Récepteurs plaquettaires du collagène



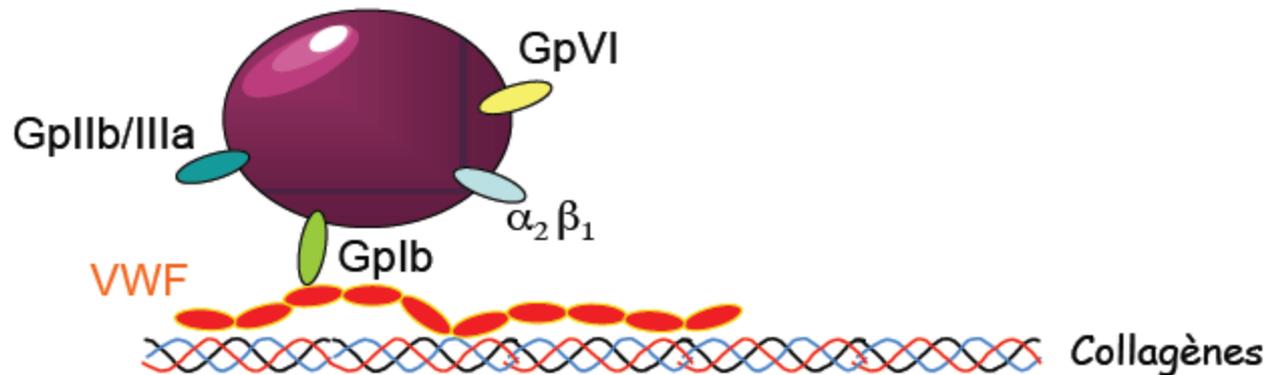
ROLE DU VWF DANS L'ADHESION PLAQUETTAIRE

Etape 1: VWF se lie aux constituants du sous-endothélium (collagènes, laminine) en cas de blessure vasculaire



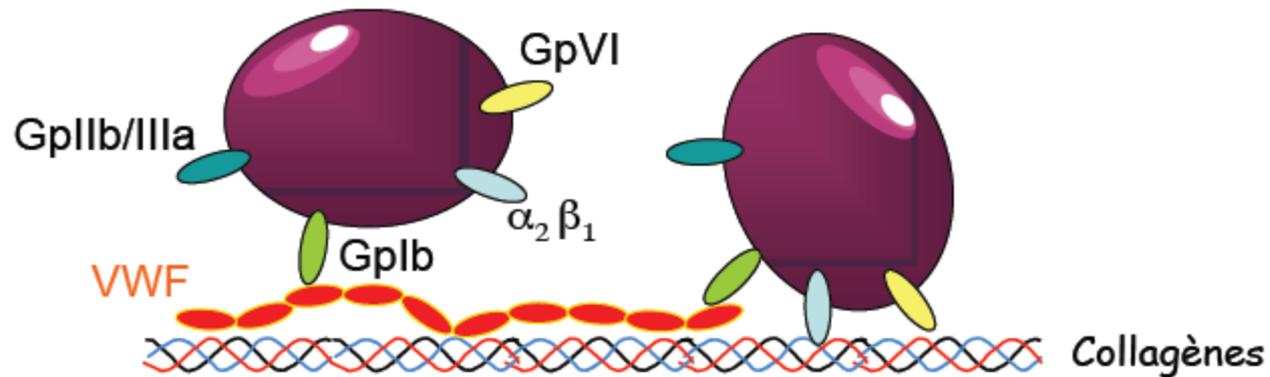
ROLE DU VWF DANS L'ADHESION PLAQUETTAIRE

Etape 2: Les plaquettes ralentissent et transloquent sur le VWF par l'intermédiaire de leur récepteur, la glycoprotéine (Gp) Ib α
Adhésion plaquettaire réversible

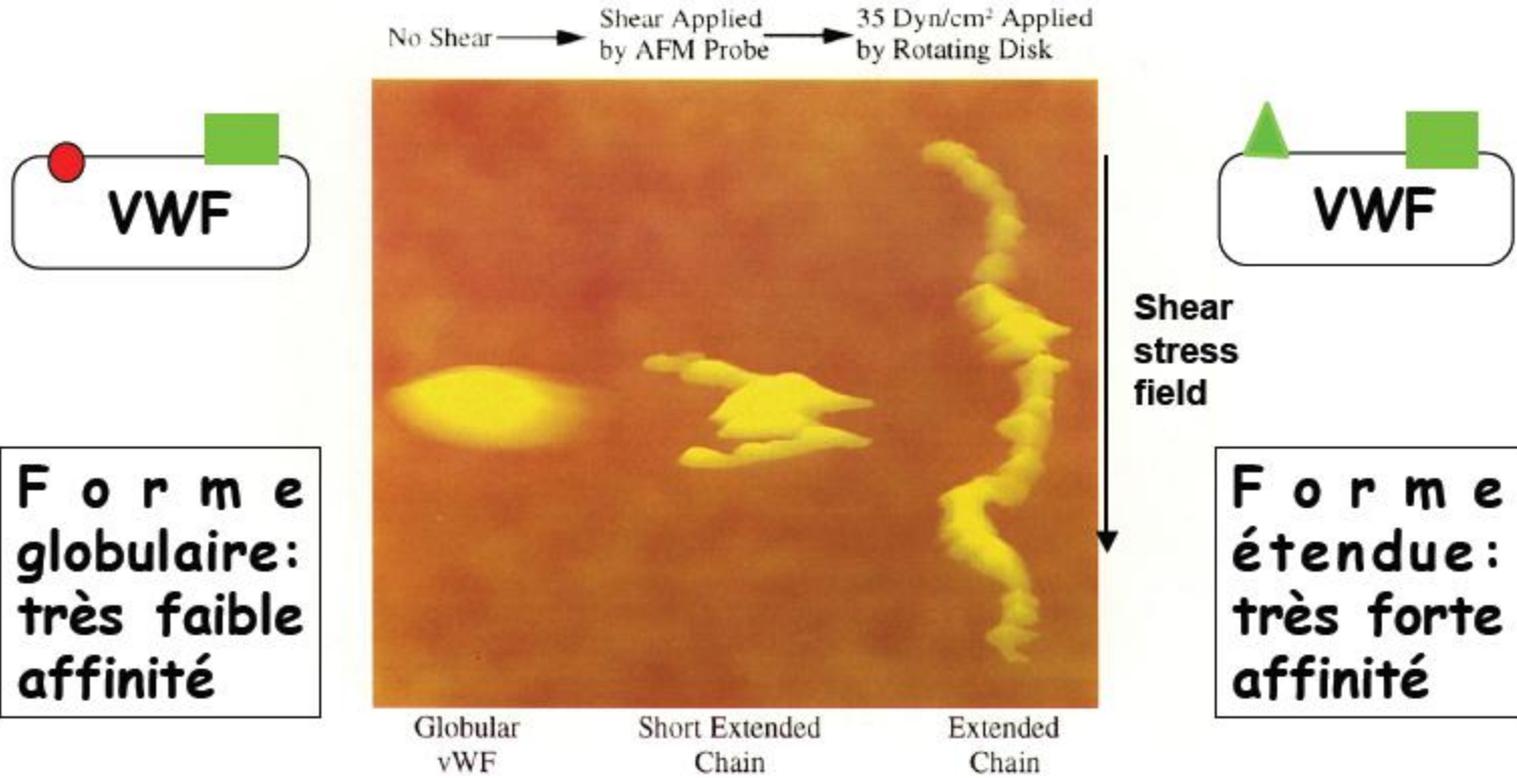


ROLE DU VWF DANS L'ADHESION PLAQUETTAIRE

Etape 3: Adhésion ferme des plaquettes par l'intermédiaire de leurs récepteurs au collagène, la GpVI et l'intégrine $\alpha_2\beta_1$



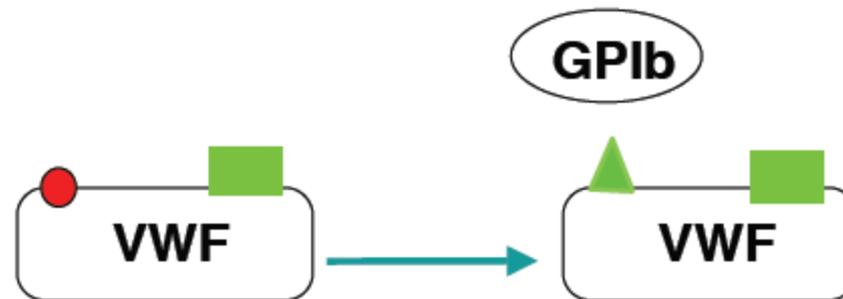
EFFET DE L'IMMOBILISATION ET DES FORCES DE CISAILLEMENT SUR L'AFFINITE DU VWF POUR LA GPIb



Shear-Dependent Changes in the Three-Dimensional Structure of Human von Willebrand Factor

Siedlecki et al, Blood 1996, 88, 2939-2950

EXPOSITION DU SITE DE LIAISON DU VWF A LA GPIb



Inducteurs physiologiques

- ✓ Immobilisation sur des surfaces hydrophobes (collagène) + forces de cisaillement élevées
- ✓ Mutations de la sous-unité de VWF (maladie de Willebrand de type 2B)

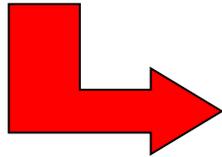
Inducteurs non physiologiques

- ✓ Elimination de l'acide sialique des extrémités des chaînes glycosylées
- ✓ Interaction avec : la ristocétine (antibiotique),
la botrocétine ou la bitiscétine (protéines de venin de serpents)

HEMOSTASE PRIMAIRE : ACTIVATION PLAQUETTAIRE

Différents agonistes :

- Collagène (adhésion)
- ADP
- Thrombine



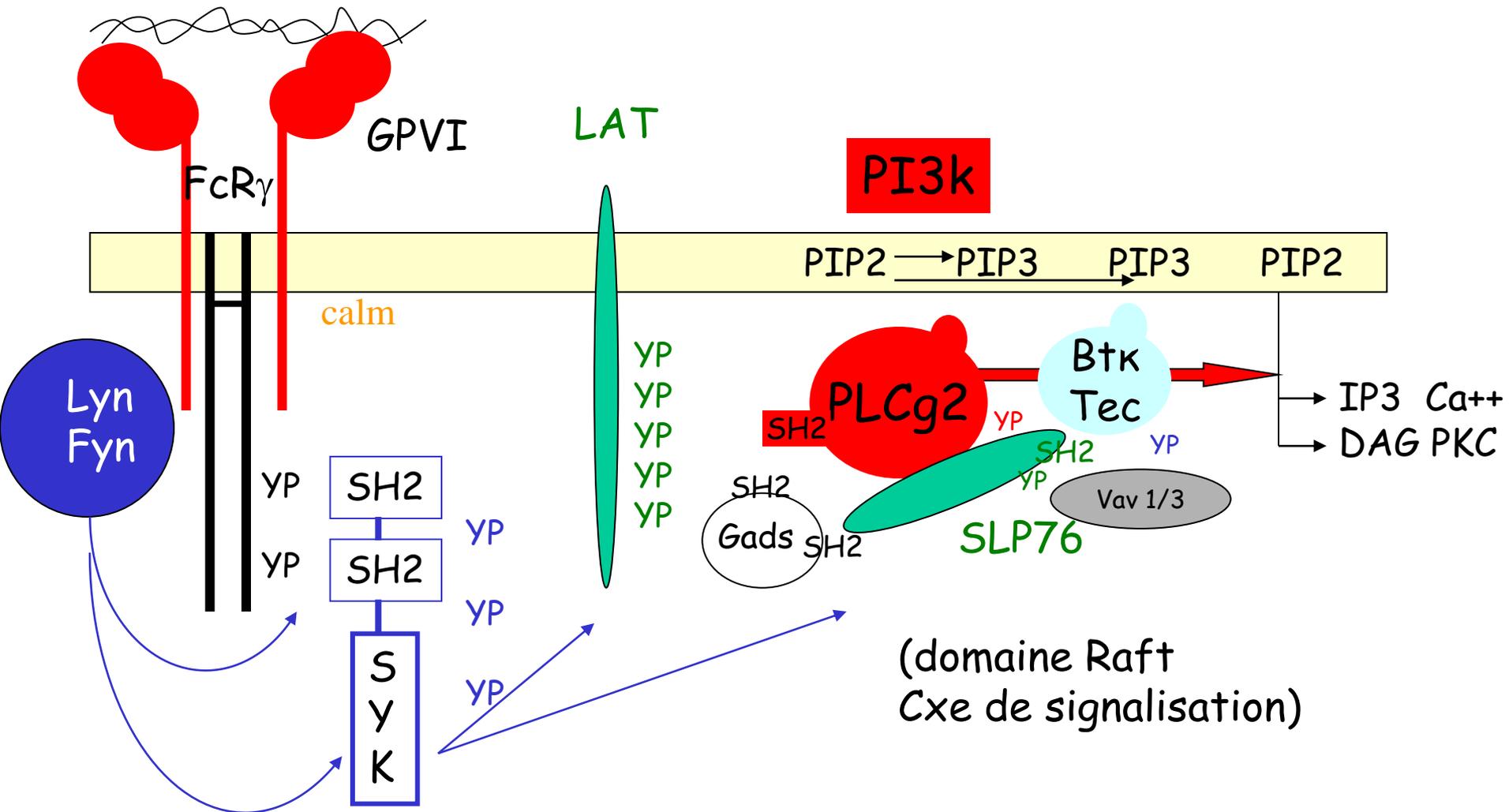
Activation plaquettaire

Toutes les plaquettes ne sont pas activées

LES ETAPES

- Adhésion (collagène)
- Activation
 - Substrats de l'adhésion
 - Agonistes solubles
- Agrégation (fibrinogène)

VOIE DE SIGNALISATION GPVI : un exemple



Agonistes solubles

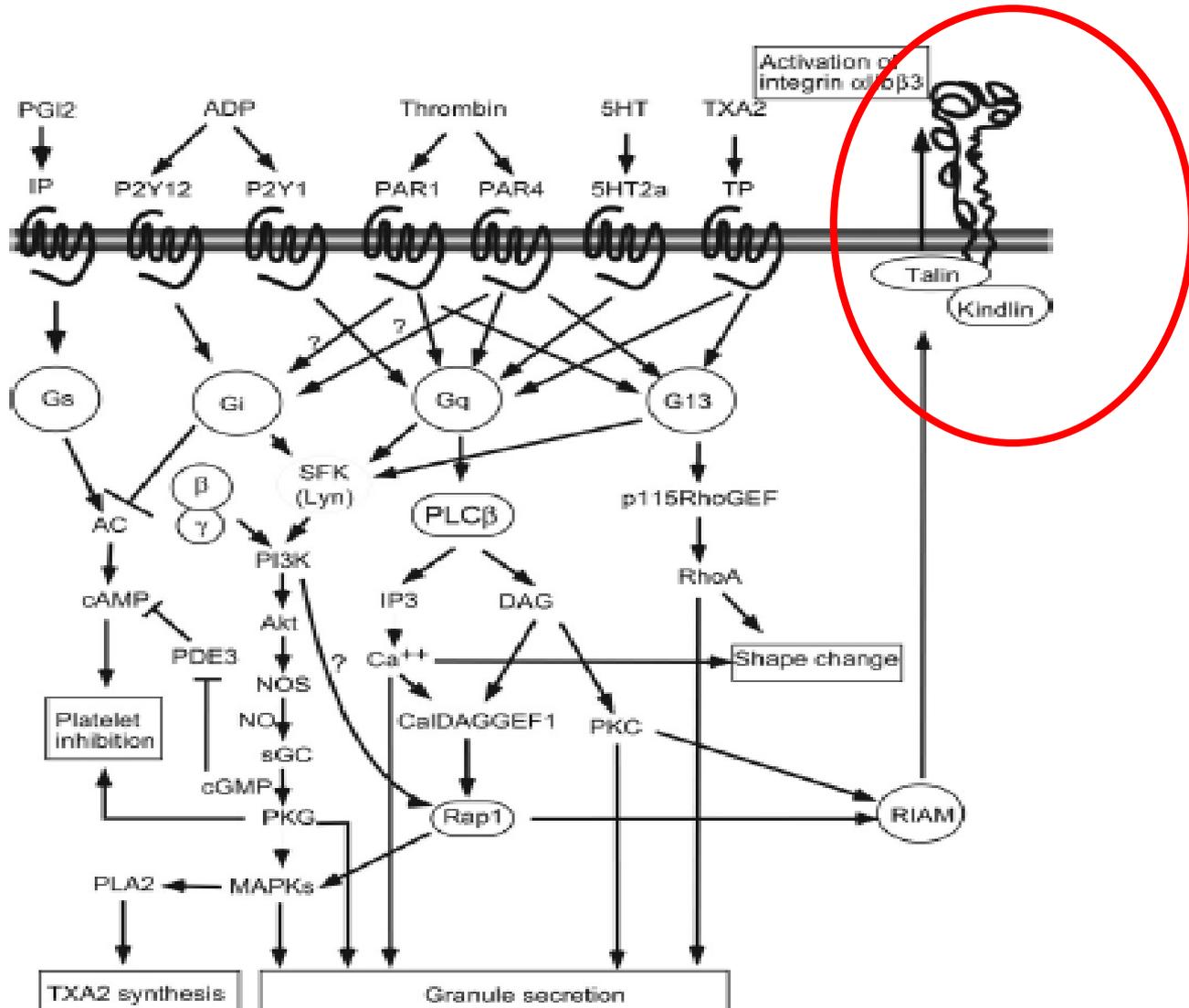
Récepteurs à l'ADP

Récepteurs à la thrombine

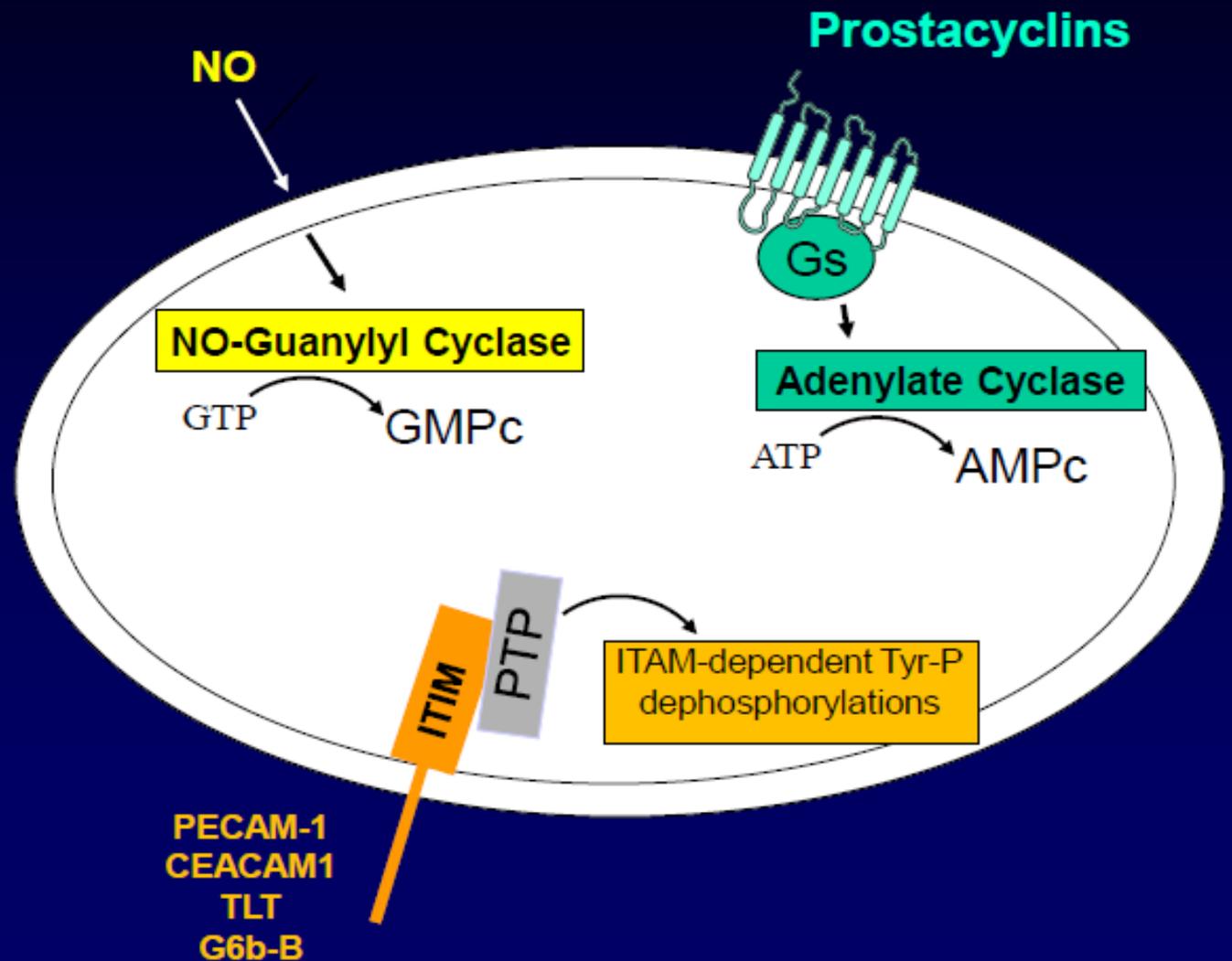
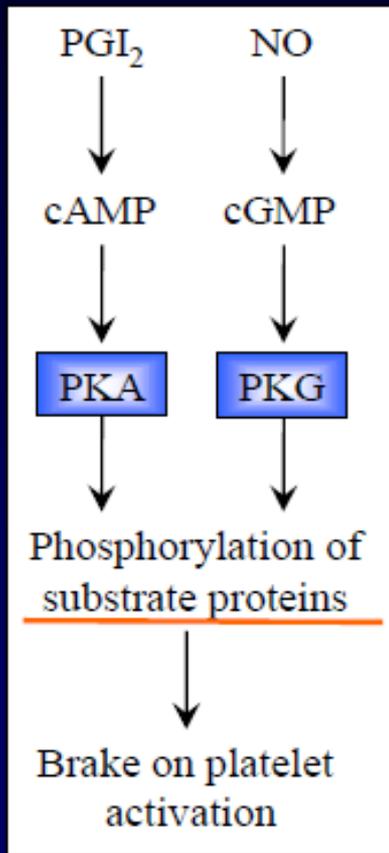
Récepteurs à l'adrénaline

Récepteurs au thromboxane A₂

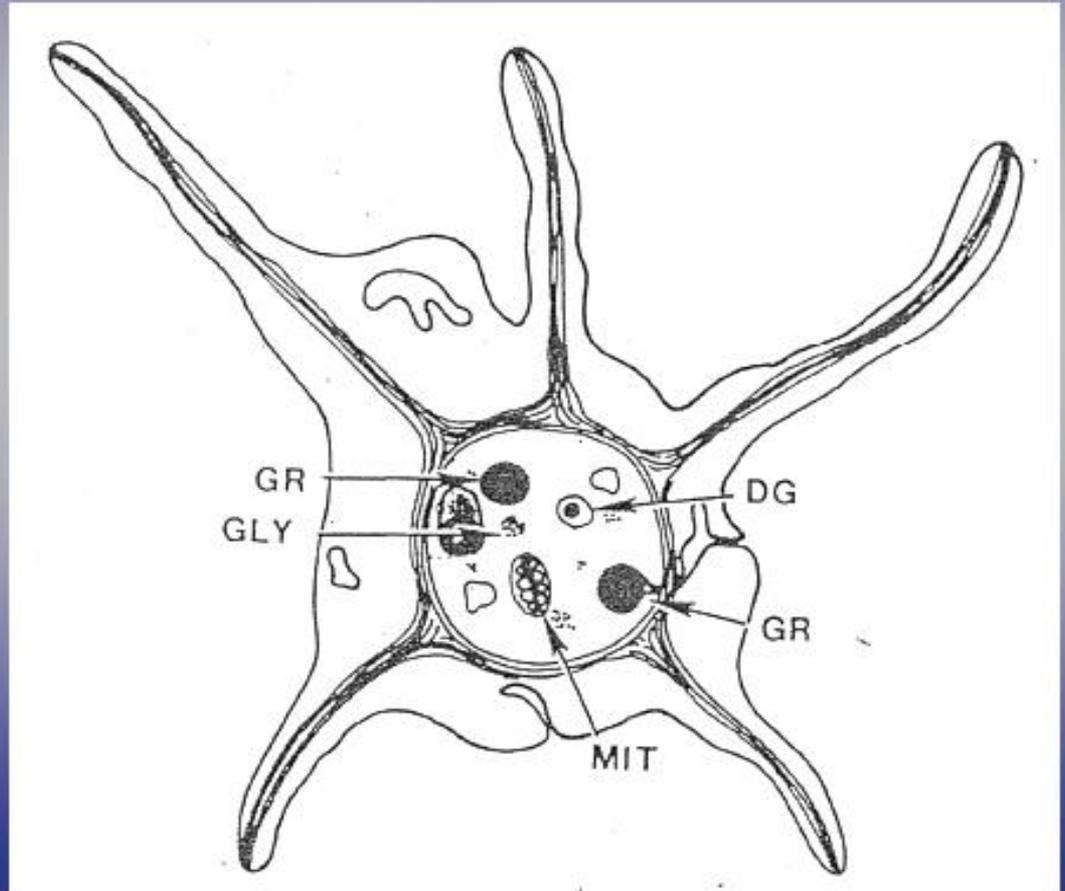
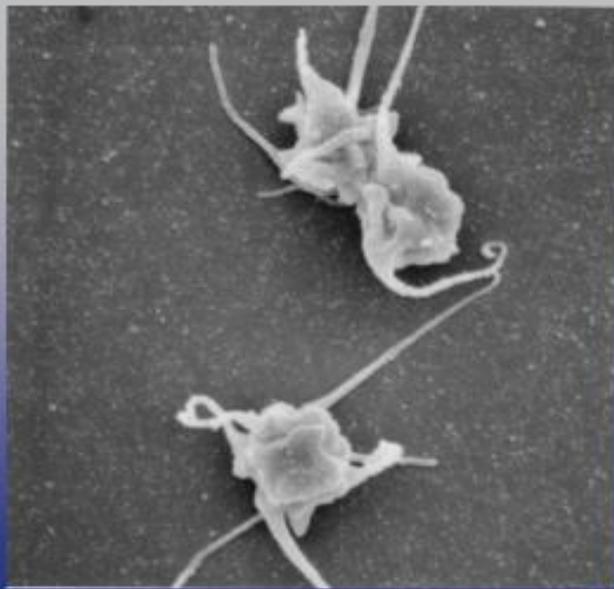
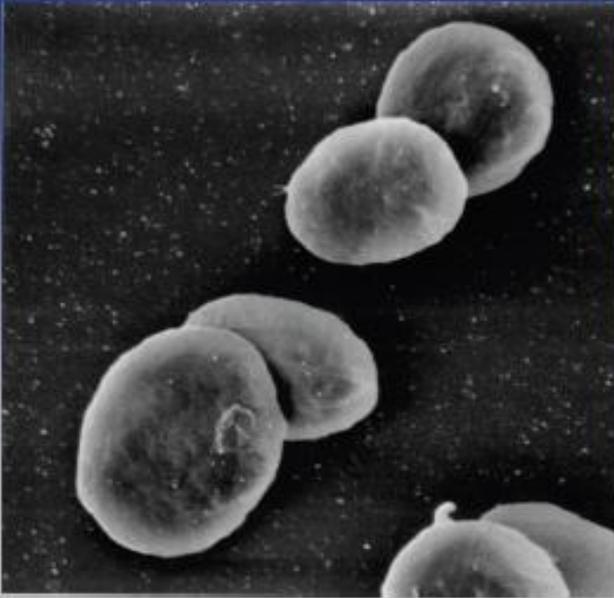
AGONISTES SOLUBLES : voie d'activation



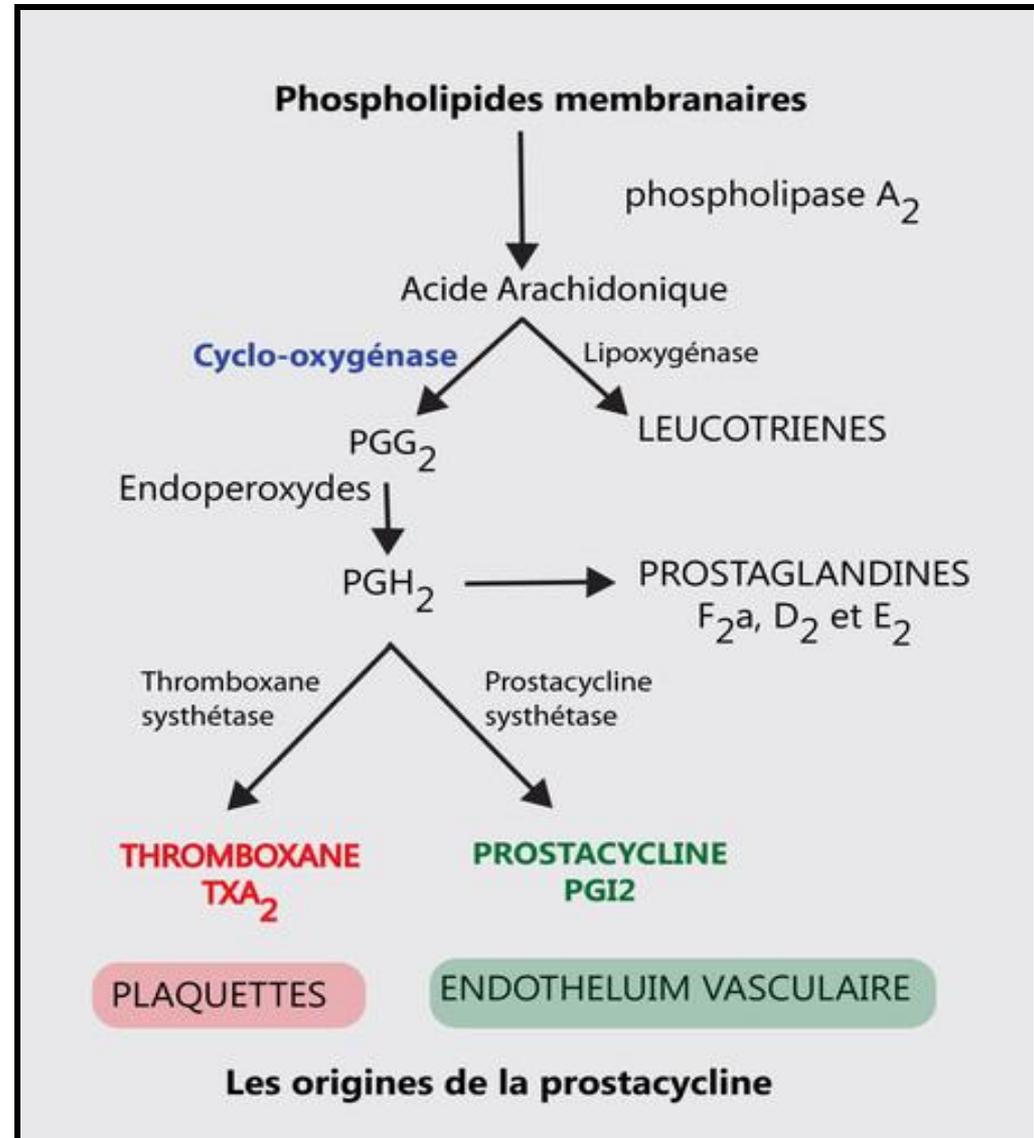
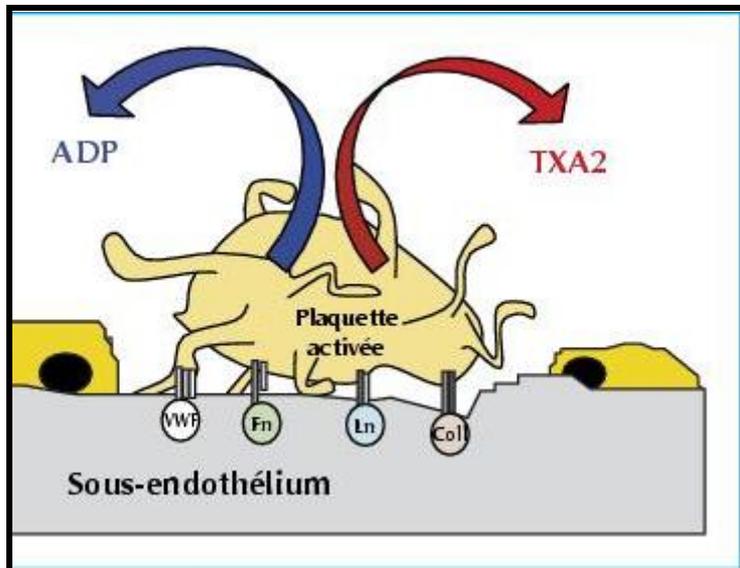
Examples of inhibitory signaling in human platelets



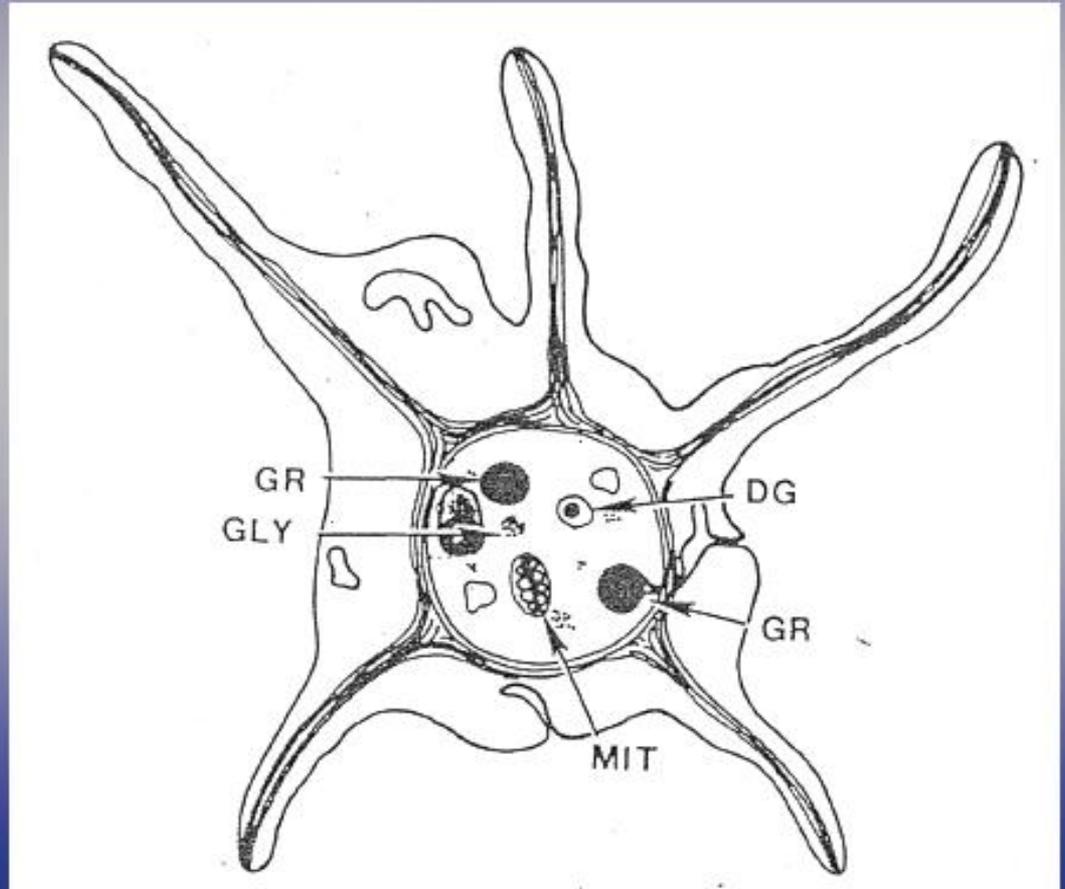
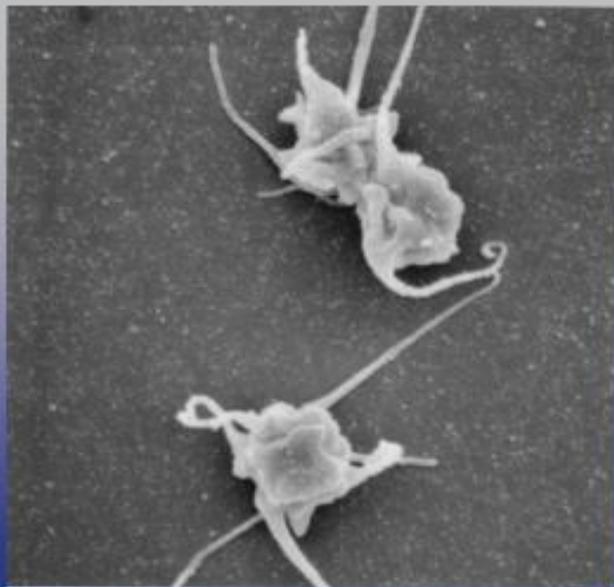
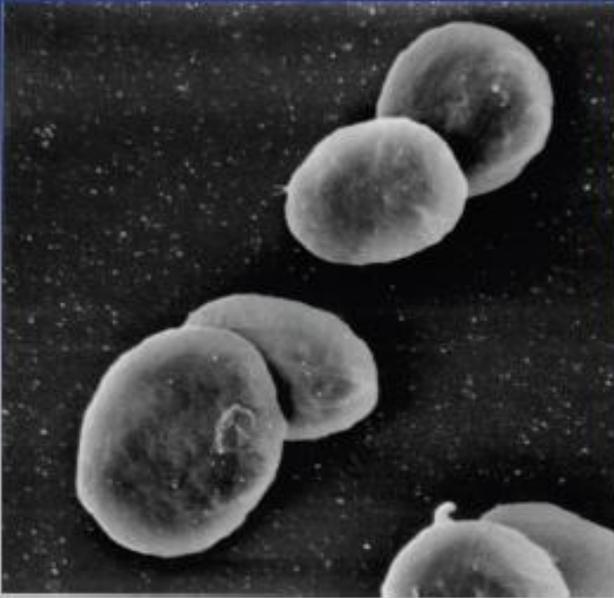
La plaquette active



Amplification de l'activation



La plaquette active



Sécrétion



- ADP (650 mM)
- ATP (450 mM)
- Pyro~P (300 mM)
- Ca²⁺ (2M)
- 5HT (65 mM)



- **Protéines endogènes:**
PF4, βTG, ...
- **P-Sélectine (membrane)**
- **Protéines adhésives:**
Fibgène, vWF, fn, TSP, Vn...
- **Facteurs coag:**
V, XI, XIII, multimérique
kininogène HMW, Prot S
- **Facteurs croissance:**
PDGF, TGFβ, VEGF...
- **Fibrinolyse:**
α2-antiplasmine, PAI-1...
- **Albumine, IgGs, IgAs..**



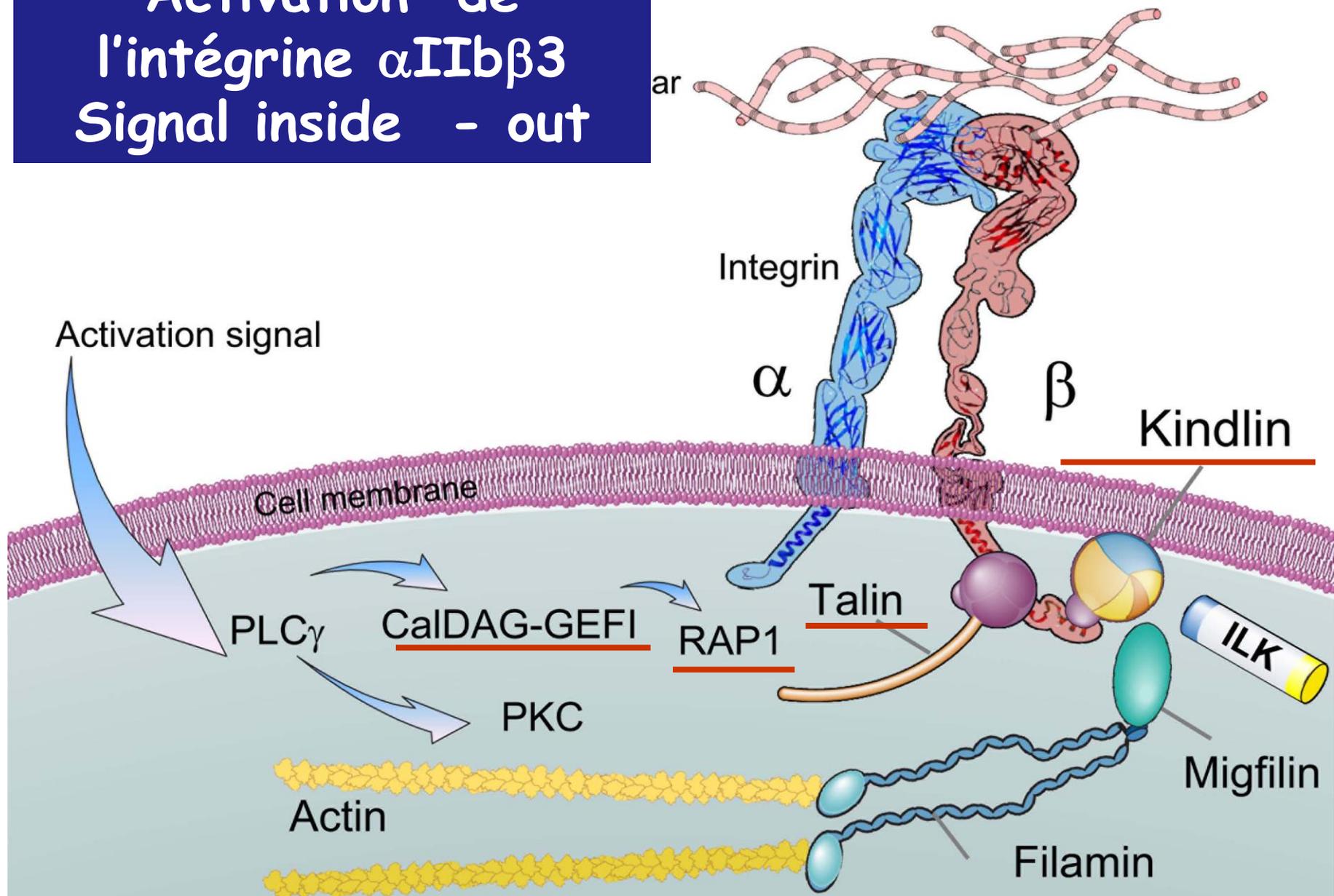
- **Hydrolases acides**
- **Cathepsine**
- **Elastase**
- **Collagénase**
- **Héparinitase**
- **LAMP-1, LAMP-2**
- **CD63**

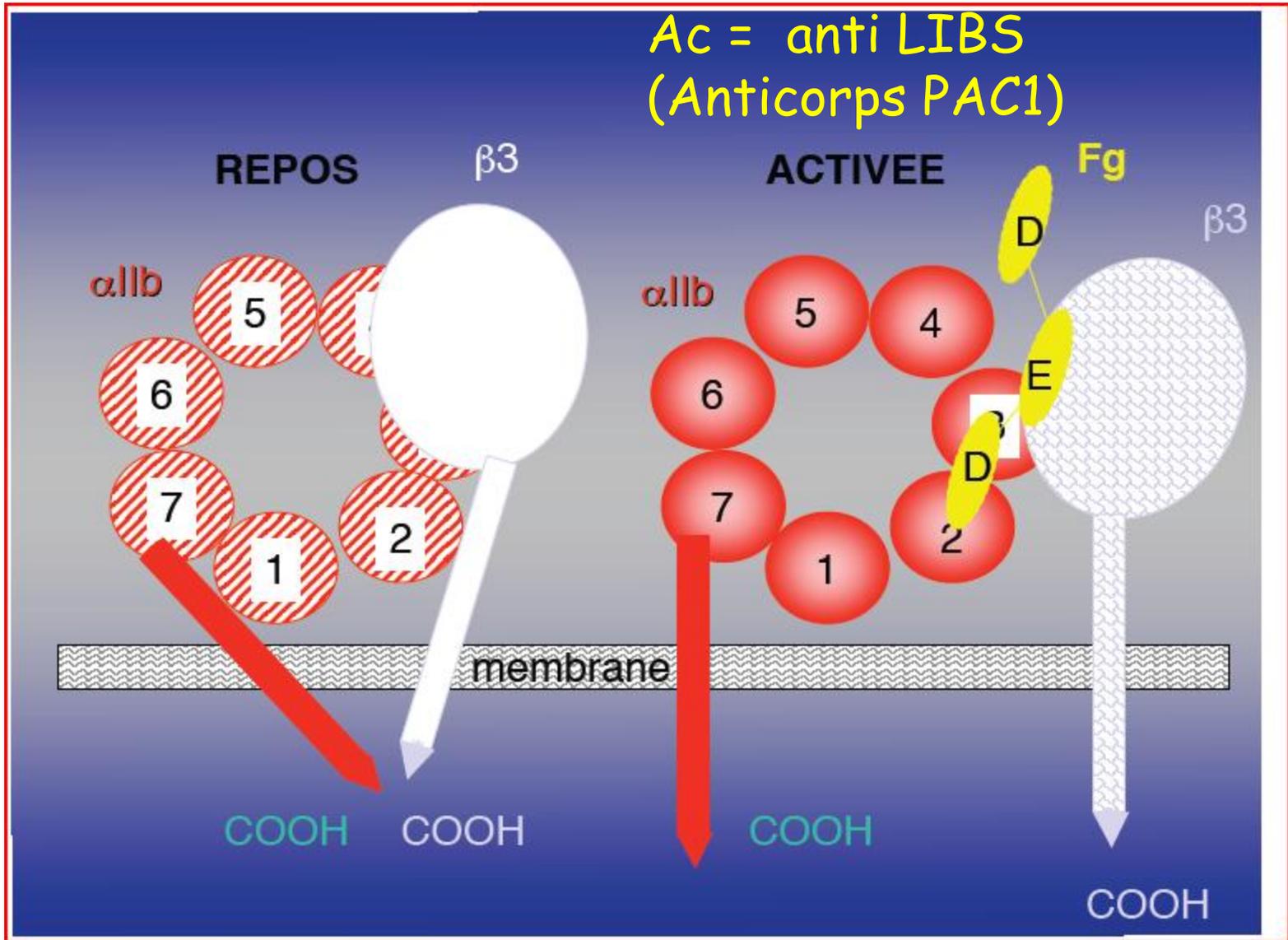


LES ETAPES

- Adhésion (collagène)
- Activation
- Agrégation (fibrinogène)

Activation de l'intégrine α IIb β 3 Signal inside - out



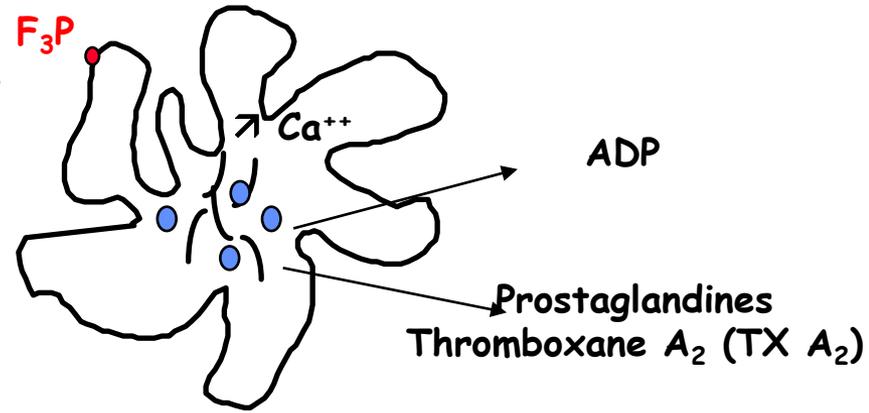


Ouverture des deux têtes globulaires. GPIIbIIIa activée

CHANGEMENT DE FORME, FILOPODES

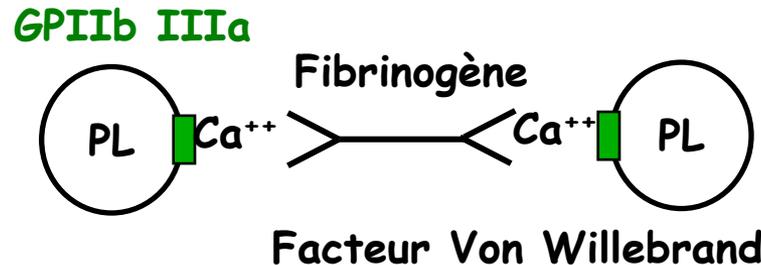
SECRETION DU CONTENU GRANULAIRE

EXPOSITION DES PL ANIONIQUES



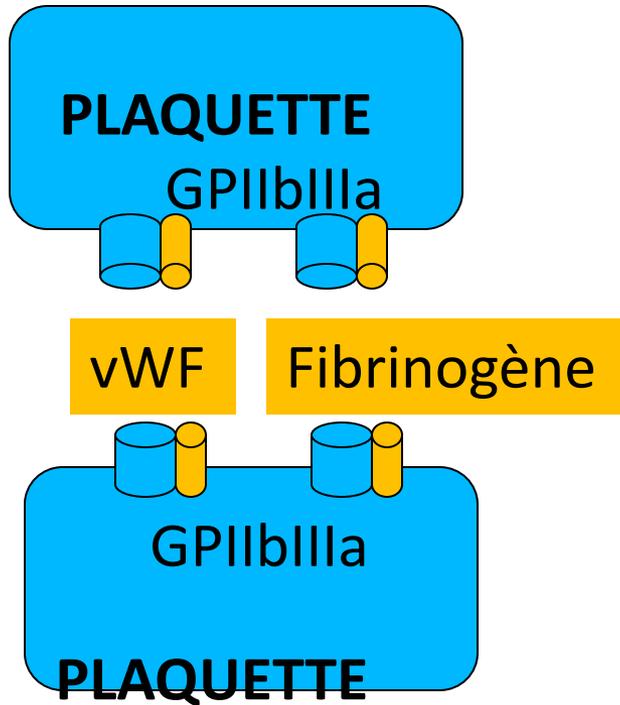
ACTIVATION DE L'INTEGRINE GPIIbIIIa : AGREGATION

Modification conformationnelle



Importance des forces de cisaillement

AGREGATS PLAQUETTAIRES



Principaux récepteurs ciblés par les molécules antiplaquettaires

GPVI Antagonists:

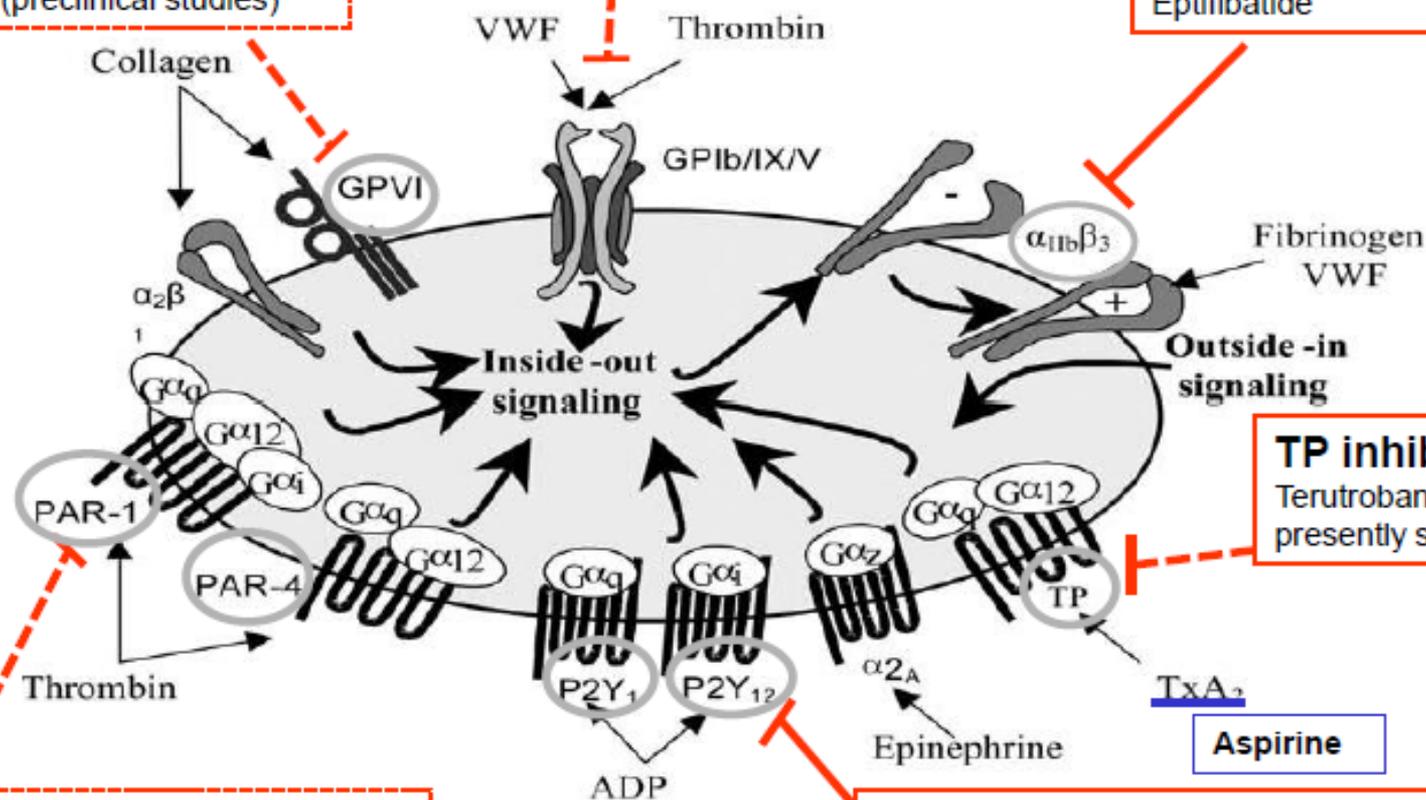
Revacept, EXP 3179 metabolite of losartan (preclinical studies)

GPIb Antagonists:

ARC1779, ALX-008 (preclinical studies)

GPIIb/IIIa Antagonists:

Abciximab
Tirofiban
Eptifibatid



PAR 1 Inhibitors: SCH530348 (Vorapaxar), phase III

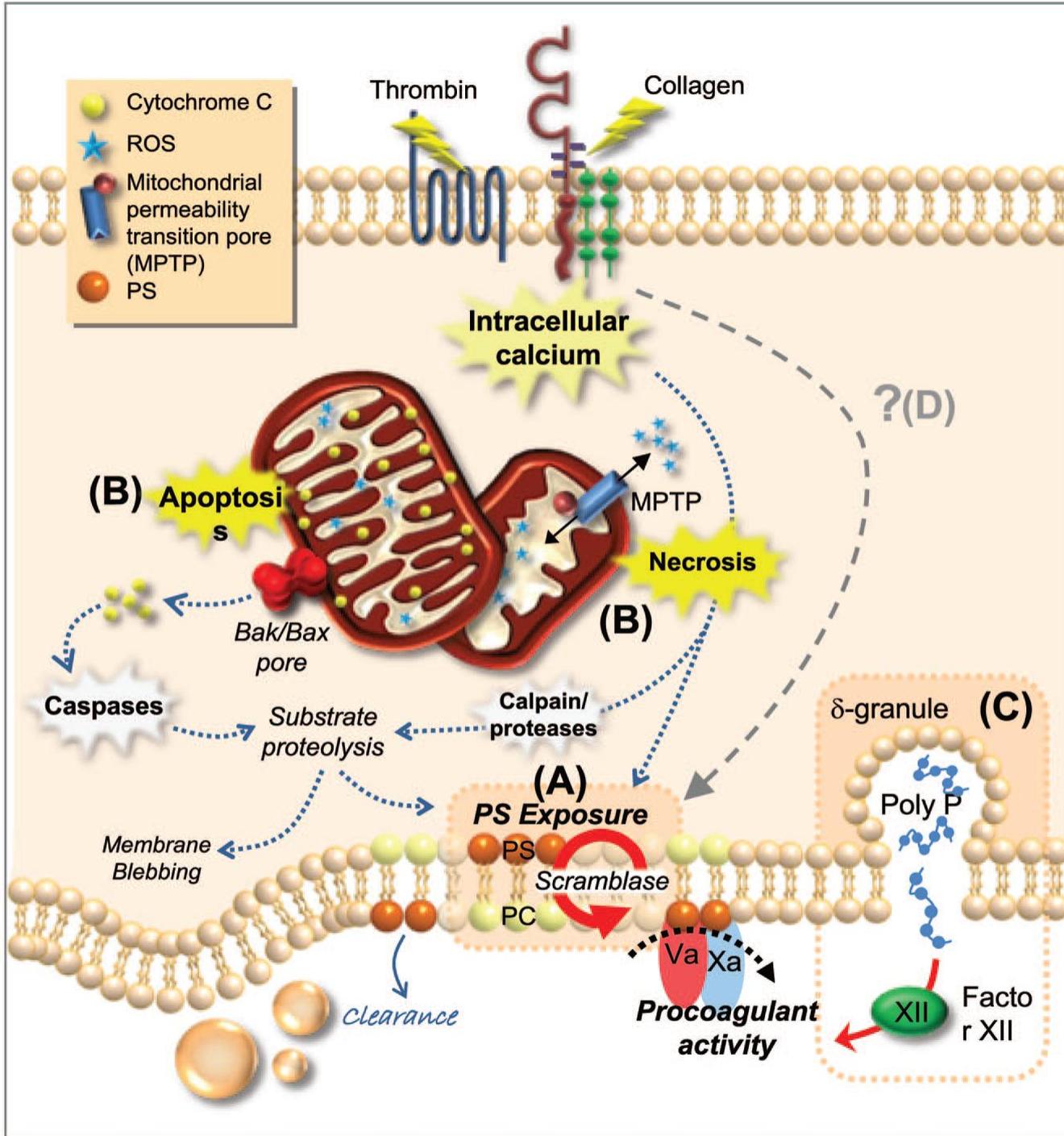
Thienopyridins:

clopidogrel, prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor

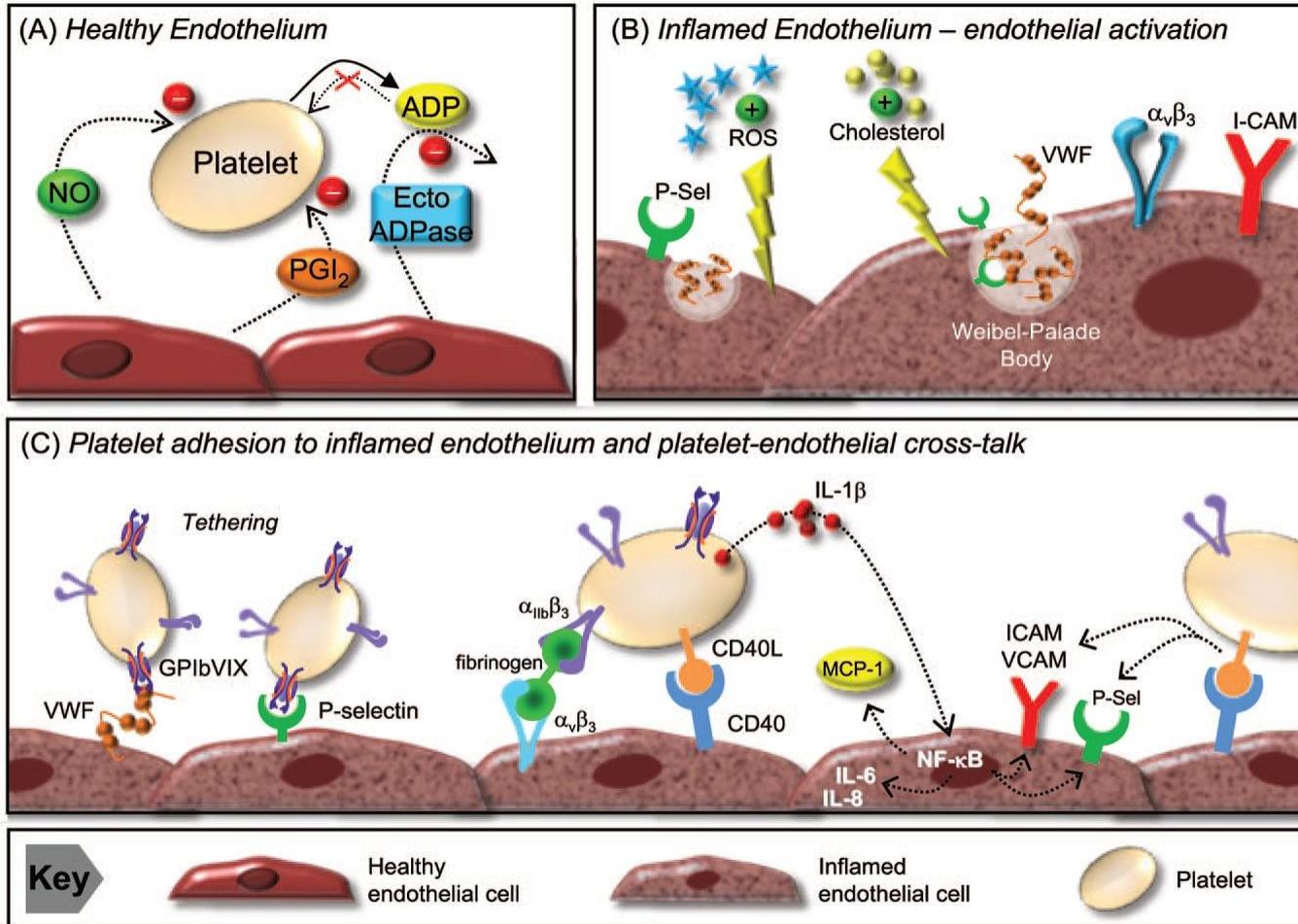
TP inhibitors:

Terutroban, presently stopped

Aspirine



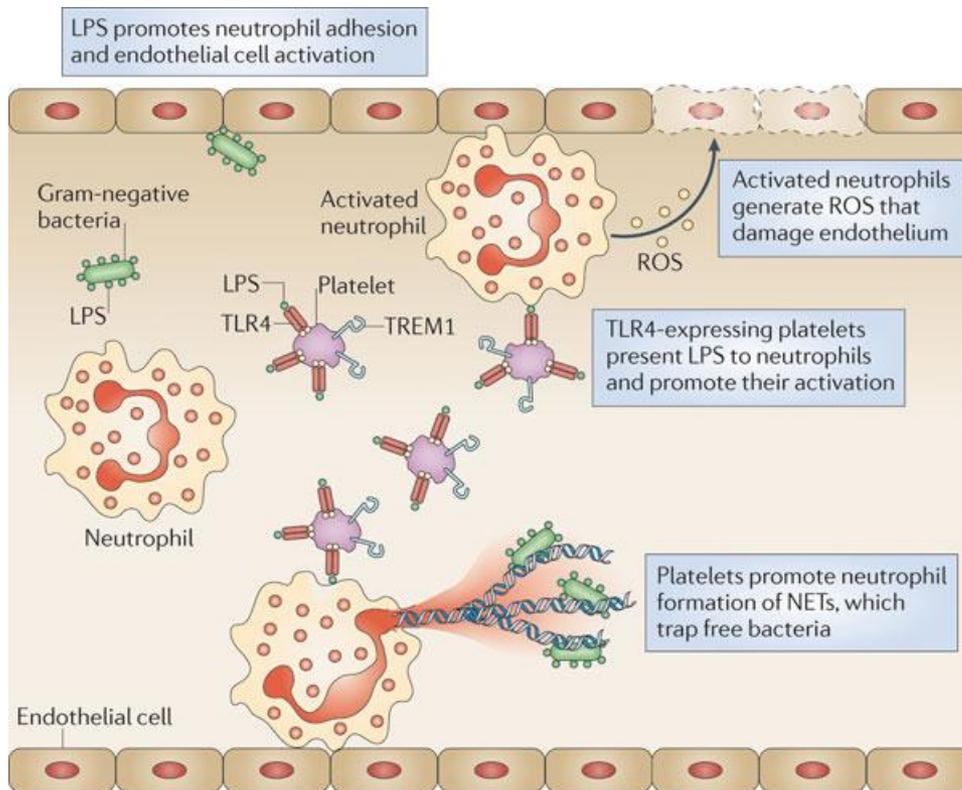
Interaction plaquettes/cellules endothéliales



Platelets : defensive mechanism

In earlier era one cell type sufficed to haemostasis and microbial defence

A defensive mechanism to get rid of a systemic infection

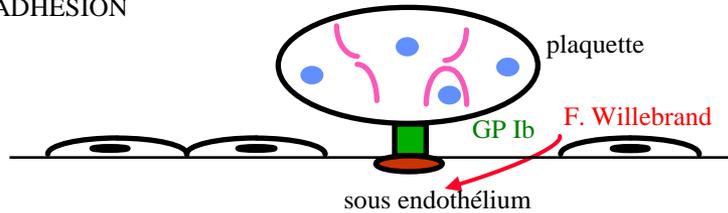


Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood.

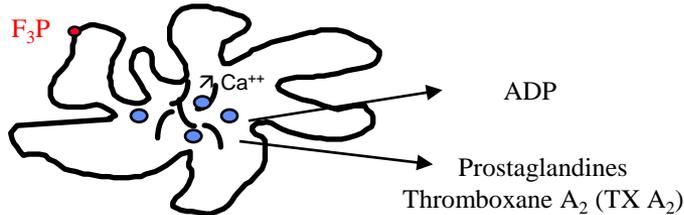
Clarck SR nature med 2007

Exploration de l'Hémostase primaire

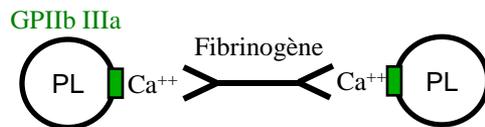
ADHESION



ACTIVATION



AGREGATION



Plaquettes

Numération plaquettaire

Taille plaquettes

Fonctions plaquettaires

- agrégation
- récepteurs de surface (CMF)
- contenu granulaire

Protéines plasmatiques

facteur willebrand

fibrinogène

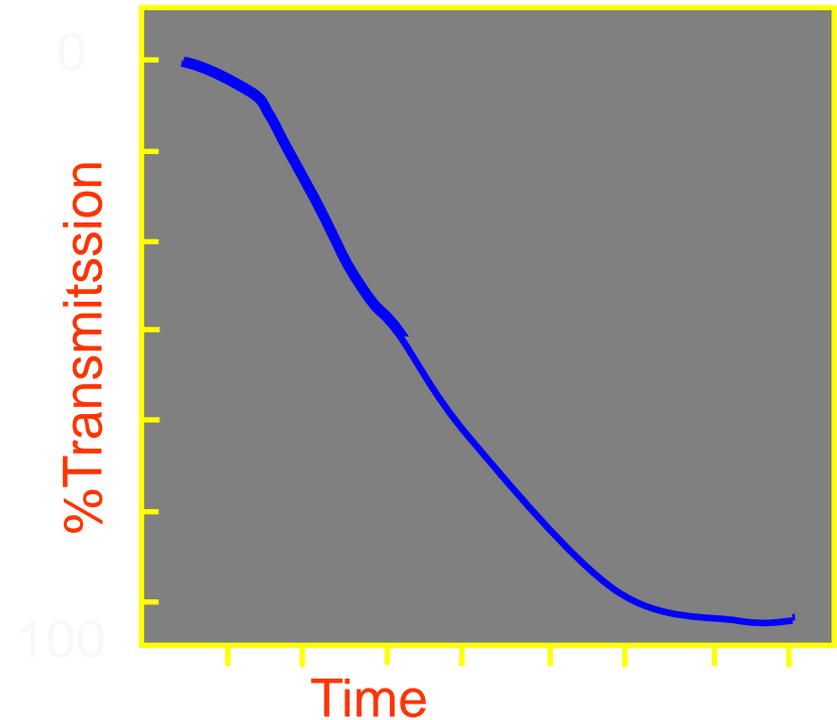
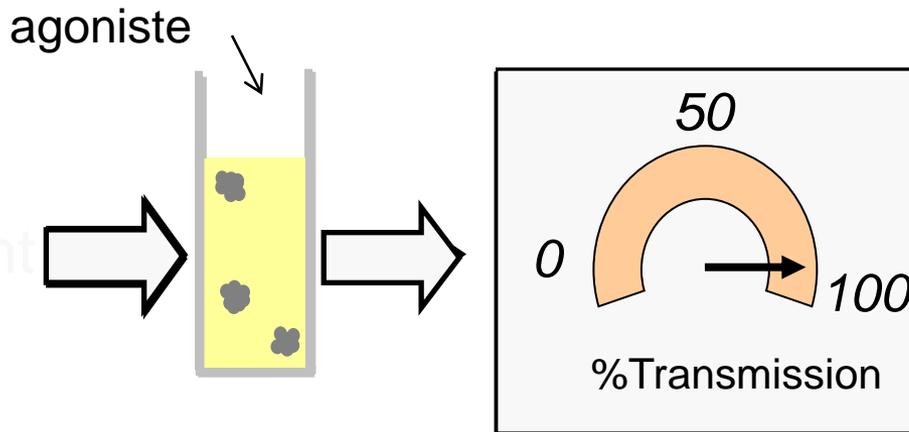
Tests globaux

TS

PFA100

Agrégation plaquettaire induite

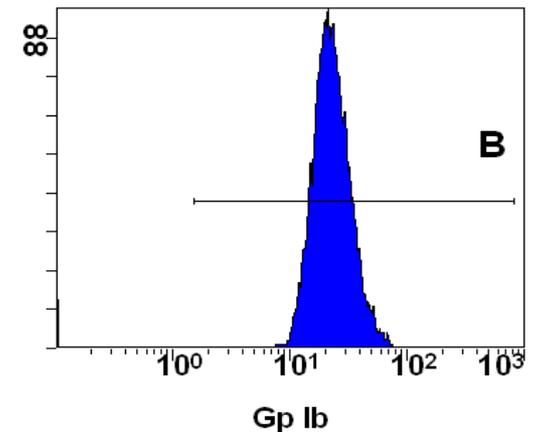
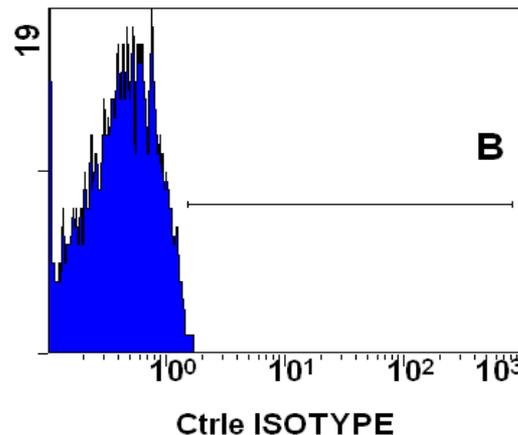
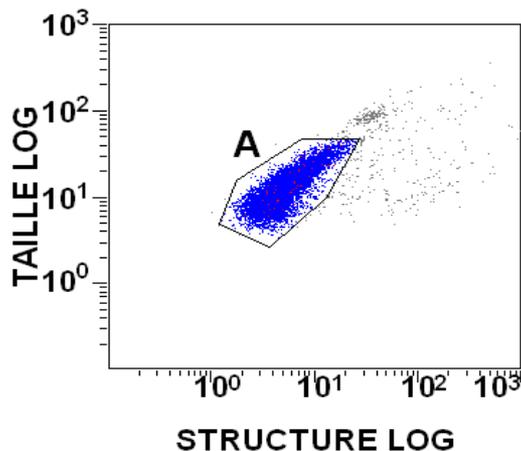
Méthode de Born, *Nature* 1962



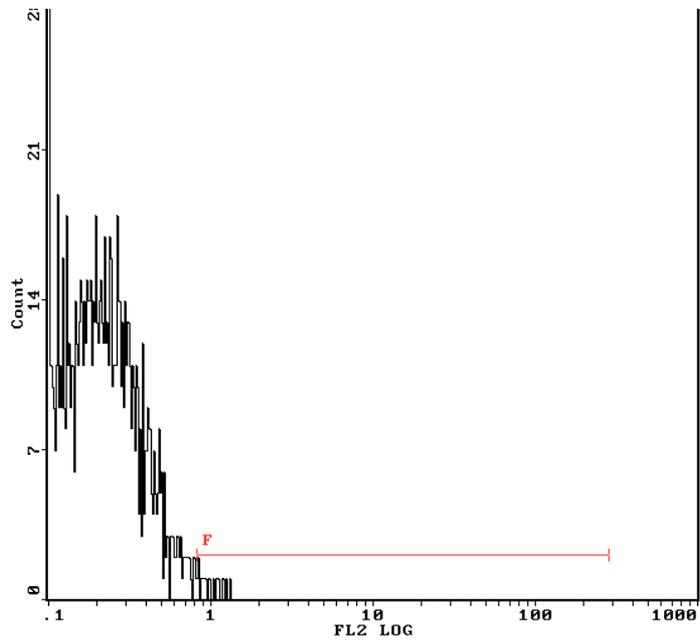
Exploration des GPP en CMF

-Principe : Recherche des GlycoProtéines membranaires des PLT: par cytométrie de flux, à l'aide d'Ac spécifiques marqués par des fluorochromes

-Anticorps utilisés : anti CD42b (GPIIb α), CD41 (GPIIb), CD 61(GPIIIa), CD49b (GPIa), PAC-1 (GPIIbIIIa activée), CD62P (P-selectin), CD63 (GP53-LAMP3, granules denses)

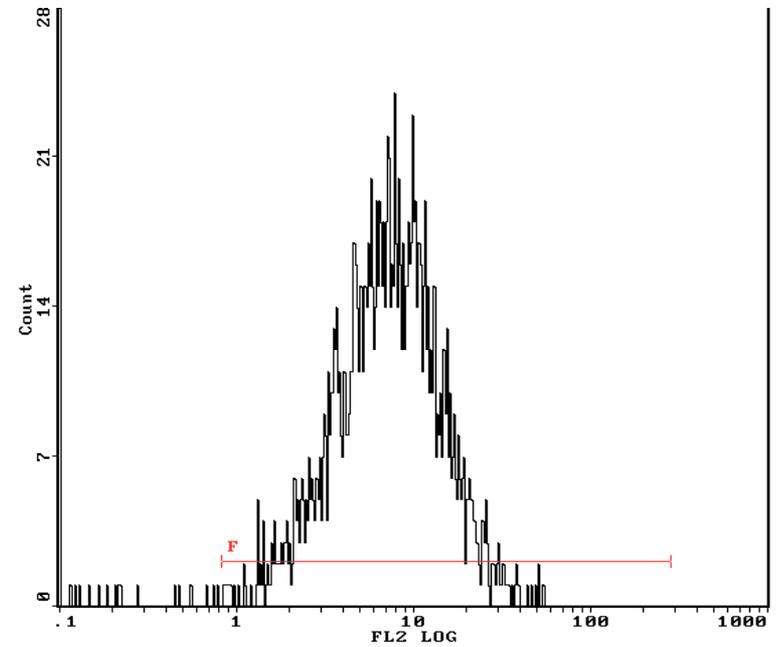


Marqueurs d'activation



Count	Mn X	Md X	PkPosX	PkCnt	HPCU	Min	Max
65	1.29	1.13	0.863	3	1.15	0.840	290.7

CD62 P basal



Count	Mn X	Md X	PkPosX	PkCnt	HPCU	Min	Max
3341	7.21	7.39	7.96	27	2.51	0.840	290.7

CD62 P stimulé

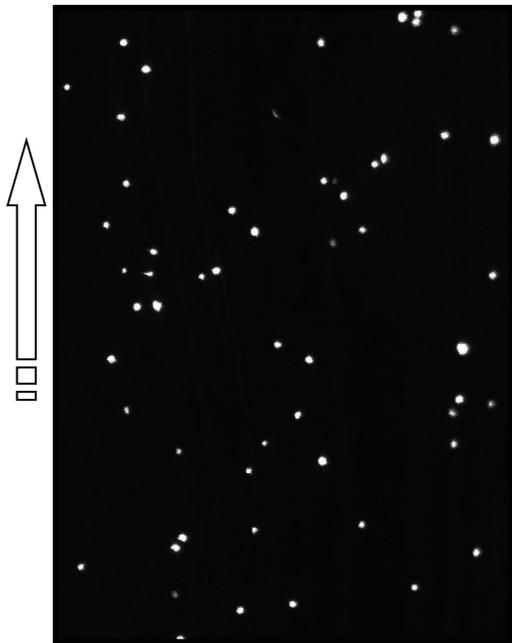
Chambre en flux



Mesures en flux

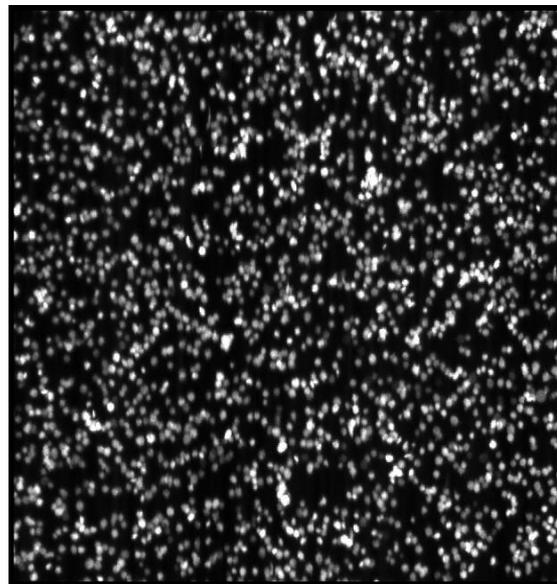
- Vitesse de translocation
- Surface de recouvrement
- Vitesse de formation des agrégats
- Taille et épaisseur des agrégats
- Stabilité de l'adhérence

Translocation



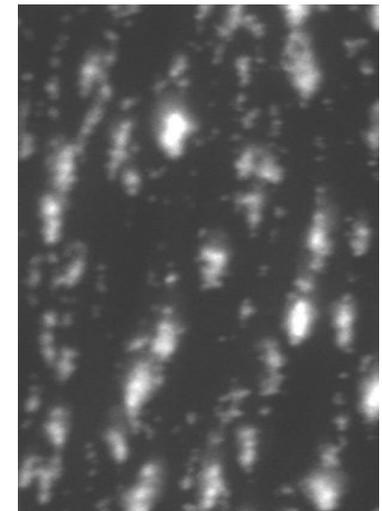
Matrice VWF, 1500 s^{-1}

Surface recouverte



Matrice VWF, 1500 s^{-1}

Taille/volume
des agrégats



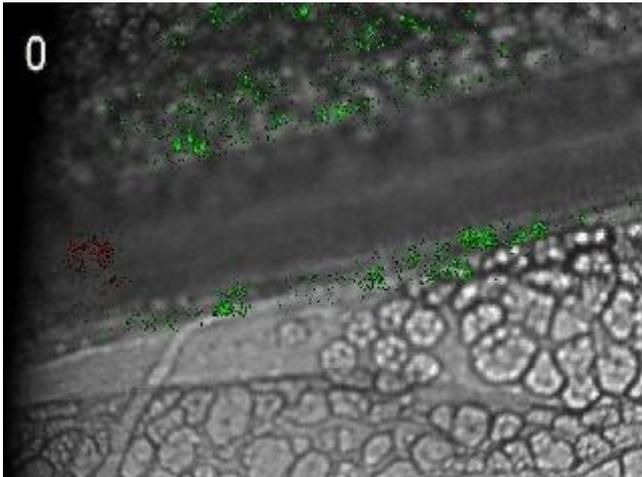
Matrice collagène
type I, 1500 s^{-1}

1990 -Agrégation plaquettaire in vivo

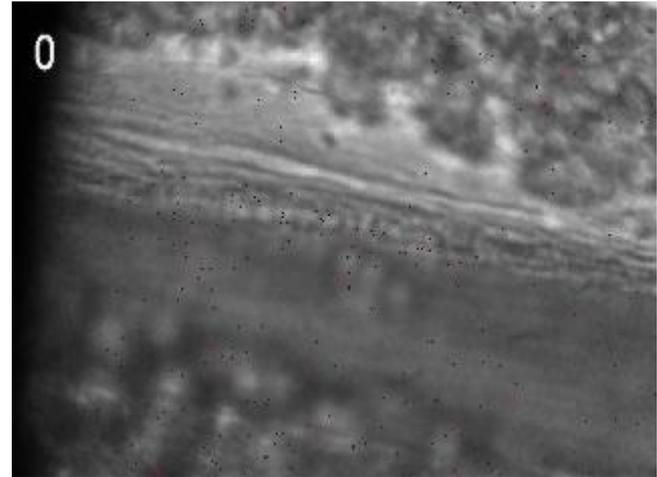
Lésion sévère

Fibrin / platelets

Lésion modérée



FIBRINE-LP-25s.AVI



FIBRINE-LM125p-12s.AVI

COAGULATION

2ème étape : Coagulation plasmatique

- Objectif :

Consolidation du clou plaquettaire à moyen et long terme

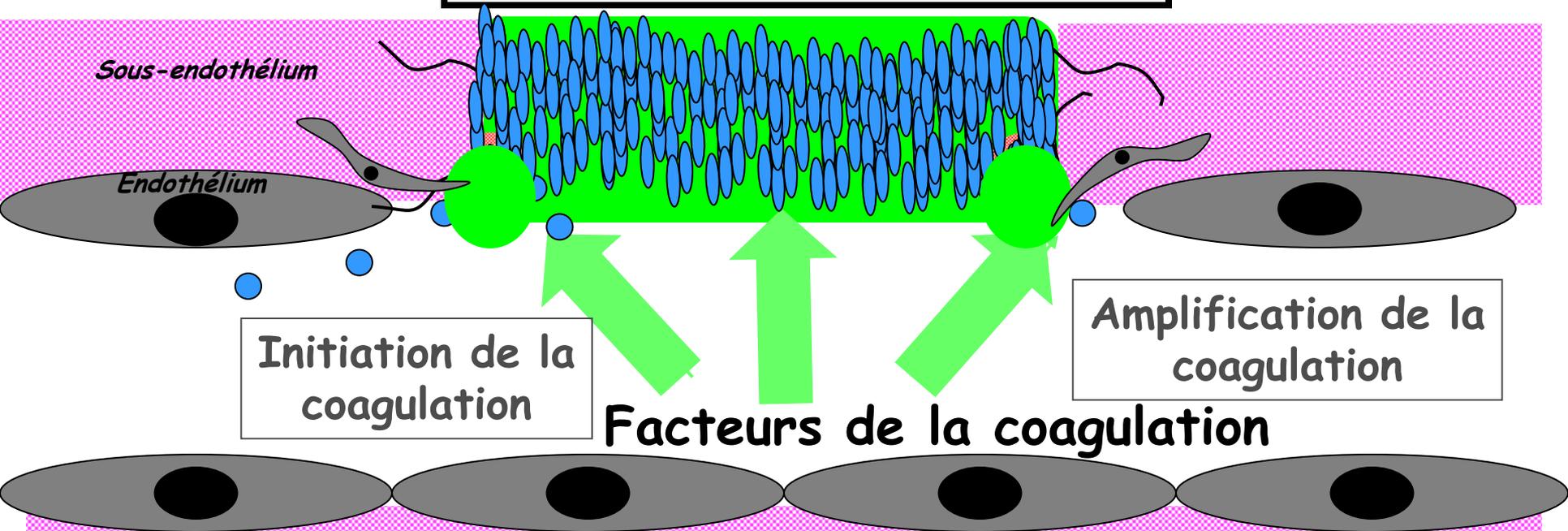
- Mécanismes :

Cascade enzymatique à la surface du clou plaquettaire

→ Formation d'un réseau de fibrine

→ Arrêt complet et durable de l'hémorragie

Caillot Fibrino-plaquettaire



2ème étape : Coagulation plasmatique (suite)

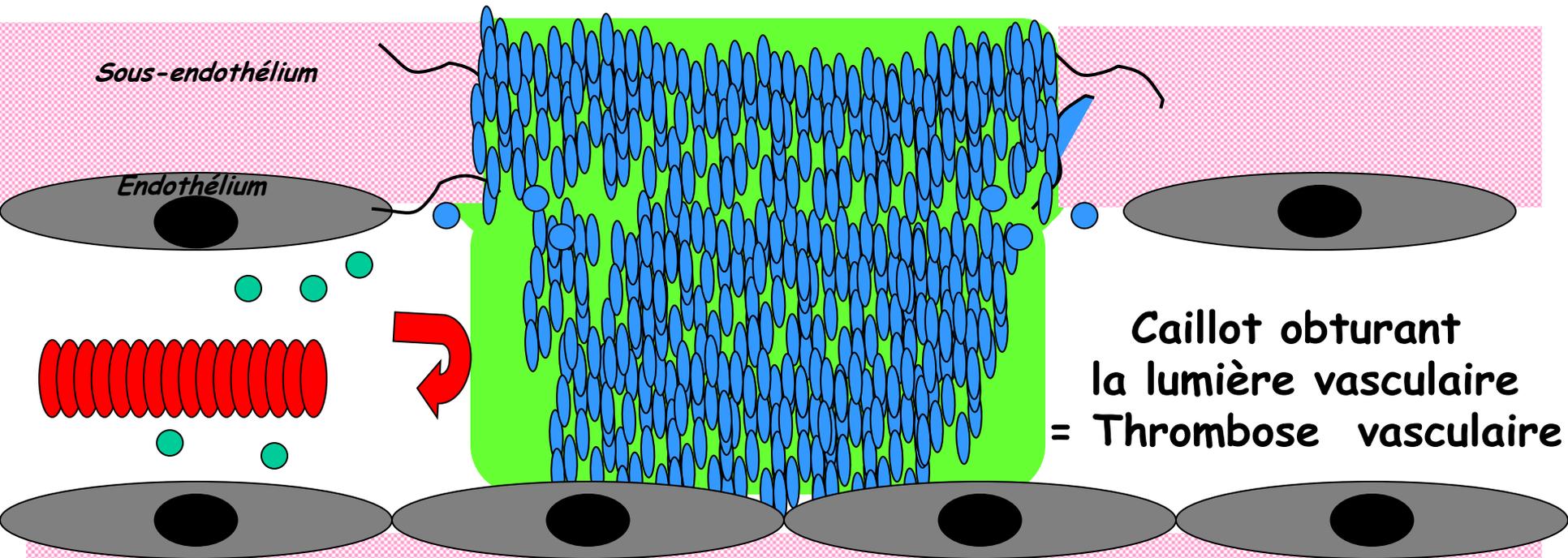
Danger !!!

Le caillot doit être limité dans le temps et l'espace

→ Risque de thrombose vasculaire (obstruction de la lumière vasculaire)

Deux mécanismes protecteurs :

- Inhibiteurs physiologiques de la coagulation (inhibiteurs des F. Coag.)
- La fibrinolyse



Questions actuelles

Seule une sous-population de plaquettes serait capable de lier les facteurs de la coagulation sur le site de la lésion. En accord avec ces résultats, la fibrine ne colocalise que partiellement avec les plaquettes.

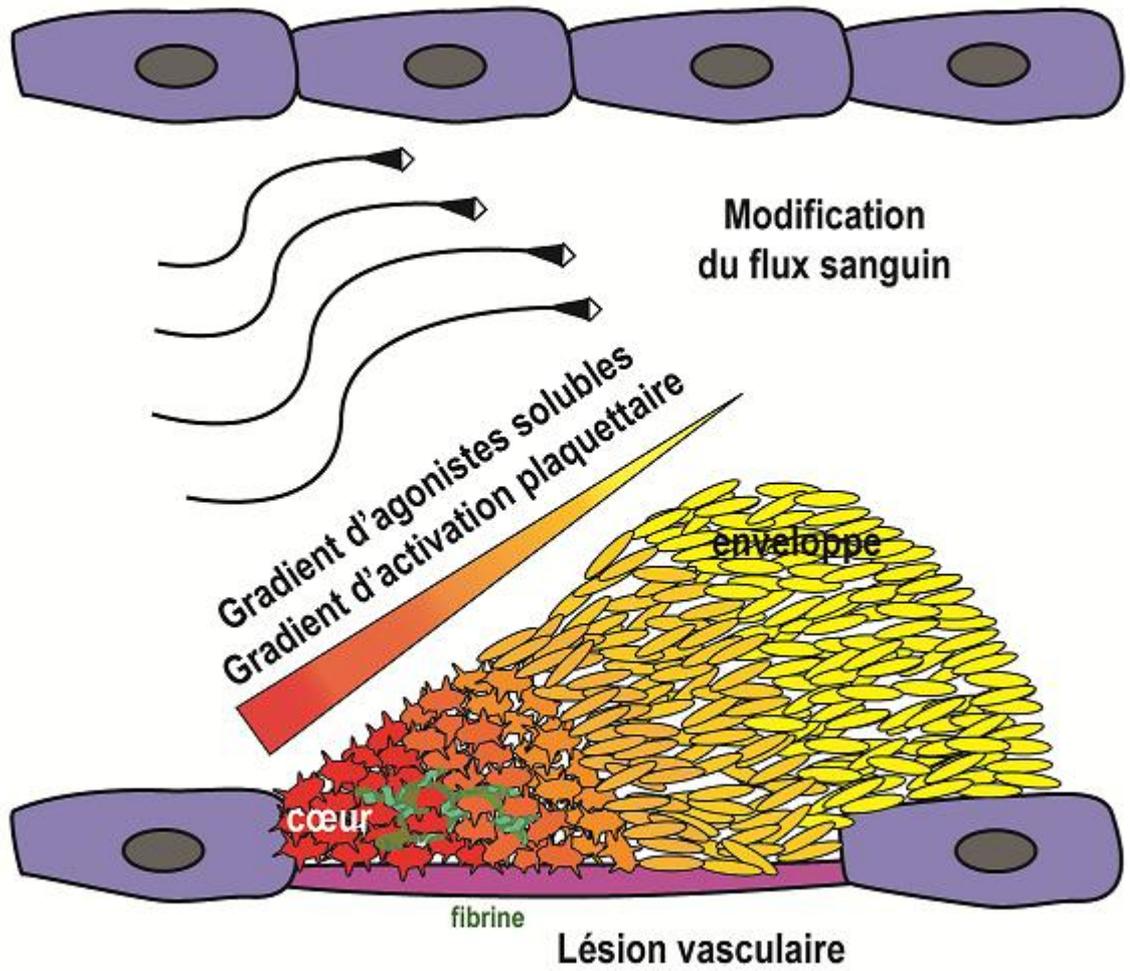
Topalov NN, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012 ; 32 : 2475-83.

la fixation initiale des plaquettes à la paroi pourrait ne pas nécessiter d'activation (maintien forme discoïde dans des phases initiales de l'adhérence) .

Nishimura S, Blood 2012 ; 119 : e45-56.

La génération de thrombine peut se produire sur le site lésionnel indépendamment de l'accumulation de plaquettes

Atkinson BT Blood 2010 ; 116 : 4675-83.



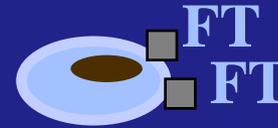
COAGULATION: HISTORIQUE

1955

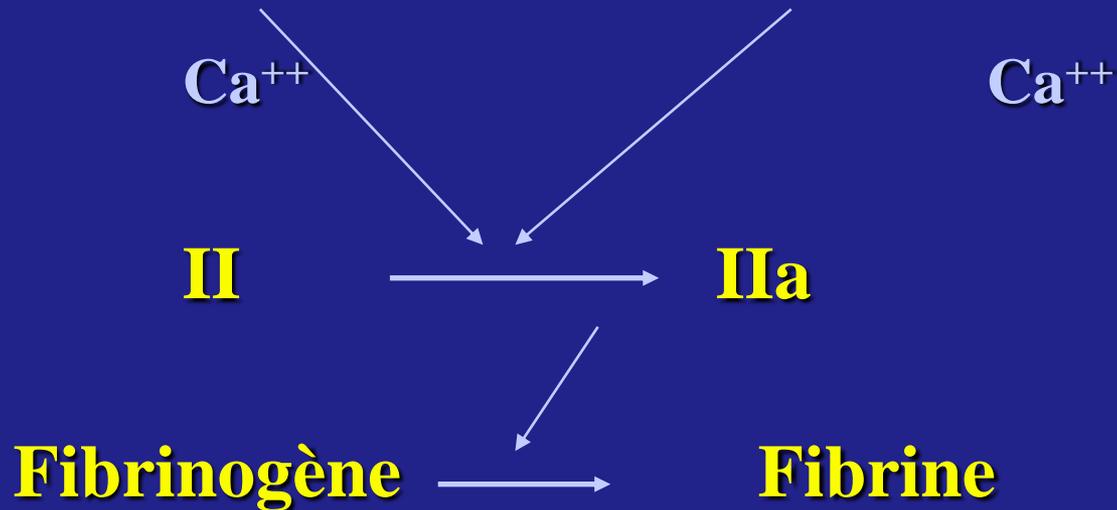


Facteur Hageman (FXII)

1905



Thrombokinase

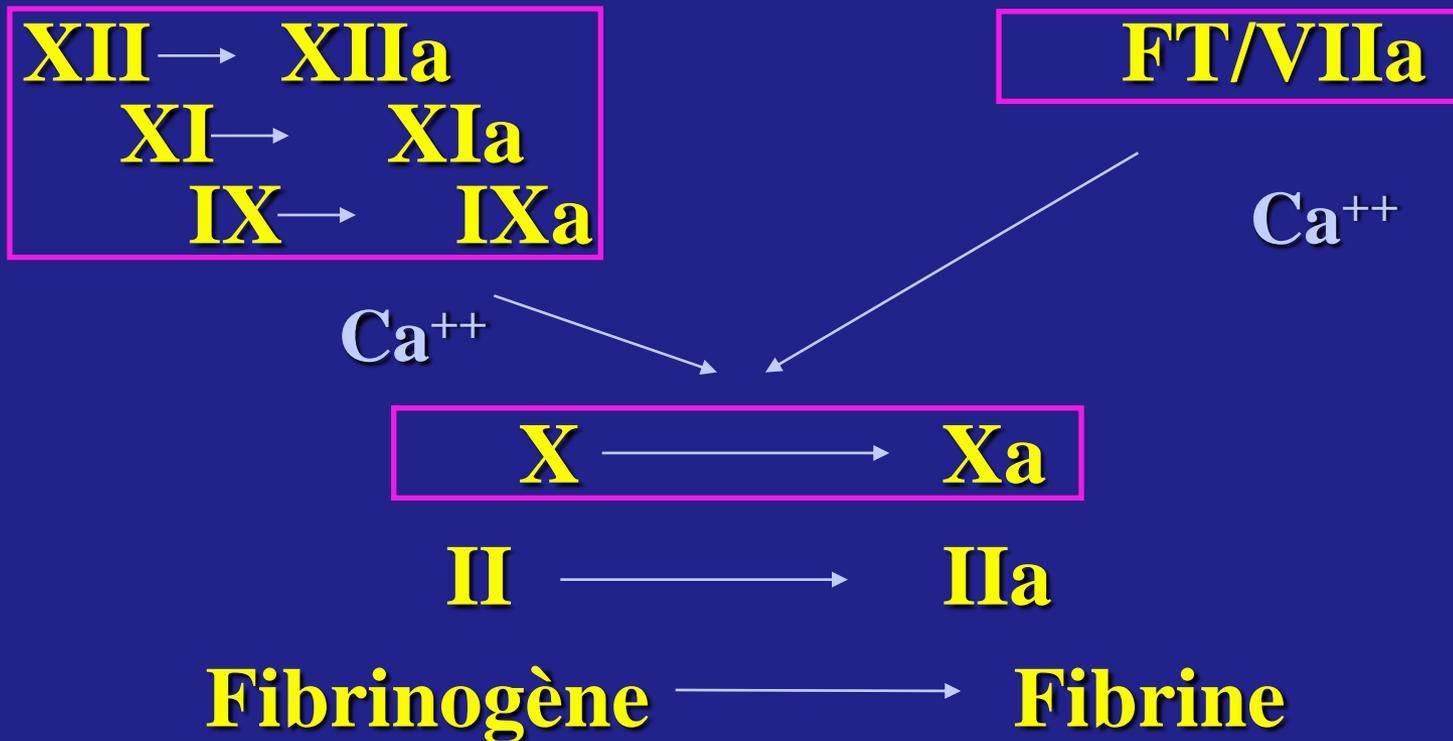


COAGULATION: SCHEMA CLASSIQUE

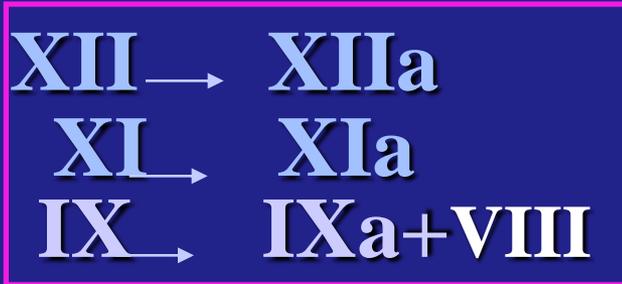
1955-1977

Voie intrinsèque

Voie extrinsèque



Voie intrinsèque



Voie extrinsèque

FT/VIIa

Ca⁺⁺

X₊v → Xa

II → IIa

Fibrinogène → Fibrine

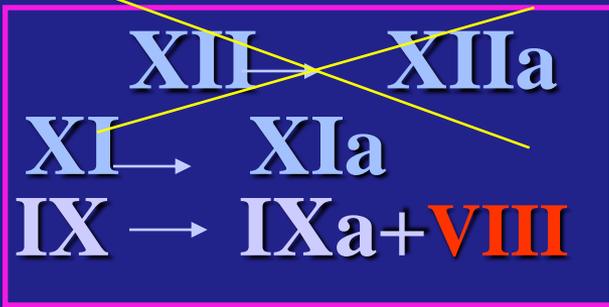
Déficit en facteur VIII



Déficit en facteur XII

Aucun saignement !!!

Voie intrinsèque

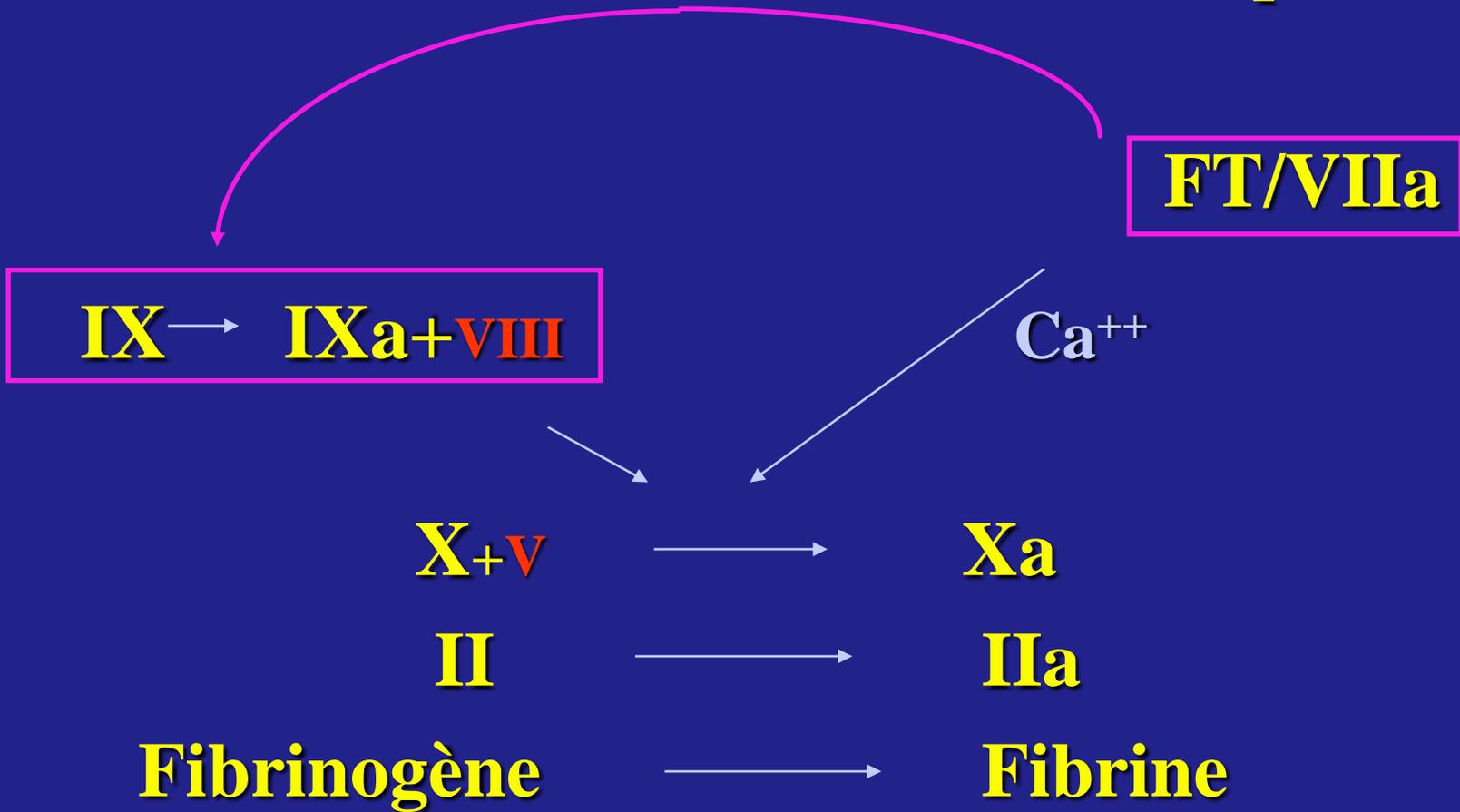


Voie extrinsèque

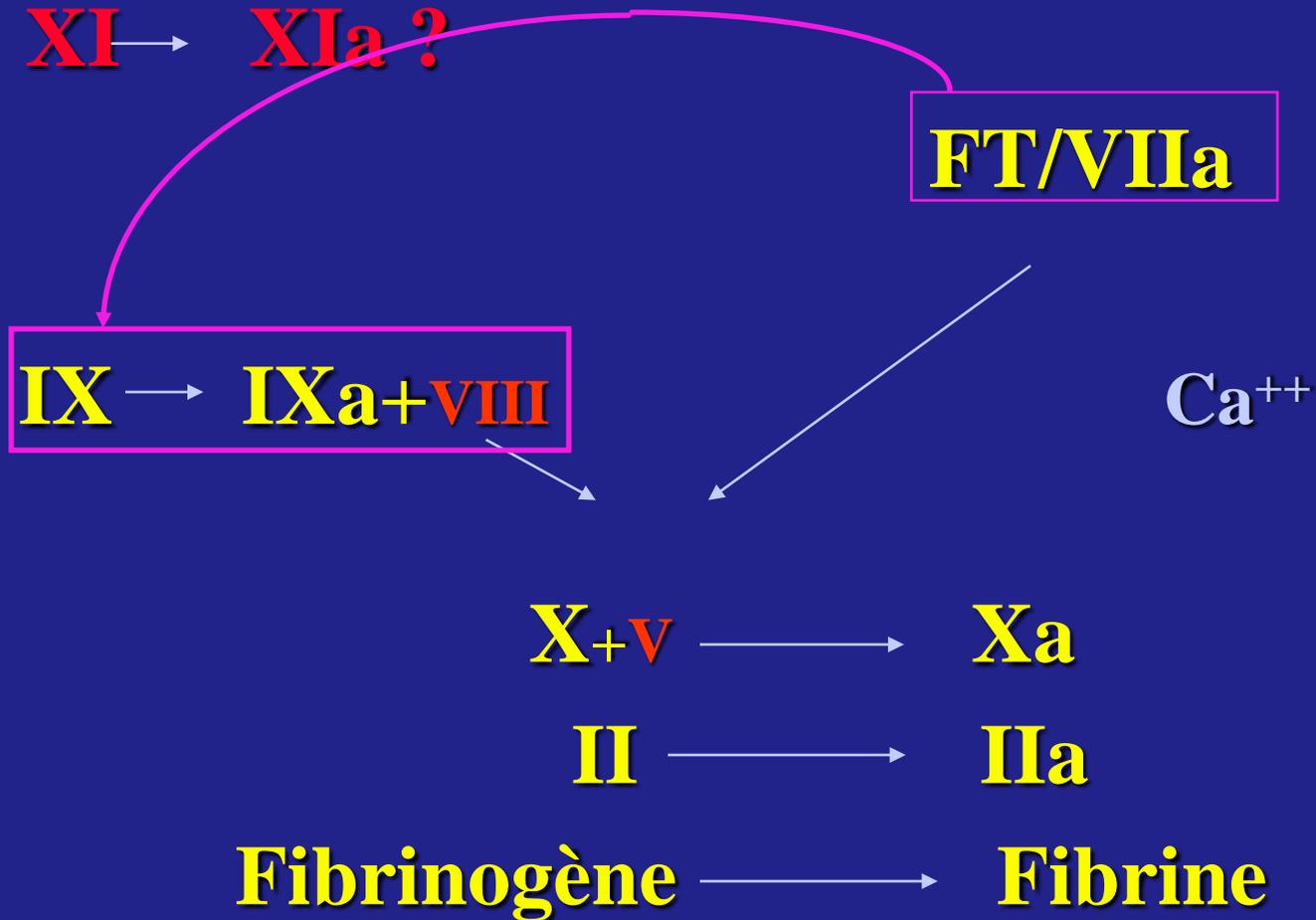
FT/VIIa



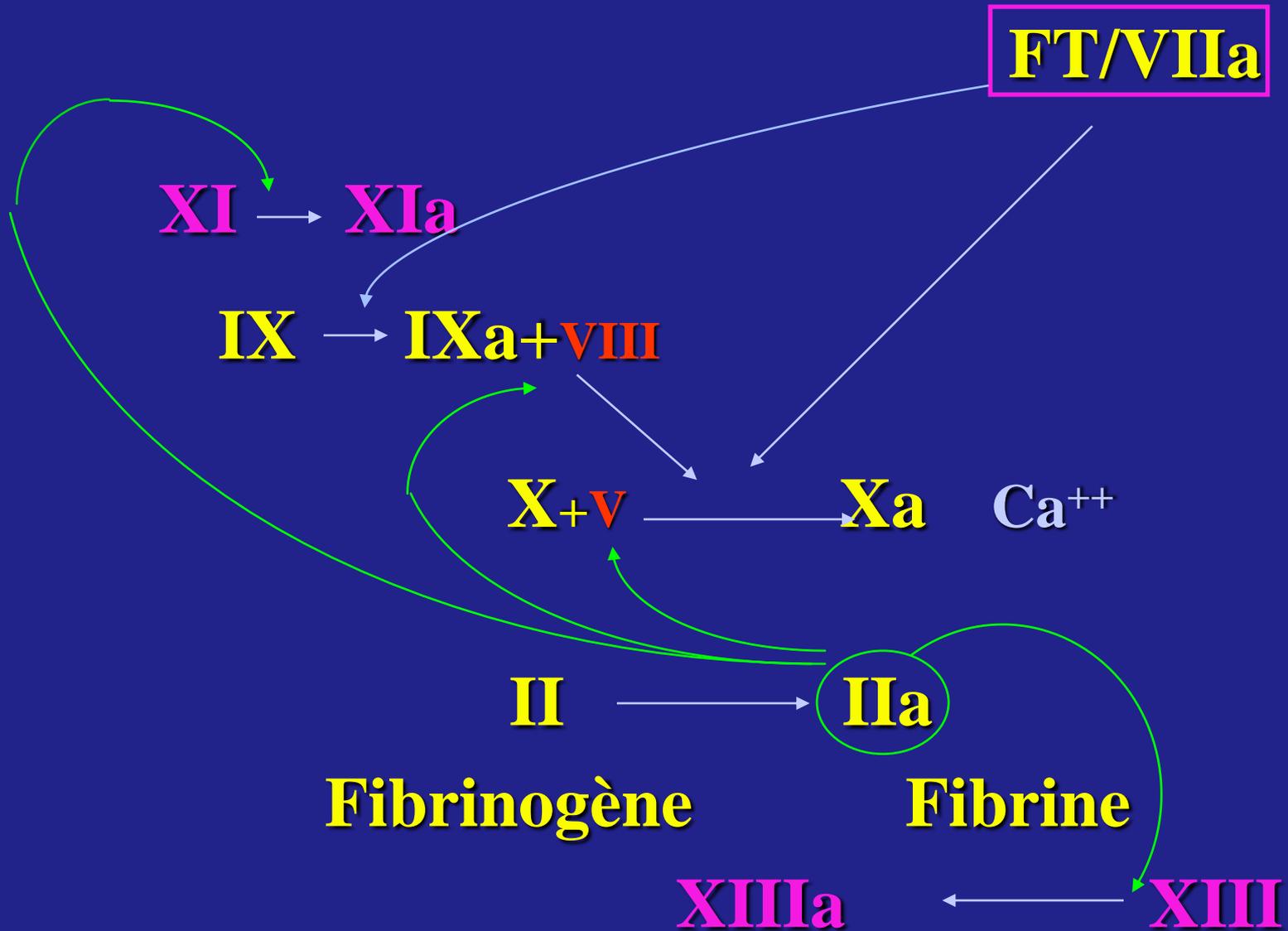
Voie Extrinsèque



Voie extrinsèque



Voie extrinsèque

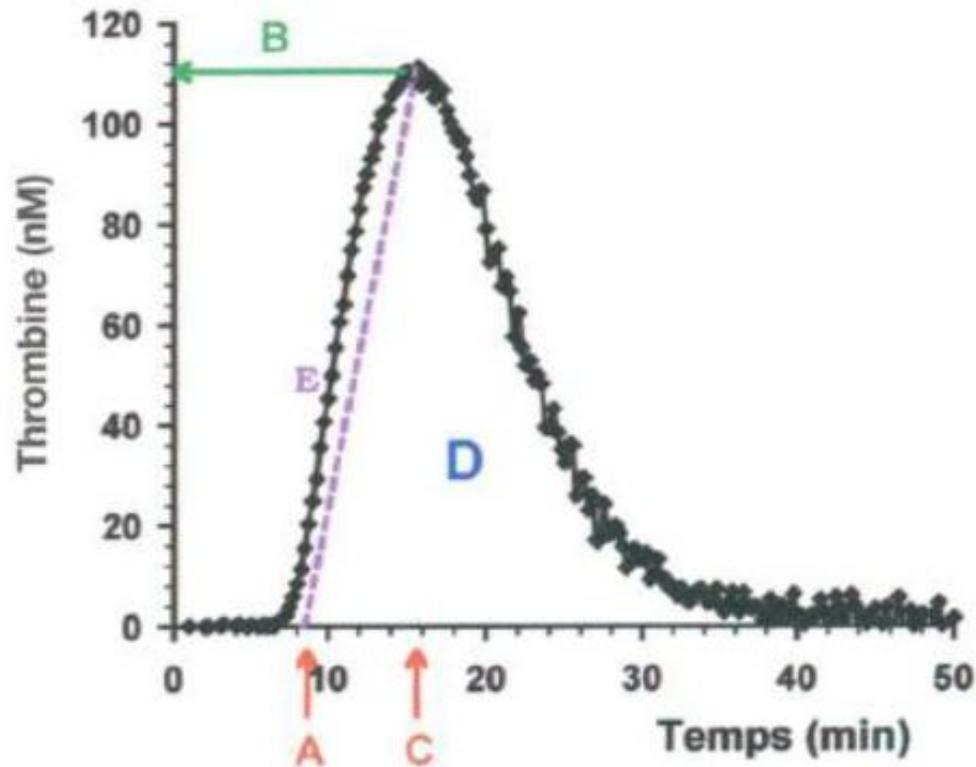


Le concept actuel de la coagulation comporte une dynamique en trois phases :

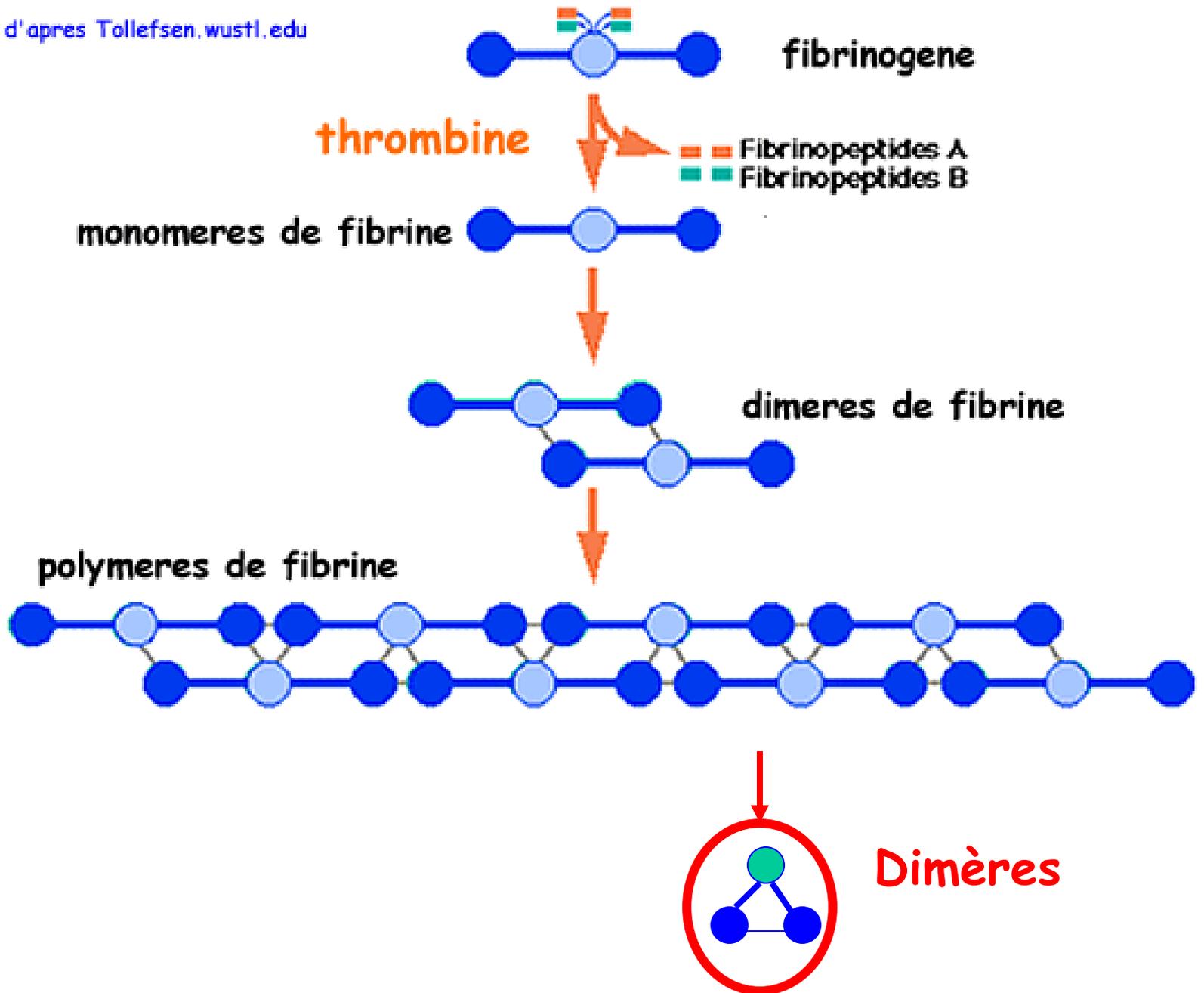
- **initiation** : le FT forme un complexe catalytique avec le FVIIa, et conduit à l'activation des facteurs IX et X et à la génération de faibles quantités de thrombine
- **amplification** : les traces de thrombine formée (initiation) contrôle positivement sa propre formation en activant les facteurs V, VIII et XI, ainsi que les plaquettes ayant adhéré au site de la lésion vasculaire.
- **Propagation** : caractérisée par des transits moléculaires de surfaces cellulaires exprimant du FT à d'autres membranes présentant à leur face externe des phospholipides anioniques et l'activation par la thrombine du facteur XIII qui contribue à la polymérisation de la fibrine

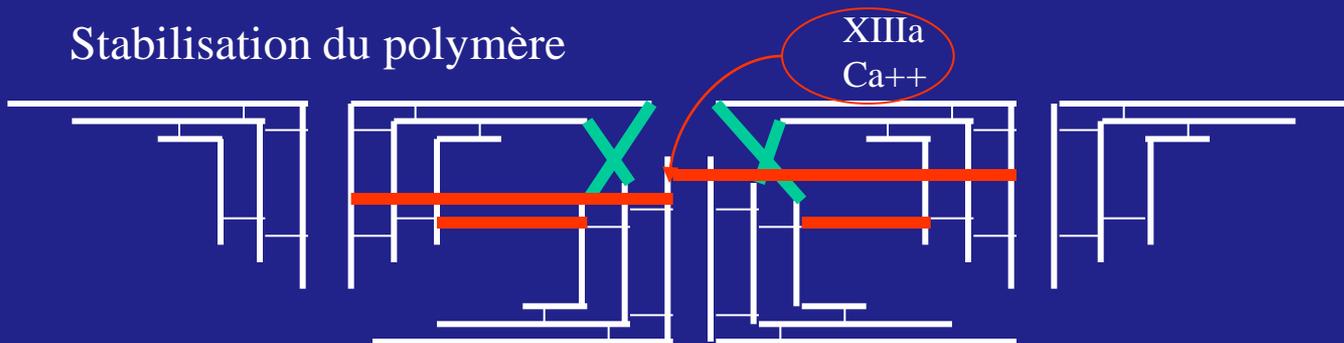
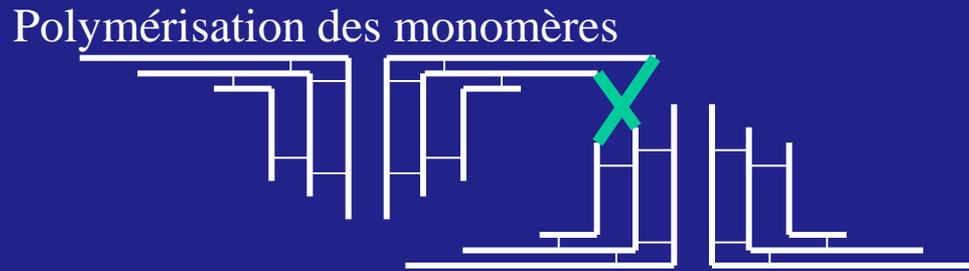
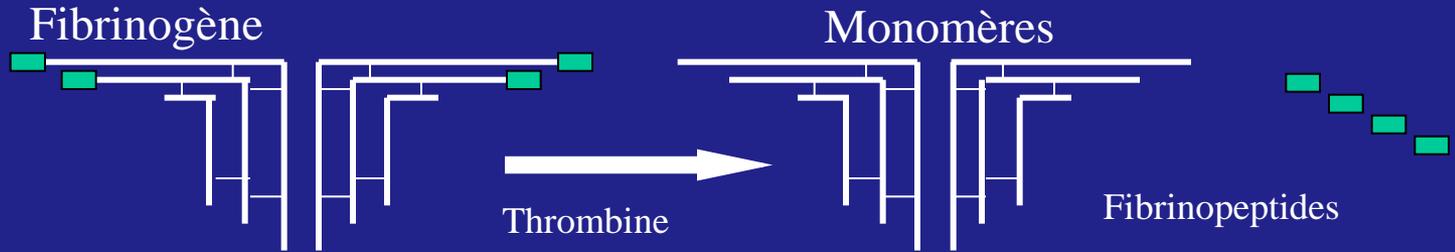
Thrombinographie

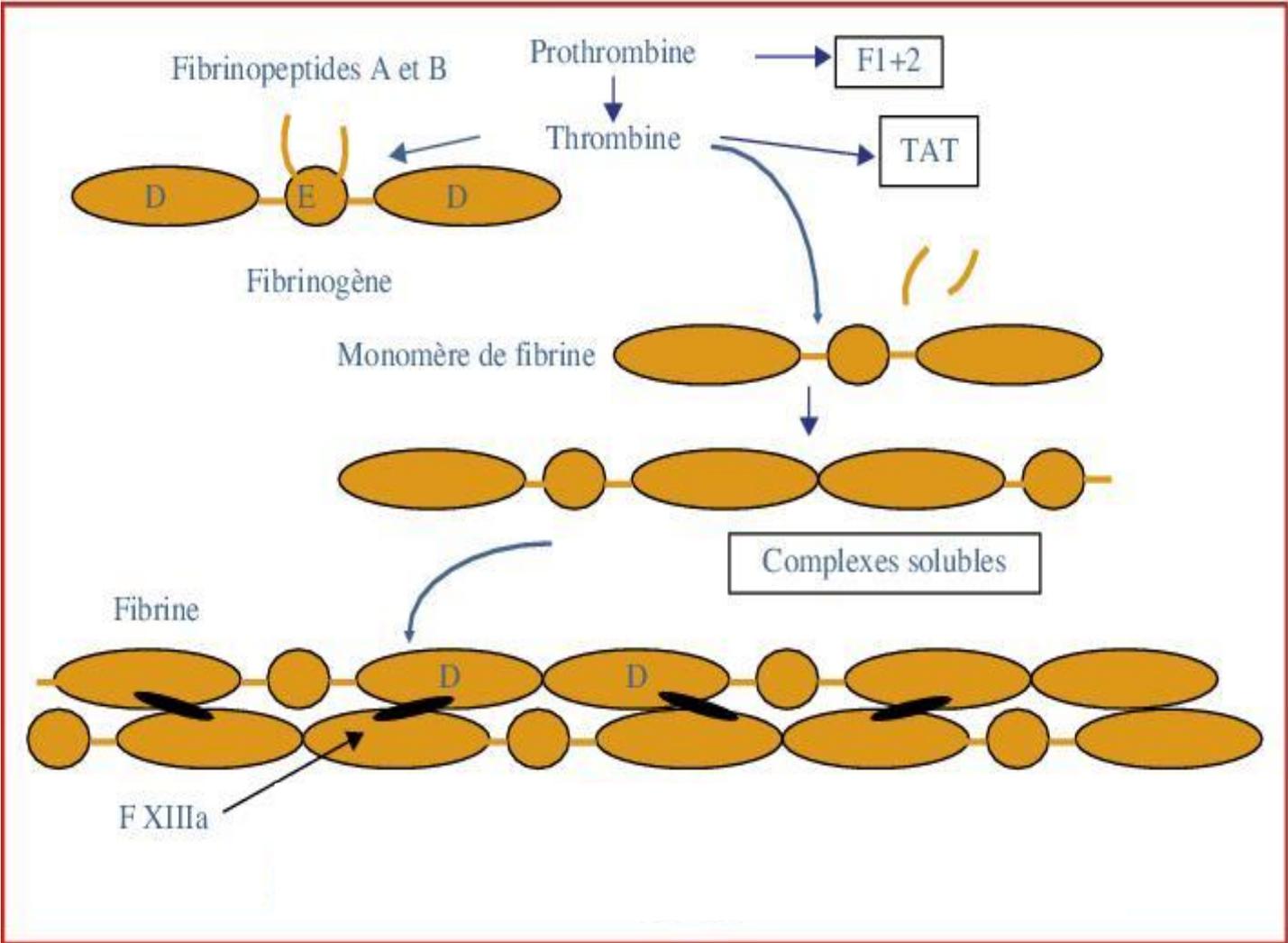
Suivi complet, par fluorescence in situ, de la concentration en thrombine active (résultante à chaque instant de sa génération et de son inhibition) en présence ou non de plaquettes et ceci en réponse à un stimulus approprié et calibré.

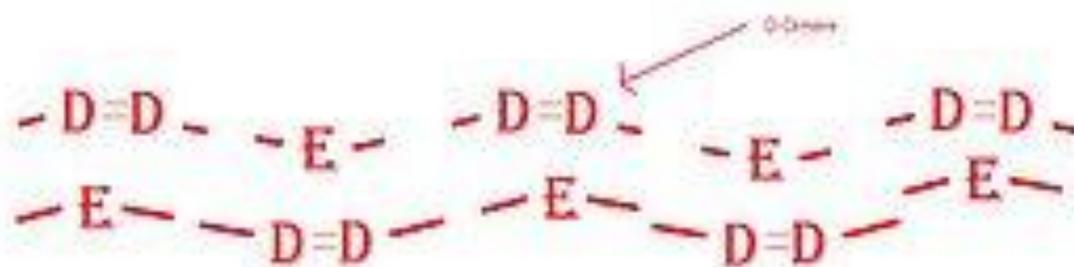
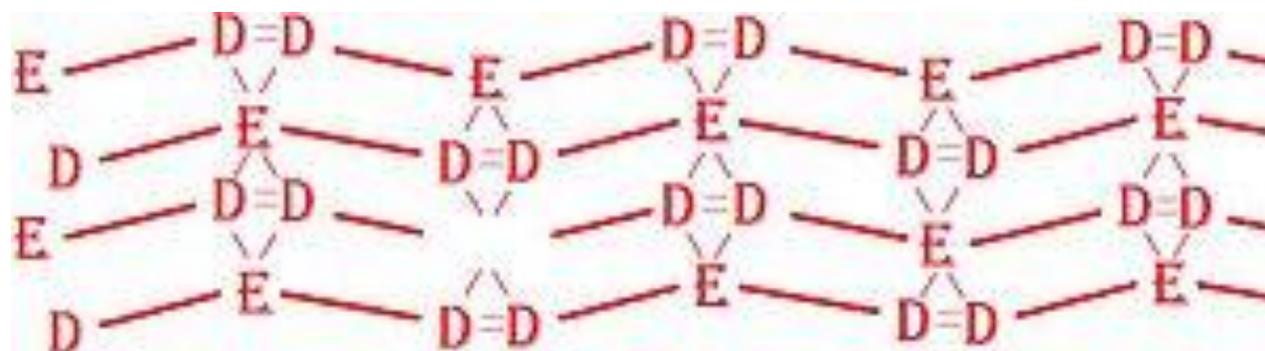


d'apres Tollefsen.wustl.edu

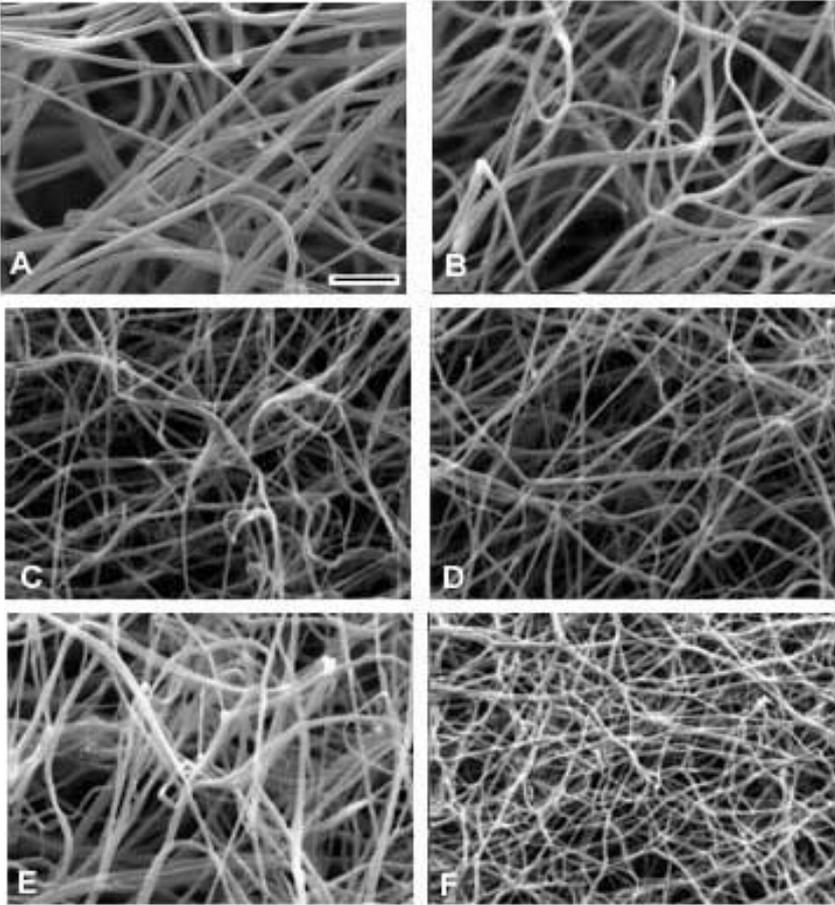




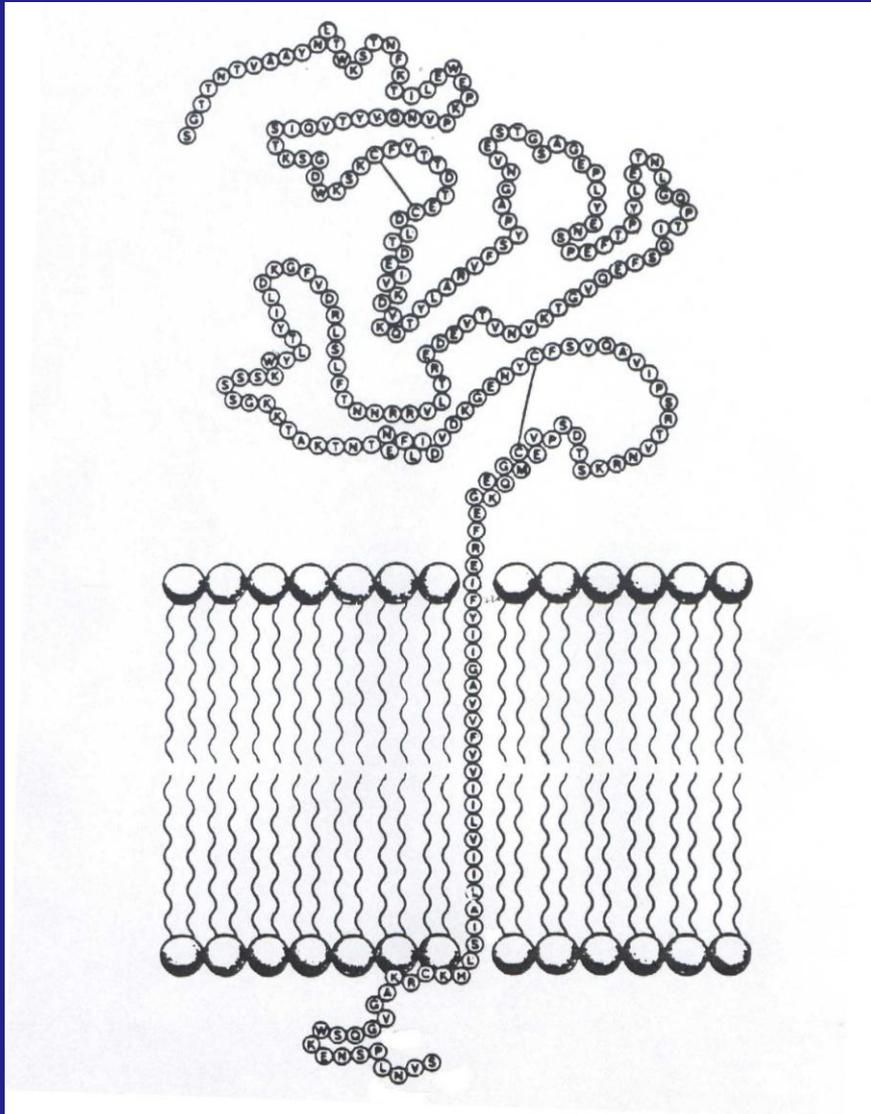




Fibrine



Facteur Tissulaire : structure



✓ glycoprotéine
transmembranaire

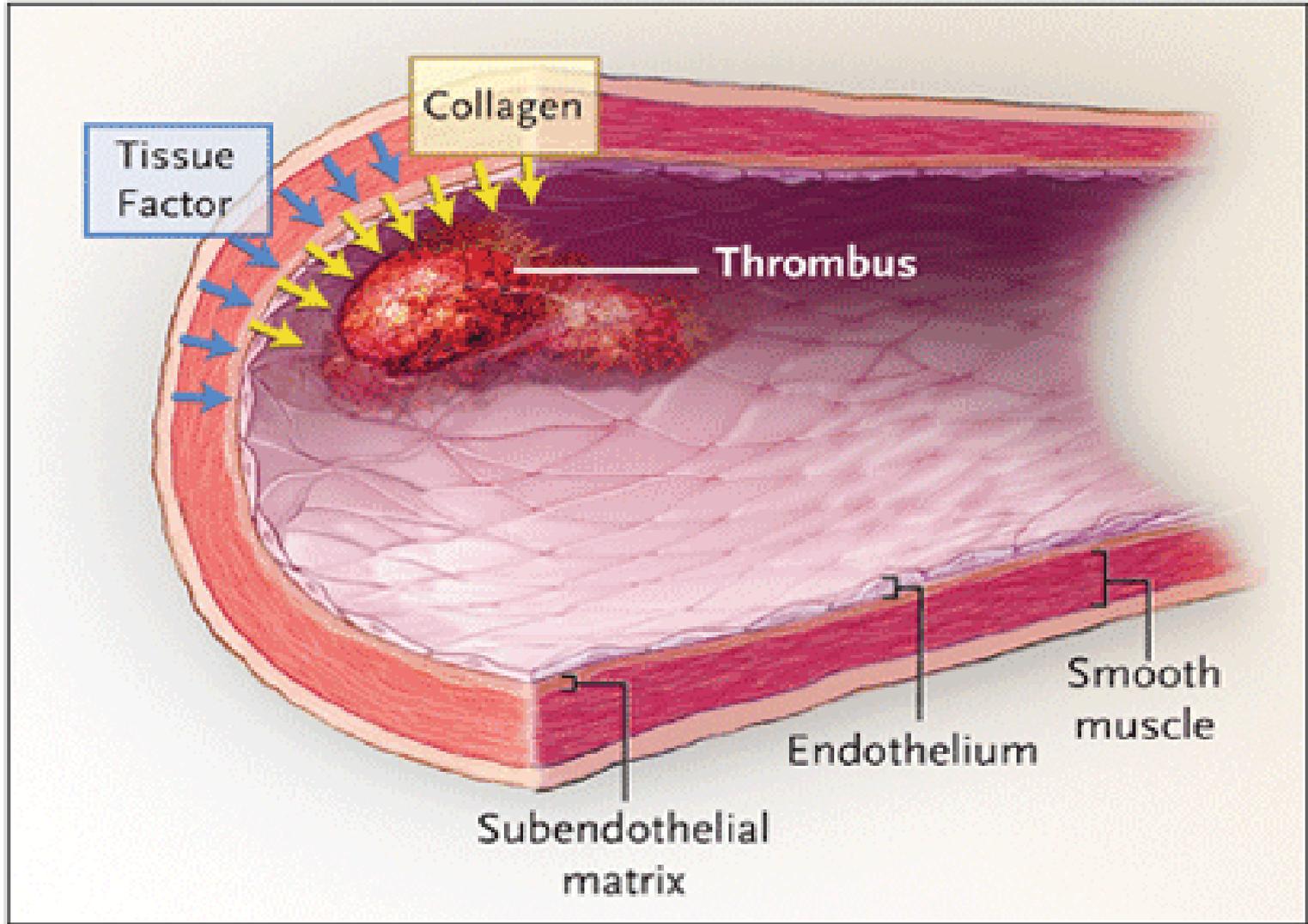
✓ 47 kDa

✓ 263 AA (+ pept.
signal de 32 AA)

✓ CD142, facteur III

Complexe
lipidoprotéique: Associé
à phospholipides neutres
et acides

Circulation : 10 nM



FACTEUR TISSULAIRE: LOCALISATION CHEZ L'HOMME

- Expression Constitutive
 - Epiderme
 - Muqueuses
 - Capsules des organes
 - Adventice des vaisseaux(absence d'expression lymphocyte, GR, plaquettes)
- Expression Inductible
 - Monocytes, Macrophages (cytokines.....)
 - Cellules endothéliales (cytokines.....) pôle basal
 - CML

Granuleux, plaquettes ??

Facteur Tissulaire

Expression en pathologie

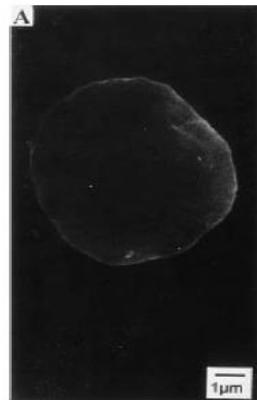
Expression induite par de nombreux stimuli inflammatoires , immunologiques, ou métaboliques

 Expression de FT = un des mécanismes effecteurs de la réponse inflammatoire et immunitaire

Facteur Tissulaire

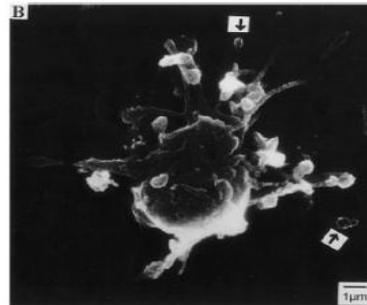
Vision plus moderne

Libération de microparticules par les plaquettes activées

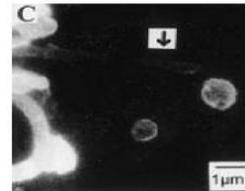


Plaquette au repos

Microscopie électronique à balayage



Plaquette activée



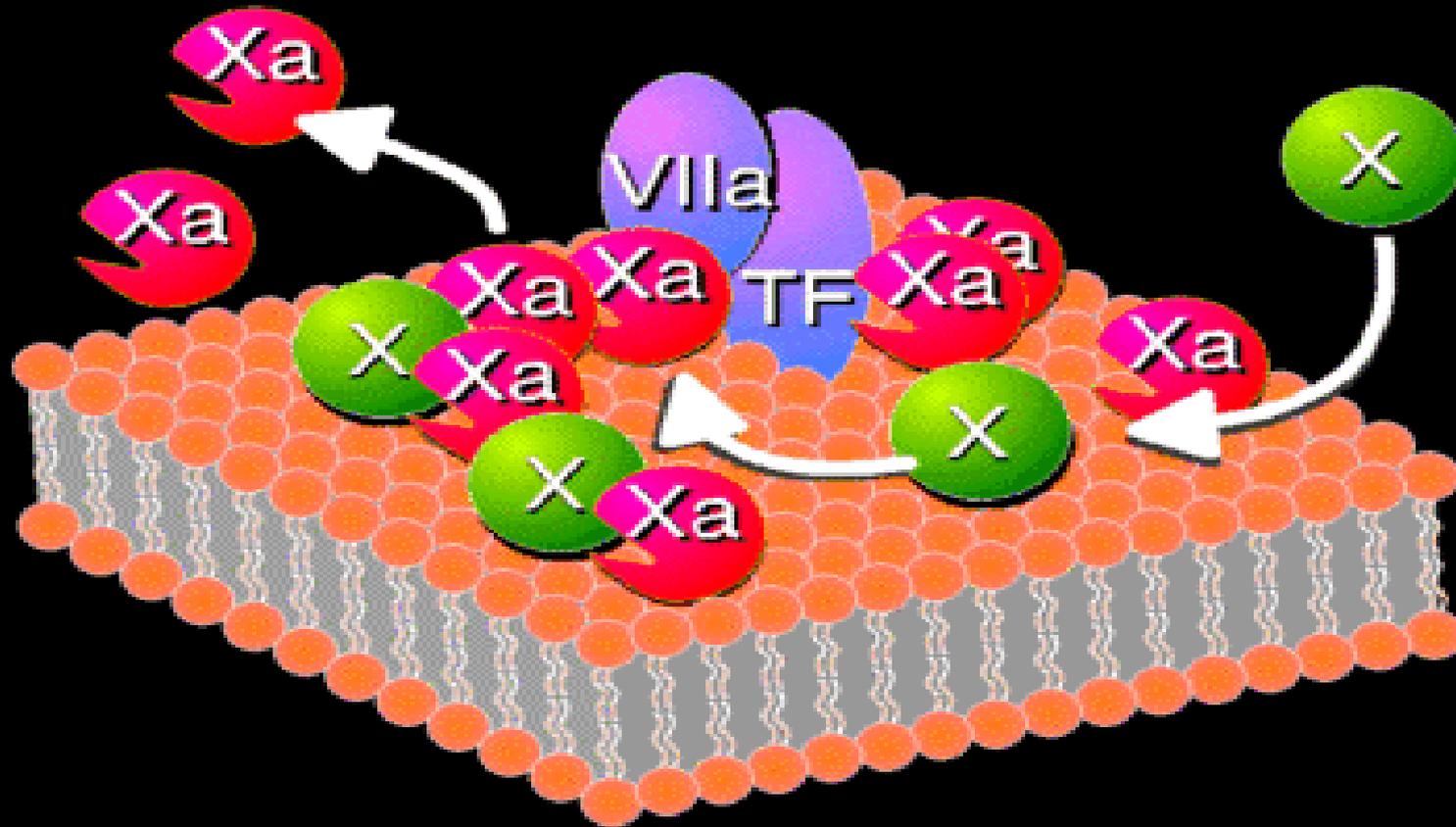
Microparticules se détachant du pseudopode de la plaquette

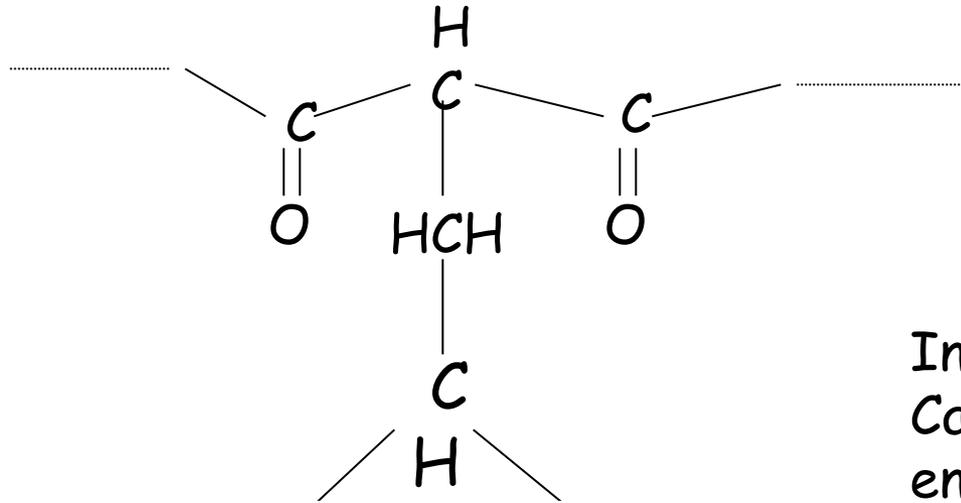
Hughes *et al*, Blood 2000

Incorporation progressive de FT microparticulaire (plaquettes, leucocytes) durant la croissance du caillot (phase de propagation)

Initiation of coagulation

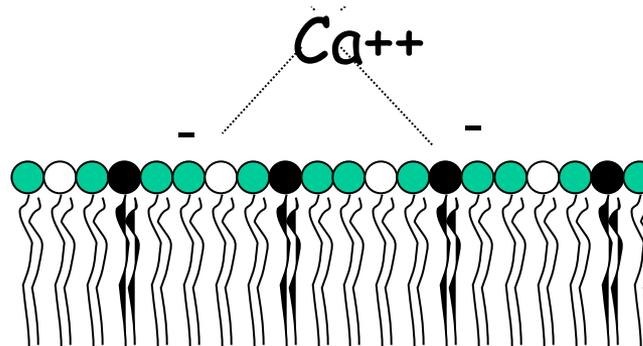
Xa Generation on Lipid Surface by TF:VIIa





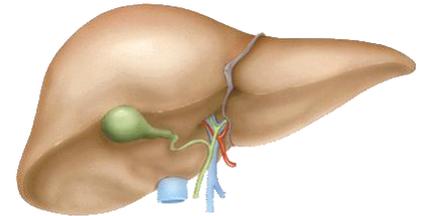
Interaction
Ca⁺⁺dépendante
entre Gla et P-Serine

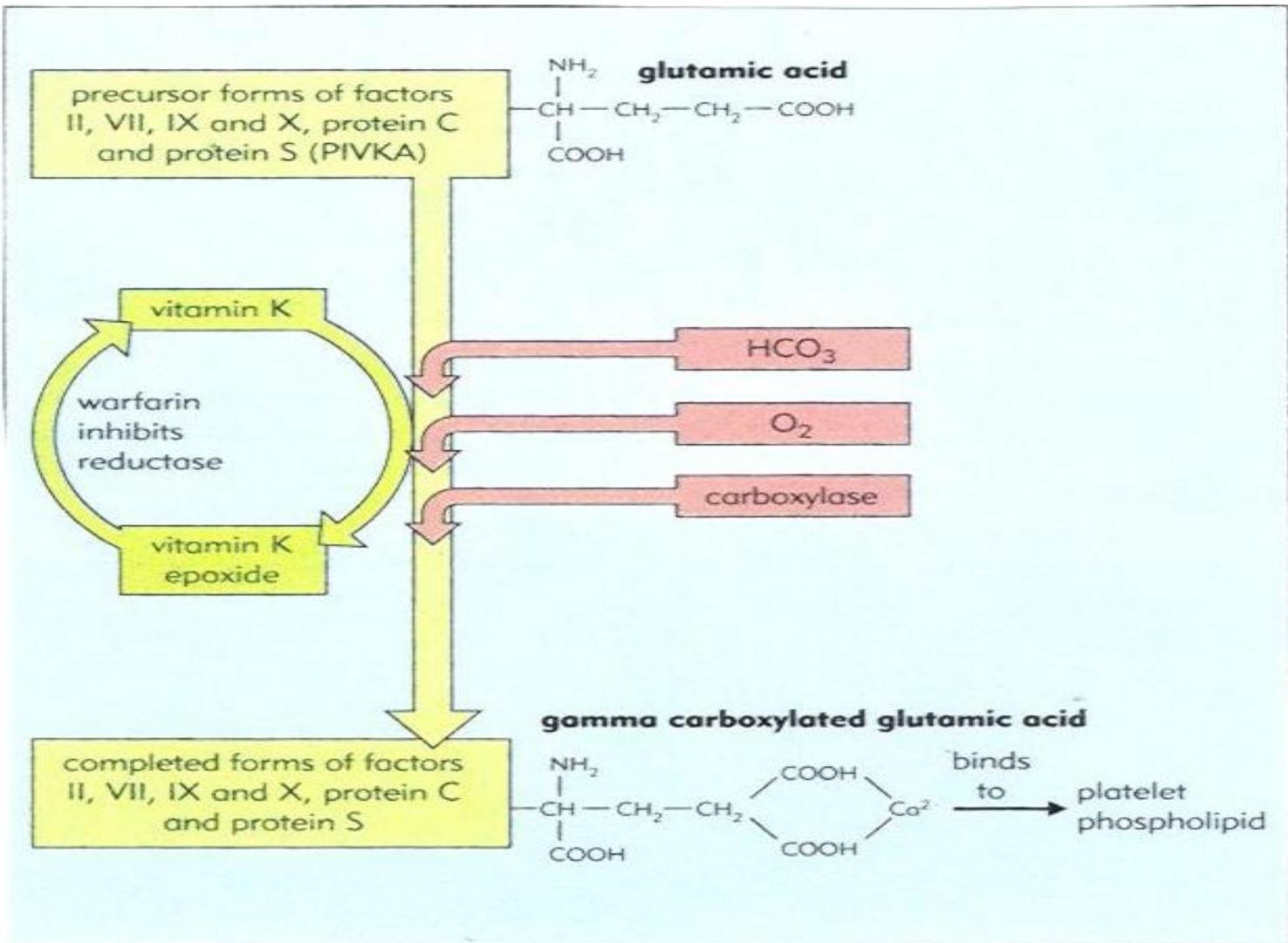
PS = PL anionique le plus représenté
dans les membranes
séquestré dans le feuillet interne
espèce procoagulante essentielle



Vitamine K

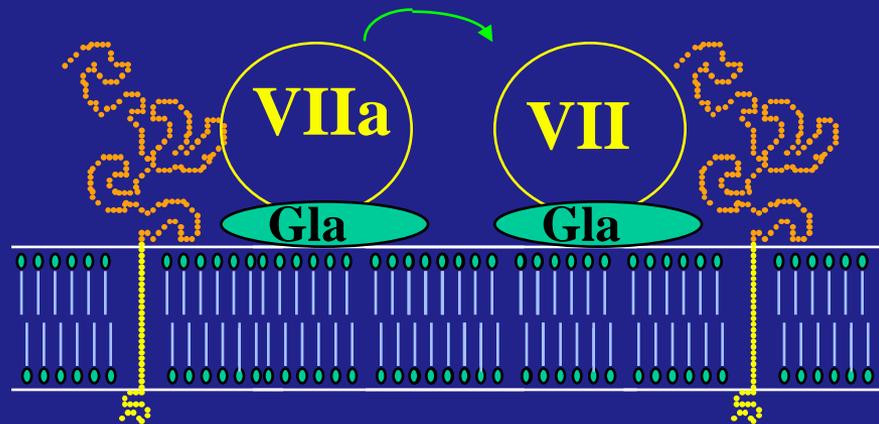
- Vitamine liposoluble
 - Origine alimentaire
 - Absorption → **foie** via système porte
- **Carences**
 - Défaut d'apport (nouveau-né, dénutrition)
 - Défaut de **synthèse endogène** (antibiotiques, troubles transit)
 - Défaut d'absorption (ictère par rétention)
 - **Médicamenteuse** → AVK



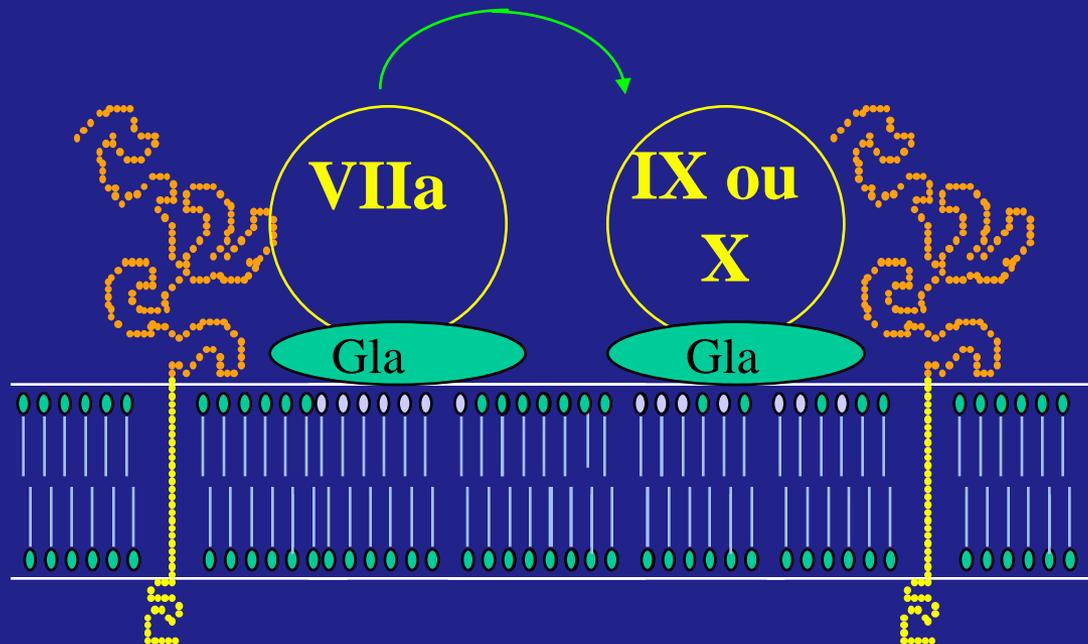


La Vitamine K est nécessaire pour ajouter un site de liaison au CALCIUM pour les facteurs II, VII, IX, X, la protéine C et S. Sans vitamin K les facteurs sont produits mais sont non fonctionnels

ACTIVATION DU FACTEUR VII



ACTIVATION DES SUBSTRATS

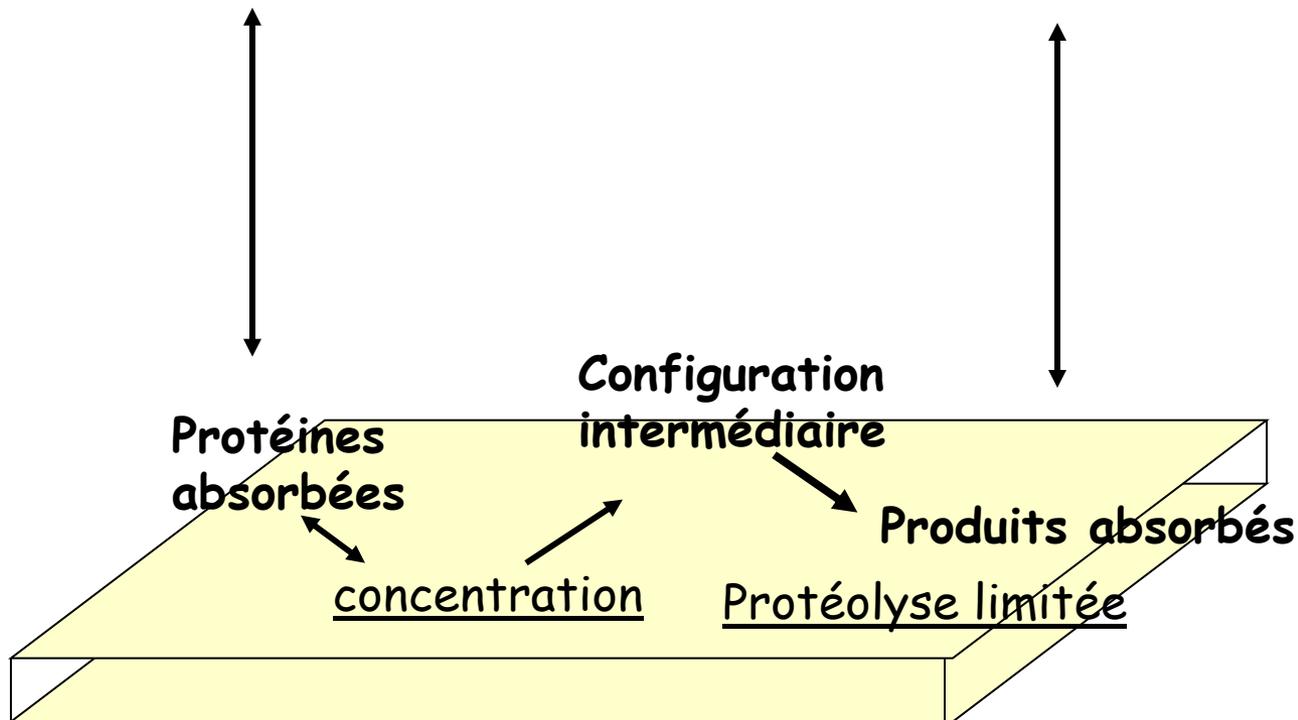


COAGULATION : LES GRANDS PRINCIPES

- Précurseurs inactifs
- Besoin de vitamine K
- Besoin de calcium
- Concentration sur une surface PL
- Protéolyse limitée de surface
Hydrolyse irréversible d'une liaison peptidique
spécifique (coagulation, fibrinolyse,
complément, hormones, embryon, fécondation)
- Inhibition en phase liquide (plusieurs inhibiteurs)

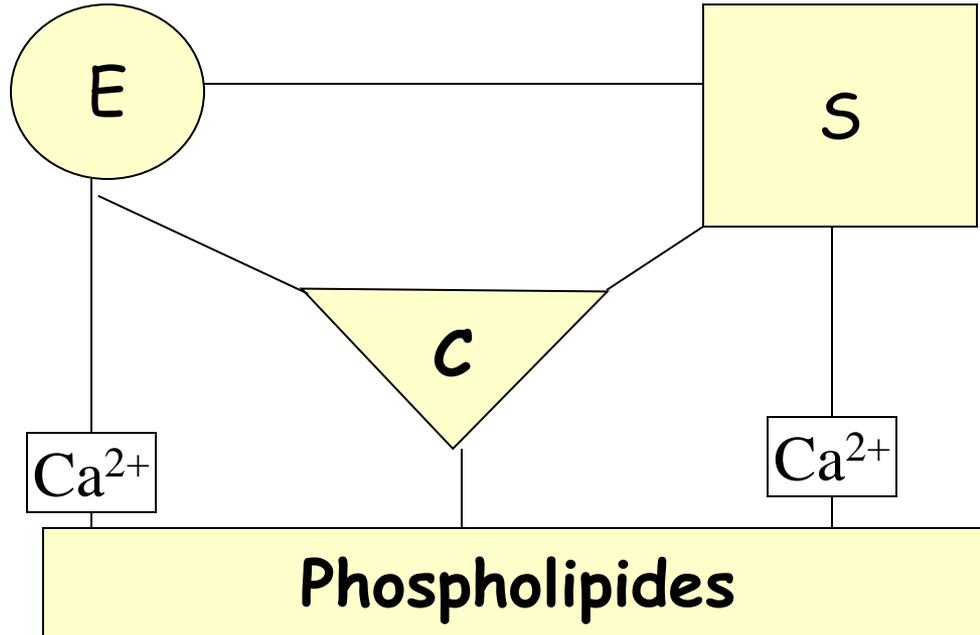
Protéines circulantes

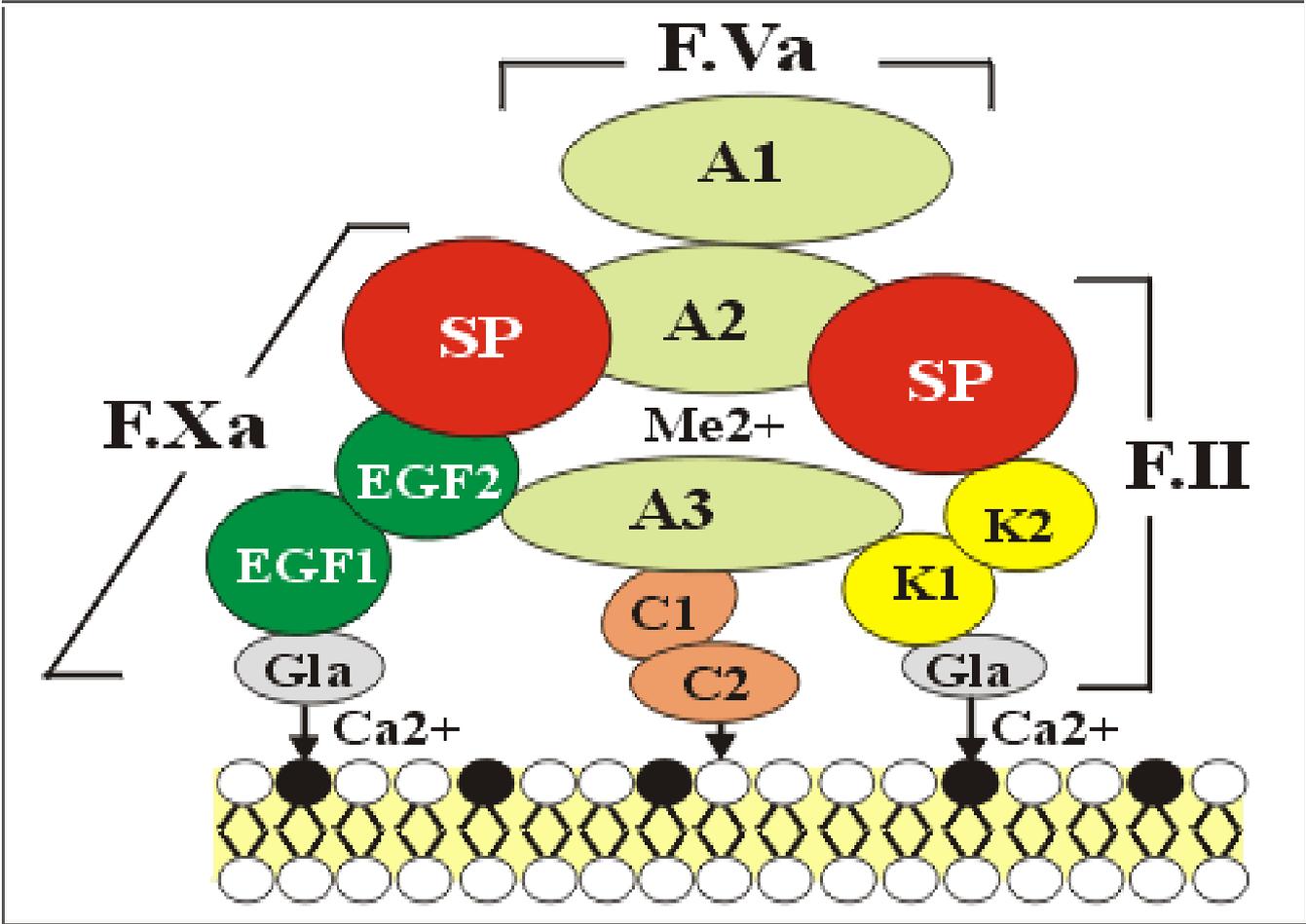
Protéines circulantes

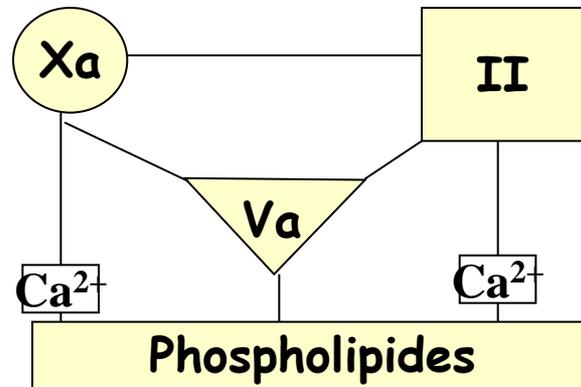
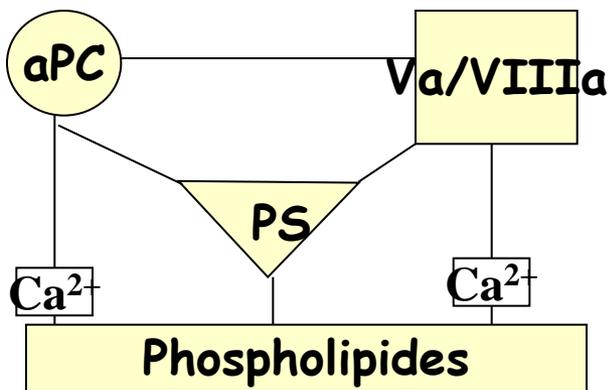
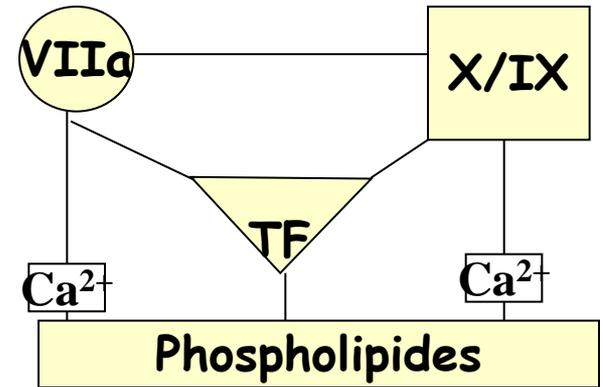
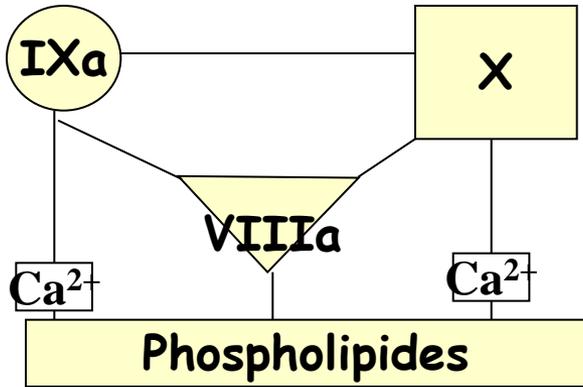


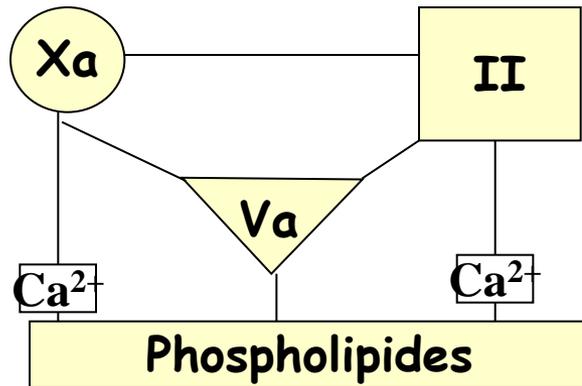
Surfaces réactionnelles en hémostasie

Membranes cellulaires
Matrice extracellulaire
Fibrine









II : 10^{-6} M
 Va : 10^{-6} M
 Xa : 10^{-9} M
 PL: saturation

Composés en présence		Vitesse de réaction Mole IIa/mn/moleXa
Xa	II	0.0044
Xa, Ca ⁺⁺	II	0.01
Xa, Ca ⁺⁺ , PL	II	0.092
Xa, Ca ⁺⁺ , Va	II	1.55
Xa, Ca ⁺⁺ , PL, Va	II	1210

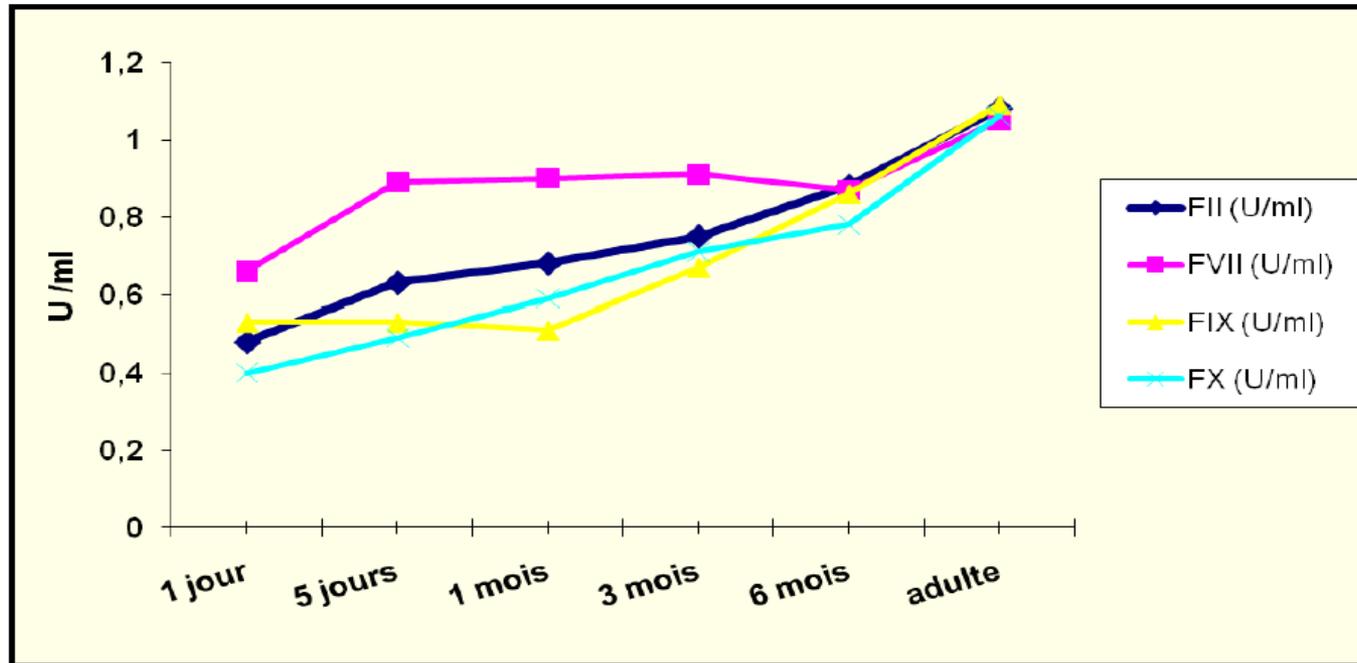
Maturation des facteurs de la coagulation

Facteur	Naissance	Evolution → Valeurs adultes
Vitamine K dépendants (II, VII, IX, X)	↓	Quelques jours à 6 mois IX : le plus tardif
Phase contact (PK, KHPM, XII, XI)	↓	4 à 6 mois
F V, F XIII	Normaux	
Fibrinogène	Normal (fibrinogène foetal)	
F VIII	↑	Quelques jours
F Willebrand	↑↑	Quelques semaines

Andrew M. Blood. 1990; 12:95-104

Monagle P. Thromb Haemost. 2006; 95: 362-72

Facteurs vitamine K dépendants



=> Valeurs adultes : vers 3 à 6 mois

Maturation : FVII > FX > FII > FIX

FIX : maturation tardive (6 mois)

**Hémophilie B mineure difficile
à diagnostiquer chez le nourrisson**

INHIBITEURS DE LA COAGULATION

TFPI

ANTITHROMBINE

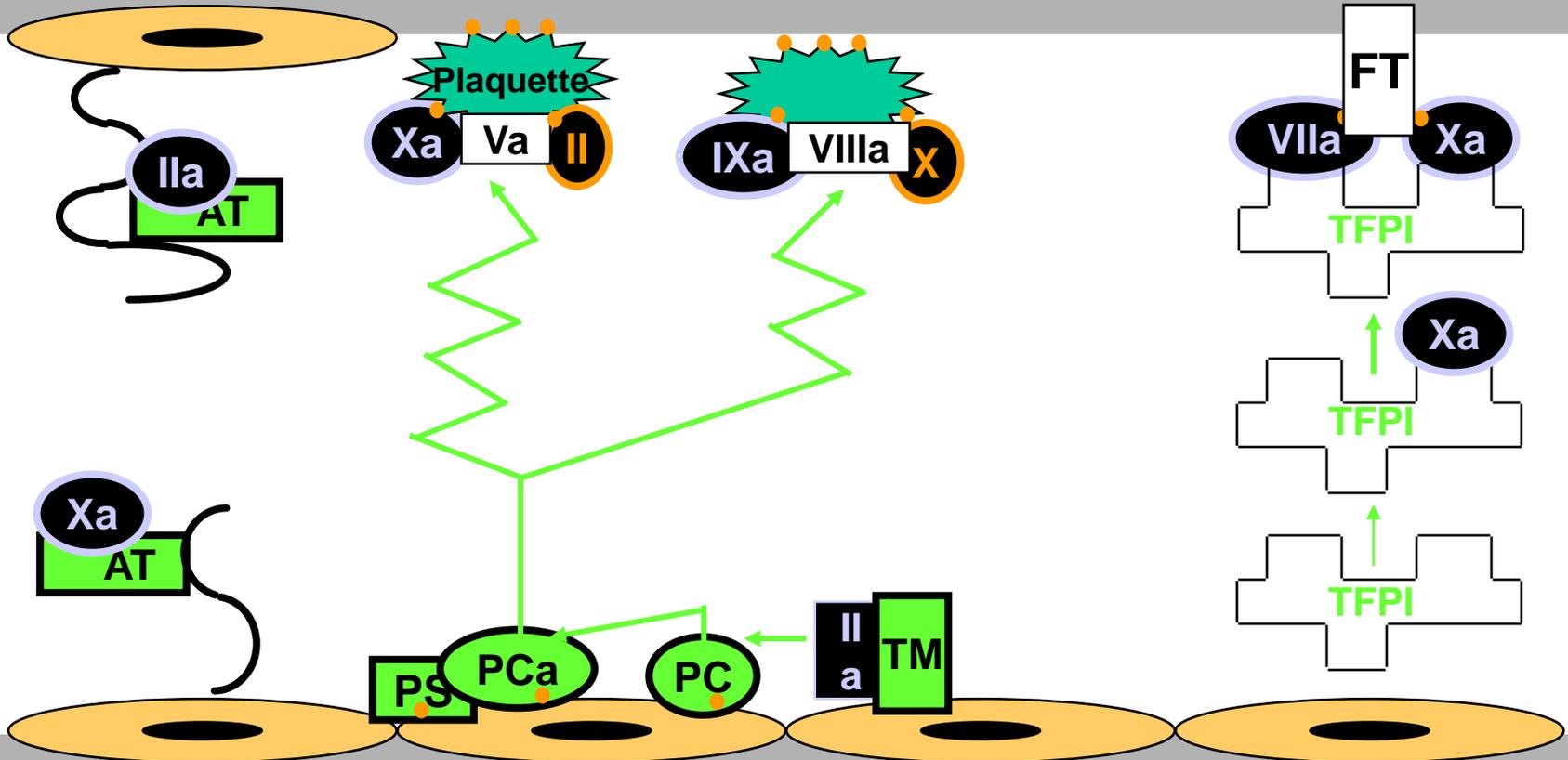
SYSTEME PROTEINE C PROTEINE S

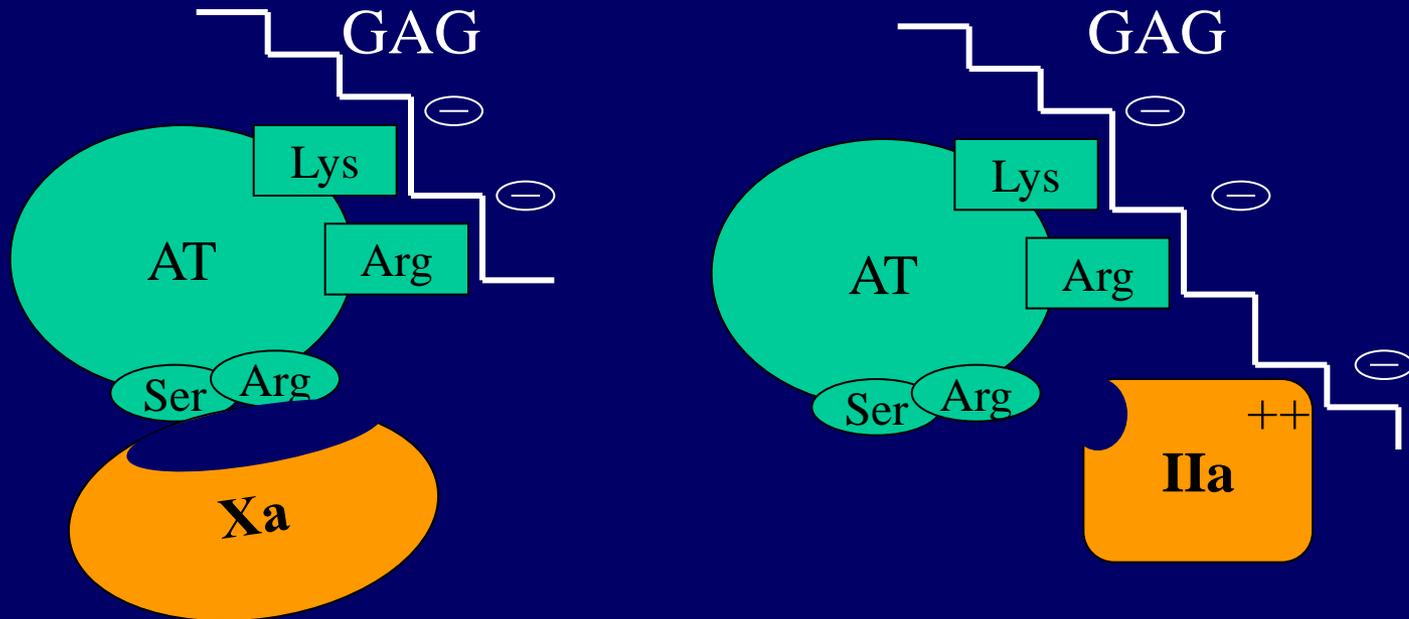
Antithrombine

PC-PS

TFPI

Sous-endothélium





Antithrombine = glycoprotéine plasmatique, synthétisée par le foie

- inhibiteur majoritairement de Thrombine et Xa

- inhibiteur modéré de IXa, XIa, XIIa, et Kallicréine

- action lente, mais fixation d'Héparine sur ATIII, augmente vitesse d'inhibition (x2000), d'où l'action anticoagulante de l'Héparine

- In vivo*, l'héparane-sulfate (glycosaminoglycane) de la paroi vasculaire, joue le rôle de l'héparine

Héparines en thérapeutique : caractéristiques

- **HNF**

- sel de Ca^{++} , Na^{++} ou Mg^{++}
- T1/2 : 1 h30
(dose dépendant)
- Biodisponibilité S/C = 30%
(fixation aux protéines)
- Elimination = cellulaire
rénale

- **HBPM**

- T1/2 : 4 h00
(dose indépendant)
- Biodisponibilité S/C = 90%
- Elimination = rénale

• AntiThrombine III (ATIII)

-glycoprotéine plasmatique, synthétisée par le foie

-inhibiteur majoritairement de Thrombine et Xa

-inhibiteur modéré de IXa, XIa, XIIa, et Kallicréine

-action lente, mais fixation d'Héparine sur ATIII, augmente vitesse d'inhibition (x2000), d'où l'action anticoagulante de l'Héparine

-*In vivo*, l'héparane-sulfate (glycosaminoglycane) de la paroi vasculaire, joue le rôle de l'héparine

ATIII représente 77% de l'activité d'inhibition de la thrombine dans le plasma

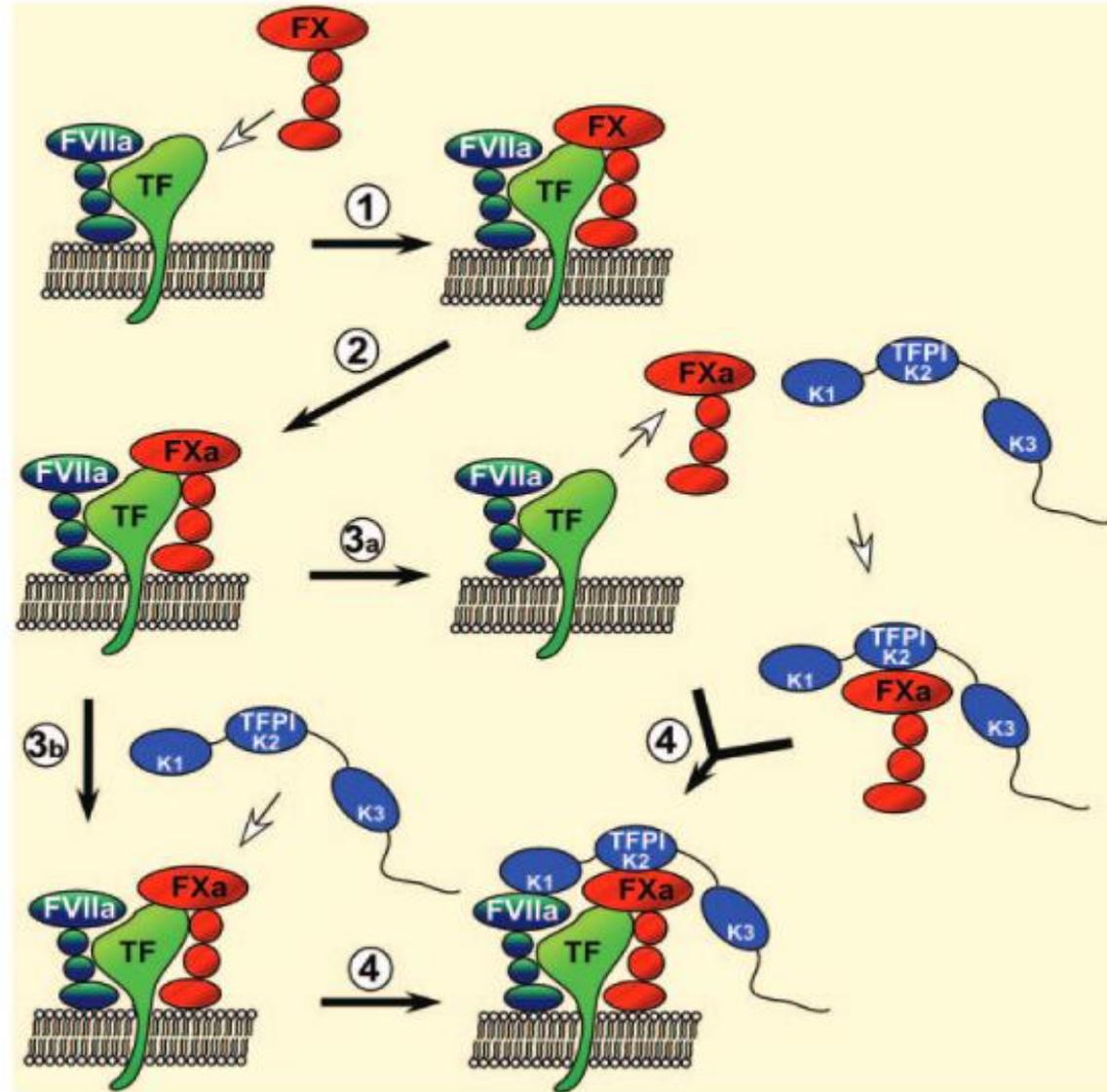
•Système de la Protéine C / Protéine S:

-Protéine C: zymogène, synthèse hépatique vit.K dépendante

-Protéine S: cofacteur, synthèse hépatique, endothéliale, et Mk

-Thrombomoduline: protéine mb récepteur de la thrombine sur*
la ϕ endothéliale

TFPI



Maturation des inhibiteurs de la coagulation

Facteur	Naissance	Evolution → Valeurs adultes
Antithrombine	↓	3 mois
Protéine C	↓	2 à 3 ans, voire plus
Protéine S totale libre	Très faible (↓ C4BBP) ↓	3 mois
Alpha 2 macrogobuline	↑↑	16 ans

Andrew M. Blood. 1990; 12:95-104

Monagle P. Thromb Haemost. 2006; 95: 362-72

Inhibiteurs – Enfants 0 à 12 ans

	J1	J3 (J5)	1 mois à 1 an	1 à 6 ans	7 à 12 ans	Adulte
AT (%)						
Andrew (1)	63 (51-75)	67 (54-80)	104 (84-124)			100 (74-126)
Monagle (2)	76 (51-75)	74 (60-89)	109 (72-134)			96 (66-124)
Appel (2)				109 (90-132)	109 (93-128)	115 (95-133)
PC (%)						
Andrew (1)	36 (26-44)	42 (31-53)	59 (37-81)			96 (64-128)
Monagle (2)	36 (24-44)	44 (28-54)	59 (37-81)			103 (54-166)
Appel (2)				85 (60-117)	97 (63-113)	118 (78-148)
PS (%)						
Andrew (1)	36 (24-48)	50 (36-64)	87 (55-119)			81 (60-113)
Monagle (2)	36 (28-47)	49 (33-67)	102 (29-162)			75 (54-103)
Appel (2)				80 (61-95)	83 (65-99)	105 (83-130)

(1) : dosage antigénique

(2) : activité

Exploration de la coagulation

- **Tests globaux**

- **Temps de céphaline + activateur (TCA)**

- VN : ratio $< 1,2$ pour témoin 30-40 secondes

- **Temps de Quick (TQ)**

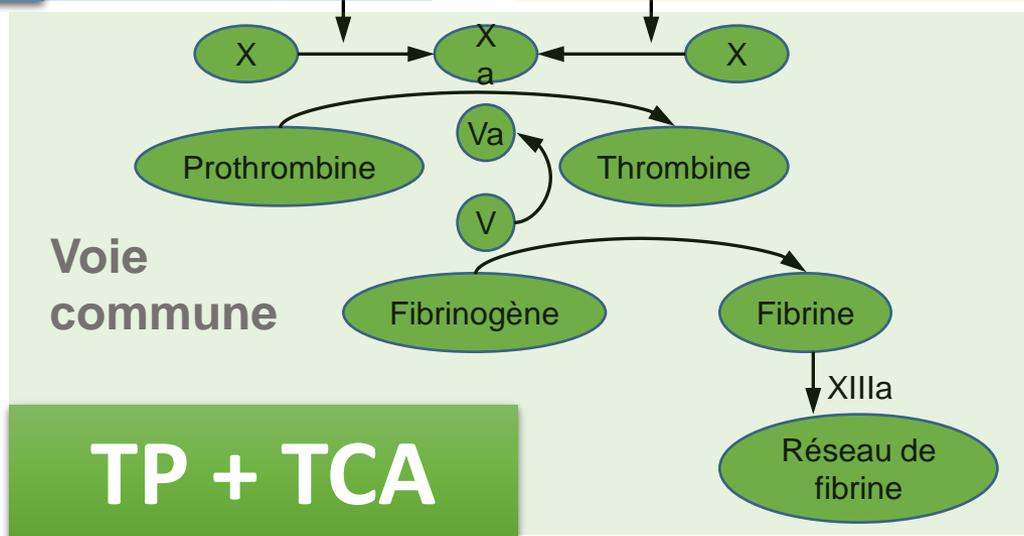
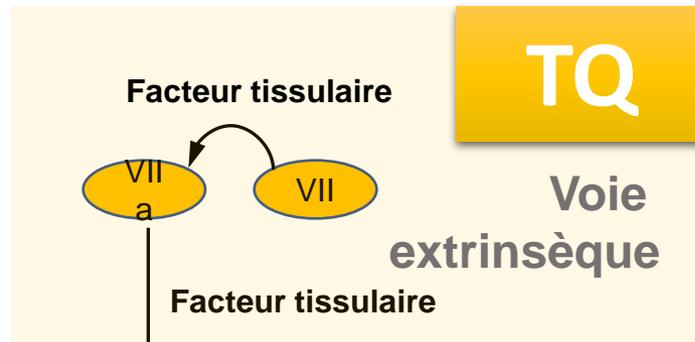
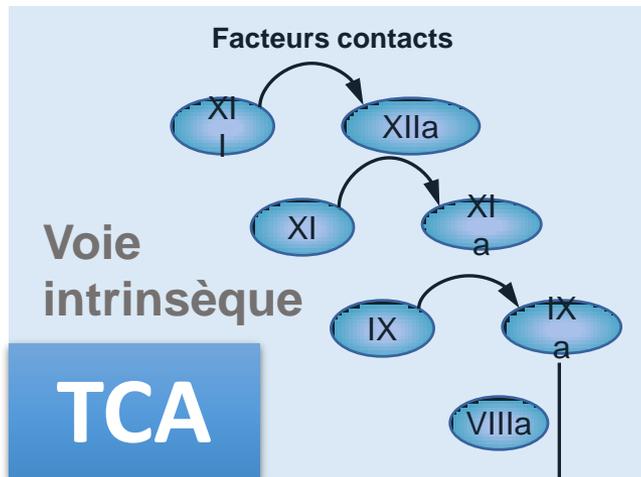
- VN : ratio $< 1,2$ pour témoin 12-13 secondes

- = **Taux de prothrombine (TP)** exprimé en %

- = **International Normalized Ratio (INR)** → suivi AVK

- **Tests spécifiques**

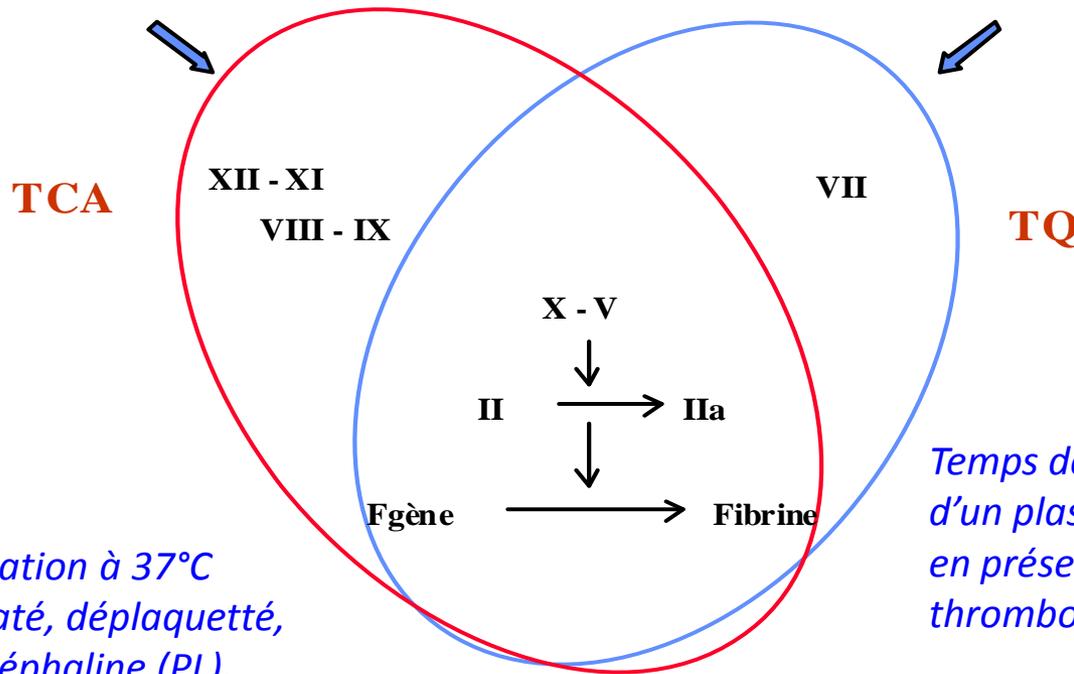
- Dosage facteurs de la coagulation



COAGULATION IN VITRO

Céphaline + Kaolin + Ca⁺⁺

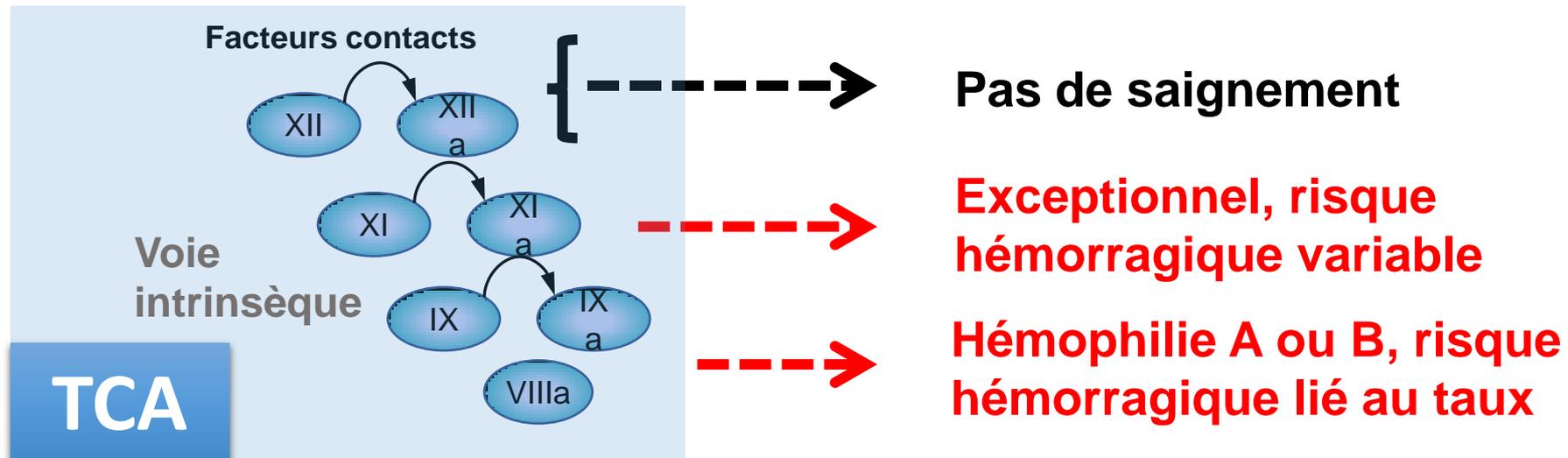
Thromboplastines + Ca⁺⁺



*Temps de coagulation à 37°C
d'un plasma citraté, déplaquetté,
en présence de céphaline (PL),
de Ca²⁺, et d'un activateur des facteurs
de la phase contact, silice, kaolin...*

*Temps de coagulation à 37°C
d'un plasma citraté, déplaquetté,
en présence de Ca²⁺ et de
thromboplastine tissulaire (FT)*

Allongement isolé TCA (>1,2)



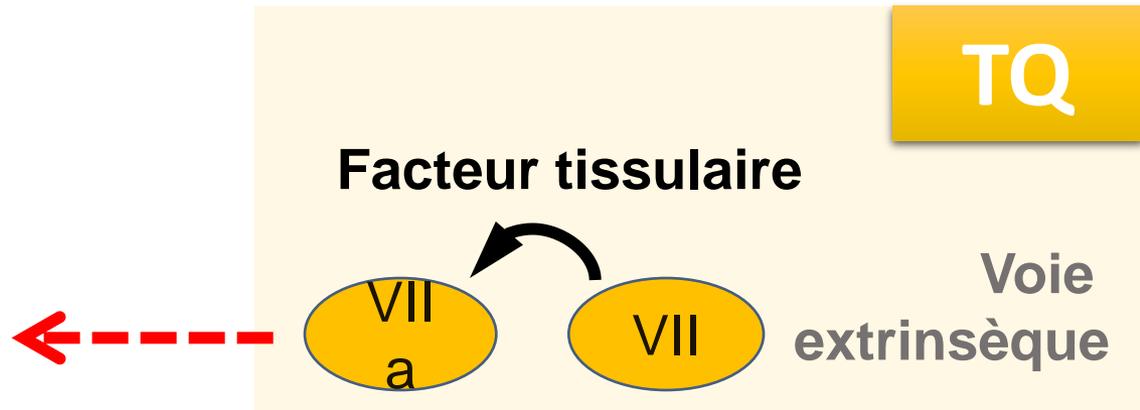
ACC : TCA non corrigé par plasma témoin

- ACC de type lupique
 - Fréquent chez enfant
 - Non symptomatique, transitoire
- Hémophilie acquise : FVIII effondré
 - Exceptionnel chez enfant
 - Etiologie ++

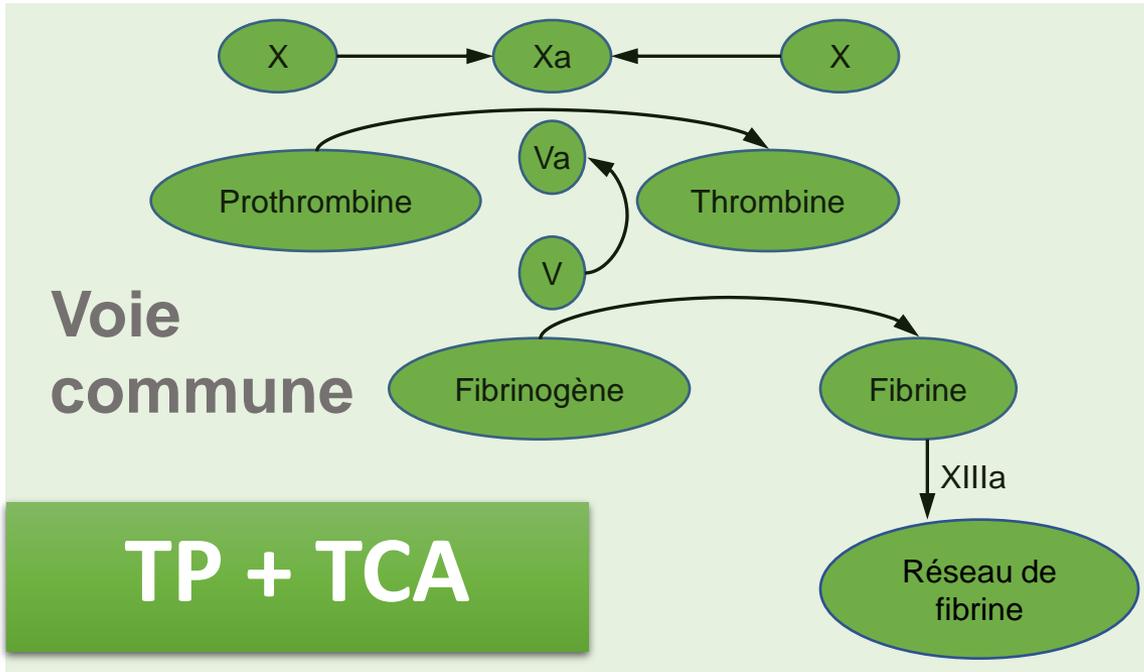
Allongement isolé TQ (>1,2)

= TP < 70%

**Déficit en
facteur VII**



Allongement TCA + TQ



- Insuffisance hépatique (FVIII N)
- CIVD
- Hypovitaminose K
- Déficit isolé en facteur

Histoire des anticoagulants

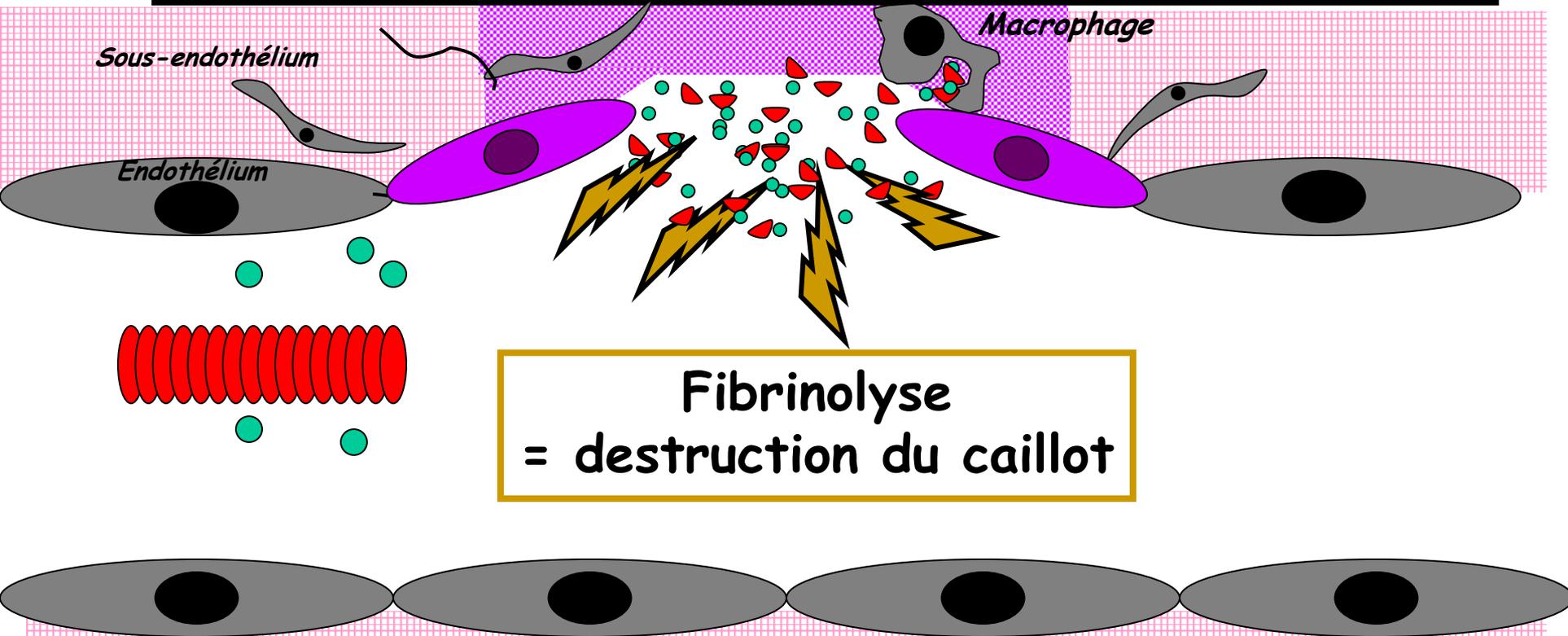
- 1930s : Héparine
- 1940s : AVK
- 1980s : Fractionnement et début des HBPM
- 1990s : Inhibiteurs directs de la thrombine
- 2002 : Inhibiteurs indirects du FXa
- 2004 : Inhibiteurs directs du FIIa par voie orale (dabigatran)
- 2008 : Inhibiteurs directs du FXa par voie orale (rivaroxaban)

FIBRINOLYSE

3ème étape : La Fibrinolyse

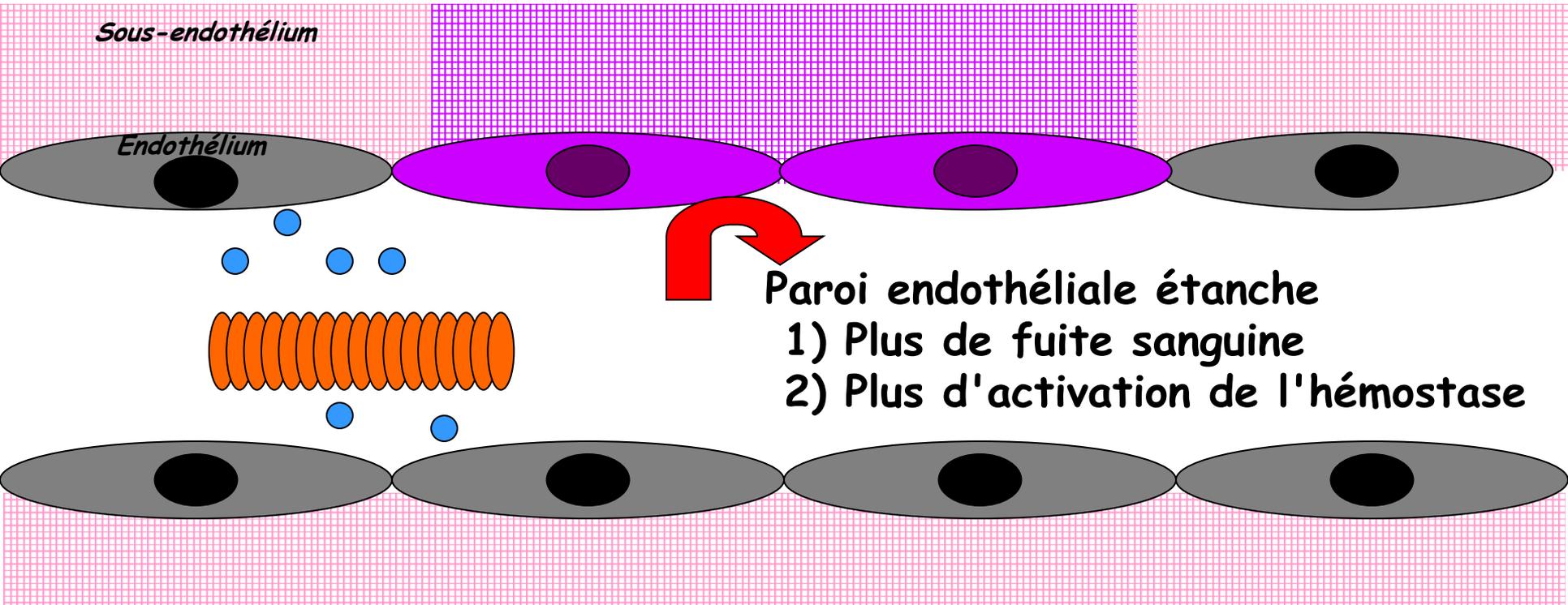
Objectif : Lyse du caillot fibrino-plaquettaire
Pendant la fin de la cicatrisation de la paroi vasculaire

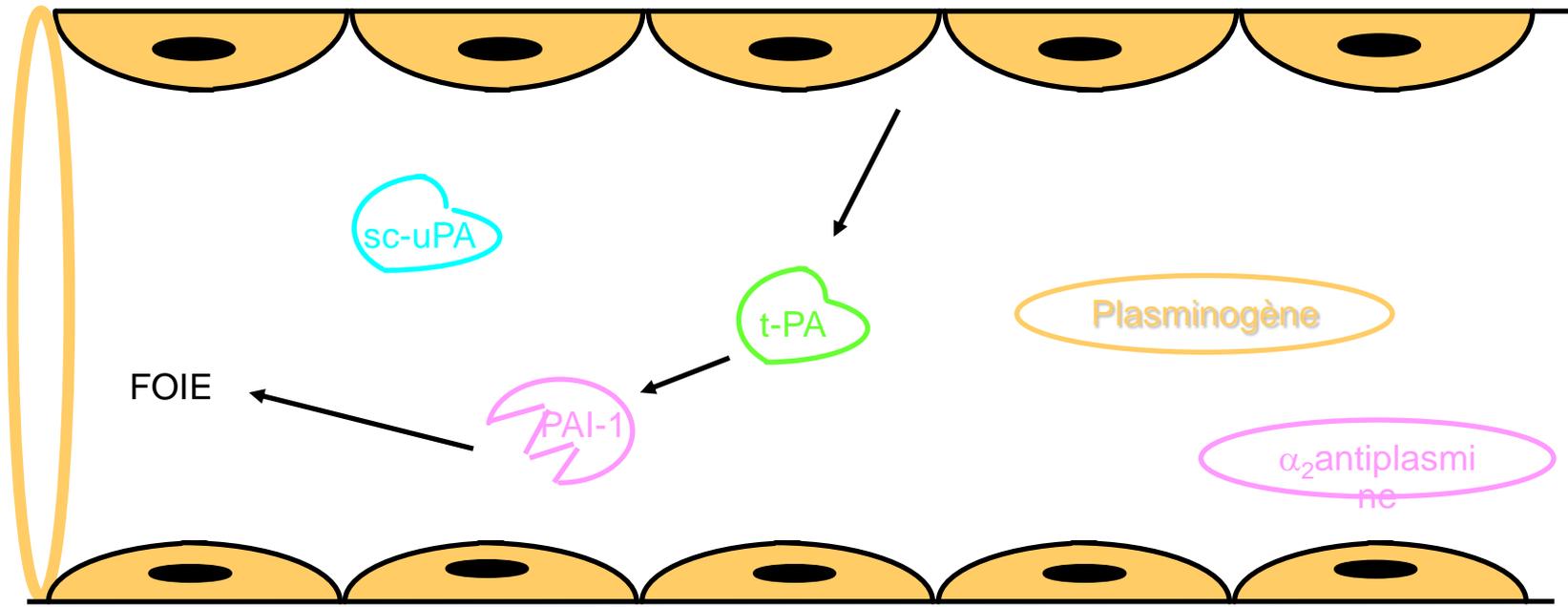
Régénération et cicatrisation de la paroi vasculaire



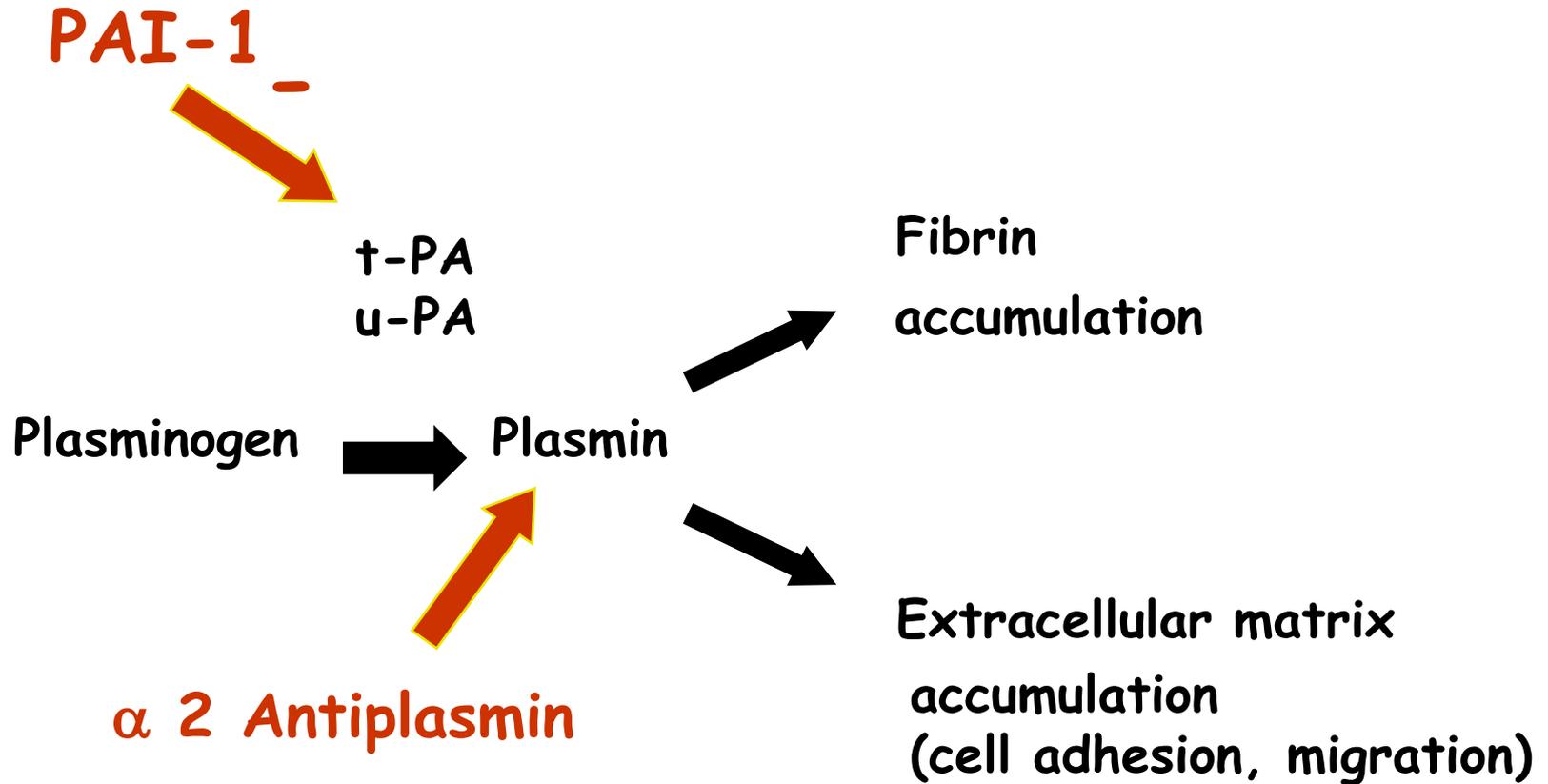
Retour à un

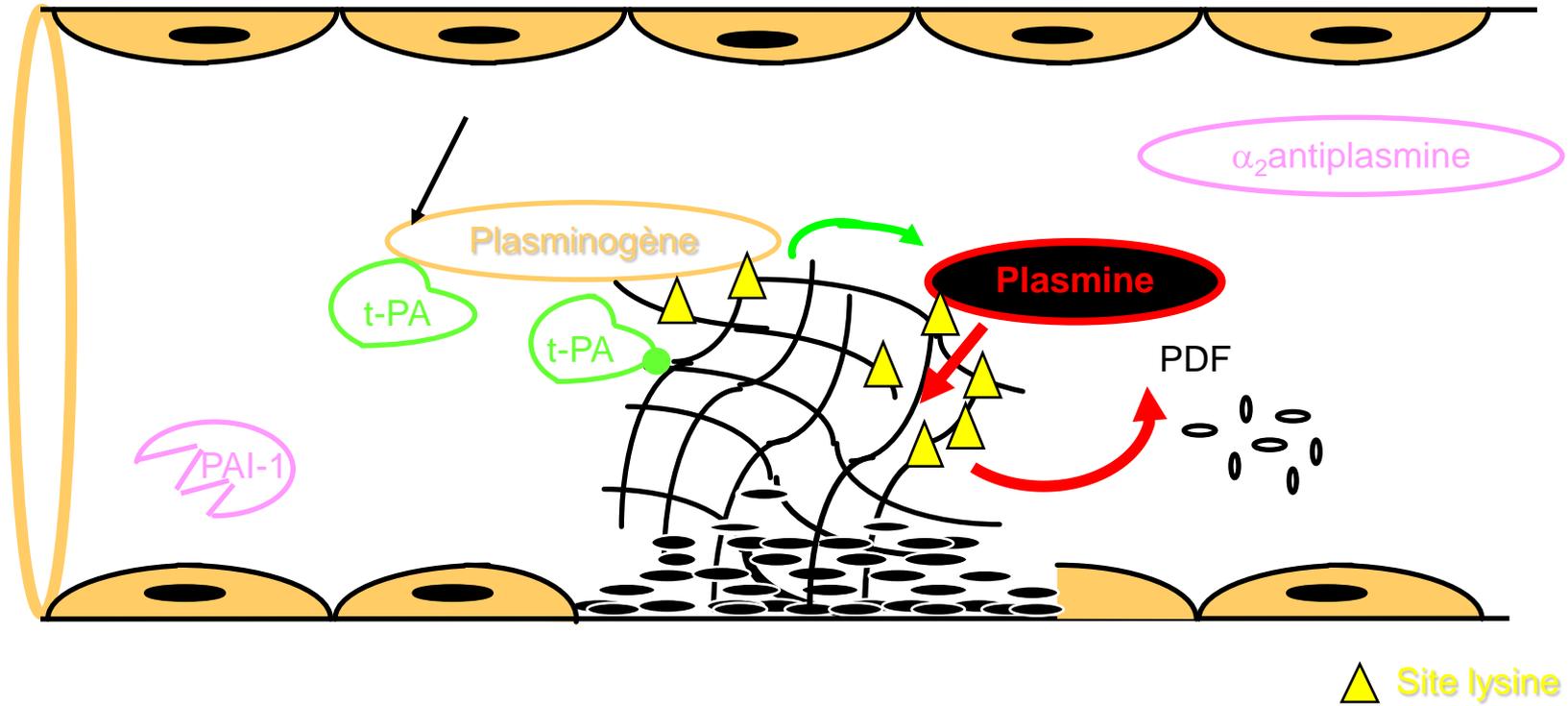
Vaisseau sanguin normal

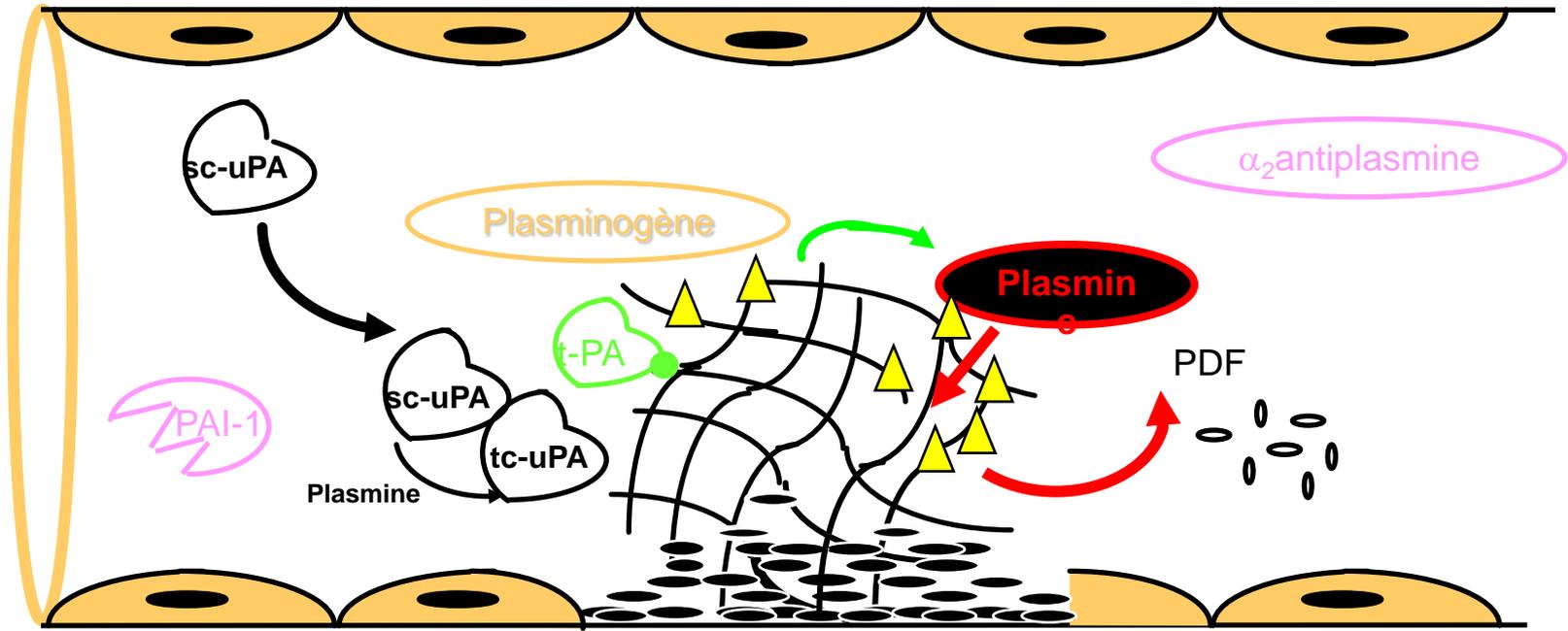




THE FIBRINOLYTIC CASCADE



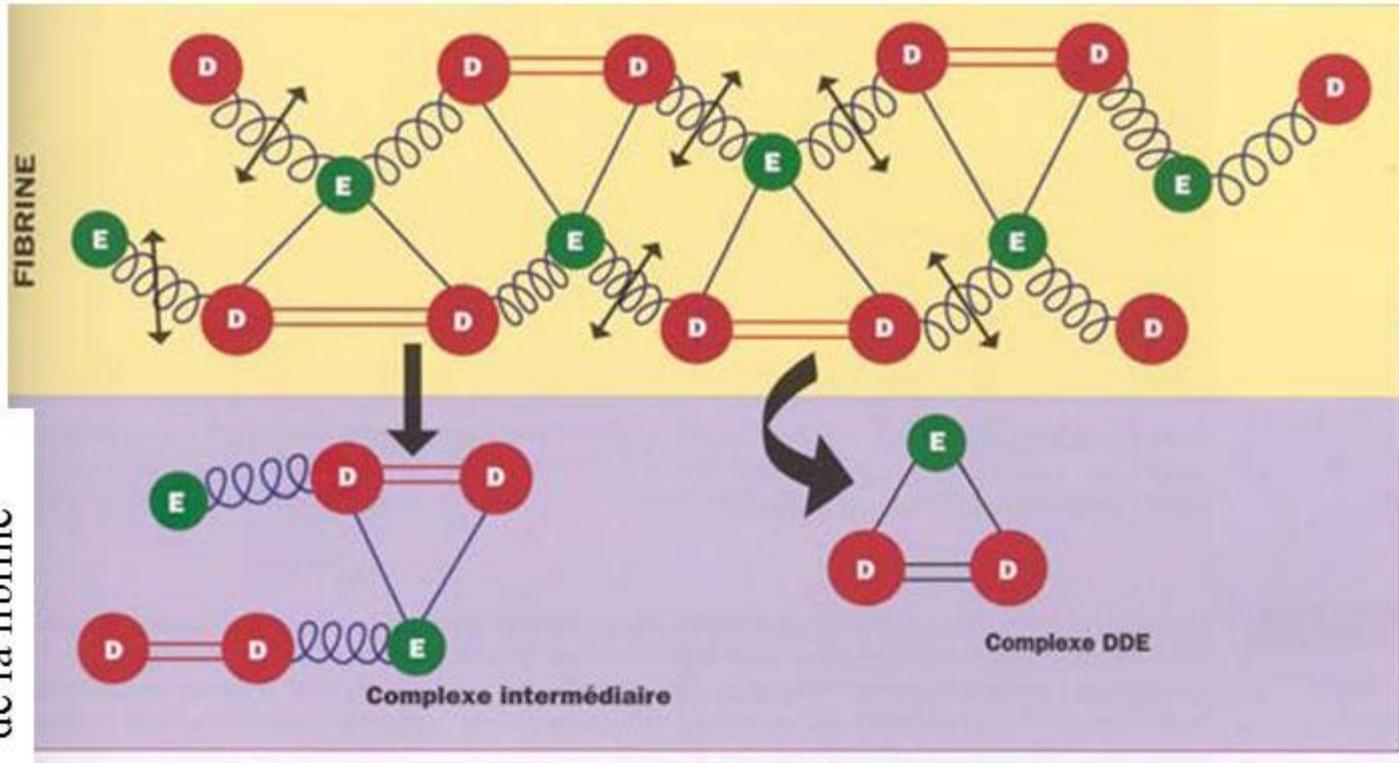


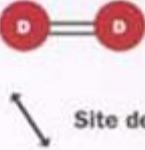


▲ Site lysine

DEGRADATION DE LA FIBRINE

produits de
dégradation
de la fibrine



 Liaison covalente entre les domaines D = D Dimères
Site de clivage par la plasmine

Exploration de la fibrinolyse

Tests globaux

Von Kaulla (temps de lyse des euglobulines)

Tests analytiques

PAI-1

t-PA

Plasminogène

Répercussions de la thrombolyse

Fibrinogène

Monomères de fibrine

D-Dimères : preuve de la formation de fibrine stabilisée
donc d'une coagulation, puis de sa lyse par plasmine