

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BC.11/13

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université de Jijel

Faculté des science exactes et

Science de la nature et de la vie

Département de Biologie

Moléculaire et Cellulaire



جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة و علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme
des Etudes Supérieures en Biologie

Option : Biochimie

Intitulé

01
01

**Systemes biochimiques des facteurs de la
coagulation et déficits héréditaires en
protéines de l'hémostase secondaire**

Membres de jury

Examinatrice: M^{me} Hireche saliha

Encadreure : M^r Laibe assaid



Réalisée par :

Amokrane Sabrira

Bouchar Attab

Boulfrakh Houda

Promotion : 2012/2013

Remerciements

Nous tenons à remercier tout d'abord dieu, le tout puissant et maître de l'univers qui nous a donné la capacité nécessaire, la force, volonté et la patience afin d'accomplir ce travail et qui nous a toujours guider vers le bon chemin.

*Toutes nos infinies gratitudees à notre promoteurs Monsieur **handis** » qui nous a proposé ce sujet de recherche et Monsieur **Caibe** » qui nous a encadré et soutenu par ses conseils sa dévouement, sa patience et sa grande gentillesse.*

*Nous remercions aussi les membres de jury « **Mme Hireche** » qui nous ont fait l'honneur d'accepter le jugement de notre travail.*

Enfin nous remercions nos parents et tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail, trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude «

Attabe, houda, sabi.

Sommaire

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Chapitre I: le sang

1. Définition.....	2
2. La composition du sangs	2
2.1. Plasma	2
2.2. L'hématocrites.....	4
2.2.1. Erythrocytes.....	4
2.2.2. Leucocytes.....	4
2.2.2.1.Granulocytes.....	4
2.2.2.1.1.Granulocytes neutrophiles	4
2.2.2.1.2. Granulocytes éosinophiles.....	4
2.2.2.1.3. Granulocytes basophiles.....	5
2.2.2.2. Agranulocytes.....	5
2.2.2.2.1.Les lymphocytes.....	5
2.2.2.2.2. Les Monocytes	5
2.2.3. Les plaquettes ou les thrombocytes.....	5
3. Fonctions	6
3.1. Le transport.....	6
3.2. La régulation.....	6
3.3. La protection.....	7

CHAPITRE II : l'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique

Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique

1 .Facteurs de la coagulation	8
2 .Cascade enzymatique de la coagulation.....	10
3. Relations entre voies intrinsèque et extrinsèque	11
4. Importance des complexes enzymatiques	11
5. Rôle du flux dans la mise en jeu de la coagulation	12
6. Activations des cofacteurs et boucles de rétroactivation.....	12

CHAPITRE III : les anticoagulantes

Inhibiteurs de la coagulation	14
1. Système d'Antithrombine.....	15
1.1. Rôle d'AT.....	16

1.2. Mécanisme d'action	16
2. Système protéine C-protéine S	17
2.1. Protéine C	17
2.1.1. Rôle	17
2.1.2. Mécanisme d'action	17
2.2. Protéine S	18
2.2.1. Rôle	18
2.2.2. Mode d'action.....	19
3. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI).....	19
3.1. Rôle	19
3.2. Mode d'action.....	19
4. Cofacteurs des inhibiteurs de la coagulation.....	20
4.1. Héparine	20
4.1.1. Rôle	20
4.1.2. Mécanisme d'action	21
5. Anti-vitamine K (AVK)	21
5.1. Rôle	21
5.2. Mode d'action.....	22
6. Anti-agrégants plaquettaires.....	23
6.1. Rôle	23

CHAPIRE IV :les déficiences génétique qui influence sur les facteurs des coagulations

Déficiences génétiques qui influent sur les facteurs de la coagulation

1. Maladie de l'hémophilie	24
1.1. Cause de la maladie.....	24
1.2. Traitement	25
2. Maladie de thromboembolique veineuse.....	25
2.1. Cause de la maladie.....	25
2.2. Traitement	26
3. Maladie de von Willebrand	26
3.1. Cause de la maladie.....	27
3.2. Traitement	27
4. Déficit constitutionnel en facteur X	27
4.1. Cause de la maladie.....	27

4.2. Traitement	27
5. Déficit constitutionnelles en facteur I (fibrinogène)	28
5.1. Cause de la maladie	28
5.2. Traitements	28
6. Déficit congénitale en facteur VII (hypoproconvertinémie)	28
6.1. Cause de la maladie	29
6.2. Traitement	28
7. Trait Hageman	28
7.1. Cause de la maladie	29
7.2. Traitement	29
8. Déficit en stabilisateur de la fibrine	29
8.1. Cause de la maladie	29
8.2. Traitement	29
Conclusion générale	30
Références bibliographiques	

Figure 1: présentation schématique de la composition du sang	2
Figure 2: Schéma des éléments figurés dans le sang.....	6
Figure 3: Schéma représenté les étapes de l'hémostase	8
Figure 4: Schéma de la coagulation plasmatique in vitro	10
Figure 5: Schéma de la coagulation plasmatique in vivo	11
Figure 6: Schéma du complexe tenase activant le f X. En orange, phospholipide	12
Figure 7: Principaux inhibiteurs de la coagulation.....	14
Figure 8: Effet inhibiteur de l'antithrombine III sur les différentes facteurs de coagulation	16
Figure 9: le mécanisme d'action de l'antithrombine.....	17
Figure 10: Mécanisme d'action du système de la protéine C	18
Figure 11: Mécanisme d'action du trois système inhibiteurs	20
Figure 12: Mode d'action de l'héparine	21
Figure 13: Effet inhibiteur de l'anti-vitamine K sur les facteurs de la coagulation K-dépendant	22
Figure 14: Mécanisme d'action des AVK	23

Tableau 1	Les composants du plasma.....	3
Tableau 2	Les facteurs de coagulation.....	9
Tableau 3	Les inhibiteurs de la coagulation	14

ADP : Adénosine di-phosphate

pH : Pression hydrique

AT III: Antithrombine III

TFPI : Tissue factor pathway inhibitor

AVK : Anti-Vitamine K

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

AT α : Antithrombine alpha

AT β : Antithrombine bêta

PC : Protéine C

PS : Protéine S

Via : Facteur VI sous forme actif

EPCR : Recepteur de la Protéine C

C4bP : C4 Binding protein

PM : Poid Moléculaire

aa : Acide aminé

Cys : Cystéine

Arg-Ser : Arginine-Serine

PCa : Protéine C actif

t-PA : Activateur tissulaire sécrété par la cellule endothéliale

PIVKA : Protein induced by vitamin K antagonist

u-PA : Uro-kinase

PG : Plasminogène

PAI : Inhibiteur des Activateurs du Plasminogène

Vit : Vitamine

C4b : Binding protein

PLT : platelet

vWF : von Willebrand FACTOR

FT : Facteur Tissulaire

FP3 : Le facteur plaquettaire 3

KHPM : kininogène de haut PM

PK : Prékallocrine

DHPC : Déficits héréditaires en protéines de la coagulation

MTEV : Maladies thromboemboliques veineuses

TVP : Thrombose veineuse profonde

EP : Embolie pulmonaire

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

VWD : von Willebrand Disease (maladie de von Willebrand)

Ddavp : 1-Déamino-8-D-arginine vasopressine.

TM : Thrombomoduline

Introduction générale

Le système hémostatique est un système complexe, étroitement régulé, en perpétuel équilibre entre activation et inhibition, qui se définit comme l'ensemble des phénomènes qui permettent à la fois d'assurer la fluidité du sang à l'intérieur des vaisseaux sanguins et, en cas de rupture ou de lésions vasculaires, de colmater rapidement cette brèche par un thrombus afin de limiter les pertes sanguines (Denninger, 2006).

Trois systèmes agissant en synergie permettent à l'organisme d'assurer cette double mission : l'hémostase primaire, le système fibrinolytique et la coagulation plasmatique ou hémostase secondaire. La coagulation plasmatique est une cascade enzymatique faisant intervenir des protéines plasmatiques (les facteurs de la coagulation), une protéine tissulaire (le facteur tissulaire), du calcium et des phospholipides (Charru, 2011). Elle aboutit à la formation d'une enzyme particulière, la thrombine, capable de transformer le fibrinogène soluble en polymère de fibrine insoluble à l'origine d'un caillot.

Bien souvent, l'étude de la coagulation est perçue comme difficile en raison du nombre des facteurs mis en jeu et de leurs interactions. Cependant, la connaissance globale de ses mécanismes, beaucoup plus simple, est nécessaire afin de comprendre l'expression clinique des troubles de la coagulation, d'établir une démarche diagnostique et d'interpréter les résultats de l'exploration de la coagulation en laboratoire (Büller et al., 2004). Nous étudierons successivement les composants et les inhibiteurs de la coagulation plasmatique, ainsi que ses relations avec les autres composants du système hémostatique, afin de mieux comprendre la sémiologie de la coagulation.

Chapitre I :

Le sang

Le sang est le liquide qui circule dans les artères et les veines de couleur rouge (Dan, Longo, 2010), visqueuse et opaque, et le seul tissu liquide de l'organisme (Bouamoud, 2011). Bien qu'il semble épais et homogène, son goût salé et métallique ; le sang riche en **oxygène** a une couleur écarlate, tandis que le sang pauvre en oxygène est d'un rouge sombre. Le **pH** du sang varie entre 7,35 et 7,45 : il est donc légèrement alcalin, sa température est toujours un peu plus élevée que celle du corps (38 °C, leur résistivité se situe entre 175 et 210 Ω cm, et les valeurs de la permittivité diminuent avec la baisse de l'hématocrite.

Le sang constitue environ 8 % de la masse corporelle chez l'adulte sain, son volume moyen est de 5 à 6 L chez l'homme, et de 4 à 5 L chez la femme (Marieb, 2008). Ce volume contenu dans l'appareil cardio-vasculaire (appareil circulatoire). Le sang est constitué d'un liquide appelé : plasma, et une autre partie qui appelé : l'hématocrite (Bouamoud, 2011).

1. Composition

Le sang est constitué à deux parties : une partie liquide ; le plasma et autre partie, dite : **l'hématocrite** ; (les globules rouges, les globules blancs, et les plaquettes) (Figure 1) (Marcotte et Ouimet, 2004).

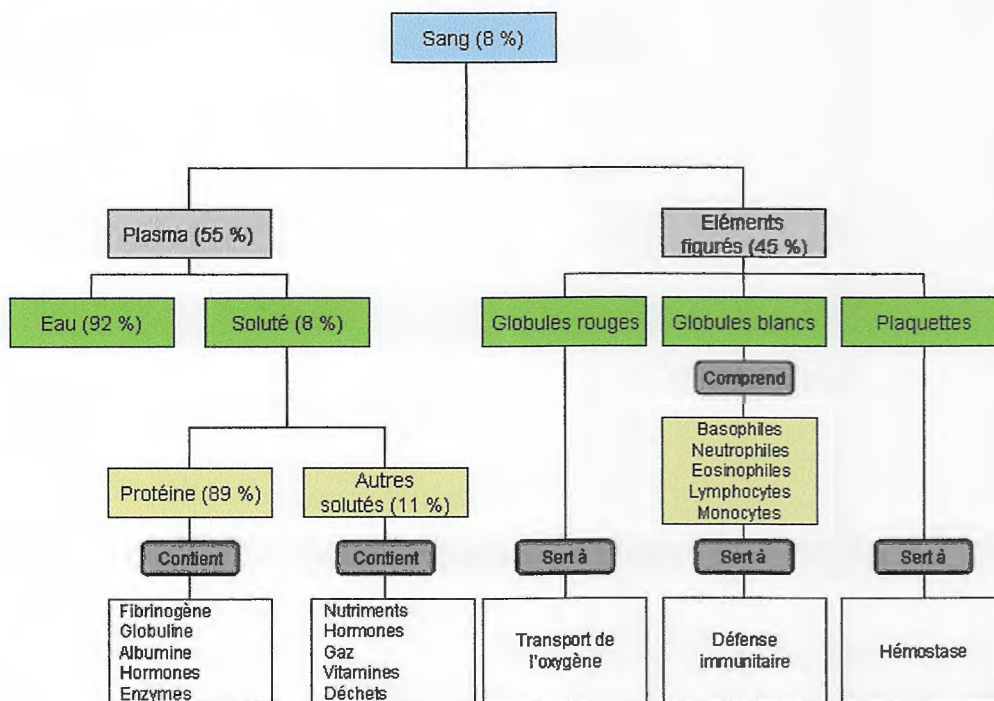


Figure 1 : Présentation schématique de la composition du sang (Olivier et Dagmar, 2010)

1.1. Plasma (la partie liquide)

Le plasma est la partie liquide de sang, un peu visqueux, transparent et jaunâtre chez le sujet sain (Marcotte et Ouimet, 2004).

Le tableau suivant représente un résumé des principaux composants du plasma.

Tableau 1 : Les composants du plasma (Marieb, 2005)

Composants	Description et importance
Eau	-Constitue 90 % du volume plasmatique ; milieu de dissolution et de suspension pour les solutés du sang : absorbe la chaleur
Solutés	
Protéines	-Constituent 8 % des protéines (au poids) du volume plasmatique
Albumine	-Constitue 60%des protéines plasmatiques : produite par le foie ; exerce une pression osmotique qui préserve l'équilibre hydrique entre le plasma et le liquide interstitiel
Globulines	Constitue 36 % des protéines plasmatiques.
-Alpha et béta	-Produites par le foie ; protéines vectrices qui se liées aux lipides, aux ions des métaux et aux vitamines liposolubles.
-Gamma	-Anticorps libérés par les cellules plasmatiques pendant la réaction immunitaire
Facteurs de coagulation	Constituent 4 % des protéines plasmatiques : comprennent le fibrinogène et la prothrombine produite par le foie ; interviennent dans la coagulation
Autres	enzymes métaboliques, protéines antibactériennes (comme le complément), hormones
Substance azotée non protéique	Sous produits du métabolisme cellulaire comme l'urée, l'acide urique, la créatinine et les sels d'ammonium
Nutriments (organique)	matières absorbées par le tube digestif et transportées dans l'organisme entier ; comprennent le glucose et d'autres glucides simples, les acides amines (produites de la digestion des protéines) les acides gras, le glycérol et les triglycérides, le cholestérol et les vitamines
Électrolyses	Cations, dont le sodium, le potassium, le calcium et d'autres ions ; concourent à maintenir la pression osmotique du plasma et le pH sanguin
Gaz respiratoires	oxygène et gaz carboniques ; un peu d'oxygène dissous (en majeure partie lié à l'hémoglobine dans les érythrocytes) ; le gaz carbonique est transporté par l'hémoglobine des érythrocytes et sous forme des ions bicarbonate dissous dans le plasma

1.2. Éléments figurés (l'hématocrite)

1.2.1. Érythrocytes ou globules rouges (Abgrall, 1997), avec leur diamètre d'environ 7,5 μm , n'ont pas de noyau et à peu près pas d'organite (Marieb, 2005), sa couleur rouge est due à une protéine contenant du fer appelée hémoglobine, ils ont la forme de disques biconcaves, dont le centre mince, paraît plus pâle que la périphérie (figure 2). Le rôle essentiel des globules rouges est d'assurer le transport de l'hémoglobine (Janssens, 2006), ainsi que les érythrocytes servent à ramasser l'oxygène (O_2) des poumons pour l'amener dans les tissus et le CO_2 de tissus vers les alvéoles pulmonaires (Johan et Renée, 2004). La durée de vie est de 120 jours (Boutonnat, 2011).

1.2.2. Leucocytes ou globules blancs, qui constituent un des moyens de défense de l'organisme (Marieb, 2000) sont les seuls éléments figurés du sang qui possède un noyau et les organites habituels (figure 2). Les leucocytes sont beaucoup moins nombreux que les globules rouges. Elles jouent un rôle crucial quand nous combattons une maladie, ils protègent l'organisme contre les bactéries, les virus, les parasites, les toxines et les cellules tumorales (Belhani, 2008).

Les leucocytes se divisent en deux grandes catégories : Les **granulocytes** et les **agranulocytes**. (Marieb, 2000).

1.2.2.1. Granulocytes

Les **granulocytes** sont de forme à peu près sphérique. Ils sont plus gros que les érythrocytes et vivent (pour la plupart) beaucoup moins longtemps, ils sont typiquement dotés d'un noyau présentant plusieurs lobes reliés entre eux par de très fins ponts, ils ont des granulations cytoplasmiques limitées par une membrane auxquelles la coloration de Wright donne une teinte caractéristique. Au point de vue fonctionnel, tous les granulocytes sont des phagocytes (Belhani, 2008). Les granulocytes se divisent en trois catégories.

1.2.2.1.1. Granulocytes neutrophiles

Forment habituellement de 50 à 70 % de la population des globules blancs, ils sont environ deux fois plus grosses que les érythrocytes. Les granulocytes neutrophiles possèdent des noyaux composés de trois à six lobes de ce fait, on les appelle aussi **polynucléaires**. Les granulocytes neutrophiles sont chimiquement attirés vers les sièges d'inflammation où ils accomplissent de manière active leur mission de phagocytes, ils s'acharnent particulièrement sur les bactéries, sur certains mycètes et sur certains virus enveloppés (Belhani, 2008). La durée de vie 24 h (Boutonnat, 2011).

1.2.2.1.2. Granulocytes éosinophiles

Représentent de 2 à 4 % des leucocytes et ont à peu près les mêmes dimensions que les granulocytes neutrophiles, il contient deux lobes reliés par une large bande de matériau nucléaire, leur cytoplasme est rempli de grosses granulations rugueuses que les colorants acides (éosines) teintent du rouge brique au cramoisi ; ces granulations sont des lysosomes élaborés contenant une variété unique d'enzymes digestives (Boutonnat, 2011).

Le rôle le plus important des granulocytes éosinophiles est de mener l'attaque contre les vers parasites comme les plathelminthes (ténias, douves et schistosomes) et les némathelminthes (oxyures et ankylostomes), trop gros pour être phagocytés, les granulocytes éosinophiles atténuent les allergies en phagocytant les protéines étrangères et les complexes antigène-anticorps immuns causant les allergies (Kouassi *et al.*, 2003) Enfin, ils inactivent certains médiateurs de la réaction inflammatoire libérés au cours des réactions allergiques (Marieb, 2000).

1.2.2.1.3. Granulocytes basophiles

Sont les moins nombreux des globules blancs, dont ils représentent seulement de 0,5 à 1 % de la population (Zitoun, 1993). On trouve dans leur cytoplasme de grosses granulations, contenant de l'histamine qui ont une affinité pour les colorants basiques (Boutonnat, 2011).

1.2.2.2. Agranulocytes

Les agranulocytes comprennent les lymphocytes et les monocytes, qui sont tous dépourvus de granulations cytoplasmiques (Kouassi *et al.*, 2003).

1.2.2.2.1. Les lymphocytes

Sont les plus nombreux dans le sang après les granulocytes neutrophiles, ils comptent pour 25 % ou plus des globules blancs. À la coloration un lymphocyte typique présente un gros noyau violet qui occupe l'essentiel du volume de la cellule, il y a deux grands types de lymphocyte qui sont ; les lymphocytes T, et les lymphocytes B (Kouassi *et al.*, 2003).

1.2.2.2.2. Les Monocytes

Sont des grandes cellules de 15 à 24 μm de diamètre, leur noyau est irrégulier, le cytoplasme est de forme très irrégulière et contient de nombreuses et fines granulations. Les monocytes représentent 2 à 10 % des leucocytes sanguins soit une moyenne de 80 à 1000 monocytes par mm^3 .

1.2.3. Les plaquettes ou les thrombocytes

Ce sont des fragments cytoplasmiques (figure 2) de cellules extraordinairement grosses (mesurant jusqu'à 60 μm de diamètre) appelées **mégacaryocytes**, ce sont des cellules qui se collent entre elles et qui servent de pansements pour soigner les coupures et les blessures du corps (marcotte et Ouimet, 2004).

Sur les frottis sanguins, chaque plaquette, qui mesure environ un quart du diamètre d'un lymphocyte, présente un contour bleu à l'intérieur duquel se trouvent des granules ; ces dernières contiennent une variété étonnante de substances chimiques actives dans le processus de coagulation (Marieb, 2005).

Le rôle essentiel des plaquettes est la formation d'un caillot afin de prévenir ou d'arrêter un saignement.

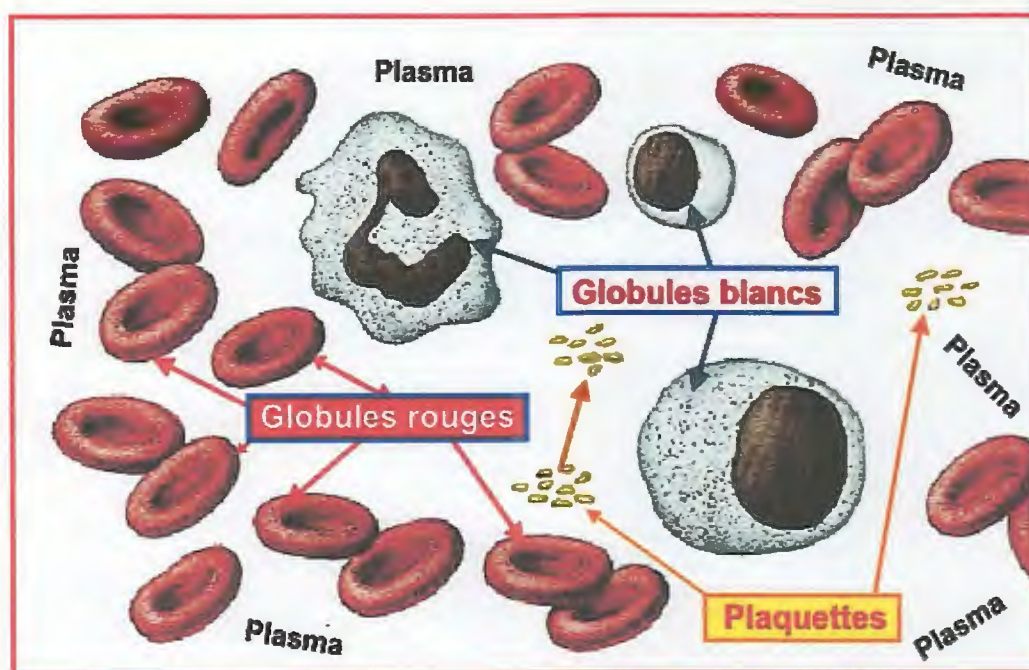


Figure 2 : Schéma des éléments figurés dans le sang (Diemel et al., 2004)

2. Fonctions

Le sang assure de nombreuses fonctions pour l'organisme qui sont (Marieb, 2000)

2.1. Le transport

- Apport à toutes les cellules d'oxygène, et de nutriments provenant respectivement des poumons et du système digestif (Baud, 2003).
- Transport des déchets du métabolisme cellulaire vers les sites d'élimination (les principaux étant les poumons pour le gaz carbonique et les reins pour les déchets azotés).
- Transport des hormones des glandes endocrines vers leurs organes cibles (Marieb, 2005).

2.2. La régulation

- Maintien d'une température corporelle appropriée au moyen de l'absorption de la chaleur et de sa répartition dans tout l'organisme, notamment à la surface de la peau pour favoriser la dissipation de l'excédent.
- Maintien d'un pH normal dans les tissus. De nombreuses protéines sanguines et d'autres solutés du sang servent de tampons et préviennent ainsi les variations brusques ou excessives du **pH** sanguin qui peuvent perturber l'activité normale des cellules. De plus, le sang constitue un réservoir de bicarbonate (réserve alcaline).
- Maintien d'un volume adéquat de liquide dans le système circulatoire. Le chlorure de sodium et d'autres sels, en conjonction avec des protéines sanguines comme l'albumine, empêche le transfert d'une quantité excessive de liquide dans l'espace interstitiel. Ainsi, le volume de liquide dans les vaisseaux sanguins reste suffisant pour assurer l'irrigation de toutes les parties de l'organisme ([Marieb, 2000](#)).

2.3. La protection

Au point de vue de la protection de l'organisme, les fonctions du sang sont les suivantes.

- Prévention de l'hémorragie. Lorsqu'un vaisseau sanguin se rompt, les plaquettes et les protéines plasmatiques forment un caillot et arrêtent l'écoulement du sang.
- Prévention de l'infection. Le sang transporte des anticorps, des protéines du complément ainsi que des leucocytes qui tous, défendent l'organisme contre des corps étrangers tels que les bactéries et les virus ([Marieb, 2005](#)).

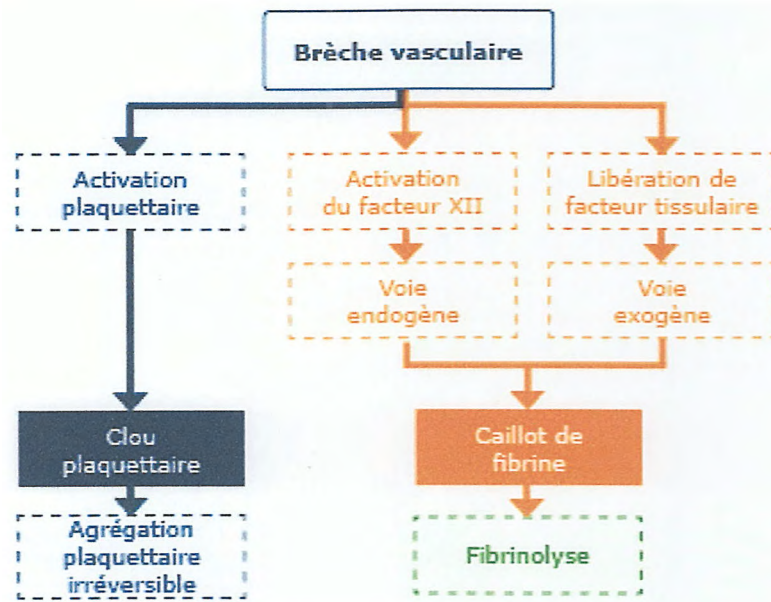
Chapitre II :

*L'hémostase secondaire ou la
coagulation plasmatique*

L'hémostase assure la prévention des saignements spontanés et la formation d'un thrombus pour arrêter une hémorragie apparue lors de la rupture de la continuité de la paroi vasculaire.

L'hémostase a pour fonction de préserver l'intégrité vasculaire, c'est un processus physiologique, dynamique faisant intervenir plusieurs mécanismes (Tvedten, 1989 ; Troy, 1988 ; Couto, 1992 ; Baker, 2004) : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire (coagulation) et la fibrinolyse (Figure 3).

Dans ce chapitre, nous allons élucider l'étape de l'hémostase secondaire ou la coagulation.



En bleu, l'hémostase primaire ; **en orange**, la coagulation ; **En vert**, la fibrinolyse.

Figure 3 : Schéma représenté les étapes de l'hémostase (Merieb, 2000)

Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique

1. Facteurs de la coagulation

Il existe 12 protéines plasmatiques identifiées, présentées dans le (Tableau 2), intervenant dans la coagulation plasmatique : trois procofacteurs (kininogène de haut poids moléculaire [KHPM], f V, f VIII), huit zymogènes (précurseurs d'enzyme) (prékallicréine, f II, f VII, f IX, f X, f XI, f XII, f XIII) et un substrat final (fibrinogène) (Tableau 2).

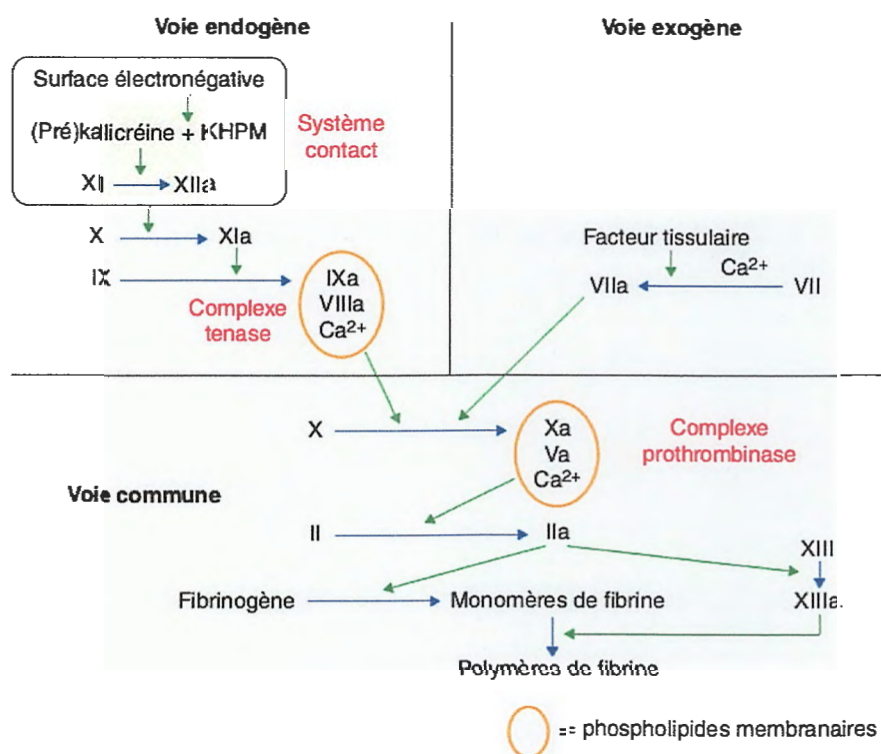
La majorité des facteurs est désignée par un chiffre romain, suivi de « a » si ce facteur est sous sa forme activée. En revanche, le fibrinogène et la thrombine (f IIa) sont le plus souvent désignés par leur nom. La très grande majorité des facteurs de coagulation est synthétisée par le foie et leur temps de demi-vie est court à très court (de 4 à 6 heures pour le f VII chez l'homme) (Troy, 1988 ; Couto, 1992 ; Baker, 2004).

Tableau 2 : facteurs de la coagulation (Troy, 1988).

Nom	Désignation	Lieu de synthèse	Temps de demi-vie (h)	Vitamine K-dépendant	Consommé durant la coagulation	Particularité
Fibrinogène	I	Foie	90-96	Non	Oui	Substrat final
Prothrombine	II	Foie	36	Oui	Oui	Zymogène
Proaccélérine	V	Foie	15-24	Non	Oui	Procofacteur
Proconvertine	VII	Foie	4-6	Oui	Non	Procofacteur
F antihémophilique A	VIII	Foie, cellules endothéliales	15	Non	Oui	Zymogène, lié au F ^v W
F antihémophilique B	IX	Foie	14-24	Oui	Non	Procofacteur
F Stuart	X	Foie	16-32	Oui	Non	Zymogène
FPTA	XI	Foie	30-39	Non	Peu	Zymogène
F Hageman	XII	Foie	48-56	Non	Peu	Zymogène
F stabilisant de la fibrine	XIII	Foie	90	Non	Oui	Zymogène
KHPM	/	Foie	50	Non		Cofacteur
Prékallieréine	/	Foie	35-70	Non		Zymogène

2. Cascade enzymatique de la coagulation

Les études sur la coagulation plasmatique ont permis de démontrer que celle-ci peut être activée par deux voies, appelées voies endogène (ou intrinsèque) et exogène (ou extrinsèque), aboutissant à des mécanismes semblables, appelés voie commune (Figure 4) (Guillin, 1985 ; Tvedten, 1989 ; Troy, 1988 ; Couto, 1992 ; Baker, 2004).



KHPM : kininogène de haut poids moléculaire.

Figure 4 : Schéma de la coagulation plasmatique in vitro (Diquélou et al., 2006)

La voie endogène débute par le contact du sang avec une surface électro-négative (sous-endothélium in vivo ; paroi de tube in vitro). Ceci déclenche, suivant des mécanismes encore mal connus, l'activation du système contact, composé de la prékallibréine, du KHPM et du f XII. Le f XII et la prékallibréine sont activés et entraînent l'activation du f XI ; ce f XIa active à son tour le f IX en f IXa. Le f IXa se lie alors à des phospholipides membranaires, par l'intermédiaire d'ions Ca²⁺, à son cofacteur, le f VIIIa, formant ainsi un complexe appelé complexe tenase. Ce complexe est capable d'entraîner l'activation du fX en fXa.

Le f X peut également être activé par une autre voie, dite voie exogène : le f VII se lie à une protéine exprimée par la plupart des cellules de l'organisme, sauf par les cellules endothéliales : le facteur tissulaire (FT). Le FT est notamment exprimé en grandes quantités par les cellules entourant les vaisseaux sanguins. Cette liaison entraîne l'activation du f VII en f VIIa, capable d'activer le fX en fXa.

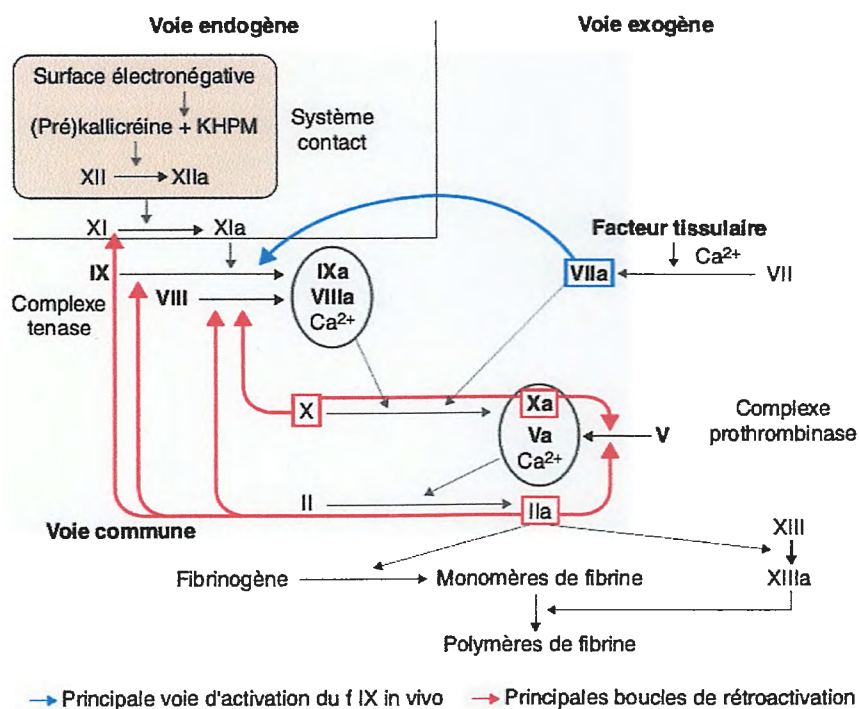
Le f Xa, activé par l'une ou l'autre voie, forme un complexe, appelé complexe prothrombinase, avec des phospholipides membranaires, du Ca²⁺ et le f Va. Ce complexe enzymatique entraîne le clivage de la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme le

fibrinogène en monomères de fibrine solubles ; ces monomères se polymérisent par la suite en polymères insolubles. Parallèlement, la thrombine active le f XIII en f XIIIa, lequel crée une liaison covalente entre les polymères de fibrine, renforçant ainsi leur cohésion. L'ensemble de ces phénomènes est regroupé sous le terme de voie commune.

3. Relations entre voies intrinsèque et extrinsèque

In vitro, les voies endogène et exogène sont parfaitement indépendantes et l'interprétation des résultats des analyses de laboratoires doit se faire en tenant compte de cette séparation. Toutefois, les études cliniques ont montré qu'il existait des nuances à apporter quant au déroulement des événements in vivo. Des patients atteints de déficits en f XII, prékallitréine et KHPM ne montrent pas de troubles de l'hémostase, sauf un risque de thrombose pour certains.

Le principal activateur du f IX in vivo est le complexe FT-f VIIa, et non le système contact (Bauer et al., 1990 ; Rappaport et Rao, 1992) (Figure 5). La différence entre les phénomènes observés in vitro et in vivo est liée à la très forte concentration de FT utilisée in vitro, comparée à celle qui est présente in vivo lors de lésion vasculaire.



En bleu, principale voie d'activation du f IX in vivo ; en rouge, principales boucles de rétroactivation. KHPM : kininogène de haut poids moléculaire.

Figure 5 : Schéma de la coagulation plasmatique in vivo (Diquélou et al., 2006)

4. Importance des complexes enzymatiques

La présence de calcium est indispensable aux réactions de coagulation ; à preuve, éthylène-diamine- tétraacétique (EDTA) et citrate de sodium, tous deux des chélateurs du Ca^{2+} , sont utilisés comme anticoagulants. Or, le Ca^{2+} n'intervient au cours des réactions décrites précédemment que dans la formation des complexes enzymatiques, où il sert de lien entre les extrémités c-carboxyl des facteurs vitamine K-dépendants et les phospholipides (Figure 6).

La formation de ces complexes a pour conséquence de garder les réactions de coagulation localisées à la surface des plaquettes activées et des cellules, et donc limite l'extension du phénomène aux parois vasculaires (Guillin, 1985 ; Wiedmer et al., 1990). (Figure 6)

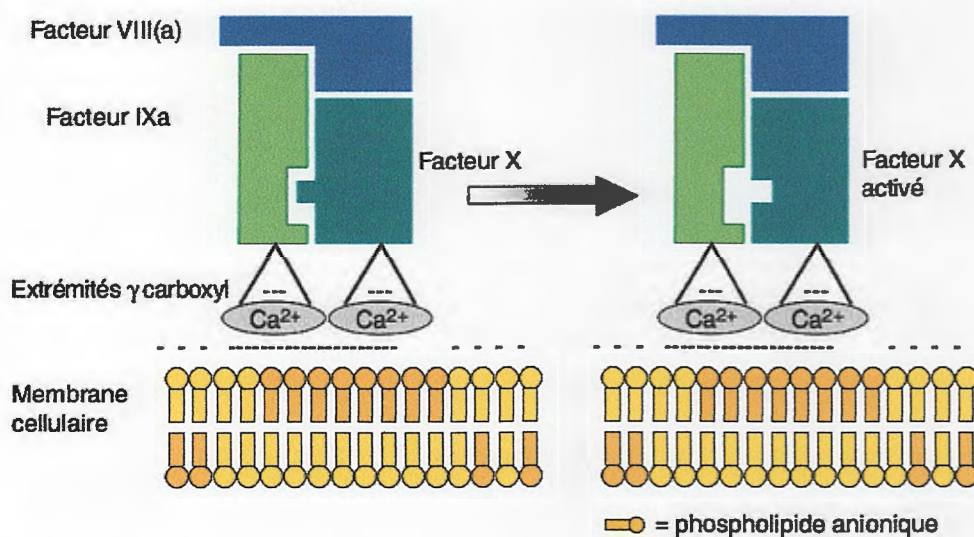


Figure 6 : Schéma du complexe tenase activant le f X. En orange, phospholipide anionique (Diquélou et al., 2006).

5. Rôle du flux dans la mise en jeu de la coagulation

Les conditions d'écoulement du sang à l'intérieur des vaisseaux sanguins sont très différentes entre veines, artères et capillaires (Karino et Motomiya, 1984 ; Wurzinger et al., 1985). Dans les veines, larges, élastiques, où le sang circule relativement lentement, les forces de cisaillement entre les différentes lames de liquide et la paroi sont faibles.

Les réactions enzymatiques qui constituent la cascade de la coagulation plasmatique sont dans des conditions optimales et les caillots veineux sont essentiellement composés de fibrine.

Dans les artères, où les forces de cisaillement augmentent du fait de la rigidité des parois et de la vitesse sanguine plus grande, des plaquettes apportées par les phénomènes de convection se mêlent à la fibrine et le caillot est mixte. Enfin, dans les capillaires, les forces de cisaillement sont maximales, car les vaisseaux sont de très petit diamètre. Les réactions enzymatiques ne peuvent pas se dérouler du fait de ces tensions et l'hémostase repose entièrement sur l'ancrage des plaquettes sur les parois par l'intermédiaire du fvW : les thrombus capillaires sont principalement des thrombus plaquettaires.

6. Activations des cofacteurs et boucles de rétroactivation

Contrairement à celle du calcium, la présence des cofacteurs activés au sein des complexes enzymatiques n'est pas absolument indispensable. Les réactions enzymatiques peuvent se faire en leur absence, mais de manière très lente. Les traces de substrat activé formées sont capables généralement d'activer le proco-facteur, surmultipliant ainsi sa propre formation.

Plusieurs boucles de rétroactivation existent ainsi (**Figure 5**). Le facteur Xa est capable d'activer le f VIII en f VIIIa et le f V en f Va, favorisant sa propre formation et celle de la thrombine (**Zur et Nemerson, 1987**).

La thrombine joue un rôle majeur dans l'hémostase ; il s'agit vraiment de l'enzyme-clé de cette cascade. Dès que la thrombine est présente, même à l'état de traces, elle peut en quelque sorte générer sa propre formation de manière autonome (**Pieters et al., 1989**) :

- En activant le f IX en f IXa, et le f XI en XIa ;
- En activant les procofacteurs V et VIII en f Va et f VIIIa.

Ainsi, en cas de lésion vasculaire, le contact sang-FT entraîne la formation de thrombine qui d'une part transforme le fibrinogène en fibrine, et d'autre part accélère sa propre genèse: le thrombus se construit de manière exponentielle et rapide.

Des inhibiteurs puissants sont donc nécessaires afin de contrôler cette extension et d'empêcher la prise en masse de tout le plasma.

Chapitre III:

Inhibiteurs de la coagulation

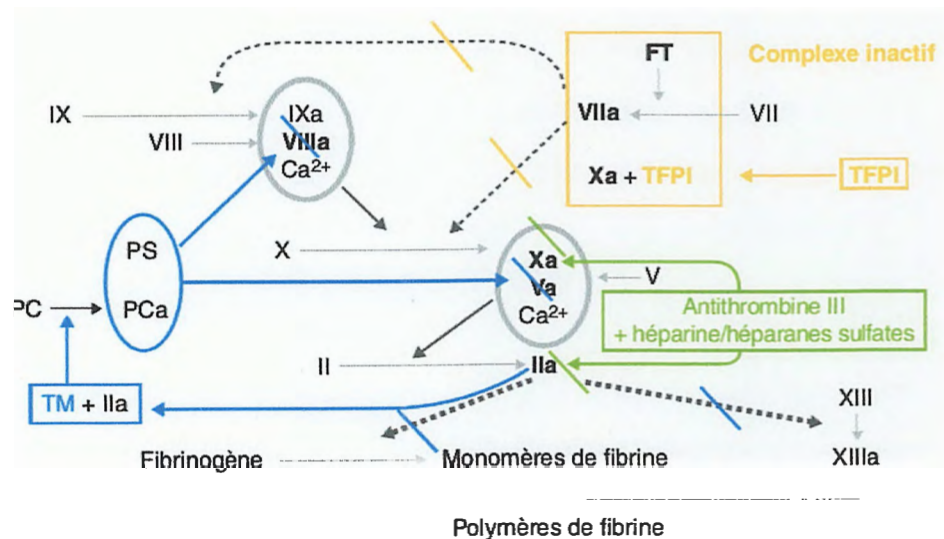
Le système de la coagulation a tendance à s'activer spontanément, il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FX activé) ne circulent pas dans le plasma, car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation (Marie, 2006) ; pour éviter ceci et maintenir l'équilibre entre la coagulation et l'anticoagulation, chaque facteur activé a son inhibiteur (Villoutreix et Sperandio, 2010).

Inhibiteurs de la coagulation

Parmi les différents systèmes inhibiteurs de la coagulation identifiés chez l'homme (Guilin et Bezeaud, 1995), antithrombine III (AT III), système thrombomoduline-protéine C-protéine S (TM-PC-PS), *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) (Levi et Poll, 2005) (Tableau 3 ; Figure 7). Ils sont présents pour réguler le mécanisme de coagulation (Levi et al., 2005).

Tableau 3 : les inhibiteurs de la coagulation (fourrier, 2008).

Inhibiteurs de la coagulation	
Nom	Fonction
Antithrombine	Inhibe IIa, Xa
Protéine C	Inactive Va et VIIIa
Protéine S	Cofacteur de la protéine C
Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)	Inhibe le complexe Facteur tissulaire - facteur VIIa et Xa.
Inhibiteur dépendant de la protéine Z (ZPI)	Inhibe X et XI.
Protéine Z	Cofacteur de ZPI
Heparin cofactor II	Inhibe IIa



FT : facteur tissulaire ; TFPI : *tissue factor pathway inhibitor* ; TM : thrombomoduline

Figure 7 : Principaux inhibiteurs de la coagulation (Diquélou et al., 2006).

Les plus importantes, sont des séries de protéines et cofacteurs d'anticoagulant qui se lient aux facteurs de coagulation activés et limiter leur période d'activité, leur action est due à trois effets :

- Empêche l'action de la thromboplastine sur la prothrombine.
- Empêche la transformation du fibrinogène en fibrine (Shen *et al.*, 2008).
- Empêche l'agrégation plaquettaire (Gruel et Pouplard, 2002).

1. Système d'Antithrombine

L'antithrombine (AT), anciennement nommée antithrombine III (ATIII), est une glycoprotéine plasmatique monocaténaire appartenant à la famille des inhibiteurs des sérines-protéases, est une alpha-2 globuline dont le poids moléculaire varie entre 58 000 et 65 000 Da (Norris, 2003). Elle est synthétisée dans les hépatocytes (Griffin *et al.*, 2013), comme indique son nom, c'est le principale inhibiteur physiologique de la thrombine qu'elle inactive rapidement et définitivement (Ozier *et al.*, 2005).

Des concentrations plasmatiques comprises entre 140 et 300 μg ont été retrouvées chez les adultes sains (Volot, 2012), sa demi-vie est de 2-3 jours, mais réduite à quelques heures en cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (Ozier *et al.*, 1999).

Chez l'adulte, la gamme normale d'activité se situe entre 80 et 120 % ; les taux d'activité usuels chez le nouveau-né sont d'environ 50 %, les taux adultes sont généralement atteints à l'âge de six mois (Volot, 2012).

Le taux d'antithrombine est également diminué chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire (Cambus et Boneu, 2009).

Physiologiquement, il existe deux glycoformes d'AT dans la circulation ; nommées AT α et AT β ; la forme α majoritaire, possède quatre (4) chaînes glycanes liées à des asparagines en position 96, 135, 155 et 155, tandis que la forme β minoritaire (5 à 10 % de l'AT circulant) ne possède que trois (3) chaînes glycanes en position 96, 155 et 192. Il est décrit que cette glycoforme β présente une meilleure affinité que la forme α aux héparines sulfatées des cellules endothéliales qui tapissent la surface liminale des vaisseaux sanguins.

Par ailleurs, outre l'existence de différentes glycoformes ; l'AT peut aussi exister sous différentes conformations dites **native** ou **latente** ; L'AT native est caractérisé par la présence d'une boucle réactive peu structurée et accessible aux solvants qui supporte l'activité anticoagulante de l'AT. Ce conformère d'AT native est dit **métastable** ; c'est-à-dire qu'il est thermodynamiquement instable et peut être transformé en conformère thermodynamiquement plus stable, nommé AT latente.

Dans la conformation latente de l'AT, la boucle réactive s'intercale comme un brin supplémentaire au sein du principal feuillet β de la protéine induisant alors une perte de l'activité anticoagulante de l'AT, ainsi qu'une diminution considérable de son affinité pour les héparines sulfate de la surface cellulaire. La cinétique de transition entre l'AT native et l'AT latente est très lente ce qui explique le faible taux d'AT latente dans la circulation sanguine (2 % de l'AT total) (Borge et Bianchini, 2013).

1.1. Rôle de l'AT

L'Antithrombine (AT) est un anticoagulant physiologique de nature glycoprotéine, essentiel pour le maintien de l'hémostase (Baxter, 2010), elle inhibe non seulement la thrombine, mais aussi toutes les sérines estérases générées au cours de la coagulation (XIIa, XIa, IXa, Xa), le VIIa, et la plasmine (figure 8) (Griffin et al., 2013). L'antithrombine et le système de la protéine C - protéine S sont les deux mécanismes fondamentaux du contrôle de la génération de la thrombine (Calatzis et al., 2008).

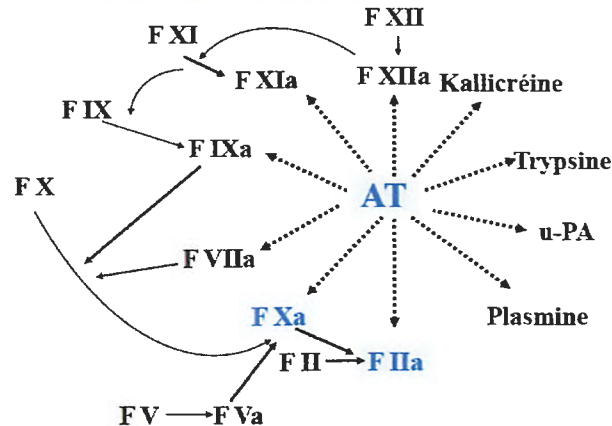


Figure 8 : Effets inhibiteurs de l'antithrombine III sur les différents facteurs de coagulation (Bore-Derlon, 2006).

1.2. Mode d'action

L'antithrombine lié au facteur tissulaire et joue le rôle d'un substrat, en offrant une liaison **Arg-Ser** qui sera spécifiquement protéolysée par la sérine des enzymes de la coagulation, il se forme un complexe covalent, dans lequel l'enzyme est inactivée (Calatzis et al., 2008).

Est un inhibiteur à large spectre « inactive le facteur Xa et à un degré moindre plusieurs autres protéases de la coagulation (IXa, VIIa, XIa et XIIa), en formant un complexe équimoléculaire irréversible qui se fixe sur des récepteurs hépatocytaires (Zwaal et al., 1998). L'héparine amplifie considérablement (par un facteur de 1000 à 2000) la vitesse de l'interaction entre l'AT et les protéases activées de la coagulation (Ozier et al., 1999). La fonction d'AT peut être altérée en raison de la disponibilité réduite de glycosaminoglycans ; sous l'influence des cytokines, la synthèse des glycosaminoglycans par les cellules endothéliales pourrait être réduite, altérant le potentiel inhibiteur d'AT (Levi et al., 2005).

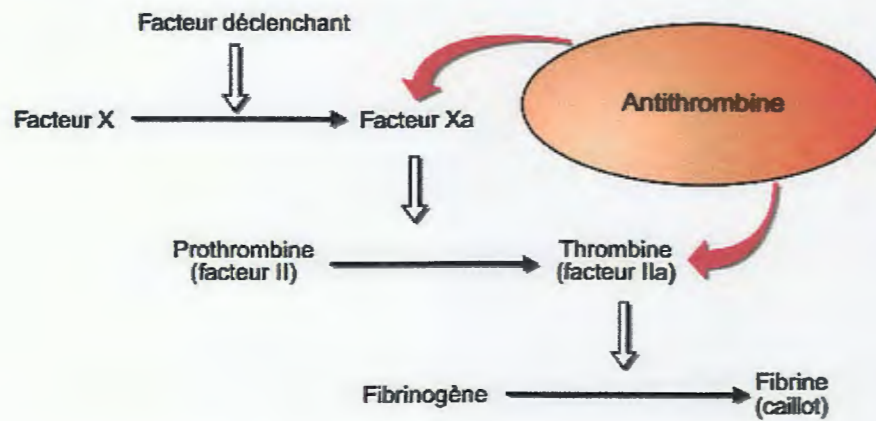


Figure 9 : le mécanisme d'action de l'antithrombine (Maurice, 1999).

2. Système protéine C-protéine S

2.1. Protéine C

La protéine C (PC) est une sérine-protéase vitamine K dépendante (Zwaal *et al.*, 1998), de nature glycoprotéine bicaténaire, synthétisée par l'hépatocyte, de poids moléculaire 62 kDa, agit comme un anticoagulant naturel (Gruel *et al.*, 2002). La protéine C (PC) circule sous forme inactive dans le plasma (Wautrecht, 2007), à la concentration plasmatique de 2,7- 6 mg/l (moyenne 4 mg/l) soit 70 et 130 % (Cambus et Boneu, 2009), leur temps de demi-vie est de 6-10 h (Boutonna, 2012).

2.1.1. Rôle

La protéine C est une principale inhibiteur du voie intrinsèque de la coagulation ; empêche l'activation de facteur XIIa (Norris, 2003), très puissant des facteurs Va et VIIIa **Tableau 3**. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, c'est la Protéine S (**figure 10**) (Wautrecht, 2007).

2.1.2. Mécanisme d'action

En présence de la protéine S (PS) et du facteur V qui joue le rôle de cofacteur, la protéine Ca protéolyse les facteurs Va et VIIIa (**figure 10**) (Cambus *et Boneu*, 2009), le facteur Va à faible concentration (<50 nM/l) sa chaîne légère isolée stimule l'activation de PC (50 fois) à la surface des cellules endothéliales (Gruel *et al.*, 2002), ainsi que la **protéine C** est activé par le complexe thrombine/thrombomoduline (Zwaal *et al.*, 1998), les vaisseaux sanguins expriment un récepteur endothélial de la protéine C (EPCR), qui augmente l'activation de la protéine C à la surface des cellules endothéliales (Levi *et al.*, 2005), PC se lie à son récepteurs (EPCR), puis ce complexe se met latéralement sur la surface pour venir au contact du complexe TM-Thrombine où PC sera activée (**figure 10**).

La PCa est inhibée par des inhibiteurs auxiliaires:

- α -1-protéinase inhibitor.
- α -2-macroglobuline.
- α -2-antiplasmine (Boutonna, 2012).

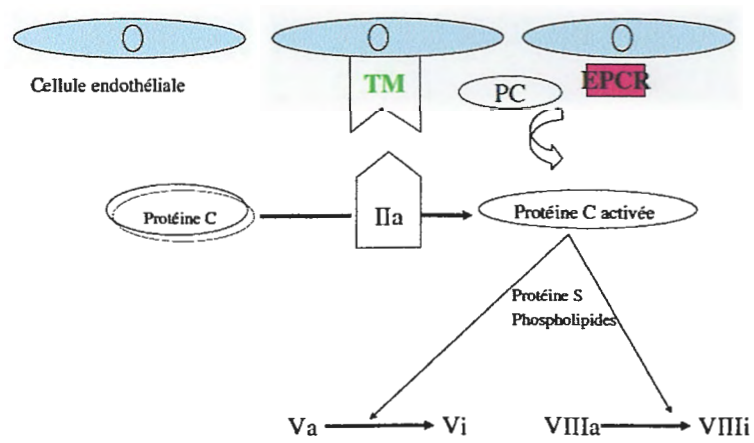


Figure 10 : Mécanisme d'action du système de la protéine C (Fourrier, 2006).

2.2. Protéine S

C'est une glycoprotéine monocaténaire, synthétisée principalement par l'hépatocyte en présence de la vitamine K par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales. La protéine S circule dans le plasma liée de façon réversible à la C4b (binding protein), protéine du système du complément (Norris, 2003), de PM 70 kDa, 635 aa, complexée à 60 % dans le plasma avec la C4BP.

La PS est présent dans les granules plaquettaires, d'où elle est sécrétée après activation par la thrombine, chaque plaquette a 400 sites de liaison de la PS (Boutonna, 2012), le taux de protéine S est compris entre 30 et 50 % de la normale (Cambus et Boneu, 2009), l'insuffisance hépatocellulaire diminue le taux de protéine S, ainsi que La protéine S diminue de façon constante au cours de la grossesse, au cours des syndromes inflammatoires, le taux de la C4b-binding protein augmente ce qui réduit la fraction libre de la protéine S ; Environ 40 % de la protéine S plasmatique est libre (Norris, 2003).

La thrombine clive PS entre Cys47 et Cys72, conduisant à une PS à 2 chaînes qui est inactives ; elle perd toute sa capacité cofacteur de PCa (Boutonna, 2012).

2.2.1. Rôle

La PS est un cofacteur de la PC ; le système protéine C-protéine S est un inhibiteur de la voie intrinsèque de la coagulation (Riewald et Ruf, 2002), elles ont trois fonctions :

- Cofacteur de l'inactivation du Va et du VIIIa.
- Inhibe l'activité de la prothrombinase par interaction avec Va et Xa (figure 10).
- Inhibe l'activation du X par interaction avec le VIII.

2.2.2. Mode d'action

PS augmente la liaison de P Ca sur les plaquettes (Boutonna, 2012) (figure 10).

3. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)

Le TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*, est un inhibiteur de la voie extrinsèque, empêche l'activité protéolytique du facteur Xa (FXa) et du facteur VIIa (FVIIa) dans un complexe inhibiteur quaternaire contenant FXa-TFPI-FVIIa et facteur de tissu (TF) (Sood et Weiler, 2003), le TFPI est le principal inhibiteur physiologique du TF (Holroyd et Simari, 2010), de poids moléculaire 4,5 KD (Levi et al., 2005).

3.1. Rôle

Il agit d'abord en se complexant au Xa, puis le complexe Xa-TFPI se lie au complexe membranaire TF-VIIa pour former un complexe quadri moléculaire qui neutralise le VIIa. L'extrémité C-terminale a un site de haute affinité pour l'héparine qui augmente l'activité du TFPI (Boutonna, 2012), La concentration physiologique de TFPI dans le plasma est entre 2.5 et 5 nM (Holroyd et Simari, 2010).

Le TFPI se trouve :

- Lié à la surface des cellules endothéliales (50-80 % du TFPI).
- Associé aux lipoprotéines.
- Libre dans le plasma (0,1 mg/l), le TFPI plasmatique représente 10-50 % du TFPI total.
- Séquestré dans les plaquettes (8 % du TFPI plasmatique total est présent dans les plaquettes) ; les plaquettes relèguent leur TFPI après stimulation par la thrombine.

Le TFPI est inhibé par fixation sur la fibrine et destruction par la thrombine (Boutonna, 2012).

3.1. Mode d'action

Dans un premier temps, le kunitz II se lie au Xa, puis le complexe TFPI-Xa se lie au complexe TF-VIIa par interaction entre le Kunitz I et le VIIa (Riewald et Ruf, 2002).

L'action du TFPI est très rapide, dès la formation des premières traces de Xa (figure 11), et l'inhibition du VIIa est très rapide ; la voie extrinsèque ne sert qu'à lancer la coagulation.

Le Xa doit être lié aux phospholipides pour l'inhibition du [TFPI-Xa] sur le [TF-VIIa].

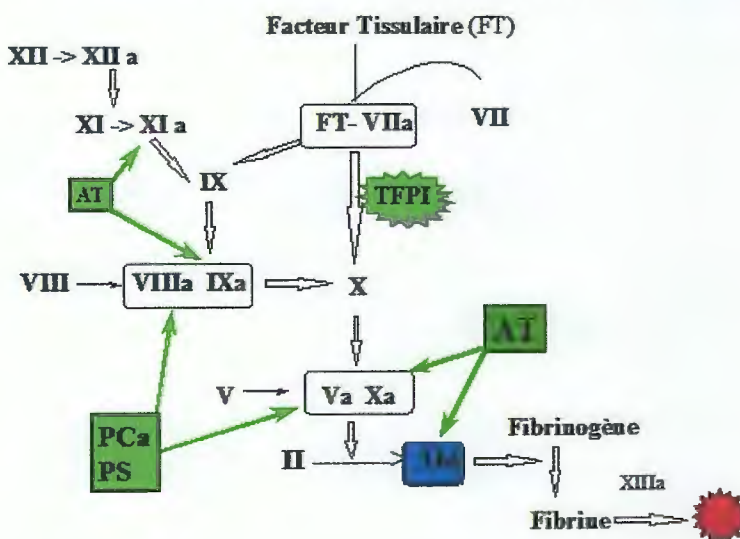


Figure 11 : Mécanisme d'action des trois systèmes inhibiteurs (Wautrecht, 2007).

3. Cofacteurs des inhibiteurs de la coagulation

3.1. Héparine

L'héparine, est un cofacteur de l'antithrombine, contenu dans les granulations des basophiles et des mastocytes, produit aussi par les cellules endothéliales, est ordinairement sécrétée en petites quantités dans le plasma (Merieb, 2005).

L'héparine est un groupe hétérogène de mucopolysaccharides, anioniques à chaîne droite, appelés glycosaminoglycanes, dotés de propriétés anticoagulantes d'origine naturelle présente dans les mastocytes (Lefrère et Ermine, 1998), dont l'activité biologique repose sur une séquence commune (pentasaccharide), mais dont la structure est très variable (Schiele, 2001), les principales molécules qui retrouve dans l'héparine sont : (1) l'acide 2-sulfate-L-iduronique, (2) le 2-désoxy-2-sulfamino-D-glucose-6-sulfate, (3) l'acide β -D-glucuronique, (4) le 2-acétamido-2-désoxy-D-glucose, (5) l'acide L-iduronique.

Le poids moléculaire des chaînes polysaccharidiques varie de 3000 à 30 000 Da (Cambus et Boneu, 2009).

3.1.1. Rôle

Grâce à leur action anticoagulante, l'héparine se lie à l'antithrombine circulante et accélère l'inhibition ou l'inactivation des facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa (Haus, 2007) ; l'effet inhibiteur sur la thrombine (facteur IIa) est inférieur à l'effet inhibiteur sur le facteur Xa, (l'effet anticoagulant de l'héparine étant lié à l'effet anti IIa) (figure 12) (Madicke, 1998). Il pourrait exister une discrète action fibrinolytique en provoquant la stimulation ou la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) (Riewald et Ruf, 2002).

Cette action reste cependant contestée en raison du rôle de la fibrinolyse physiologique, ainsi que l'héparine favoriserait la libération et l'activation de la lipoprotéine lipase et provoquerait la diminution des chylomicrons d'où ses propriétés de «clarification» du sérum lactescent après un repas riche en graisse (Delsart et al., 2001), comme la plupart des inhibiteurs de la coagulation, l'héparine inhibe la voie intrinsèque (Elödi et Elödi, 1983).

3.1.2. Mécanisme d'action

L'action inhibitrice de l'héparine, liée à une structure pentasaccharidique (Lefrère et Ermine, 1998), l'héparine empêche la coagulation sanguine et la formation de caillots de fibrine combinée à un cofacteur, elle rend la thrombine inactive (Norris, 2003), entravant ainsi la conversion du fibrinogène en fibrine (Cambus et Boneu, 2009), l'héparine se lie à l'antithrombine par une séquence pentasaccharidique au niveau d'une région riche en acides aminés chargés positivement, modifie la conformation de l'antithrombine, et accélère environ 2.000 fois la vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation (Schiele, 2001), puis elle se détache et se fixe sur une autre ATIII, elle est donc recyclée sans être consommée (figure 12) (Kaguelidou, 2012).

Enfin, l'héparine mobilise l'inhibiteur tissulaire de la coagulation (le TFPI), ce qui contribue à l'effet anticoagulant, indépendamment de l'inhibition de la thrombine (Lupacchino, 2008).

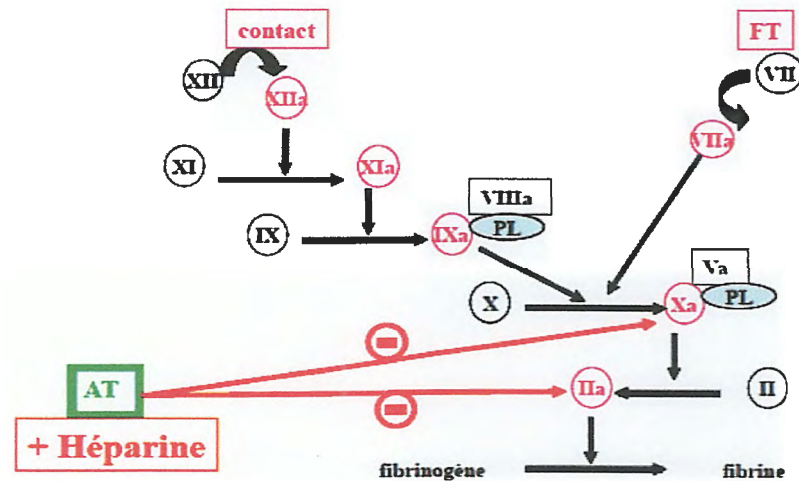


Figure 12 : Mode d'action de l'héparine (Elalamy, 2010).

4.2. Antivitamine K (AVK)

Ce sont des molécules physiologique qui modifiant la synthèse des facteurs de coagulation, elles bloquent la régénération de la vitamine K réduite (Kaguelidou, 2012), la demi-vie de ces facteurs varie de 8 à 45 heures (Pierre et al., 2000).

4.2.1 Rôle

Les antivitamines K en s'opposant à l'action de la vitamine K, diminuent la fabrication (synthèse) des facteurs de la coagulation (le facteur II, VII, X, IX), et donc ont une action anticoagulante (Marie, 2006) ; appelés **PIVKA** (Protein induced by vitamin K antagonist).

La vitamine K réduite est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide γ -carboxyglutamique dans l'hépatocyte, en inhibant l'action de la vitamine K réductase, ce qui entraîne la synthèse de précurseurs inactifs, les AVK diminuent certains facteurs de la coagulation ; (il y a donc moins de "briques" et le sang est plus fluide (figure 13) (Niksic et al., 2006).

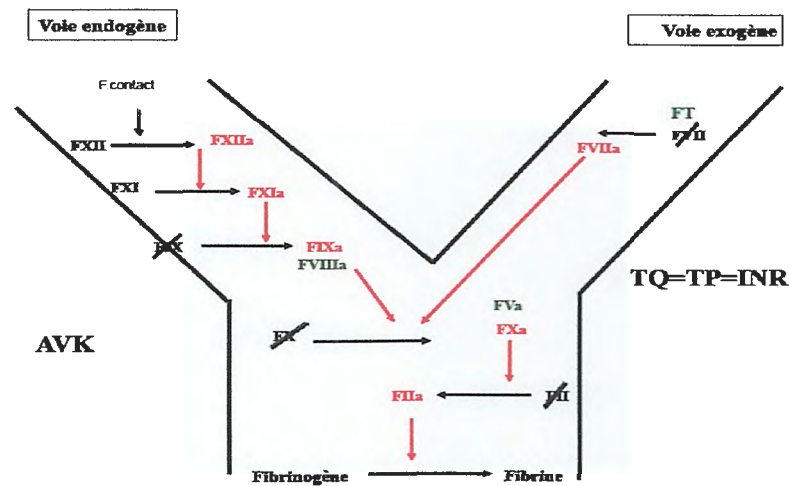


Figure13: Effet inhibiteur de l’anti-vitamine K sur les facteurs de la coagulation K-dépendant (Nicole, 2002).

4.2.2. Mécanisme d’action

Les AVK inhibent le cycle de régénération de la vitamine K dans l’hépatocyte, en entraînant l’arrêt de la transformation des résidus glutamiques en résidus γ -carboxyglutamiques (Zwaal et al., 1998), ce dernier intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de coagulation ; (prothrombine “facteur II”, proconvertie “facteur VII”, facteur de Stuart “facteur X” et facteur antihémophilique B “facteur IX” (Cambus et Boneu, 2009), et de deux inhibiteurs (protéines C et S (Delsart et al., 2001), l’ostéocalcine et la protéine Z dont le rôle est inconnu.

L’absence de γ -carboxylation conduit à la formation de PIVKA (protein induced by vitamin K antagonist or absence) (figure 14), ces protéines sont biologiquement inactives du fait de leur incapacité d’établir des ponts calciques avec les phospholipides cellulaires (Figure 14). L’importance de la diminution de l’activité biologique des facteurs vitamine K dépendants résulte d’un équilibre entre la vitamine K et l’AVK au niveau de l’hépatocyte (Verdy, 1997).

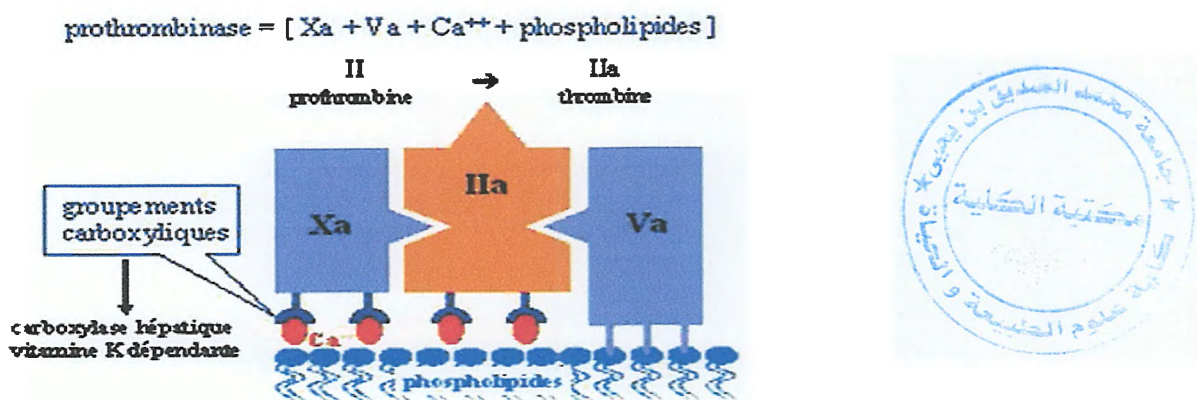


Figure 14 : Mécanisme d’action des AVK (Kaguelidou, 2012).

4.3. Antiagrégants plaquettaires

Les **antiagrégants plaquettaires** empêchent l'agglutination des plaquettes et la formation de caillots sanguins (thrombus) (Cambus et Boneu, 2009).

- Empêchent les plaquettes de se fixer sur les parois et les surfaces étrangères (Gruel et Pouplard, 2002).
- Inhibent la cyclo-oxygénase (Kaguelidou, 2012) (les plaquettes synthétisent des prostaglandines pro-agrégantes à partir de l'acide arachidonique constitutif des phospholipides de la membrane ; cette synthèse qui aboutit au thromboxane, fait intervenir plusieurs enzymes dont la cyclo-oxygénase) (Cambus et Boneu, 2009).
- Inhibent la voie de l'ADP (Lefrère et Ermine, 1998). (La sécrétion de l'adénosine diphosphate (ADP) qui est l'un des agents inducteurs de l'agrégation plaquettaires) (Cambus et Boneu, 2009).
- Antagonistes des récepteurs Gp IIb-IIIa (Lentz, 2003) ; (la fixation du fibrinogène sur son récepteur spécifique membranaire le Gp IIb-IIIa qui permet finalement l'agrégation de plusieurs plaquettes entre elles) (Cambus et Boneu, 2009).

*

Chapitre IV:

*Déficiences génétiques qui
influencent sur les facteurs de la
coagulation*

Les déficits héréditaires en protéines de la coagulation (DHPC) sont des pathologies rares, dont les bases moléculaires sont maintenant précisément définies, ces pathologies correspondent à des déficits quantitatifs ou qualitatifs en protéines (en facteur) dont le taux exprimé en activité coagulant détermine la sévérité.

Ces maladies partagent à la fois des manifestations cliniques hémorragiques et un parcours de soins proches, la sévérité biologique de ces déficits variables d'un sujet à l'autre, est déterminant majeur à la fois des manifestations hémorragiques de la maladie, la nécessité d'un recours au soin, en particulier du recours aux fractions coagulantes, et de la survenue potentielle de complications (FranceCoag, 2006).

Déficiences génétiques qui influent sur les facteurs de la coagulation

1. Maladie de l'hémophilie

L'hémophilie est une maladie familiale, hémorragique, liée au chromosome X, caractérisée par l'incapacité de former correctement les caillots sanguins, rares, et s'exprimant chez les sujets de sexe masculin (Aronova-Tiuntseva et Herreid, 1999).

C'est due à une diminution du taux du facteur de la coagulation, le facteur VIII (hémophilie A) et/ou le facteur IX (hémophilie B) ; l'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, elle touche environ une personne sur 10 000 naissances (Srivastava et al., 2012), selon l'intensité du déficit, on distingue les formes sévères (inférieur 1% de facteur VIII ou de facteur IX, modérée (1à 5%), ou mineures (5à 40%)(Liras et al., 2012).

Les manifestations hémorragiques de l'hémophilie sont provoquées par des causes minimes si bien qu'elles apparaissent souvent spontanées, notamment dans les formes sévères de la maladie :

- Saignements spontanés dans les articulations, sous-cutanée des tissus mous et les muqueuses.
- Saignements excessifs après défi hémostatique (par exemple un traumatisme, une chirurgie, etc.).
- Saignements fréquents dans l'hémophilie sont hémarthrose, suivies par le muscle et hématome sous-cutané.
- Hémarthroses du genou sont les plus fréquents saignements dans les articulations.(Mahlangu et Gilham 2008).

1.1. Cause de la maladie

- Cette, ou plutôt, ces maladies sont le résultat de mutations sur les gènes de facteur VIII ou facteur IX (Srivastava et al., 2012), tous deux situés sur le bras long du chromosome X (Mahlangu et Gilham, 2008).
- L'hémophilie transmise sur le mode récessif et liée au sexe (Meili et Brand, 2006).
-

1.2. Traitement

- Traitement par l'acide acétylsalicylique et dérivé, ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Zini et Pazart, 1996).

- L'administration de la demopressine (DDAVP) peut élever le niveau de facteur VIII de manière adéquate.
- Le remplacement du facteur de coagulation manquant par l'application intraveineuse d'un facteur antihémophilique approprié pour le patient (d'origine plasmatique, inactivée sur le plan viral, ou recombinant) (Saxonhouse et Manco-Johnson, 2009).
- Les antifibrinolytiques administrés par voie générale (Dunn et Abshire, 2004).
- L'utilisation de la thérapie cellulaire dans le traitement de l'hémophilie, consisté principalement à la transplantation des cellules saines pour tenter de réparer ou de remplacer la déficience en facteur de coagulation (Liras et al., 2012).

2. Maladie de thromboembolique veineuse

Les maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) sont des maladies qui touchent les veines ou les poumons, elles regroupent deux aspects : **la thrombose veineuse profonde (TVP)** et **l'embolie pulmonaire (EP)** (Ravelson et al., 2011).

- ♣ L'embolie pulmonaire massive se définit par une obstruction de plus de 50% du lit vasculaire pulmonaire. Est une Complication mortelle de la maladie thrombo-embolique (Doghmi et al., 1998).
- ♣ La thrombose veineuse résulte d'une activation localisé de la coagulation avec constitution d'un thrombus dans le système veineux, Le thrombus, constituée de fibrine, de globules blancs et de plaquettes. Peut provoquer une occlusion partielle ou totale de la lumière veineuse, obstruant ainsi la circulation du sang (Olié, 2011).

Les thromboemboliques veineuses sont fréquentes chez les pays occidentaux avec un nombre annuel de 250 000 cas, et responsable de 10 000 décès par EP. Aux États-Unis, on estimait à 60000 cas le nombre de thromboses veineuses avec 30% de décès (Mottier, 2006).

2.1. Cause de la maladie

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE), est une maladie multifactorielle, caractérisée par la multitude de facteurs de risque acquis ou génétique favorisant sa survenu (Troadec, 2002).

Parmi les facteurs génétiques :

- Déficit en antitithrombine (Egeberg, 1965).
- Mutation du gène de la thrombomoduline, situé sur le chromosome 20 (Öhlin et al., 1997).
- Mutation R506Q dans le gène du facteur V Leiden (Troadec, 2002).
- Mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II) (Olié, 2011).
- Déficit en protéine C et en protéine S (L'hérédité de ces déficits est autosomale dominant) (Cambus et Boneu, 2008).
- Déficit en facteur VIII, un taux supérieur à la normale (Troadec, 2002).

2.2. Traitement

- Héparinothérapie.
- Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM).

- L'héparine non fractionnée (Bosson, 2002).
- L'embolectomie qu'elle soit réalisée chirurgicalement ou à l'aide de dispositifs instrumentaux (cathéter de Grinfield) permet l'élimination directe de thrombus (Meyer, 1999).
- Utilisation des fibrinolytiques (Doghmi et al., 1998).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement initial de la thrombose veineuse profonde (Büller et al., 2004).

▪ 3. Maladie de von Willebrand

La maladie de Willebrand, décrite en 1926 par Erik von Willebrand, est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase, sa prévalence a été estimée environ de 4 à 10 cas par 100.000 habitants (Castaman et al., 2004). Elle est liée à un déficit, soit quantitatif, soit qualitatif en facteur Willebrand (VWF) (Favaloro et al., 2004).

Maladie génétique, elle se caractérise par son extrême hétérogénéité sur les plans clinique, phénotypique et génotypique (Martineau, 2010), elle est caractérisée par des hématomes sous-galéale, et un encapsulé hématome de la cuisse, deux d'entre eux se produisent ring après un traumatisme (Franko et al., 2009).

On distingue trois grandes catégories de maladie de von Willebrand, les types 1, 2 et 3 :

- **Type 1** : le plus fréquent (70 à 80 %) est caractérisé par un déficit quantitatif modéré en Facteur Willebrand.
 - **Type 2** : Ce type est moins courant que le type 1 (20 à 25%), il s'agit d'un déficit qualitatif. Il existe quatre sous-types de la VWD de type 2 de fréquence variable.
 - **Sous-type 2A** : Il correspond à une diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes, liée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire et de poids moléculaire intermédiaire.
 - **Sous-type 2B** : Il correspond à une augmentation anormale de l'affinité du VWF pour les plaquettes.
 - **Sous-type 2M** : Il est caractérisé par une diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes, non liée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire.
 - **Sous-type 2N ou le variant « Normandie »** : Il est caractérisé par une diminution de l'affinité du VWF pour le facteur VIII (Castaman et al., 2004).
- Le type 3** : il s'agit d'un déficit quantitatif sévère en vWF (Rodgers et al., 2002).

3.1. Cause de la maladie

- Manque (quantitatif ou qualitatif) du facteur von Willebrand (vWF), en raison d'une mutation du gène responsable de sa synthèse, localisé sur le chromosome 12 (les 2 sexes sont également atteints) (Nichols et al., 2008) .
- Transmission autosomale en général dominante avec pénétrance variable ; récessive pour le type 3 et le type 2N (hétérozygotes souvent asymptomatiques) (Hillery et al., 1998).

3.2. Traitement

Le but est de corriger les anomalies de l'hémostase primaire et de la coagulation.

- La desmopressine ou dDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) d'une part et les concentrés plasmatiques de facteur Willebrand, plus ou moins riches en facteur VIII, d'autre part (Pasi *et al.*, 2004).
- Les inhibiteurs de la fibrinolyse (acide tranéxamique) c'est-à-dire qu'il stabilise le caillot sanguin et retarde sa dégradation par voie orale ou intraveineuse (Martineau, 2010).
- La perfusion de concentré de facteur VIII spécial Willebrand (InnobranDuo®) qui contient à la fois du Facteur Willebrand et du facteur VIII (Saxonhouse et Manco-Johnson, 2009).
- La perfusion de concentré de facteur Willebrand (Wilfactin® anciennement appelé facteur willebrand LFB®) qui ne contient pratiquement pas de FVI (Martineau, 2010).

4. Déficit constitutionnel en facteur X

Le déficit constitutionnel en facteur X est un trouble de la coagulation rare, mais grave qui est estimé en 1/1000000 personnes et jusqu'à 1/500000 transporteurs, due à une réduction de l'activité et/ou de l'antigène facteur X (FX), il est caractérisé par des hémorragies de sévérité variable, avec des manifestations différentes : (Gingivorragies ; Epistaxis ; saignement du cordon ombilical), hommes et femmes sont touchés de façon égale par le déficit en facteur X (Tazi, 2011).

4.1. Cause de la maladie

- Mutations du gène du facteur X sont situées sur le bras long du chromosome 13 (Tazi, 2011).
- La transmission du déficit en facteur X est de type autosomique et récessif (Brown et Kouides, 2008).

4.2. Traitement

Le traitement consiste en l'administration intraveineuse de produits sanguins :

- Le plasma frais congelé (Uprichard et Perry, 2002).
- Vitamine K.
- Le cryoprécipité ne contient pas de facteur X (Tazi, 2011).

5. Déficit constitutionnel en facteur I (fibrinogène)

La déficience en facteur I ou fibrinogène est une maladie héréditaire très rare et pas aussi bien caractérisée cliniquement comme certains d'autres troubles héréditaires de la coagulation avec des complications pouvant varier selon la sévérité de la maladie. Lorsqu'il y a un problème avec le fibrinogène, c'est-à-dire soit qu'il en manque ou qu'il fonctionne mal, il y a une difficulté à la formation du caillot. Il peut y avoir soit une hémorragie, soit une thrombose (Acharya et Dimichele, 2008). Trois classes de défauts héréditaires du fibrinogène sont reconnues : les dysfibrinogénémies, les hypofibrinogénémies et les afibrinogénémies (Neerman, 2001).

- **Les dysfibrinogénémies** sont des conditions qualitatives, dues à la présence d'un fibrinogène anormal. Dans un cas sur trois, les signes d'appel sont des hémorragies généralement mineures. Dans près de 15% des cas répertoriés, des manifestations thrombotiques ont été décrites (Acharya et Dimichele, 2008).

- **Les hypofibrinogénémies** sont caractérisées par une déficience en fibrinogène les problèmes de saignements peuvent être légers, modérés ou graves (Neerman-Arbez, 2001).
- **L'afibrinogénémie congénitale** est caractérisée par la réduction marquée ou l'absence de synthèse du fibrinogène par les cellules hépatiques. C'est une maladie rare qui est transmise sur le mode autosomal récessif, et dont les manifestations cliniques sont variables, allant du saignement minime ou modéré à l'hémorragie catastrophique (Tovone et al., 1999).

5.1. Cause de la maladie

La maladie est causée par un gène anormal. Elle touche autant les hommes que les femmes, de même que toutes les races ou origines ethniques (Neerman-Arbez, 2001), les gènes des trois sous-unités du fibrinogène se trouvent sur le chromosome 4 (Asselta et al., 2006).

5.2. Traitements

- Concentré de fibrinogène Viroinactivé (Leeners, 1995).
- Plasma frais congelé (Tovone et al., 1999).
- Perfusions prophylactiques de cryoprécipité ont été employée après saignements potentiellement mortels tels que saignements intracrâniens (Acharya et Dimichele, 2008).

6. Déficit congénital en facteur VII (hypoproconvertinémie)

Le déficit en facteur VII, est un trouble de saignement héréditaire rare, l'incidence est de 1 sur 500.000, il est également connu sous le nom hypoproconvertinémie due à une réduction des niveaux de facteur VII de circulation, et / ou une diminution de la capacité de FVII, de se lier à TF.

L'absence complète d'activité FVII dans le plasma est généralement incompatible avec la vie et les individus meurent peu après la naissance en raison d'une grave hémorragie (Gür et al., 1996). On peut classer en : forme bénigne avec taux de proconvertine > 5 %, modérée avec taux comprise entre 3 et 5 % et sévère avec taux < 3 % (Chavagnac et al., 1995).

L'hypoproconvertinémie est caractérisé par des hémorragies peuvent se manifester à la naissance, au cours de l'enfance ou même tardivement à l'âge adulte. Les saignements les plus fréquents sont les épistaxis, les ecchymoses, les ménométrorragies et les hémorragies après chute des dents de lait, ou après extraction dentaire, un petit nombre d'hémorragies intracrâniennes a été rapporté. Les hémarthroses sont plus rares, moins graves et moins répétées (Pollak et al., 2006).

6.1. Cause de la maladie

Déficience congénitale en FVII est causée par une mutation dans le gène du FVII sur le bras long du chromosome 13 (Pollak et al., 2006), transmise selon le mode autosomique incomplètement récessif (El mdouar et al., 1982).

6.2. Traitement

La perfusion de facteur VII sous forme de sang conservé, de plasma, de fraction de plasma riche en facteurs II, VII, IX et X ou de concentré en facteur VII (El mdouar et al., 1982).

7. Trait Hageman

Trait Hageman, est une maladie héréditaire de la coagulation du sang, dans lequel le plasma est déficient en facteur Hageman (facteur XII) (Bennett *et al.*, 1972), rare qui pourrait contribuer à un événement thromboembolique, surtout à l'âge adulte (Kanjanapongkul, 2011), elle affecte seulement un (1) sur un (1) million de personnes, et est causée par un gène anormal (Aubin *et al.*, 2004).

7.1. Cause de la maladie

- Cette maladie est causée par un gène anormal, situé sur le bras long du chromosome 5 (Aubin *et al.*, 2004).
- Le déficit en facteur XII est généralement transmis selon le mode récessif autosomique (Riley, 2005).

7.2. Traitement

Aucun traitement n'est nécessaire donc, toujours informer votre dentiste, médecin et / ou un spécialiste de ce problème afin d'empêcher un retard ou même une annulation d'une opération chirurgicale (Aubin *et al.*, 2004).

8. Déficit en stabilisateur de la fibrine

La carence congénitale en facteur XIII est un trouble de saignement génétique, maladie rare, avec une fréquence de 1 pour 2 million de personnes dans la population humaine, due à une carence en FXIII (Fadoo et Saleem, 2008) est associée à une hémorragie sévère, hémorragies intracrâniennes spontanées, une mauvaise blessure guérison et avortements spontanés (Hsieh et Nugent, 2008).

8.1. Cause de la maladie

• Cause de carence en stabilisateur de la fibrine, sont des mutations dans les gènes codant pour le facteur XIII (Schroeder *et al.*, 2007), les gènes sont situés sur les chromosomes 1 et 6, les emplacements sont comme une sous-unité A et B (Fadoo et Saleem, 2008). Plus de 60 mutations réparties dans le gène de sous-unité A FXIII ont été identifiées, et 4 du gène de sous-unité B FXII (Schroeder *et al.*, 2007).

- Transmission par mode autosomique récessif (Hsieh et Nugent, 2008).

8.2. Traitement

Le traitement classique de carence FXIII comprend cryoprécipité et de plasma frais congelé qui sont de bonnes sources de FXIII.

Traitement prophylactique est recommandée pour les patients ayant des saignements spontanés mortels (Eshghi *et al.*, 2012).

Conclusion générale

L'ensemble des mécanismes hémostatiques, postulés localement et en permanence dans un équilibre dynamique entre fuite sanguine extravasculaire et coagulation intra vasculaire. Cet équilibre est maintenu physiologiquement par une balance entre les facteurs activateurs et inhibiteurs de la coagulation et de la fibrinolyse, afin de permettre au sang à la fois de rester fluide et de ne pas quitter le système vasculaire.

Donc la compréhension des phénomènes hémostatiques à l'œuvre à l'intérieur d'un organisme permet de mieux comprendre la physiologie et la pathogénie des affections au cours desquelles une perturbation de l'hémostase est observée, ainsi que les signes cliniques qui en résultent.

Bibliographies

- Abgrall, J.F.** (1997). L'utilisation clinique du sang; organisation mondial de la santé.
- Abgrall, J.F.** (2012). La physiologie de la coagulation.
- Acharya, S.S., et Dimichele, D.M.** (2008). Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*, 14 : 1151-1158.
- Aronova-Tiuntseva, Y., et Herreid, C.F.** (1999). Hemophilia: The royal disease. P: 5.
- Asselta., R, Duga, S., et Tenchini, M.L.** (2006). The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4 : 2115–2129.
- Aubin, N., Amesse, C., Baillargeon, L., Lacroix, S., et Lupien, G.** (2004). Factor XII deficiency an inherited bleeding disorder. *Canadian hemophilia society*. P 11.
- Baker, D.C.** (2004). Diagnosis of disorders of hemostasis. In: *Veterinary hematology and clinical chemistry*. Baltimore: Lippincott-Williams and Wilkins; p. 179-96.
- Baud. L.** (2003). Physiologie respiratoire ; Transport des gaz dans le sang. Université Pierre et Marie Curie.
- Bauer, K.A., Kass, B.L., Cate, H.L., Hawiger, J.J., Rosenberg, R.D.** (1990). Factor IX is activated in vivo by the tissue factor mechanism. *Blood*; 76: 731-6.
- Baxter, A.G.** (2010). Antithrombine III (humaine). Mississauga (Ontario). Canada.
- Belhani, M.** (2008). Hématologie, S4 chimique. Tome 1. Algérienne de la Santé Militaire.
- Bennett, B., Ratnoff, O.D., Holt, J.B., et Roberts, H.R.** (1972). Hageman Trait (Factor XII Deficiency): A Probable Second Genotype Inherited as an Autosomal Dominant Characteristic. *Blood*, 40 : 412-415.
- Borge, D., Bianchini, E.** (2013). Etude de la distribution de l'anti-thrombine. Laboratoire d'hématologie.
- Bosson, J.L.** (2002). Maladie thrombo-embolique veineuse (135). P:12.
- Bouamoud, N.** (2011). Cours d'hématologie – S4. Laboratoire de Physiologie Animale Faculté des Sciences. Rabat.
- Boutonnat, J.** (2011). Les cellules du sang et leurs corollaires tissulaires. Université Joseph Fourier de Grenoble.
- Brown, D.L., et Kouides, P.A.** (2008). Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Journal compilation Blackwell Publishing Ltd. Hemophilia*, 14: 1176-1182.

- Büller, H.R., Agnelli, G., Hull, R.D., Hyers, T.M., Prins, M.H., et Raskob, G.E.** (2004). Le traitement curatif de la maladie veineuse thrombo-embolique. *CHEST*, 126 : 401S-428S.
- Butenas, S., Orfeo, T., et Mann, K.G.** (2008). Tissue factor activity and function in blood coagulation. *Thrombosis Research*, 122 (1) : S42- S 46.
- Cambus, J.P., et Boneu, B.** (2009). Prescription et surveillance des anti-thrombotiques. P: 37.
- Castaman, G., Federici, A.B., Rodeghiero, F., et Mannucci, P.M.** (2003). Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Hematological /journal of hematology*. 88 (1) : 94-108.
- Charru, P.** (2011). Comparaison de différentes associations d'anticoagulants sur les numérations plaquettaires et la formation d'agrégat. Thèse de doctorat, l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.
- Chavagnac, B., Negrie, C., Petit, P.Y., Déjour, H., et Banssillon, V.** (1995). Déficit isolé en facteur VII. A propos de cinq observations: hasard et nécessité? P : 128.
- Couto, C.G.** (1992). Disorders of hemostasis. In: **Nelson, R.W., Couto, C.G**, editors. Small animal internal medicine. London: CV Mosby; p. 1192-206.
- Delsart, D., Chambefort, V., Decousus, H.** (2001). Héparines, anti-vitamines K. Principes et règles d'utilisation. Posologie des héparines non fractionnées *La revue du praticien. Cardiologie-Pathologie vasculaire*, B 3 73.
- Denninger, M.H.** (2006). Exploration d'hémostase dans les maladies du foie. *Revue francophone des laboratoires*, 36 (387) : 35-47.
- Diagne, M.** (1998). Contrôle biologique du traitement anticoagulant. Thèse de doctorat; université cheikh Anta Diop de Dakar.
- Diquélou, A.DI, Trumel, C., Bourgès-Abella, N., et Guelfi, J.F.** (2006). Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique chez le chien et le chat. *Vétérinaire* (Elsevier SAS, Paris), Biologie Clinique, 0600, 10 p.
- Doghmi, N., Cherradi, R., Madani, N., Abouqal, R., Zeggwaagh, A.A., Zekraoui, A., et Kerkeb, O.** (1998). L'embolie pulmonaire grave. Médecine du Maghreb. *Médecine du Maghreb*, 71 : 7-12.
- Dunn, A.L., et Abshire, T.C.** (2004). Recent advances in the management of the child who has hemophilia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 18 : 1249-1276.
- Egeberg, O.** (1965). Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*, 13: 516-530.

- Elisabeth, V.** (1997). Anticoagulants et antiagrégants en urologie. (7). Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Tenon. Paris.
- El-Mdouar, L., Omari, M., Naji, M., Yatim, A., et Lahrech, M.T.** (1982). Déficit congénital en facteur VII. *Maghreb informations Médicales*, 14 : 44-46.
- Elödi, S., et Elödi, P.** (1983). Surface-governed molecular regulation of blood coagulation. *Molecular Aspects of Medicine*, 6 (4) : 291-353.
- Eshghi, P., Cohan, N., Naderi, M., et Karimi, M.** (2012). Factor XIII deficiency: A review of literature, 2 : 85-91.
- Fadoo, Z., et Saleem, A.F.** (2008). Factor XIII deficiency in children-Clinical presentation and outcome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 18 (9) : 565-568.
- Favaloro, E.J., Soltani, S., et Mcdonald, J.** (2004). Potential Laboratory Misdiagnosis of Hemophilia and von Willebrand Disorder Owing to Cold Activation of Blood Samples for Testing. *American Journal of Clinical Pathology*, 122 : 686-692.
- Fourrier, F.** (2006). Troubles de l'hémostase et états infectieux graves. Mise au point. *Médecine et maladies infectieuses*, 36 (10) : 524-533.
- FranceCoag.** (2006). Cohorte française des patients atteints de maladies hémorragiques par déficits héréditaires en protéines de la coagulation. Réseau FranceCoag. Données descriptives 2005 : 80.
- Franchini, M., Manzato, F., Salvagno, G.L., et Lippi, G.** (2007). Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 18 (7) : 589-593.
- Franko, A., Antulov, R., Dunatov, S., Antončić, I., et Miletić, D.** (2009). Spinal subdural haematoma in von Willebrand disease. *Radiology and Oncology*, 43 (2) : 84-87.
- Furie, B., et Furie, B.C.** (1998). The molecular basis of blood coagulation. *Cell*, 53, (4) :505-518.
- Gruel, Y., et Pouplard, C.** (2002). Allergies aux héparines. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 42 : 97-103
- Guilin, M.C., et Bezeaud, A.** (1995). Physiologie de la coagulation plasmatique. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B, eds. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier; p. 37-56.

- Guillin, M.C.** (1985). La coagulation : physiologie et exploration. *Encyclopédie Vétérinaire* (Elsevier SAS, Paris), Sang, 1-300-C-40 : 8p.
- Gür, G., Özdoğan, M., Özgür, O., Boyacıoğlu, S., et Telatar, H.** (1996). Factor VII Deficiency Presenting With Menometrorrhagia. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 28: 103-105.
- Hillery, C.A., Mancuso, D.J., Sadler, J.E., Ponder, J., Jozwiak, M.A., Christopherson, P.A., Gill, G.C., Scott, J.P., et Montgomery, R.R.** (1998). Type 2M von Willebrand Disease: F606I and I662F Mutations in the Glycoprotein Ib Binding Domain Selectively Impair Ristocetin-but not Botrocetin-Mediated Binding of von Willebrand Factor to Platelet. *Blood*, 91 (5) : 1572-1581.
- Holroyd, E.W., et Simari, R.D.** (2010). Interdependent biological systems, multi-functional molecules: The evolving role of tissue factor pathway inhibitor beyond anti-coagulation. *Thrombosis Research*, 125, (1) : S57–S59.
- Horellou, M.H., Flaujac, C., et Gouin-Thibault, L.** (2012). Hémostase, physiologie et principaux tests d'exploration, *EMC-Traité de Médecine Akos*, Volume 7 (2) : 1-4 [Article 1-1269].
- Hsieh, L., et Nugent, D.** (2008). Factor XIII deficiency. *Haemophilia*, 14 : 1190-1200.
- Huot, R., Bertrand, M., Lemoyne, D., Pelletier, G., et Robitaille, D.** (2005). Les anticoagulantes. Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec.
- Janssens, G.** (2006). Répertoire d'analyses de biologie clinique
- Kaguelidou, F.** (2012). Pharmacologie anticoagulants, antiagrégants plaquettaires. Université Diderot; Hôpital Robert-Debré. Paris. P : 1-37.
- Kaibara, M.** (1994). Rheological studies on blood coagulation and network formation of fibrin. *Polymer Gels and Networks*, 2 (1): 1–28.
- Kaibara, M.** (1996). Rheology of blood coagulation. *Biorheology*, 33 (2): 101-117.
- Kanjanapongkul, S.** (2011). Report 2 cases of congenital factor XII deficiency: A rare coagulation disorder. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 94 (3) : 231-232.
- Karino, T., Motomiya, M.** (1984). Flow through a venous valve and its implication for thrombus formation. *Thrombosis Research*; 36: 245-57.
- Kouassi, É., Revillard, J.P., Fournier, M., Ayotte, P., Roy, R., Brousseau, P., et Hadji, L.** (2003). Système immunitaire. In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques,

- pp.687-698. **Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P., et Dewailly, É.**, rédacteurs. Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris.
- Le Canu, L-R.** (1837). Etude chimique sur le sang humain.
- Leeners, J.V., Mossakowski, J., et Kayser, S.** (1995). Case report of congenital afibrinogenemia. *Klinische Padiatrie*, 207 (1): 34-35.
- Lefrère, F., Ermine, O.** (1998). Le manuel du généraliste. Hématologie. Edition tsunami. Paris.
- Lentz, B.R.** (2003). Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Progress in Lipid Research*, 42 (5): 423-438.
- Levi, M., de Jonge, E., et van der Poll, T.** (2006). Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 19 (1) : 127-142.
- Levi, M., et van der Poll, T.** (2005). Two-Way Interactions Between Inflammation and Coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 15 (7) : 254-259.
- Liras, A., Segovia, C., et Gabán, A.S.** (2012). Advanced therapies for the treatment of hemophilia: future perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7 : 97.
- Lupacchino, C.** (2008). La stabilité des réticulocytes. Laboratoire futurelab BBR-LTC.
- Mahlangu, J.N., et Gilham, A.** (2008). Guideline for the Treatment of Haemophilia in South Africa. *The South African Medical Journal*. 98, n° 2 : 126-140.
- Malewiak, M.I.** (2013). Physiologie Appliquée. Le sang et les bases d'Hématologie, Paris.
- Marcotte, J., et Ouimet, R.** (2004). Le cœur et les vaisseaux sanguins. Bibliothèque nationale du Québec.
- Marieb, E.N.** (2005). Anatomie et physiologie humaines. 4^{ème} édition : 506-525.
- Marieb, E.N.**(2000). biologie humain .6^{ème} édition.P : 664-692.
- Martineau, L.** (2010). Maladie de Willebrand et grossesse. (Mémoire). Université d'Angés. P : 77.
- Meili, E., et Brand, B.** (2006). Recommandations pour le traitement de l'hémophilie. P: 6.
- Meyer, G., Diehl, J.L., et Sors, H.** (1999). Traitement des embolies pulmonaires graves. Consensus d'actualisation SFAR :1-9. Rev Part Paris.
- Mottier, D.** (2006). Prise en charge des thromboses veineuses profondes chez le sujet âgé : les pratiques professionnelles. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 18, n° spécial : 11-16.

- Neerman-Arbez .M.** (2001). Les bases moléculaires de l'afibrinogénémie congénitale. *Forum Medical Suisse*, n° 15, P : 396-398
- Nichols, W.L., Hultin, M.B., James, A.H., Manco, J.M.J, Montgomery, R.R., Ortel, T.L., Rick, M.E., Sadler, J.E., Weinstein, M. et Yawn, B.P.** (2008). von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*, 14 (2) : 171-232.
- Niksic, L., Saudan, P., et Boehlen, F.** (2006). Anti-coagulation chez l'insuffisant rénal. *Revue Médicale Suisse*. Numéro : 3055 : 6 p.
- Norris, L.A.** (2003). Blood coagulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17 (3) : 369-383.
- Öhlin, A.K., Norlund, L., et Marlar, R.A.** (1997). Thrombomodulin gene variations and thromboembolic disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 78 : 396-400.
- Olié, V.** (2011). La maladie veineuse thromboembolique: Etude des facteurs de risque de récurrence. Thèse de Doctorat, Université de Paris-Sud 11. France. P : 186.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS).** (1997). Les cellules du sang et leurs corollaires tissulaires. En Médecine interne, Obstétrique, Pédiatrie, Chirurgie et anesthésie, Traumatologie et soins aux brûlés.
- Ozier, Y., Dieudonné, N., et Lopez, I.** (1999). L'antithrombine III. Service d'Anesthésie-réanimation chirurgicale.
- Ozier, Y., Dieudonné, N., et Chaussis. Ph.** (2005). L'antithrombine III et l'aprotinine. Université Paris.
- Pasi, K.J., Collins, P.W., Keeling, D.M., Brown, S.A., Cumming, A.M., Dolan, G.C., Pierre, F.D., Jacques, M., Alain, C., Christine, D., Jean-Michel, J., Claudine, S., et Alain, T.** (2000). L'anti-vitamine K. *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*.
- Pasi, K.J., Collins, P.W., Keeling, D.M., Brown, S.A., Cumming, A.M., Dolan, G.C., Hay, C.R.M., Hill, F.G.H., Laffan, M., et Peake, I.R.** (2004). Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*, 10 : 218-231.
- Pieters, J., Lindhout ,T., Hemker, H.C.** (1989). In situ generated thrombin is the only enzyme that effectively activates factor VIII and factor V in thromboplastin activated plasma. *Blood*; 74:1021-4.

- Pollak, E.S., Russell, T.T., Ptashkin, B., Whitley, K.S., Camire, R.M, et Bauer, K.A.** (2006). Asymptomatic Factor VII Deficiency in African Americans. *American Journal of Clinical Pathology*, 126 : 128-132.
- Rappaport, S.I., Rao, L.V.** (1992). Initiation and regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. *Arterioscl Thromb*; 12: 1111-21.
- Rashmi, S., et Weiler, H.** (2003). Embryogenesis and gene targeting of coagulation factors. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 16 (2) : 169-181.
- Raveloson, N.E., Vololontlana, M.D., Rakotoarivony, S.T., Razafindratafika, A.C.F., Rabearivony, N., et Sztark, F.** (2011). Aspect épidémiocliniques et évolutives des maladies thrombo-emboliques veineuse à l'unité de cardiologie du CHU Antananarivo. *Revue Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence*; 3 (1) : 35-39.
- Riewald, M., et Ruf, W.** (2002). Orchestration of Coagulation Protease Signaling by Tissue Factor. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 12 : 149-154.
- Riley, R.S** (2005). Factor XII Deficiency. P: 3.
- Rodgers, S.E., Favaloro, E.J., Duncan, E.M., Casey, G.J., Quinn, D.M., Hertzberg, M., et Lloyd, J.V.** (2002). Identification of von Willebrand Disease Type 2N (Normandy) in Australia. *Am J Clin Pathol*, 118: 269-276.
- Rousseau, A.** (2009). La coagulation : physiologie et pharmacologie, Université Laval.
- Saxonhouse, M.A., et Manco-Johnson, M.J.** (2009). The Evaluation and Management of Neonatal Coagulation Disorders. *Seminars in Perinatology*, 33 (1) : 52-65.
- Schiele, F.** (2001). Anticoagulants : Principes et règles d'utilisation des héparines.
- Schroeder, V. Durrer, D. Meili, E. Schubiger, G. et Kohler, H.P.** (2007). Congenital factor XIII deficiency in Switzerland. *Swiss medwky*, 137 : 272-278.
- Schved, J.F.** (2007). Physiologie de l'Hémostase, *Hématologie, Hémostase*.
- Shen, F., Kastrup, C.J., et Ismagilov, R.F.** (2008). Using microfluidics to understand the effect of spatial distribution of tissue factor on blood coagulation. *Thrombosis Research*, 122 (1) : S27-S30.
- Srivastava, A., Brewer, A.K., Mauser, B.E.P., Key, N.S., Kitchen, S., Llinas, A., Ludlan, C.A., Mahlangu, J.N., Mulder, K., Poon, M.C., et Street, A.** (2012). Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, 19 : 1-47.

الملخص

الإرقاء هو توازن الأنظمة الموالية لتخثر وتجلط الدم أثناء تدفقه في الأوعية الدموية، خلال المرحلة الأولى من الإصابة (إصابة الأوعية الدموية)، يتم إثارة ثلاث ميكانيزمات التنشيط؛ الأول هو تنشيط الثرومبوسيت وتكوين المسمار الصفحي (الإرقاء الأولي)، الثاني هو تنشيط العوامل البلازمية للتخثر (البروثرومبين، الثرومبين) وتشكيل شبكة من الفيبرين غير القابلة للذوبان، التي توقف النزيف (التخثر البلازمي)، والثالث هو تنشيط نظام تحليل الفيبرين، تنشيط البلازمينوجين إلى البلازمين (الفيبرينوليز). هذه الميكانيزمات تكون مراقبة بأنظمة تثبيط أخرى؛ تثبيط العوامل النشطة لمنع تكوين الخثرات (مضادات التخثر). يؤدي النقص في عوامل التخثر إلى اختلال التوازن بين التخثر ومضادات التخثر التي تنتج عنها أمراض خطيرة.

الكلمات المفتاحية: الإرقاء، التخثر، الثرومبوسيت، الثرومبين، الفيبرين، النزيف، التثبيط

Résumé

L'hémostase est un équilibre des systèmes procoagulants et d'anticoagulant dans la circulation sanguine dans des navires vasculaires. Pendant la première partie des dommages (lésion vasculaire), le déclenchement de 3 mécanismes d'activation ; le 1^{ier} c'est l'activation des thrombocytes et la formation du clou plaquettaire (hémostase primaire), le 2^{ème} c'est l'activation des facteurs plasmatiques de la coagulation (prothrombine, thrombine) et formation du réseau de fibrine insoluble, qui arrête l'hémorragie (coagulation plasmatique), et le 3^{ème} c'est l'activation du système fibrinolytique, activation du plasminogène en plasmine (la fibrinolyse). Ces mécanismes sont contrôlés par un autre système d'inhibition ; inhibe les facteurs actifs ; pour empêcher la formation de thrombus (anticoagulant). les déficits dans les protéines de la coagulation induit déséquilibre entre le procoagulant et l'anticoagulant qui résulte des pathologies sévères.

Les mots clés : hémostase, coagulation, thrombocytes, thrombine, fibrine, hémorragie, inhibition.

Abstract

Hemostasis is a balance of procoagulant and anticoagulant systems in the blood flow in vascular vessels. During the first part of the damage (vascular injury), triggering three activation mechanisms, the 1st is the platelet activation and platelet plug formation (primary hemostasis), the second is the activation factors plasma clotting (prothrombin, thrombin) and network formation of insoluble fibrin, which stop the bleeding (plasma coagulation), and the third is the activation of the fibrinolytic system, activation of plasminogen to plasmin (fibrinolysis). These mechanisms are controlled by another inhibitory system inhibit active factors to prevent the formation of thrombus (blood thinner) deficits in the coagulation proteins induced imbalance between procoagulant and anticoagulant resulting severe pathologies

Key words: hemostasis, coagulation, platelet, thrombin, fibrin, bleeding, inhibitory.