ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT

Année : 2023 **Thèse N° : 176**

LES INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA COAGULATION : PHYSIOLOGIE, EXPLORATION ET APPLICATIONS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Aouad Chaimae

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Hémostase - coagulation – inhibiteurs de la coagulation

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR	**Président du jury**
Professeur d'Hématologie Biologique	
Madame Souad BENKIRANE	**Directeur de thèse**
Professeur d'Hématologie Biologique	
Monsieur Anass JEAIDI	**Juge**
Professeur d'Hématologie Biologique	
Monsieur Hafid ZAHID	**Juge**
Professeur d'Hématologie Biologique	

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ قَالُواْ سُبۡحَٰنَكَ لَا عِلۡمَ لَنَآ إِلَّا مَا عَلَّمۡتَنَآۖ إِنَّكَ أَنتَ ٱلۡعَلِيمُ ٱلۡحَكِيمُ ٣٢ ﴾

[سُورَةُ البَقَرَةِ:٣٢]

صدق الله العظيم

DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- ***Doyen***

Professeur Brahim LEKEHAL

- **Vice-*Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines***

Professeur Amal THIMOU

- ***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Taoufiq DAKKA

- ***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

- ***Secrétaire Général***

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- ***Chef du Service des Affaires Administratives***

Mr. Abdellah KHALED

- ***Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats***

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

- ***Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages***

Mr. Najib MOUNIR

- ***Chef du service des Finances***

Mr. Rachid BENNIS

- ***Chef du Service Informatique***

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique ***Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat***
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie ***Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat***
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- ***Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance***

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale ***Doyen de FMPT***
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques ***Doyen de la FMPA***
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – ***Directeur du CHIS Rabat***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie ***Inspecteur du SSM***
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie ***Directeur HMI Mohammed V Rabat***

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal	Psychiatrie ***Directeur Hôp. Ar-razi Salé***
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI	Neurologie ***Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER-RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique ***Directeur Hôp. d'Enfants Rabat***
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale ***Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat***
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique –***Doyen de la FMPR***
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie ***Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès***
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie ***V-D chargé Aff Acad. Est***
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale ***Directeur de l' ERPPLM***

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie orthopédie ***Directeur HM Avicenne-Marrakech***
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire. ***Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.***
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation Médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-Chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation Médicale
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-Chimie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie Générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie-orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar*	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp. des Spécialités Rabat***
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation ***Directeur de la Clinique Royale***
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie ***Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid***
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-Chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna*	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-Entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*	Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*	Anesthésie-Réanimation ***Directeur ERSSM***
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie Réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie- Chimie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie ***Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS***
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie ***Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV***
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirugie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la Pharmacie***
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*	Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur	Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH	Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass*	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSI Karim*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAZINE Rachid	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*	Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie ***Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.***
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique *(mis en disponibilité)*
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen

DEDICACES

Cet honorable jour est l'occasion d'adresser mes sincères remerciements et ma reconnaissance et de dédier cette thèse à …

الحمد لله الذي هدانا لهذا و ما كنا لنهتدي لولا ان هدانا الله

A Allah
Tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin
et qui m'a accordé la force pour surmonter les obstacles
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde

A mes chers parents, Fatiha Yassir et Bouchaib Aouad

A ma plus belle raison de vivre, à qui je dois tout, et pour qui aucun mot ne saurait exprimer la profondeur de ma gratitude, de mon amour et de ma reconnaissance pour les efforts et les sacrifices déployés pour assurer mon éducation, mon bonheur, mon avenir et mon bien-être.
Vos prières m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études tout au long de mon parcours qui n'aurait jamais été possible sans vous. Votre amour indéfectible et votre attention ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.
En cet honorable jour, je vous dédie tous les succès et les réalisations de ma vie et j'espère vous rendre fières dans tout ce que je ferai.
Que Dieu le tout puissant vous prête longue vie, vous accorde santé, quiétude de l'esprit, bonheur et vous protège de tout mal.

A la plus merveilleuse de toutes les mamans,

À la personne qui m'a tout donné sans compter, qui n'a jamais dit non à mes exigences, qui est là quand tout s'écroule autour de moi.
Merci d'avoir été mon soutien et mon guide à chaque étape de ma vie.
Merci pour tes sacrifices incessants à mon égard, et pour ton amour inconditionnel.
Je t'aime maman plus que les mots ne puissent l'exprimer.

À mon cher père,

A l'homme qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect.
Rien au monde ne vaut tes efforts fournis envers notre famille, pour assurer notre éducation et notre bien être
Cher papa, tu es un homme de cœur, je ne suis pas la seule à l'affirmer.
Tu as toujours fait preuve d'humilité, d'honnêteté et de bonté et tu m'as inculqué un profond sens des responsabilités envers la famille.
Je t'aime très fort papa.

À ma chère sœur Khaoula et mon cher petit frère Mohamed Amine

A tous nos éclats de rires, à nos souvenirs d'enfance. Sachez que l'amour que je vous porte est sans égal, et que je serai toujours là pour vous soutenir et vous guider lorsque vous en aurez besoin. Je vous souhaite tout le bonheur et la réussite. Que Dieu vous protège et vous assure une bonne santé et une heureuse vie. Qu'Allah nous garde à jamais unis dans la joie et la prospérité. Je vous aime.

À mes meilleures amies, Salma Alaoui et Yasmine Reffai

Au plus beau cadeau que la médecine m'a offert, à celles avec qui j'ai partagé les moments les plus importants de ma vie, les joies comme les peines, et à celles qui m'ont toujours soutenue tout au long de ce parcours. Merci d'être là pour moi, de m'accepter telle que je suis sans jamais me juger, merci d'être mes confidentes et mes âmes sœurs. Votre présence dans ma vie rend tout meilleur.
Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié, et je vous souhaite tout ce qu'il y a de beau dans le monde. Que Dieu vous préserve et que notre amitié durera pour toujours. Je vous aime.

A ma chère amie Youssra EL Idrissi

Tant de souvenirs avec toi durant ce parcours. Merci d'être toujours à l'écoute, pour ton soutien, tes encouragements et ton amour. Ton amitié m'est très précieuse.
Je te dédie ce travail, et je te souhaite tout ce qu'il y a de meilleur dans la vie. Je t'aime fort ma copine.

A la mémoire de ma grand-mère ELGHALIA

جدتي التي غابت عنا ولم تغيب عن ذكرانا اللهم نور مرقدها ووسع قبرها

J'aurais tant aimé que tu sois là parmi nous mais le destin en a voulu autrement. Mon amour profond pour toi ne s'estompera jamais. Que Dieu t'accueille en sa sainte miséricorde.

A la mémoire de mon grand-père maternel et mes grands-parents paternels

Puissent vos âmes reposer en paix. Que Dieu Le Tout Puissant vous accueille dans son éternel paradis.

A mon oncle Lahcen et mes chères tantes Naima,
Malika, Rachida et Khadija, à mes chers cousins et cousines

Je me suis toujours sentie chez moi en étant avec vous et je vous en serais éternellement reconnaissante. Merci pour vos encouragements et votre précieux soutien tout au long de ces années. Que Dieu vous procure bonheur et prospérité

A mes amis Ouiam Sahi, Laila Alami, Ismail Bouamama, Hamza Charif,
Yassine Fadili, Manal Yebari, Salma Essoumari, Meryem Dkhissi,

À tous les moments que nous avons passé ensemble à l'hôpital et ailleurs, à tous nos souvenirs. Je suis si heureuse que vous fassiez partie de ma vie. Merci pour votre amour, votre respect et votre bienveillance
Que Dieu vous protège et vous réserve le meilleur avenir Inshaallah. Je vous aime.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

Remerciements

À notre maître et président de thèse

Pr. Azlarab Masrar

Chef de service du laboratoire d'hématologie biologique
à l'hôpital Ibn Sina Rabat

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre président de jury.

Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à notre travail.

Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance, notre haute considération et de notre sincère respect.

À notre maître et rapporteur de thèse

Pr. Souad Benkirane

Professeur en hématologie biologique à l'hôpital Ibn Sina Rabat

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail.
Je vous remercie pour votre gentillesse et votre spontanéité,
et pour avoir gracieusement dirigé ce travail.
Votre compétence, votre dévouement et amour pour votre métier,
vos qualités professionnelles et humaines ainsi que votre modestie,
m'inspirent beaucoup de respect et d'admiration.
J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.
Veuillez accepter l'expression de mon grand respect
et de ma profonde reconnaissance.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Anass JEAIDI

Pharmacien Colonel, Professeur d'hématologie biologique, Centre de transfusion sanguine, à l'hôpital d'instruction militaire Med V Rabat

Nous vous remercions de l'honneur que vous
nous faites en siégeant dans notre jury.
Je tiens à exprimer ma profonde gratitude
pour votre bienveillance et gentillesse avec lesquelles
vous m'avez accueilli.
Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre profond respect,
notre sincère reconnaissance et notre plus grande estime.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Hafid ZAHID

Médecin Colonel, Professeur agrégé au CHU Service d'hématologie et immunohématologie, Hôpital d'instruction militaire Med V Rabat

L'honneur que vous nous accordez en acceptant
de juger ce travail, n'a d'égal que notre profonde reconnaissance et gratitude.
Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression
de notre grand respect et notre haute estime.

LISTE
DES ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

AA : Acide aminé

ADP : Adénosine diphosphate

AT : Antithrombine

AVK : Anti-vitamine K

C4BP : la protéine porteuse du C4b

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CK18 : cytokératine 18

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

Cys : cystéine

DPT : temps de prothrombine dilué

ECMO : oxygénothérapie par membrane extra corporelle

EGF : facteur de croissance épidermique

EP : Embolie pulmonaire

EPCR : Récepteur endothélial de la protéine C

GAS-6 : Growth arrest-specific 6

Glu : Acide glutamique

GPI : L'ancre glycosylphosphatidylinositol

HBS : Heparin binding site

HepG2 : Lignée cellulaire d'hépatomes humains

HNF : Héparine non fractionnée

HSPG : les protéoglycanes à héparane-sulfates

IL : Interleukine

INR : International normalized ratio

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire

LBS : Lysine binding site

LRP : Protéine liée au récepteur des LDL

MAPK : Mitogen-activated protein kinase

NFκB : Facteur nucléaire kappa

PAI-1 et PAI-2 : Inhibiteurs des activateurs du plasminogène

PAI-3 : L'activateur du plasminogène 3

PC : Protéine C

PCI : Inhibiteur de la protéine C

PDF : Produits de dégradation de la fibrine

PEG : Polyéthylène- glycol

PS : Protéine S

PZ : La protéine Z

RCL : Boucle centrale réactive

SEC : Complexes serpine-enzymes

SHBG : La globuline liant les hormones sexuelles

TAFI : Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine

TCA : Temps de céphaline avec activateur

TF : Facteur tissulaire

TFPI : L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

TLR : Toll-like receptors

TM : Thrombomoduline

TP : Taux de prothrombine

t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène

TQ : Temps de quick

TS : Temps de saignement

TSR : Une région sensible à la thrombine

TT : Temps de thrombine

TVP : Thrombose veineuse profonde

TXA2 : Thromboxane-A2

U-PA : Le système pro-urokinase/urokinase

vWF : Facteur de von Willebrand

ZPI : Inhibiteur dépendant de la protéine Z

LISTE
DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différents processus d'activation plaquettaire 7
Figure 2 : Déroulement de l'hémostase primaire 8
Figure 3 : Composants plasmatiques du système de coagulation 12
Figure 4 : la conversion du fibrinogène en monomère de fibrine 14
Figure 5 : la cascade de la coagulation in vitro 15
Figure 6 : phase d'initiation de la conception actuelle de la coagulation 16
Figure 7 : phase d'amplification de la conception actuelle de la coagulation 17
Figure 8 : phase de propagation de la conception actuelle de la coagulation 18
Figure 9 : inhibiteurs physiologiques de la coagulation et leurs actions 20
Figure 10 : Les composants du système fibrinolytique 23
Figure 11 : dégradation de la fibrine par la plasmine 23
Figure 12 : Structure tridimensionnelle de l'AT native. 26
Figure 13 : Structures cristallographiques de l'AT (I) et de sa forme latente (II) 28
Figure 14 : A) Modèle de polymérisation des serpines : Boucle-feuillet β. B) Modèle de polymérisation des formes polymérogènes. 29
Figure 15 : Structure tridimensionnelle de la PC 31
Figure 16 : Les différents domaines de la PS 33
Figure 17 : structures de l'isoforme TFPIα (A) et TFPIβ (B) 36
Figure 18 : Représentation schématique de la structure de la PZ 37
Figure 19 : modèle d'élimination de l'AT 41
Figure 20 : structure de la thrombomoduline 44
Figure 21 : Structure tridimensionnelle de l'EPCR lié à la PC (le domaine Gla de la PC en vert) 45
Figure 22 : le gène de la PS 47
Figure 23 : Organisation intron-exon du TFPI et structure de l'ARNm du TFPIα et du TFPIβ (84) 49
Figure 24 : Représentation schématique du gène de la PZ (PROZ) 51
Figure 25 : Structure tridimensionnelle du ZPI 53
Figure 26 : Schéma simplifié du mécanisme catalytique des sérine-protéases 57
Figure 27 : action anticoagulante de l'AT 58
Figure 28 : Représentation des résidus du domaine d'interaction à l'héparine de l'AT (HBS). 60

Figure 29 : illustration de L'effet matriciel de l'héparine 61
Figure 30 : illustration des fonctions anti-inflammatoires de l'AT 63
Figure 31 : illustration du mécanisme d'action de la PC 65
Figure 32 : illustration des fonctions cyto-protectrices et anti-inflammatoire 67
Figure 33 : une vue d'ensemble des différentes fonctions de la PC 68
Figure 34 : illustration du mécanisme de la formation du complexe PS-TFPI-FXa 71
Figure 35 : (A) structure de la PS et Gas6 (B) différents domaines du TAMR (C) Interaction entre PS et TAMR 73
Figure 36 : Inhibition du complexe facteur tissulaire-facteur VIIa par le complexe TFPI - facteur Xa 76
Figure 37 : illustration du mécanisme d'inhibition du FXa par le PZ-ZPI 78
Figure 38 : conduite à tenir devant un allongement du TCA 88
Figure 39 : exploration in vitro de la coagulation 90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Facteurs et protéines de la coagulation 9

Tableau II: caractéristiques des inhibiteurs de la coagulation 54

Tableau III: l'influence du complexe PS-C4BP sur le clivage du FVa 70

Tableau IV: synthèse des fonctions de la PS 74

Tableau V:: Recommandations générales pour les prélèvements destinés aux tests d'hémostase. 83

CONTENTS

CONTENTS

I. INTRODUCTION **2**

II. RAPPELS GENERAUX **5**

1. L'hémostase primaire 5

1.1 Temps vasculaire 6

1.2 Temps plaquettaire 6

1.2.1 Adhésion plaquettaire 6

1.2.2 Activation et sécrétion plaquettaire 6

1.2.3 Agrégation plaquettaire 8

2. La coagulation 9

2.1 Acteurs impliqués 9

2.1.1 Zymogènes de sérine protéases 10

2.1.2 Zymogène d'une transglutaminase 10

2.1.3 Cofacteurs 11

2.1.4 Facteur tissulaire 11

2.1.5 Fibrinogène 12

2.2 Le déroulement de la coagulation 13

2.2.1 La théorie in vitro de la coagulation 13

2.2.1.2 Voie extrinsèque 13

2.2.1.3 Voie intrinsèque 13

2.2.1.4 Voie commune 14

2.2.2 Conception actuelle de la coagulation in vivo 16

2.2.2.1 La phase d'initiation : 16

2.2.2.2 La phase d'amplification : 17

2.2.2.3 Phase de propagation 18

2.3 La régulation de la coagulation 19

3. Fibrinolyse 20

III. ASPECTS STRUCTURAUX **25**

1. Antithrombine 25

1.1 La forme native 25

1.2 La forme latente 27
1.3 Les formes polymérisées 28
2. La protéine C 30
3. La protéine S 32
4. TFPI 33
5. La protéine Z 37
IV. SYNTHESE ET METABOLISME **39**
1. Antithrombine 39
1.1 Gène et synthèse 39
1.2 Elimination 40
2. La protéine C 42
2.1 Gène et synthèse 42
2.2 Régulation de l'activation de la PC 45
3. La protéine S 46
3.1 Gène et synthèse 46
3.2 Régulation de la PS 48
4. TFPI 49
4.1 Gène et synthèse 49
4.2 Régulation du TFPI 50
5. Protéine Z 51
V. ACTION 56
1. Antithrombine 56
1.1 Fonction anticoagulante 56
1.1.1 Mécanisme d'inhibition des serines protéases 56
1.1.2 La potentialisation de l'activité anticoagulante de l'antithrombine par les dérivés héparíniques 58
1.1.2.1 L'activation allostérique de l'AT par le pentasaccharide 60
1.1.2.2 L'effet matriciel de l'héparine dans la potentialisation de l'activité inhibitrice de l'AT 61
1.2 Autres fonctions de l'AT 62
1.2.1 Fonction anti-inflammatoire 62
1.2.2 Fonction anti-angiogénique 63

2. La protéine C 64
2.1 Fonction anticoagulante 64
2.2 Fonctions cyto-protectrices et anti-inflammatoire 65
2.3 Fonction anti-apoptotique 67
3. La protéine S 69
3.1 Fonction Co-enzymatique de la protéine S 69
3.1.1 Cofacteur de la protéine C activée 69
3.1.2 Cofacteur de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire 70
3.2 L'inhibition directe des facteurs de coagulation 72
3.3 Autres fonctions 72
4. TFPI 74
4.1 L'inhibition du FXa 74
4.2 L'inhibition du TF-FVIIa 75
5. Protéine Z 76
5.1 Inhibition du FXa par le ZPI-PZ 76
5.2 Inhibition du FXIa par le ZPI-PZ 78
VI. EXPLORATION ET APPLICATION : BILAN DE LA THROMBOPHILIE 80
1. Indications du bilan de thrombophilie 80
2. Prélèvement 81
3. Tests de dépistage 84
3.1 Temps de quick 84
3.2 Temps de céphaline avec activateur 85
3.3 Temps de thrombine et dosage du fibrinogène 89
3.4 Temps de reptilase 90
4. Test spécialisés 91
4.1 Dosage des facteurs de la coagulation 91
4.2 Dosage des inhibiteurs de la coagulation 92
4.2.1 Antithrombine 92
4.2.1.1 Dosage chromogénique 93
4.2.1.2 Dosage antigénique 93
4.2.1.3 Déficit en AT 94

4.2.2 Protéine C 95
4.2.2.1 Dosage de l'activité biologique 95
4.2.2.2 Dosage du taux antigénique 96
4.2.2.3 Déficit en PC 97
4.2.3 Protéine S 98
4.2.3.1 Dosage de l'activité fonctionnelle : 98
4.2.3.2 Dosage antigénique : 98
4.2.3.3 Déficit en PS 99
4.2.4 TFPI 100
4.2.4.1 Activité anticoagulante du TFPI 100
4.2.4.2 Dosage de l'activité fonctionnelle : 100
4.2.4.3 Dosage antigénique 101
4.2.4.4 Déficit en TFPI 101
4.2.5 Protéine Z 102
VII. CONCLUSION 105
RESUMES 106
BIBLIOGRAPHIE 110

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Le concept de coagulation remonte aux années soixante, où il a été décrit par Davie, Ratnoff et Macfarlane en le nommant « la cascade », décrivant ainsi le concept fondamental de la cascade de proenzymes aboutissant à l'activation des enzymes en aval.

Bien que le système de coagulation semble complexe, plusieurs études ont été menées durant les dernières années, afin de mieux comprendre et d'assimiler ses différentes phases, ainsi que les interactions entre ses différents facteurs.

La coagulation est définie comme étant un système de réparation tissulaire qui fait suite à une lésion vasculaire, afin d'éviter la survenue d'une hémorragie. Elle consiste en une cascade enzymatique impliquant des protéines plasmatiques spécifiques aboutissant par l'intermédiaire de différentes voies d'activation à la génération d'une enzyme-clé « la thrombine » responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine, qui assure ainsi la consolidation du clou plaquettaire de l'hémostase primaire.

Bien qu'une activation presque instantanée et explosive du système hémostatique soit fondamentale pour prévenir l'hémorragie, la coagulation doit être soigneusement régulée car une formation inadéquate de caillots peut entraîner des complications thrombotiques, d'où l'intérêt d'explorer les différents facteurs régulateurs de la coagulation et comprendre leurs mécanismes d'action.

L’objectif de ce travail est de :

- Mettre le point sur la physiologie des inhibiteurs physiologiques de la coagulation.
- Etablir leurs applications et explorations.

RAPPELS GENERAUX

II. RAPPELS GENERAUX

L'hémostase est un mécanisme homéostatique essentiel de la survie qui implique des composants vasculaires, cellulaires et plasmatiques qui interagissent pour arrêter le saignement. Elle implique plusieurs étapes complexes et interdépendantes qui doivent être séparées à des fins descriptives en :

- Hémostase primaire : première étape du processus, formant le thrombus plaquettaire initial,
- Coagulation : dont le rôle est de consolider le thrombus blanc par l'intermédiaire d'un réseau de fibrine,
- Fibrinolyse : qui assure la dégradation du caillot du fibrine afin d'assurer la reperméabilisation du vaisseau.

1. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire représente la première étape du processus du contrôle hémorragique, aboutissant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire par le biais du clou plaquettaire ou thrombus blanc. Elle fait intervenir deux acteurs cellulaires : la paroi vasculaire en particulier le sous endothélium et les plaquettes, ainsi que deux acteurs plasmatiques, à savoir : le facteur de von Willebrand (vWF) et le fibrinogène.

Ce phénomène comporte deux temps principaux : le temps vasculaire et le temps plaquettaire :

1.1 Temps vasculaire

Celui-ci fait suite à une brèche vasculaire, et se caractérise par une vasoconstriction réflexe transitoire et localisée, permettant d'une part de réduire le flux sanguin et limiter par conséquent les pertes sanguines et d'une autre part une stase locale favorisant l'interaction entre les différents acteurs de l'hémostase.

Cette vasoconstriction est d'abord induite par l'élasticité de la paroi vasculaire, et par la stimulation sympathique des muscles lisses, puis entretenue par des agents vasoconstricteurs telles que l'endothéline-1, la sérotonine et le thromboxane A2 sécrétés par les cellules endothéliales et les plaquettes(1).

1.2 Temps plaquettaire

1.2.1 Adhésion plaquettaire

La rupture de la couche endothéliale expose les structures sous-endothéliales fortement thrombogènes, notamment le collagène et vWF constituant des ligands auxquelles les plaquettes adhèrent par l'intermédiaire d'une glycoprotéine GPIb. Cette interaction est maintenue stable par la liaison de la glycoprotéine VI et l'intégrine α2β1 directement au collagène, une première couche monocellulaire de plaquettes se forme ainsi(2).

1.2.2 Activation et sécrétion plaquettaire

Une fois arrimées, les plaquettes s'activent et déclenchent dès lors différents processus cellulaires, dont principalement :

- ✓ Le changement morphologique avec émission de pseudopodes,

- ✓ Relargage du contenu des granules denses et alpha notamment des multiples substances pro-agrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), pro-coagulantes (vWF, facteur V, fibrinogène) et en particulier la thromboxane-A2 (TXA2),
- ✓ Translocation des phospholipides nécessaire pour la fixation des facteurs de coagulation,
- ✓ L'activation de l'intégrine GPIIb/IIIa qui fixe le fibrinogène (3).

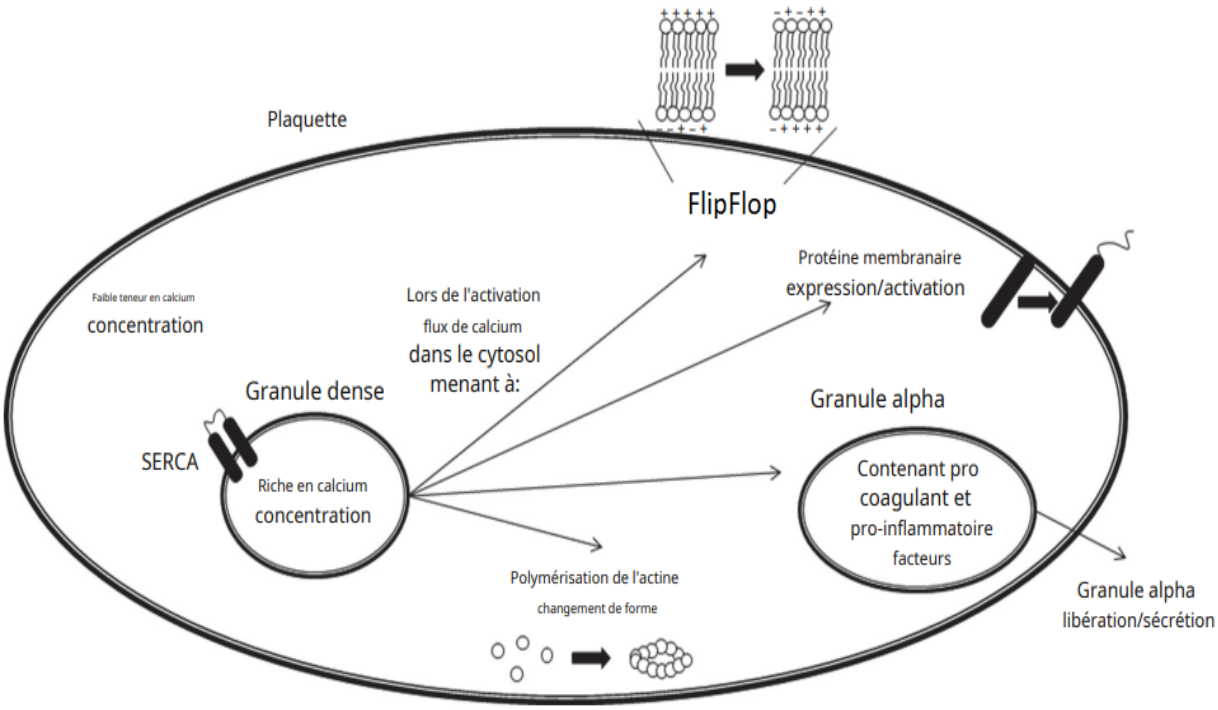


Figure 1 : Différents processus d'activation plaquettaire (3)

1.2.3 Agrégation plaquettaire

Sur la première couche de plaquettes initialement formée, et grâce aux principaux agonistes de l'agrégation notamment l'ADP et les traces initiales de thrombine se fixent d'autres plaquettes. Cette agrégation est permise par le fibrinogène qui établit des ponts inter plaquettaires via l'intégrine GPIIb/IIIa, aboutissant à la constitution d'un thrombus primitif stabilisé secondairement par la fibrinoformation (4) .

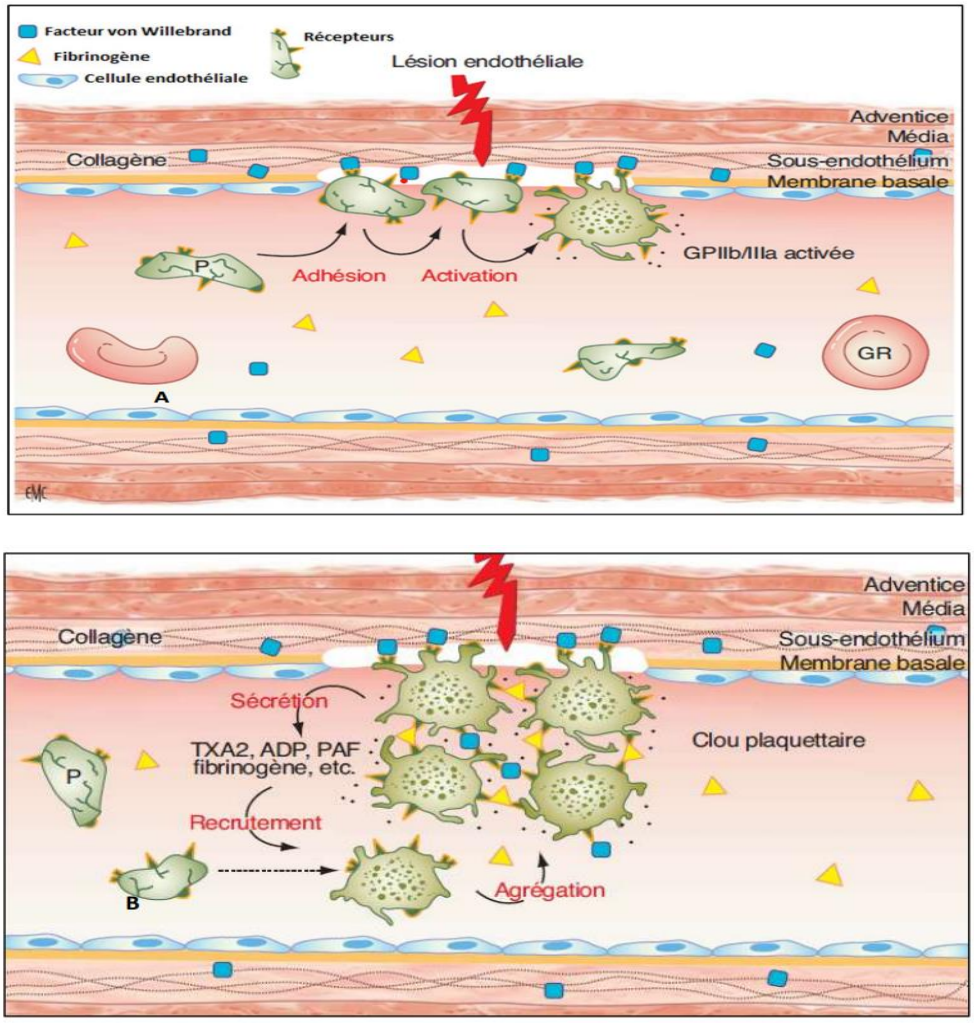


Figure 2 : Déroulement de l'hémostase primaire (5)

2. La coagulation

A ce stade, l'hémostase obtenue via le clou plaquettaire initial est fragile et doit être affermie par la génération d'un réseau de fibrine pour obtenir une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation aboutissant à la conversion du fibrinogène circulant soluble en fibrine insoluble qui emprisonne le thrombus blanc par le biais d'une cascade de réactions enzymatiques dont la régulation permet de limiter l'expansion du caillot.

2.1 Acteurs impliqués

Les facteurs de coagulation sont des protéines plasmatiques synthétisées essentiellement par le foie, au nombre de 12, désignés chacun par un chiffre romain selon la nomenclature internationale. Ils Circulent sous forme inactive, et sont activés en cascade. Une fois activés ils portent le suffixe « a ».

Ils peuvent être classés en trois groupes distincts : facteurs à activité enzymatique, protéines dépourvues d'activité enzymatique servant de cofacteurs et un substrat (6).

Tableau I: Facteurs et protéines de la coagulation (1)**.**

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendance
Facteurs de la coagulation				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccélérine	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
Facteur tissulaire		Récepteur VIIa	Multicellulaire	
Facteurs inhibiteurs				
Antithrombine		Inhibiteur	Foie	
Protéine C		Zymogène	Foie	+
Protéine S		Cofacteur	Foie	+
Thrombomoduline		Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

2.1.1 Zymogènes de sérine protéases

Ils peuvent être répartis en facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) et facteurs contacts (XI, XII et la prékallikréine). Ils circulent dans le plasma sous forme de proenzymes, et possèdent un domaine sérine protéase avec un site catalytique caractéristique (triade Asp-His-Ser) au niveau de la région C terminale dont l'activation consiste en une hydrolyse d'une ou plusieurs liaisons peptidiques. (7)

Les facteurs II, VII, IX, et X vitamine K dépendants disposent d'une région N-terminale riche en résidus d'acide gamma-carboxyglutamique qui subissent une carboxylation en présence de la vitamine K, leur permettant de fixer le calcium, ce qui leur confère la capacité de se lier aux surfaces phospholipidiques pro-coagulantes. Tandis que les facteurs XI, XII et la prékallikréine ne sont pas des facteurs vitamine K dépendants, dont l'activation est déclenchée par le contact avec le sous endothélium chargé négativement (8).

2.1.2 Zymogène d'une transglutaminase

Le facteur XIII circule dans le plasma sous forme d'un tétramère a2b2 ; deux sous-unités « a » qui représentent la pro-transglutaminase portant le peptide d'activation (AP-FXIII) et le site catalytique, et deux sous-unité « b » qui servent de transporteurs. Il s'active à la fin de la cascade de la coagulation par clivage protéolytique de AP-FXIII par la thrombine.

Le facteur XIIIa stabilise la fibrine, en créant des liaisons covalentes entre ses différentes chaines. Cela rend le caillot plus rigide et plus compact, et donc plus résistant à la fibrinolyse prématurée (9).

2.1.3 Cofacteurs

Les facteurs V et VIII présentent des structures et des fonctions similaires. Ils circulent dans le sang sous forme inactive, dépourvues de toute activité enzymatique. Ils sont préalablement activés par la thrombine, qui clive des liaisons peptidiques démasquant ainsi leurs sites de liaison à l'enzyme et au substrat.

En revanche, une fois activés ils servent de cofacteurs potentialisant les interactions enzymatiques de leur complexes respectifs ; le complexe tenase

(FVa-FXa) et la prothrombinase (FVIIIa-FIXa) (10).

De plus, le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) joue également un rôle important en tant que cofacteur non enzymatique accélérant l'activation de la phase contact.

2.1.4 Facteur tissulaire

Le TF, également connu sous le nom de thromboplastine est une glycoprotéine transmembranaire composé de trois domaines : un domaine extracellulaire fixant le facteur VIIa, un domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique. Il est exprimé de façon constitutive par les fibroblastes, ainsi que par les myocytes et cellules adventitielles, formant une véritable enveloppe hémostatique, tandis que d'autres cellules notamment les monocytes et les cellules endothéliales ne l'expriment qu'après leurs activations.

La rupture de la barrière endothéliale induit l'exposition du FT et la formation du complexe TF-FVIIa déclenchant ainsi la cascade de la coagulation.

Par ailleurs il représente un récepteur appartenant à la famille des récepteurs de cytokines de classe 2 (11).

2.1.5 Fibrinogène

Le fibrinogène est le substrat final de la coagulation. Il s'agit d'une glycoprotéine formée de trois paires de chaines polypeptidiques (Aα, Bβ, et ϒ) reliées par des ponts disulfures. Son taux plasmatique est de 2 à 4 g/l. C'est une macromolécule soluble hydrolysée par la thrombine qui la transforme en un réseau insoluble de fibrine. En outre il intervient également au cours de l'hémostase primaire, permettant l'agrégation plaquettaire (12).

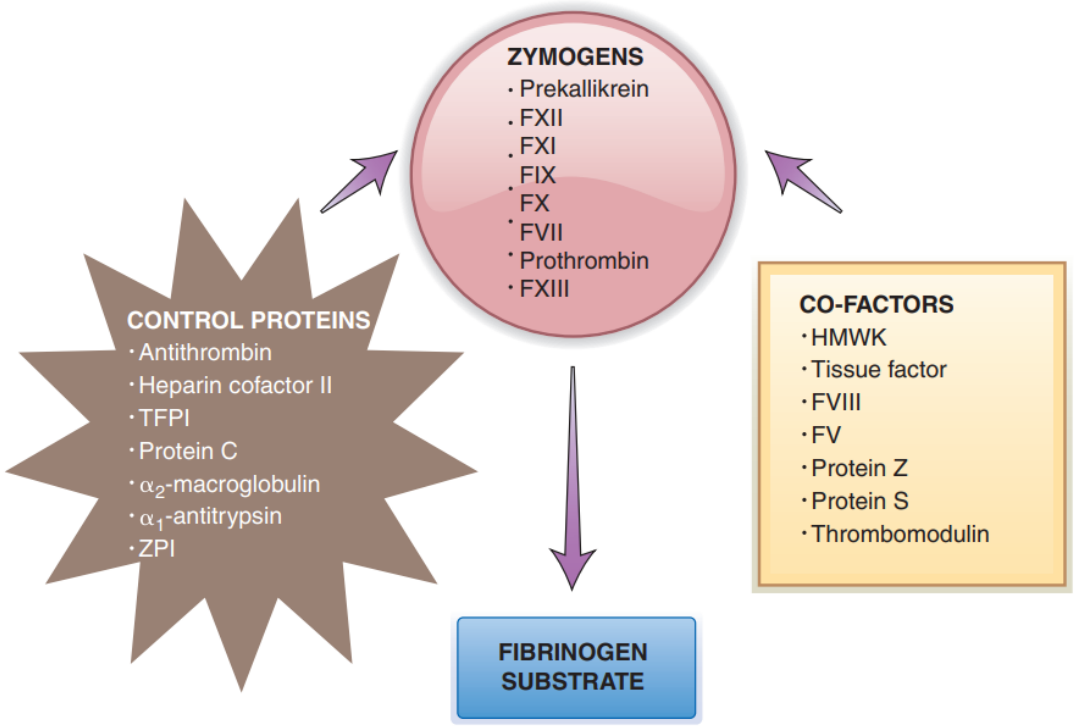


Figure 3 : Composants plasmatiques du système de coagulation (13)

2.2 Le déroulement de la coagulation

2.2.1 La théorie in vitro de la coagulation

Le modèle classique de la coagulation est scindé en deux voies : La voie extrinsèque initiée par le facteur tissulaire et la voie intrinsèque déclenchée par le système contact, qui convergent vers l'activation séquentielle d'une série de sérines protéases aboutissant à la formation de thrombine, l'enzyme responsable de la conversion du fibrinogène soluble en caillot de fibrine insoluble.

2.2.1.2 Voie extrinsèque

Une rupture de la barrière vasculaire entraine l'exposition du facteur tissulaire à divers composants du sang, y compris le facteur VII. Il en résultera alors l'activation du FVII et la formation du complexe TF-FVIIa qui, une fois formé procède à l'activation de ces 2 substrats potentiels, notamment les facteurs IX et X, en présence du calcium ionisé et des phospholipides (14).

2.2.1.3 Voie intrinsèque

Parallèlement à la voie extrinsèque, le contact du facteur XII avec une surface artificielle (le verre ou kaolin) ou électronégative, mène à son auto-activation en FXIIa qui active à son tour la prékallikréine et le facteur XI. Le clivage du KHPM se produit également avec libération de peptide vasoactif (Bradykinine).

Par ailleurs, La kallikréine réalise une rétroaction positive sur l'activation du FXII.

Le facteur XIIa active alors le facteur XI. Celui-ci active le facteur IX en présence de calcium. Le facteur IXa se lie à son cofacteur VIIIa, au calcium et aux phospholipides plaquettaires, et forme le complexe tenase aboutissant à l'activation du facteur X (15).

2.2.1.4 Voie commune

Que la coagulation ait été activée par voie extrinsèque ou intrinsèque, le facteur Xa est généré. Celui-ci se lie à son cofacteur FVa, en présence du calcium et des phospholipides membranaires formant ainsi le complexe prothrombinase qui assure la protéolyse de la prothrombine (FII) en thrombine (IIa).

La thrombine présente l'enzyme clé de la coagulation responsable de la transformation du fibrinogène par hydrolyse de ces chaines polypeptidiques en monomères de fibrine, qui finissent par se polymériser et former le polymère soluble de fibrine. Ce polymère étant instable, il sera consolidé par le facteur XIII préalablement activé par la thrombine.

Le FXIIIa crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine, formant alors un réseau de fibrine qui emprisonne le thrombus blanc de l'hémostase primaire, constituant ainsi le thrombus rouge.

En outre, la thrombine assure l'activation des cofacteurs V et VIII, assurant alors une amplification de la cascade enzymatique (16).

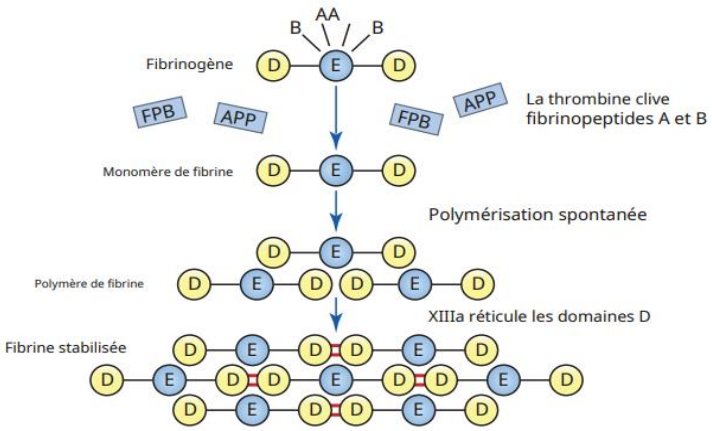


Figure 4 : la conversion du fibrinogène en monomère de fibrine (13)

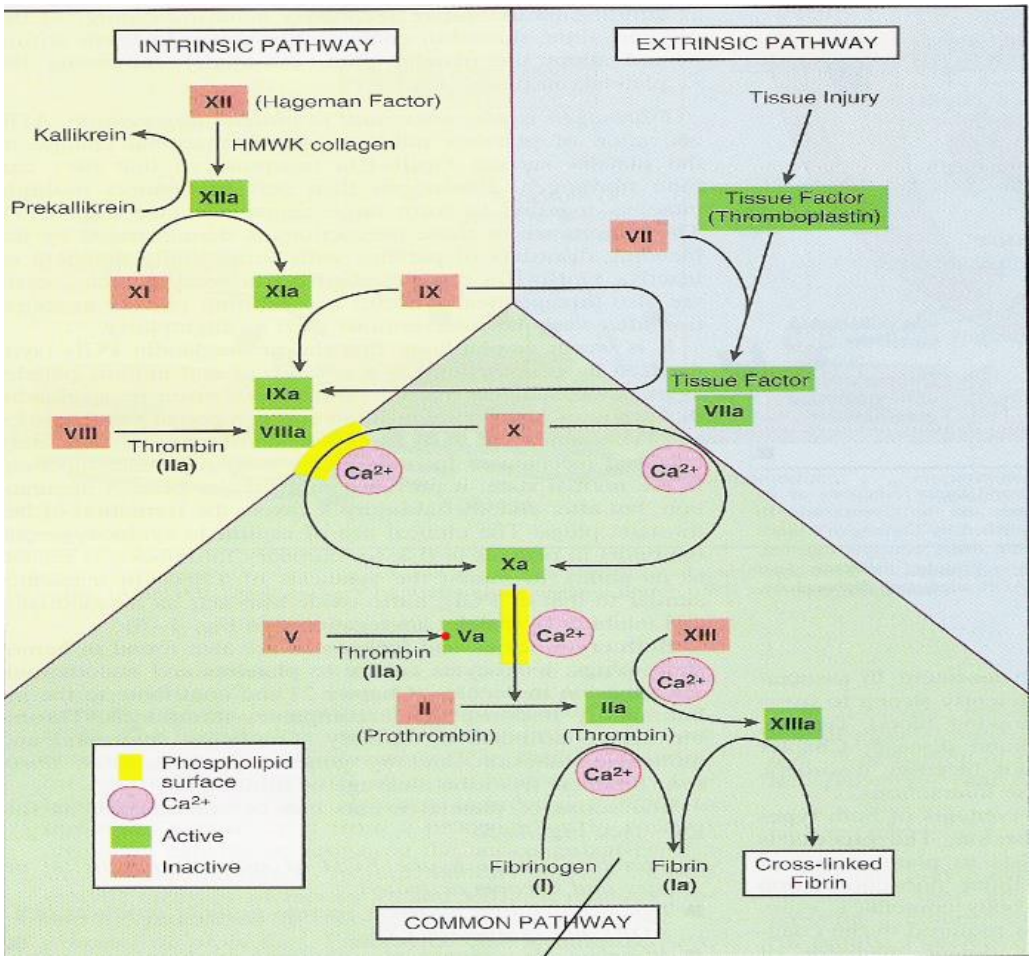


Figure 5 : la cascade de la coagulation in vitro(17)

2.2.2 Conception actuelle de la coagulation in vivo

La découverte du rôle des surfaces cellulaires et des cellules porteuses de TF conduit à la description d'un modèle de coagulation basé sur le chevauchement de trois phases : initiation, amplification et propagation.

2.2.2.1 La phase d'initiation :

Les cellules qui expriment le TF fournissent la surface cellulaire nécessaire au déclenchement de la phase d'initiation.

En effet, le FVII représente l'unique facteur existant à l'état de traces sous sa forme active au niveau plasmatique, sa liaison au TF forme le complexe TF-VIIa générant davantage de FVIIa. Le TF-VIIa catalyse par la suite l'activation directe du FX ou via le FIX, une fois activé le FXa se lie aux quelques molécules générées de son cofacteur FVa, le complexe de prothrombinase se forme, qui clive ensuite la prothrombine et génère une petite quantité de thrombine permettant le déclenchement de la phase d'amplification (18).

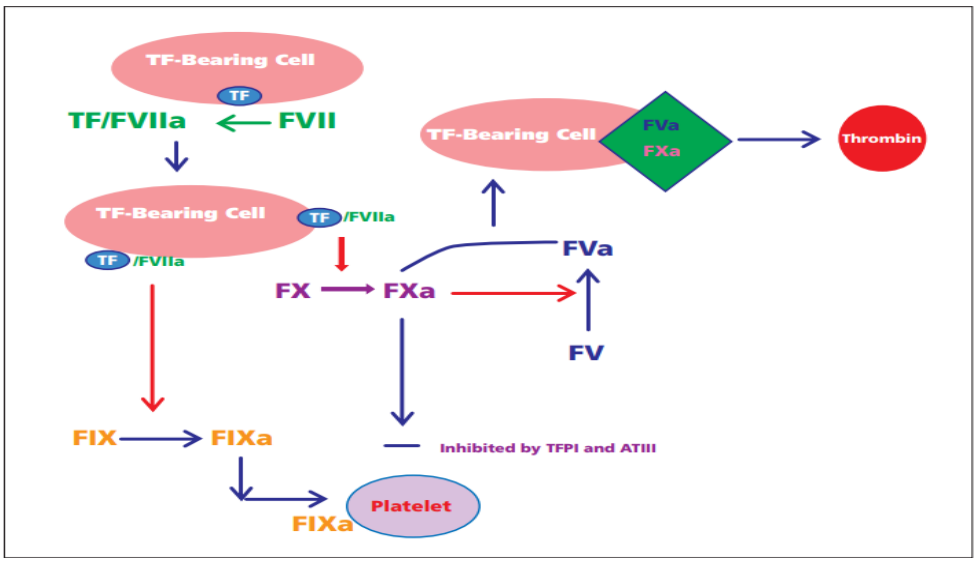


Figure 6 : phase d'initiation de la conception actuelle de la coagulation (19)

2.2.2.2 La phase d'amplification :

La petite quantité de thrombine générée a de multiples fonctions dont la principale est le recrutement et l'activation de plaquettes au site de la lésion servant de surface sur laquelle se déroule la phase d'amplification. De plus, la thrombine permet l'activation du FVIII en le clivant et le libérant du vWF, le FV ainsi que le FXI.

FXIa active plus de FIXa (dont l'action est accélérée par le FVIIIa), tandis que le FVa amplifie l'action du Xa.

À la fin de cette phase, plusieurs facteurs activés sont concentrés sur la surface plaquettaire, dont le FXa, le FIIa, le FIXa, le FVIIIa et le FVa (20)

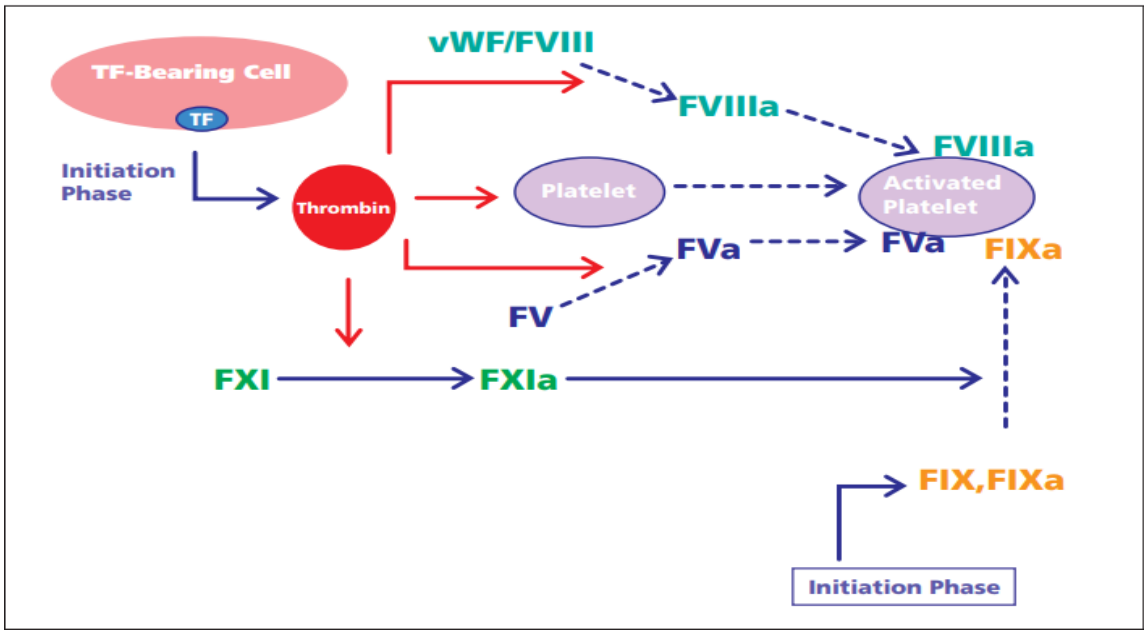


Figure 7 : Phase d'amplification de la conception actuelle de la coagulation (19)

2.2.2.3 Phase de propagation

À la surface des plaquettes se forme le complexe tenase qui active des quantités importantes de FX. Le FXa en présence de son cofacteur FVa et du calcium forme le complexe de prothrombinase qui permet la génération explosive de thrombine « thrombin burst », responsable de la conversion du fibrinogène en monomères de fibrine qui subissent une polymérisation créant un réseau de fibrine consolidant ainsi le caillot.

La thrombine produite à cette phase active également le FXIII, stabilisateur de la fibrine(21).

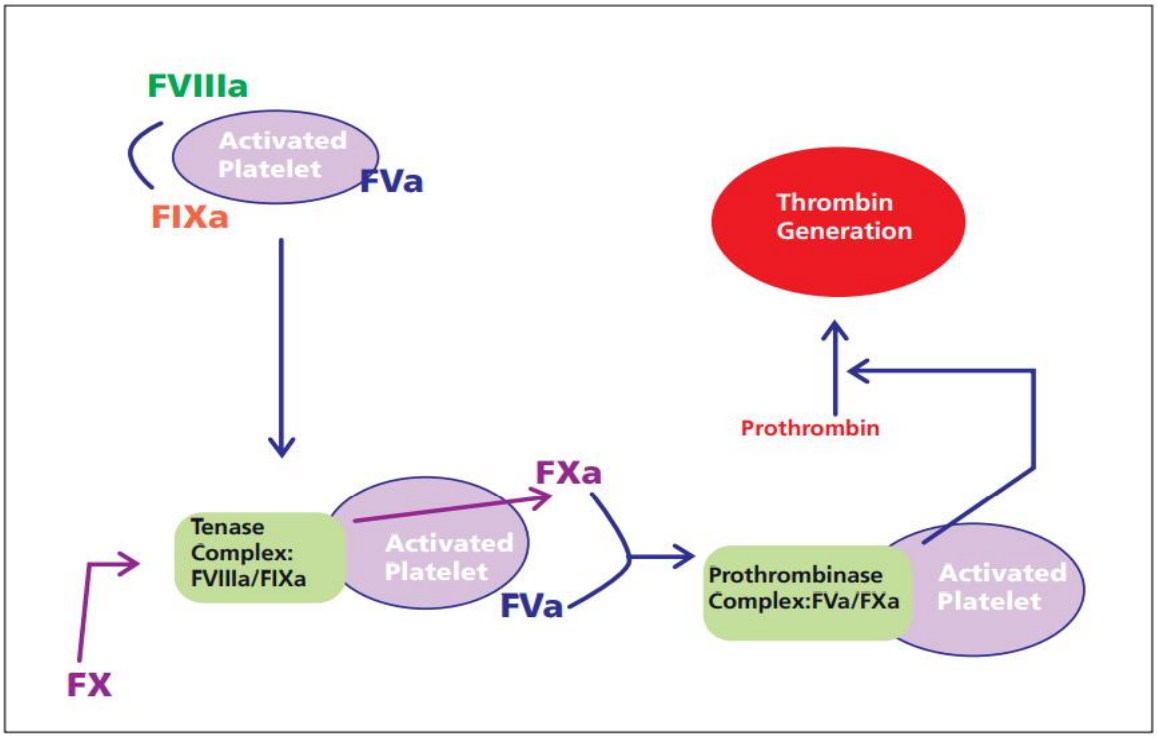


Figure 8 : phase de propagation de la conception actuelle de la coagulation (19)

2.3 La régulation de la coagulation

Une fois que la cascade de coagulation est amorcée, un processus de régulation physiologique très complexe est mis en œuvre pour limiter l'expansion locale des caillots et empêcher la propagation de la fibrinoformation. Ceci est assuré par des inhibiteurs physiologiques de la coagulation représentés par (22):

- **L'antithrombine :** une glycoprotéine synthétisée par le foie indépendamment de la vitamine K. Elle inhibe préférentiellement la thrombine, mais inhibe également d'autres sérines protéases, principalement FXa, FIXa et FXIa,
- **Protéine C et son cofacteur protéine S :** Elles sont synthétisées par le foie sous la dépendance de la vitamine K. Elles inhibent les cofacteurs Va et VIIIa, ralentissant ainsi la génération de thrombine,
- **L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)** : inhibe l'activité du complexe TF-FVIIa,
- **Protéine Z :** potentialise l'inhibition du FXa par une sérine protéase, connue sous le nom d'inhibiteur dépendant de la PZ, ou ZPI.

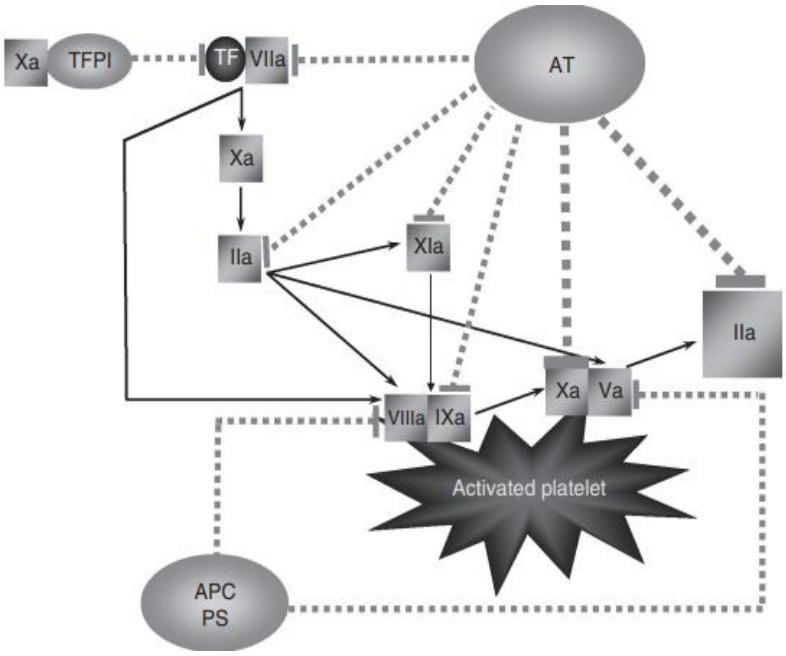


Figure 9 : inhibiteurs physiologiques de la coagulation et leurs actions

3. Fibrinolyse

Une fois qu'un caillot recouvre la brèche vasculaire, le processus de fibrinolyse doit être déclenché afin de limiter son extension et permettre la reperméabilisation du vaisseau.

La fibrinolyse est donc le processus physiologique conduisant à la dissolution du caillot de fibrine, ce système est établi selon la même conception que la coagulation comprenant un précurseur inactif « le plasminogène » transformé par la suite en enzyme protéolytique « la plasmine » qui agit sur son substrat « la fibrine », et régulé par un système d'activateurs et d'inhibiteurs.

Le plasminogène est une glycoprotéine produite par le foie qui circule dans le plasma sous forme inactive. Il possède une extrémité N-terminale comportant 5 structures en boucles portants le nom LBS (lysine binding site) qui permettent sa liaison à la fibrine aux côtés de son activateur, aboutissant à la génération locale de la plasmine par clivage protéolytique d'une seule chaine peptidique du plasminogène « Arg561-Val562 » (23).

En effet, trois voies d'activation du plasminogène ont été décrites : (24)

- **Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) :** c'est une glycoprotéine synthétisée par la cellule endothéliale en réponse à divers stimuli (la thrombine, acidose, cytokines pro-inflammatoires, stase, exercice intense…) et agit principalement en intravasculaire. Il comporte une extrémité N-terminale avec deux sites d'interaction avec la fibrine, et une extrémité C-terminale qui porte le site catalytique responsable de l'activation du plasminogène.
- **Le système pro-urokinase/urokinase (u-PA) :** l'urokinase est issue du clivage de la pro-urokinase produite essentiellement par les cellules rénales. Ce système fibrinolytique agit sur le compartiment extravasculaire. Contrairement au t-PA, l'u-PA ne se fixe pas directement à la fibrine, en revanche elle se fixe aux surfaces cellulaires ayant des récepteurs du plasminogène et des récepteurs spécifiques de l'urokinase (u-PAR).
- **Système activateur dépendant du facteur XII :** le facteur XIIa en présence du KHPM agit sur la prékallikréine pour la convertir en kallikréine ; cette dernière, à son tour, est capable d'activer la pro-urokinase en urokinase.

Désormais, la plasmine dégrade le fibrinogène et la fibrine en fragments de tailles variables nommés PDF (produits de dégradation de la fibrine) portant tous la structure D-D, d'où le nom de D-Dimères.

Néanmoins, une hyperfibrinolyse peut entraîner des conséquences délétères d'où l'intérêt de son inhibition relevant de l'action des acteurs suivants :(25)

- **Inhibiteurs des activateurs du plasminogène (PAI-1 et PAI-2) :** PAI-1 est une glycoprotéine synthétisée principalement par la cellule endothéliale, mais peut être libérée par les granules α des plaquettes, il agit par l'inhibition de t-PA et u-PA de manière irréversible. Tandis que le PAI-2 est synthétisé par le placenta au cours de la grossesse.
- **Les anti-plasmines : α2-antiplasmine et L'α2-macroglobuline :** qui neutralisent la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine.
- **Inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine (TAFI) :** c'est une proenzyme plasmatique synthétisée par le foie et activée par la thrombine. Il diminue l'affinité du plasminogène pour la fibrine.

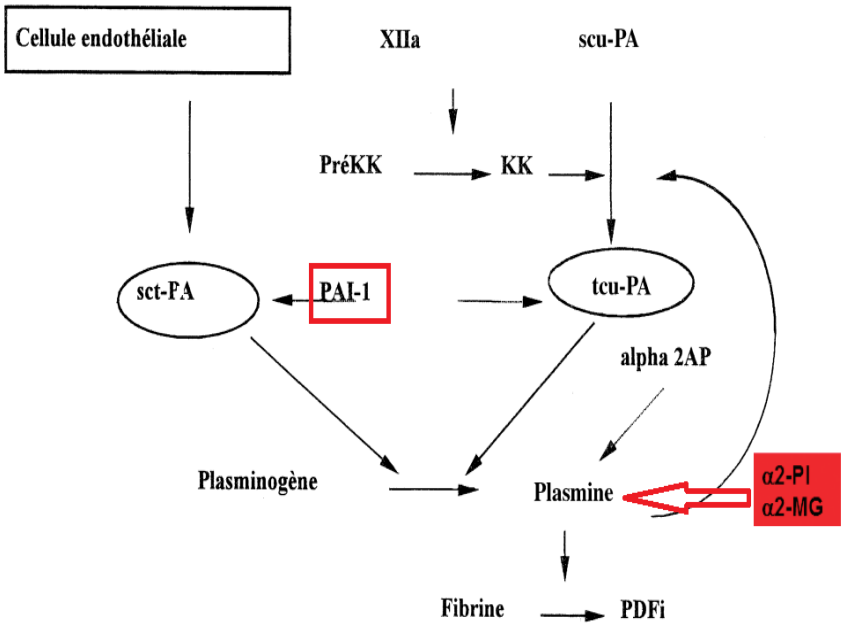


Figure 10 : Les composants du système fibrinolytique (24)

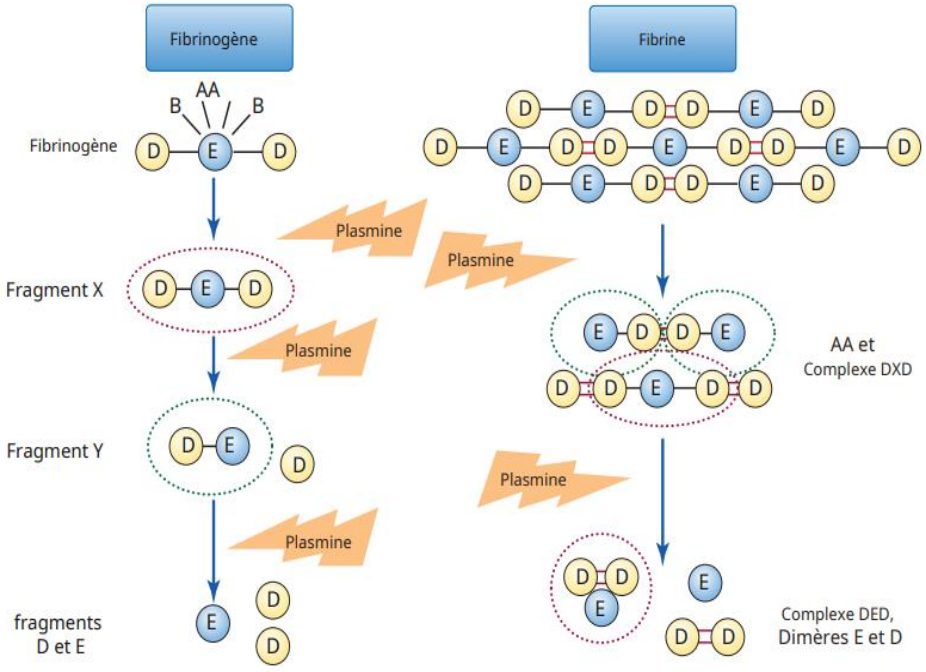


Figure 11 : dégradation de la fibrine par la plasmine (13)

ASPECTS STRUCTURAUX

III. ASPECTS STRUCTURAUX

1. Antithrombine

L'antithrombine (AT), anciennement connue sous le nom d'antithrombine III, est un inhibiteur de sérine protéase appartenant à la superfamille des serpines dont les membres présentent une très grande similitude structurale.

C'est une glycoprotéine monocaténaire d'un poids moléculaire de 58kDa constituée de 432 acides aminés dont six sont des cystéines qui forment trois ponts disulfures (Cys8-Cys128 ; Cys21- Cys95 ; Cys247-Cys430) stabilisant ainsi sa structure tridimensionnelle. Elle comporte quatre sites de N-glycosylation en position « Asn96 ; 135 ; 155 ; 192 » auxquelles sont attachées des chaines latérales oligosaccharidiques bi-antennées. C'est une protéine globulaire qui se présente sous deux isoformes : α-AT représentant 90% de l'AT circulante, et la β AT qui présente le pool mineur dépourvue de la chaine glycane en position Asn135 ce qui lui confère plus d'affinité pour l'héparine (26).

Comme toute autre serpine ayant une fonction inhibitrice, l'AT peut se manifester sous diverses conformations tridimensionnelles dont les plus connues sont la forme native, la forme « polymérisée » et la forme latente.

1.1 La forme native

La 1ère structure cristallographique de l'AT native a été établit par Carrell R. et al en 1994, elle adopte l'archétype caractéristique des Serpines comportant trois feuillets β centraux (A, B, C) organisées respectivement en 5, 6 et 4 brins et neuf hélices α (A à I). Une séquence de 24 résidus est organisée en une boucle très mobile qui présente la boucle centrale réactive ou « RCL » responsable de sa fonction inhibitrice. La RCL s'étend du P15 au P5' reliant le feuillet βA à 5 brins au feuillet βC à 4 brins.

Cette boucle possède une arginine en position 393 désignée P1 selon la nomenclature de Schechter et Berger et qui constitue le site actif de l'AT. L'extrémité N-terminale du résidu P1 est constituée d'acides aminés numérotés P2 à P17, tandis que ceux à l'extrémité C-terminale sont désignés P1' à P7' (27).

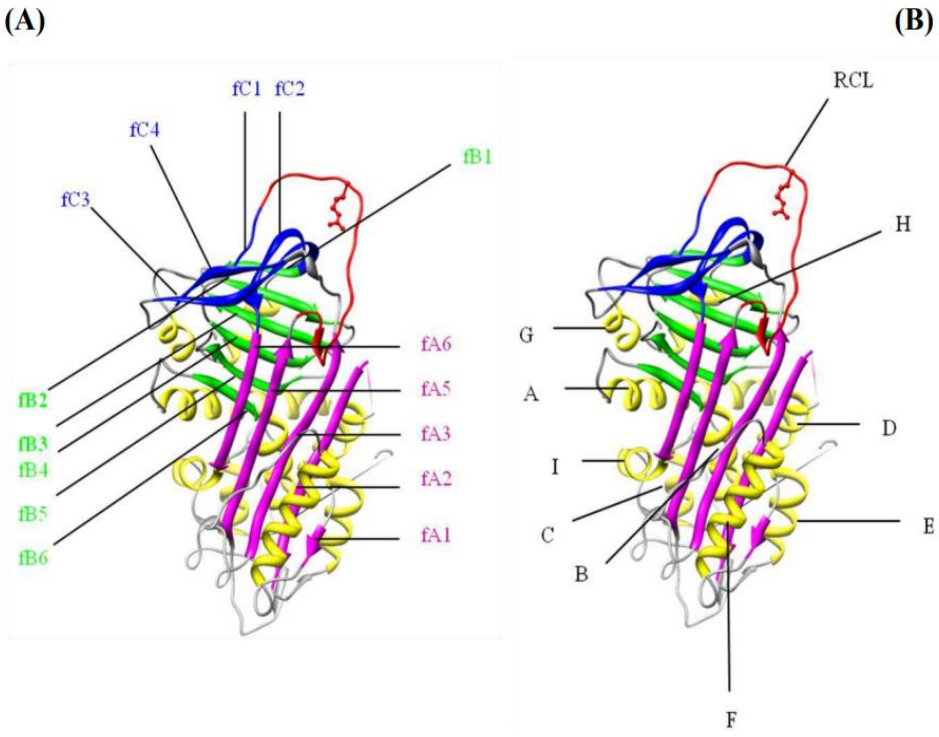


Figure 12 : Structure tridimensionnelle de l'AT native.

(A) feuillet β A en magenta, feuillet β B en vert, feuillet β C en bleu.
(B) Les hélices α en jaune, RCL en rouge.

1.2 La forme latente

Il a été démontré que l'AT peut adopter une structure plus stable et plus résistante aux différents agents dénaturants (chaleur et urée) dite « latente ». La chromatographie d'affinité de l'héparine réalisée selon la méthode décrite par Chang et Harper et l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide natif ont montré que cette conformation présente une affinité réduite pour l'héparine et une migration électrophorétique plus accélérée que la forme native. En revanche, L-AT est dépourvue d'activité anticoagulante et possède une activité antiprolifération et anti-angiogénique (28).

Une étude a été menée et a décrit une méthode biochimique qui induit la conversion de 15 à 20% de l'AT native en L-AT par incubation à 60 °C pendant 10h dans du citrate de sodium 0,5M pour empêcher la polymérisation. En effet ce rendement peut être considérablement augmenté (jusqu'à 50 à 60%) en réduisant la concentration du citrate à 0,25M (29).

L'étude suggère que la formation de L-AT est un processus en deux étapes : un changement conformationnel initial rapide impliquant l'incorporation partielle du RCL dans le feuillet β A, suivie d'une rotation de 24° du brin 4 du feuillet β C facilitant ainsi la délocalisation du brin 1 du feuillet β C permettant l'insertion complète et irréversible du RCL dans le feuillet β A (30).

Certes, la conversion de la N-AT en forme latente est un processus qui, à l'état physiologique, ne peut que contribuer à la sénescence et au renouvellement de la protéine dans le plasma, cependant, des variants thermolabiles instables ont été décrits qui se convertissent spontanément et facilement en L-AT, entraînant un risque accru de thrombose (31).

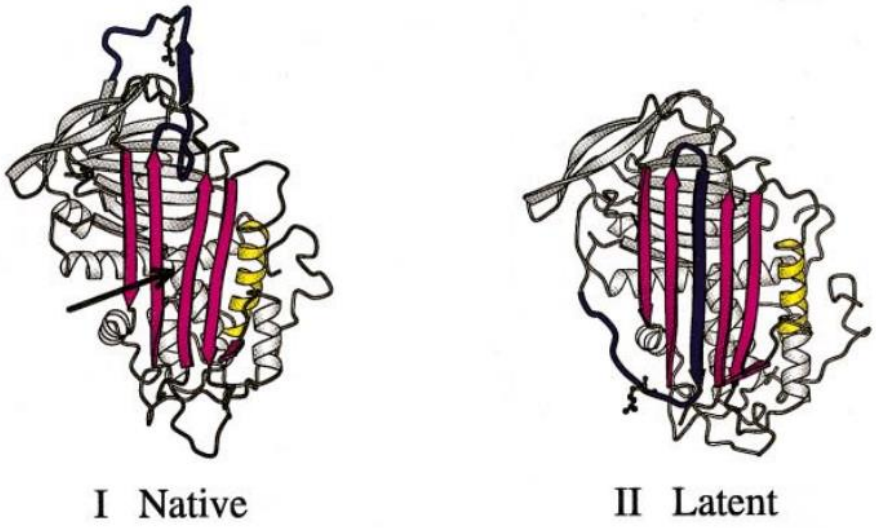


Figure 13 : Structures cristallographiques de l'AT (I) et de sa forme latente (II).

RCL en bleu et brin central du feuillet β A en magenta (32).

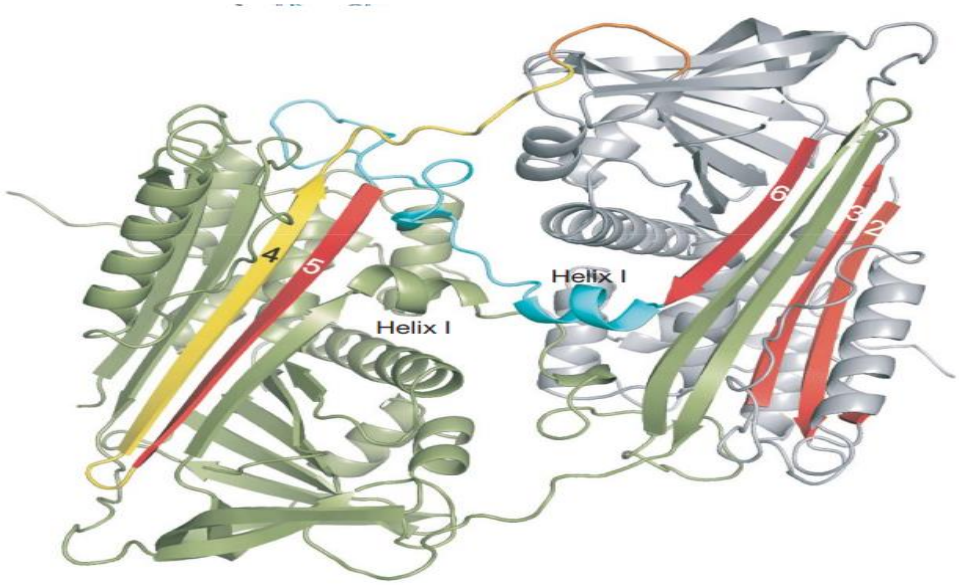
1.3 Les formes polymérisées

Dans certaines conditions légèrement dénaturantes (ph acide, températures élevées…) ou à la présence de mutations, l'AT et d'autres serpines sont capables de se polymériser lors du repliement protéique et d'adopter une forme polymérogène intermédiaire, aboutissant à une conformation inactive non clivée (33).

Deux principaux modèles de polymérisation ont été décrits : la « Polymérisation boucle-feuillet β A » qui résulte d'une insertion incomplète de la RCL d'un monomère d'AT au feuillet β A d'un autre, qui s'insère à son tour dans un 3ème monomère. Toutefois, une étude récente de la structure

cristallographique d'un dimère d'AT stable après incubation à 37°C et à pH 5.7 (34) a révélé un deuxième modèle nommé « polymérisation des formes polymérogènes » caractérisé par le détachement de la RCL et du brin 5 du feuillet β A, qui s'insèrent dans le feuillet β A d'une autre molécule polymérogène, qui s'insère à son tour dans une autre molécule polymérogène (35).

A



B

Figure 14 : A) Modèle de polymérisation des serpines : Boucle-feuillet β. B) Modèle de polymérisation des formes polymérogènes (36).

2. La protéine C

En 1976, Stenflo a décrit la protéine C (PC), une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie, vitamine K dépendante à propriétés anticoagulantes, d'un poids moléculaire de 62kDa. La PC circule sous forme de proenzyme inactive qui subit une glycolisation et une carboxylation (37).

La PC est synthétisée sous la forme d'un polypeptide à chaine unique de 461 AA constitué d'un peptide leader, un site de reconnaissance de la γ-carboxylase vitamine K-dépendante, une chaîne légère et une chaîne lourde.

La PC mature sécrétée circule sous la forme d'un hétérodimère composé de deux chaînes : une chaîne légère de 21 kDa faite de 155 AA, et une chaîne lourde de 41 kDa faite de 250 AA.

La chaîne légère est constituée d'un domaine contenant neuf résidus d'acide y-carboxyglutamique « Gla » (résidus 1-45) dont un segment aromatique hélicoïdal (résidus 38-45), et deux domaines semblables au facteur de croissance épidermique (EGF), tandis que la chaîne lourde comporte un peptide de liaison (résidus 158-169) et un domaine sérine-protéase semblable à la trypsine (résidus 170-419) qui porte la triade du site catalytique composée des résidus D257, H211 et S360 (38).

Les deux chaînes sont reliées par un seul pont disulfure et portent toutes les deux des hydrates de carbone liés à l'azote.

Le domaine Gla confère à la PC la capacité de se lier à la membrane et au récepteur endothélial de la PC (EPCR), et contribue à sa liaison à la protéine S (39).

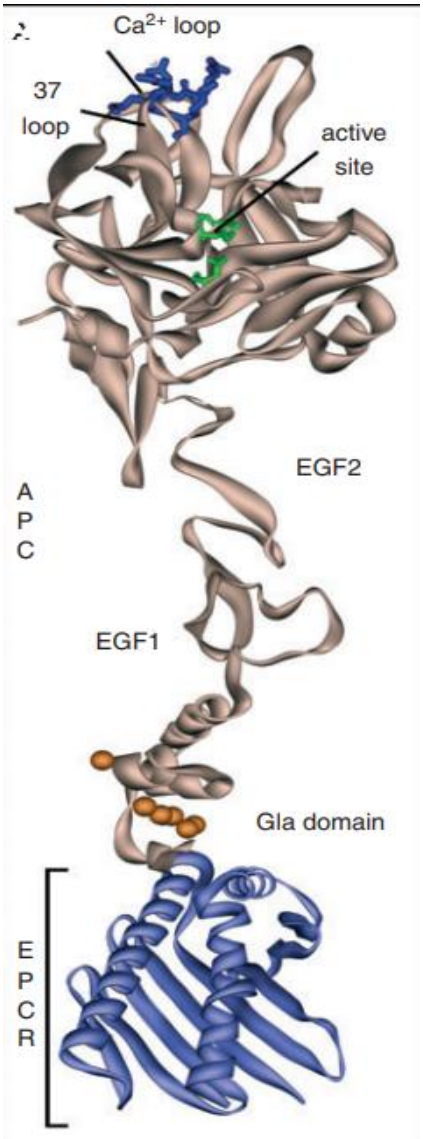


Figure 15 : Structure tridimensionnelle de la PC (40)

3. La protéine S

La protéine S est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 75 kDa vitamine K dépendante(41).

Elle présente une structure qui comprend 635 résidus d'acides aminés organisés en plusieurs domaines : un domaine Gla N-terminal contenant 11 résidus d'acide γ-carboxyglutamique (Gla) (aux acides aminés 6, 7, 14, 16, 19, 20, 25, 26, 29, 32 et 36), un peptide de liaison, une région sensible à la thrombine (TSR), quatre domaines de type EGF et un domaine C-terminal constitué de deux domaines de type laminine G (LamG) comprenant la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) (42).

Le domaine Gla assure la liaison de la PS aux membranes phospholipidiques chargées négativement, cette liaison nécessite également des changements de conformation du domaine Gla déclenchés par la fixation du Ca2+, ce qui entraîne l'exposition de trois résidus hydrophobes essentiels pour une liaison étroite et stable avec les phospholipides.

La région TSR est une boucle située entre le domaine Gla et l'EGF1, et doit son nom à sa susceptibilité au clivage par la thrombine et le FXa et dont l'élimination inhibe l'activité anticoagulante de la PS. Contrairement au domaine Gla, la TSR n'est pas directement impliquée dans la liaison aux phospholipides. Cependant, il a été démontré qu'elle stabilise la structure du domaine Gla et augmente sa capacité à lier le calcium assurant ainsi la stabilité structurelle de la protéine et les interactions entre les domaines.

La PS est essentielle pour que la PC exerce son action anticoagulante. Elle agit alors comme un cofacteur, et non pas comme un zymogène d'une serine protéase.

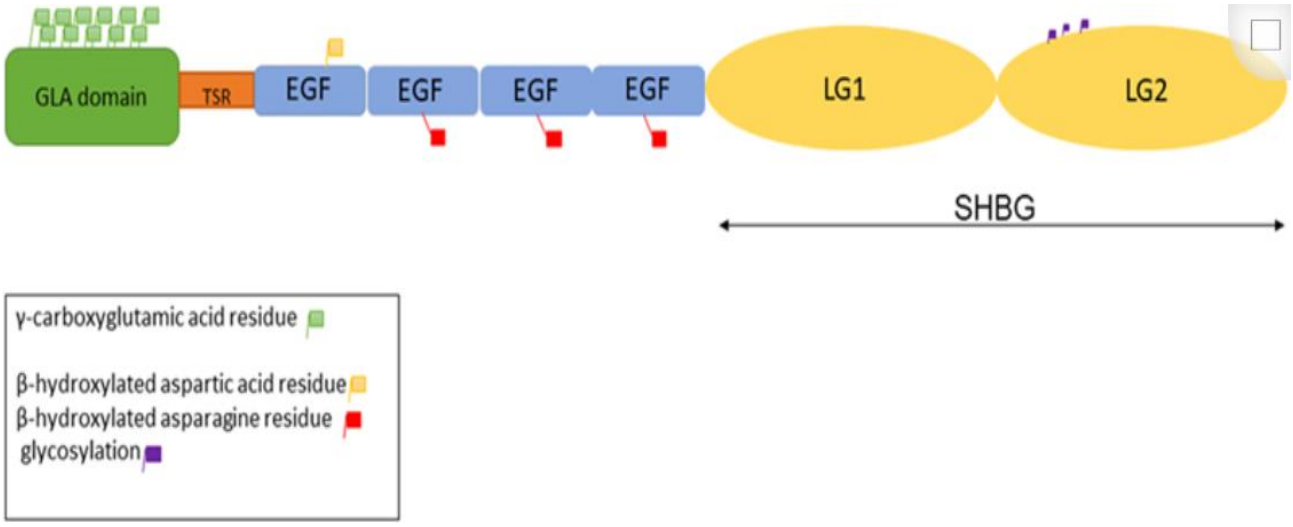


Figure 16 : Les différents domaines de la PS (43)

4. TFPI

Depuis la détermination de la séquence d'acides aminés du TFPI humain il y a 14 ans, un certain nombre d'études ont été publiées sur sa structure et ses fonctions (44).

En effet, le Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) également connu sous le nom d'inhibiteur de la coagulation associé aux lipoprotéines ou d'inhibiteur de la voie extrinsèque, est un inhibiteur de type Kunitz d'un poids moléculaire d'environ 43 kDa.

Maroney et al ont décrit deux isoformes majeures ; le TFPIα et le TFPIβ, ainsi qu'un isoforme mineure TFPIδ.

Chez l'homme, l'isoforme prédominante est le TFPIα constituée de 276 acides aminés, dont une région N-terminale chargée négativement, trois domaines inhibiteurs de protéase de type Kunitz disposés en tandem K1, K2 et K3, et d'une région C-terminale chargée positivement (45).

Les domaines Kunitz sont des domaines protéiques qui sont apte à inhiber le site actif de certaines protéases. Ils présentent une longueur de 50 à 60 acides aminés, et permettent une inhibition enzymatique réversible de type « Slow tight-binding inhibition » :

- Le domaine K1 (Asp13-Arg78) fixe le FVIIa au sein du complexe quaternaire initialement formé à la suite de la fixation du FXa au domaine K2,
- Le domaine K2 (Glu182-Lys241) fixe et réprime le site catalytique du FXa (46)
- Le domaine K3 est dépourvue d'activité inhibitrice, en revanche, il participe à la liaison du TFPI aux surfaces cellulaires ainsi qu'à l'héparine par le biais des interactions électrostatiques entre les acides aminés basiques du TFPI (Lys 213, Lys232 et Lys240) et les groupes sulfates chargés négativement de l'héparine (47).

L'extrémité C-terminale du TFPIα assure sa liaison à la surface endothéliale et augmente son affinité pour les glycosaminoglycanes chargés négativement et la thrombine. Cependant, la principale association du TFPIα avec les surfaces cellulaires se fait par l'intermédiaire de l'ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI) (48).

Tandis que le TFPIβ contient 193 acides aminés, il est fortement glycosylé et a donc le même poids moléculaire que le TFPIα. Il présente une homologie structurale avec le TFPIα depuis l'extrémité N-terminale jusqu'au deuxième domaine de Kunitz. Cependant, il est constitué d'une séquence carboxyterminale de 42 acides aminés remplaçant le domaine K3 et la région C-terminale. En effet il s'agit d'une séquence de signal d'ancrage au glycosylphosphatidylinositol (GPI) qui lui permet de se lier directement à la surface cellulaire (49).

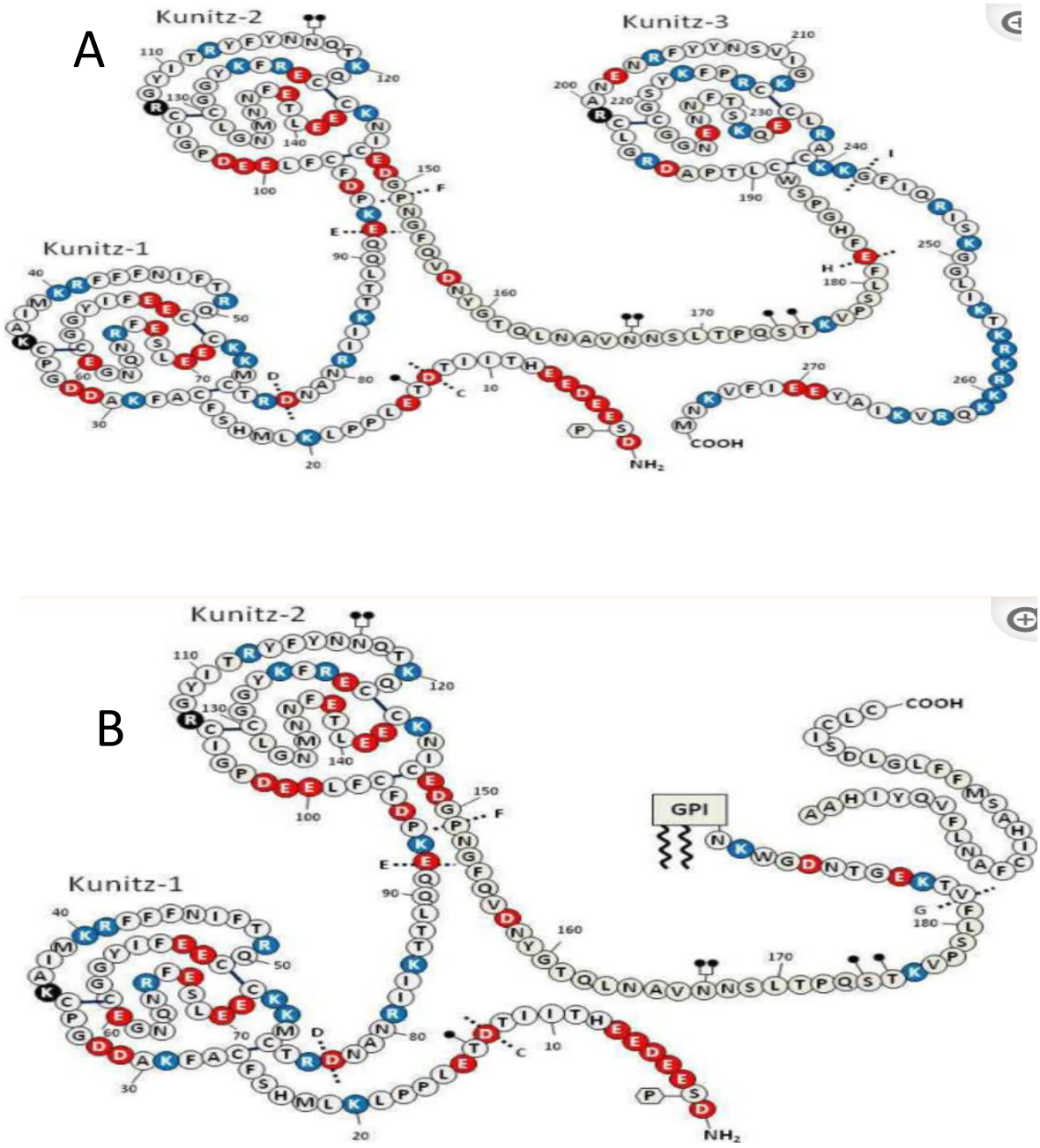


Figure 17 : structures de l'isoforme TFPIα (A) et TFPIβ (B) (50)

5. La protéine Z

La protéine Z (PZ) est une glycoprotéine plasmatique anticoagulante vitamine K dépendante à chaîne unique, synthétisée par le foie avec un poids moléculaire de 62kDa. Elle a été identifiée dans le plasma bovin pour la première fois par Prowse et Esnouf en 1977, puis isolée dans le plasma humain en 1984 par Broze et Miletich (51).

La PZ est composée de 360 acides aminés contenant un domaine N-terminal riche en acide γ-carboxyglutamique (Gla) nécessaire à sa sécrétion, suivi de deux domaines similaires au facteur de croissance épidermique (EGF) et d'un domaine pseudo-catalytique en C-terminal « serine protease-like » (52).

En effet, la PZ présente une homologie structurale considérable avec de nombreuses sérines protéases, en particulier le facteur IX et la PC. Cependant, la PZ est dépourvue d'activité protéasique car, des trois résidus Ser-His-Asp (sérine-Histidine-acide aspartique) indispensables à la triade catalytique des sérines protéases, seul l'Asp est conservé, Ser et His sont remplacés respectivement par une lysine en position 178 et Asp en position 313 (53).

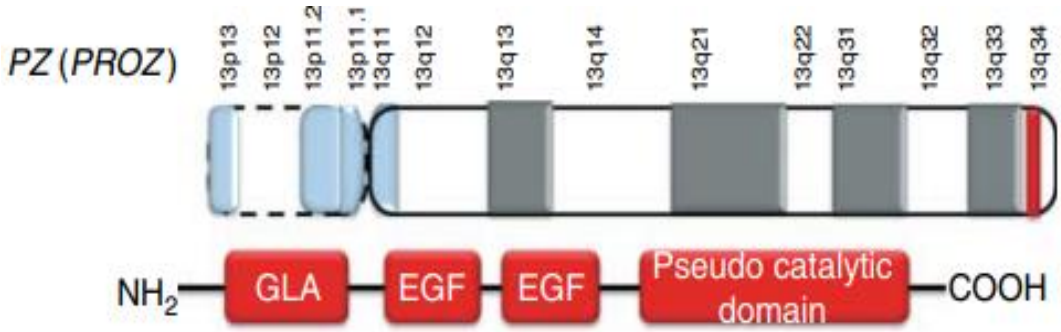


Figure 18 : Représentation schématique de la structure de la PZ (52)

SYNTHESE ET METABOLISME

IV. SYNTHESE ET METABOLISME

1. Antithrombine

1.1 Gène et synthèse

Le gène structurel de l'AT a été attribué au chromosome 1q23-q25, il se compose de sept exons et s'étend sur 13480 paires de bases (pb). L'analyse de la séquence génomique a révélé la présence de dix séquences Alu dans les introns, représentant environ 22 % des séquences introniques, ce qui est considérablement plus important que les 5% estimés dans l'ensemble du génome humain (54).

L'AT est principalement synthétisée par le foie et secrétée dans le plasma à une concentration de 150 µg/ml et une demi-vie comprise entre 2 et 3 jours.

La biosynthèse de l'AT est influencée par divers facteurs : elle diminue à la suite de l'administration d'héparine avec un raccourcissement significatif de sa demi-vie, tandis que les anticoagulants oraux entraînent une augmentation de son taux de circulation. L'effet des œstrogènes sur le taux circulant d'AT reste controversé (55).

L'AT a fait l'objet de plusieurs études par technique de marquage par immunofluorescence et ont concluent la présence de l'AT dans les cellules pulmonaires, rénales, hépatiques, spléniques et endothéliales. De plus, une lignée cellulaire d'hépatomes humains (HepG2) peut synthétiser et sécréter de l'AT biologiquement active. En effet la quantification par dosage radio-immunologique a révélé une concentration plus importante au niveau des poumons (56).

Il a été suggéré que la distribution étendue de l'AT dans la micro-vasculature des poumons et des reins, ainsi que dans les parois des gros vaisseaux, peut contribuer au maintien de la fluidité sanguine.

Lors de sa sécrétion, l'AT se répartit entre trois pools physiologiques : 39,3 % dans le compartiment plasmatique, 49,6 % dans le compartiment extravasculaire, et 11% lié à la surface vasculaire (57).

L'AT s'est avéré suivre deux étapes de distribution : la première est une liaison rapide à la surface vasculaire du fait de sa capacité à lier l'héparane sulfate cellulaire, puis un passage lent au niveau du pool extravasculaire.

1.2 Elimination

Il est admis actuellement que l'élimination de l'AT est consécutive à la formation du complexe « AT-protéase ». En effet, la clairance des formes natives et clivées de l'AT est plus lente que celle du complexe « AT-thrombine » qui s'effectue en 7 min environ.

Une fois formés, les complexes serpine-enzymes (SEC) sont éliminés de la circulation par des récepteurs hépatiques communs à toutes les sérines, notamment les « Serpin-enzym complex receptor » (SEC-R) et les récepteurs de la famille des lipoprotéines « Low density lipoprotein receptor-related protein » (LRP) , révélant ainsi une voie commune d'élimination (58).

Il est rapporté que la vitronectine, les protéoglycanes à héparane-sulfates (HSPG), et la cytokératine 18 ou CK18 de la famille des filaments intermédiaires de la kératine participent également à la clairance du complexe « AT-thrombine » (59).

L’ensemble de ces acteurs ont intégré le modèle décrit par Wells et al. : le complexe « AT-thrombine » se lie à la vitronectine plasmatique pour former un complexe ternaire « AT-protéase-vitronectine », ce dernier est capturé par les HSPG à la surface des cellules hépatiques puis transféré à la CK18. Le complexe formé permet la liaison du récepteur LRP α à la vitronectine conduisant ainsi à l’internalisation et la dégradation du complexe(60).

Par ailleurs, les antagonistes du LRP notamment les anticorps RAP bloquent la fixation et la dégradation de l’AT.

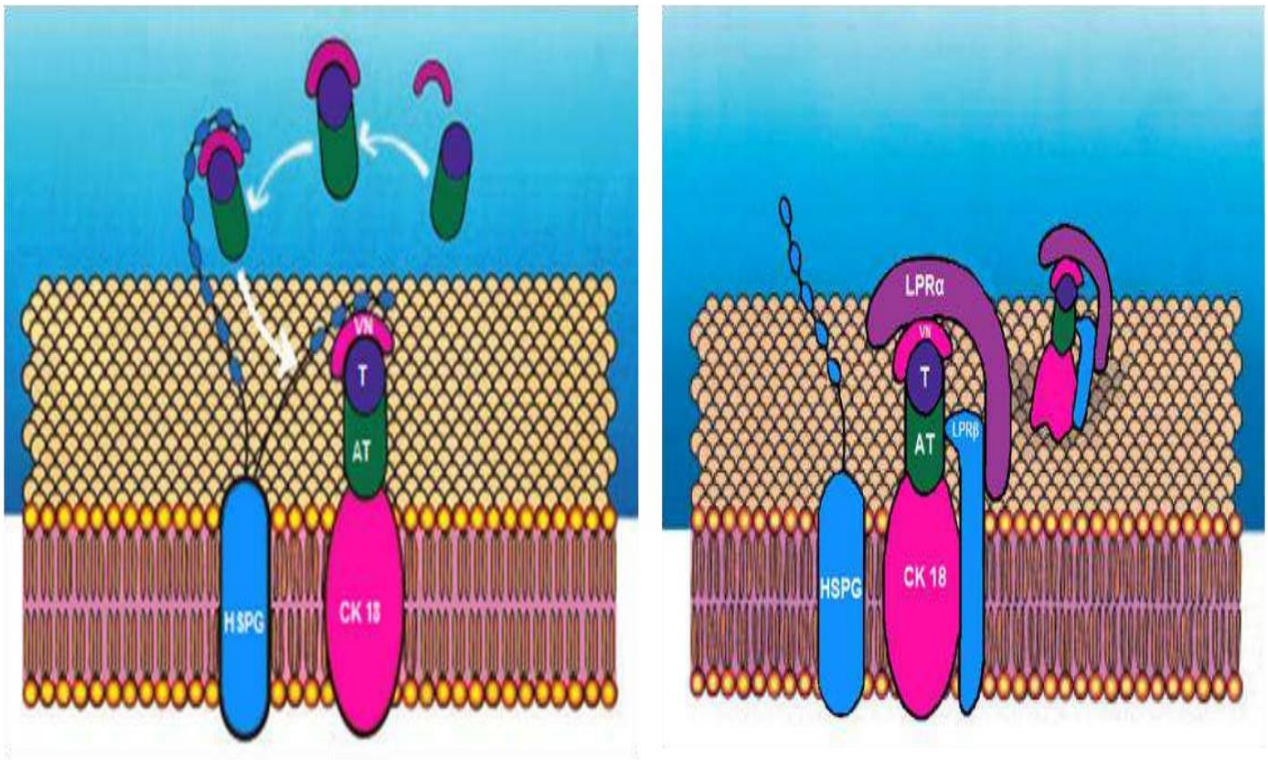


Figure 19 : modèle d’élimination de l’AT (60)

2. La protéine C

2.1 Gène et synthèse

La PC est codée par le gène humain PROC localisé sur le chromosome 2(q13-q14) (61). Il s'étend sur plus de 11 kb et comprend huit introns et neuf exons. Le gène est constitué d'une région codante (exons II à IX) et une région 5' non traduite englobant l'exon I (62). En outre deux polymorphismes de la région promotrice du gène de la PC ont été identifié : 1654 C/T et 1641 A/G, qui influencent le taux circulant de la PC (63).

La protéine C est principalement générée par le foie et circule dans le plasma à une concentration de 3 à 5 mg/l. Sa demi-vie est de 6 à 8 heures.

Elle est également synthétisée dans les cellules de Leydig, dans l'épithélium excréteur de l'épididyme et dans certaines cellules épithéliales de la prostate (64).

En effet, la PC est synthétisée sous la forme d'une protéine γ-carboxylée libérée dans la circulation sous la forme d'un polypeptide monocaténaire ou zymogène de sérine protéase, qui est converti en PC active par la thrombine (65).

En plus de la thrombine, la trypsine et le Protac, un activateur provenant du venin de vipère Russell peuvent également activer la PC (66). Cependant, la thrombine représente l'unique activateur physiologique de la PC.

La thrombine démasque le site actif de la APC par clivage protéolytique au niveau de l'Arg169-Leu170 libérant ainsi 18 acides aminés du peptide d'activation et 24 acides aminés du peptide leader. En outre, un clivage interne au niveau de l'Arg157, suivi de l'élimination par la carboxypeptidase de deux

acides aminés, Lys156 et Arg157, convertit le précurseur à chaîne unique en une molécule à deux chaînes, une chaîne légère et une chaîne lourde reliées par un pont disulfure (67).

L'activation directe de la protéine C par la thrombine se produit, mais le taux d'activation est faible et physiologiquement inefficace. Un cofacteur associé aux cellules endothéliales, appelé thrombomoduline « TM » se lie à la thrombine avec une grande affinité formant ainsi le complexe thrombine-TM augmente l'activation de la protéine C d'au moins 20 % a été identifié et isolé.

La TM est une glycoprotéine transmembranaire d'un poids moléculaire de 65kDa constituée de 557 acides aminés, que l'on trouve principalement sur les cellules endothéliales, mais aussi sur les trophoblastes, les cellules musculaires lisses en culture et plusieurs autres lignées tumorales et mégacaryocytaires. Le gène de la TM se trouve sur le chromosome 20, il ne possède pas d'introns et s'étend sur 1,7 kb.

L'organisation structurelle de la TM est similaire à celle du récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDL). C'est une protéine qui se compose de cinq domaines distincts : un domaine de type lectine, une région riche en résidus de cystéine composée de six domaines tandem de type facteur de croissance épidermique (EGF), un domaine riche en Ser/Thr, un domaine transmembranaire et une courte queue cytoplasmique. La thrombine se lie à la cinquième et à la sixième région EGF-like de la TM, où elle est stabilisée en se liant à une fraction de sulfate de chondroïtine (68).

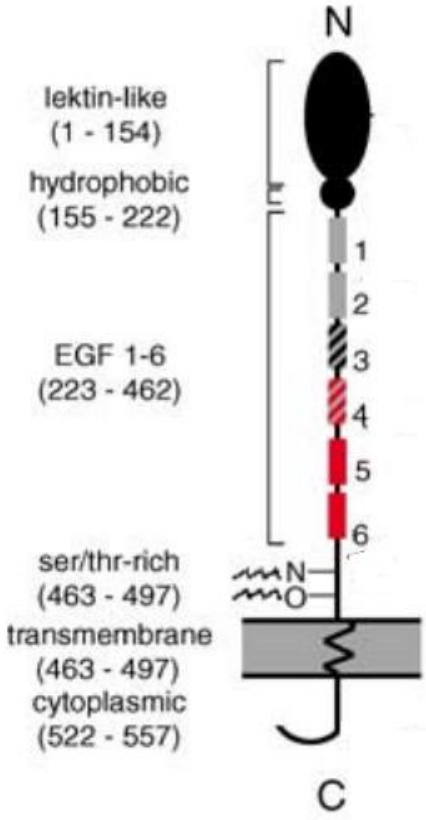


Figure 20 : structure de la thrombomoduline (69)

En outre, un nouveau récepteur à la surface des cellules endothéliales a été identifié, qui est capable de se lier à l'APC en présence de concentrations physiologiques de calcium et de magnésium. Ce récepteur a été désigné par le récepteur endothélial de la PC (EPCR). L'EPCR est une glycoprotéine transmembranaire de type 1 contenant deux domaines dans la région extracellulaire qui sont homologues aux domaines α1 et α2 des molécules CD1 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (70).

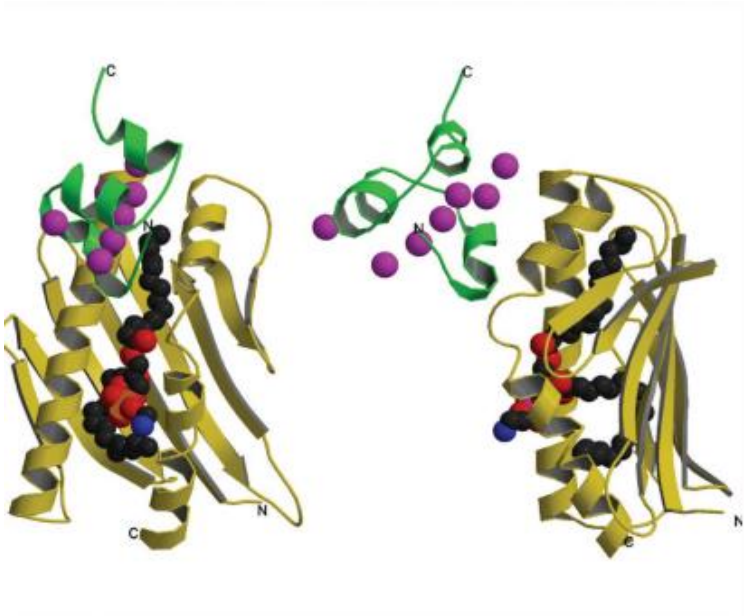


Figure 21 : Structure tridimensionnelle de l'EPCR lié à la PC (le domaine Gla de la PC en vert) (71)

Pour conclure, la PC se lie à l'EPCR par l'intermédiaire de son domaine Gla et la présente au complexe thrombine-TM initialement formé, procédant ainsi à l'activation de la PC.

2.2 Régulation de l'activation de la PC

Marlar et Griffin ont démontré l'existence d'un inhibiteur de la protéine C activée, Le PCI est un membre de la famille des inhibiteurs de sérines à protéases et est également connu sous le nom d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 3 (PAI-3). C'est une glycoprotéine à chaîne unique de 387 acides aminés synthétisée dans le foie et circule dans le sang à une concentration de 5 µg/ml et est éliminée de la circulation avec une demi-vie de 1 jour (72).

Il présente une forte activité inhibitrice contre l'activité amidolytique et protéolytique de l'APC en formant un complexe équimolaire avec l'enzyme. Il n'est cependant pas spécifique et peut en outre inhiber davantage d'enzymes pro-coagulantes telles que le facteur Xa, le facteur XIa, la kallikréine, et la thrombine inhibant par conséquent le complexe thrombine-TM, empêchant ainsi l'activation du système de la PC (73).

Le PCI contient deux séquences de liaison aux glycosaminoglycanes et il a été démontré qu'il se lie à l'héparine qui accélère le taux maximal d'inhibition. En fait, L'accélération de l'inhibition de la thrombine et de l'APC par le PCI nécessite que la protéase et l'inhibiteur se lient à la même chaîne d'héparine pour former un complexe de Michaelis (74).

De plus, l'activation de la PC par le complexe thrombine-TM est également régulée par l'antithrombine, un inhibiteur irréversible de la thrombine.

3. La protéine S

3.1 Gène et synthèse

Le gène de la protéine S « PROS1 » est situé sur le chromosome 3p11.1-q11.2, étendu sur 80 kb et contient 15 exons et 11 introns. De plus, un pseudogène de la protéine S est présent sur le même chromosome et complique l'analyse génétique du gène de la protéine S (75).

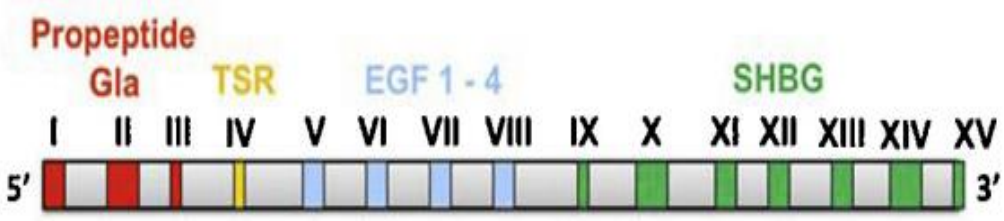


Figure 22 : le gène de la PS (76)

La PS est sécrétée principalement par les cellules endothéliales (77), les mégacaryocytes, les hépatocytes, les ostéoblastes, les cellules musculaires lisses et les cellules de Leydig. Ces cellules synthétisent initialement la PS sous la forme d'un précurseur de 676 acides aminés, qui, après clivage du peptide signal et propeptide se convertit en protéine S activée comprenant 635 acides aminés (78).

La PS circule à une concentration d'environ 20 à 25 µg/ml (300-350 nmol/L) avec environ 2,5% de la protéine S circulante étant stockée dans les α-granules des plaquettes. Sa demi-vie est de 42 heures.

Comme d'autres protéines vitamine K dépendantes, la PS nécessite une modification post-traductionnelle basée sur la carboxylation de ses résidus d'acide glutamique (Glu) pour se convertir en une protéine biologiquement active. Ce processus fait intervenir une γ-glutamyl carboxylase et une forme réduite de vitamine K, ce qui entraîne l'addition de molécules de CO2 au γ-carbone des acides glutamiques formant des résidus d'acide carboxyglutamique (Gla) sur le domaine Gla N-terminal (79).

En effet, Environ 60 % de la protéine S plasmatique circule liée à la protéine porteuse du C4b (C4BP) appartenant au système du complément, ainsi que 40% circule sous forme libre. Seule la proportion libre de la protéine S est considérée comme ayant des propriétés anticoagulantes complètes (80).

3.2 Régulation de la PS

La C4BP est un régulateur du système du complément et joue un rôle important dans la régulation de la PS. En effet, la C4BP inhibe la PS par la formation du complexe PS-C4BP biologiquement inactive mais aussi participe à l'inhibition de la liaison de la PS libre à la APC de manière compétitive (81).

La C4BP est une glycoprotéine de 570 kDa qui circule dans le plasma avec une concentration d'environ 200 µg/ml. Elle existe sous plusieurs isoformes qui diffèrent par leur combinaison de chaînes α et β. Environ 80% de la C4BP circulante est constituée de sept chaînes α identiques (70 kDa) et d'une chaîne β (45 kDa). Le site de liaison de la protéine S est localisé dans la chaîne β de la C4BP (82).

Par ailleurs, les taux plasmatiques de la PS présentent une variabilité interindividuelle considérable en fonction de l'âge, du sexe, du statut hormonal, du métabolisme des lipides, du tabagisme et des facteurs génétiques. En particulier, le taux total de protéine S augmente avec l'âge (surtout chez les femmes), tandis qu'il est plus faible chez les femmes que chez les hommes, ces effets sont largement influencés par le statut hormonal, les femmes ménopausées ayant des taux de protéine S faibles. Les taux de protéine S diminuent également pendant la grossesse et durant la prise de contraceptifs oraux. De plus, des polymorphismes communs dans le gène de la protéine S modulent ses niveaux totaux (78).

4. TFPI

4.1 Gène et synthèse

Le gène TFPI s'étend sur environ 90 kb sur le bras long du chromosome 2 (q32) et contient dix exons et neuf introns qui codent pour trois isoformes. Toutes les jonctions d'épissage entre les exons sont du même type (type 1) ce qui suggère que le gène TFPI a été assemblé au cours de l'évolution par un processus de duplication de gènes et de brassage d'exons. Le TFPIα et le TFPIβ résultent d'un épissage alternatif vers l'extrémité 3′ du préARNm du TFPI. (83)

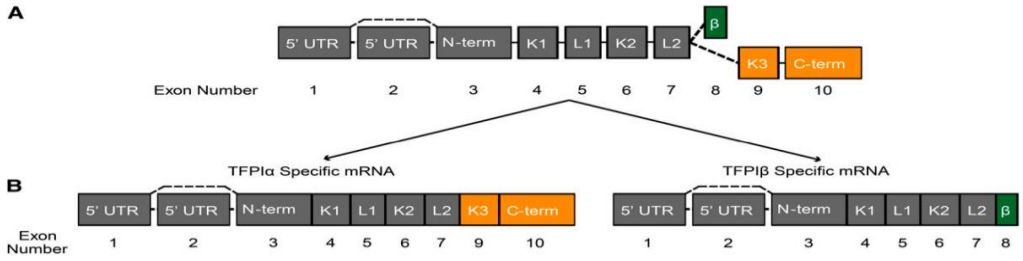


Figure 23 : Organisation intron-exon du TFPI
et structure de l'ARNm du TFPIα et du TFPIβ (84)

Il est principalement exprimé par les cellules endothéliales, cependant, d'autres cellules notamment les monocytes, les macrophages, les fibroblastes, les mégacaryocytes, les plaquettes et les cellules synoviales, peuvent en exprimer des taux plus faibles (85).

La plus grande partie du TFPI dans l'organisme est liée à l'endothélium impliquant vraisemblablement des glycosaminoglycanes et des protéoglycanes, une partie aux monocytes et environ 20 % circule dans le plasma principalement lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL). Seuls 2 % environ du TFPI sont libres dans le plasma (86).

Le taux plasmatique de TFPI est compris entre 54 et 124 ng/ml (2,5 nM), avec une demi-vie assez courte comprise entre 60 à 120 min.

4.2 Régulation du TFPI

Le TFPI est éliminé de la circulation principalement par le foie et les reins. Le TFPI est associé à la surface des cellules principalement par l'intermédiaire de protéoglycanes à base d'héparane sulfate (HSPG) impliquant le glypican-3, le syndécan 4 et éventuellement d'autres macromolécules. Toutefois, ce mode de liaison n'entraîne pas l'endocytose ou la dégradation du TFPI. En effet, le TFPI peut également se lier directement à la protéine liée au récepteur des LDL (LRP) et cette association entraîne son endocytose et sa dégradation (87).

La protéine liée au récepteur des lipoprotéines de basse densité, également connue sous le nom de récepteur de l'α-2-macroglobuline (LRP) est une glycoprotéine de surface de 4525 acides aminés qui fonctionne comme un récepteur d'endocytose hépatique pour plusieurs protéines plasmatiques y compris le TFPI (88).

L'élimination du TFPI par la LRP implique alors un processus en trois étapes : l'endocytose du complexe quaternaire TFPI-FXa-FT-FVIIa et l'internalisation du complexe TFPI-FXa par des cellules endothéliales suivie de la capture du TFPI par la LRP permettant par la suite son endocytose dans les vésicules à clathrine avant sa dégradation protéolytique (89).

Cependant, cette dégradation cellulaire du TFPI est inhibée par des anticorps dirigés contre la LRP (RAP) (90).

5. Protéine Z

Le gène de la protéine Z est localisé sur le chromosome 13q34 et s'étend sur 14kb, il est composé de neuf exons dont un est alternatif (91).

Quatorze polymorphismes ont été détectés dans le gène de la PZ par HPLC dénaturante dont trois (A-13G, G-103A et G79A) influencent le taux plasmatique de la PZ (92).

Quatre polymorphismes ont été spécifiquement étudiés en pathologie vasculaire :

- A-13G, localisé dans le promoteur du gène de la PZ
- G-42A, localisé dans l'intron C du gène de la PZ
- G-103A, localisé dans l'intron A du gène de la PZ
- G-79A, localisé dans l'intron F du gène de la PZ.

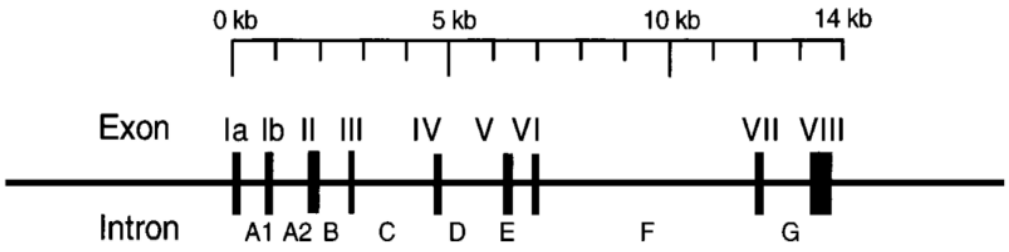


Figure 24 : Représentation schématique du gène de la PZ (PROZ) (93).

Les taux plasmatiques moyens de PZ varient de 1,16 à 2,71 mg/ml avec une demi-vie de 2 jours et demi (94).

La PZ est sécrétée principalement par les hépatocytes, cependant la PZ a été détectée par immunomarquage au niveau des plaques d'athérosclérose, ce qui suggère que les cellules endothéliales pourraient être impliquées dans sa synthèse. Par ailleurs, Vasse et coll. ont démontré que les cellules du cordon ombilical humain (HUVEC) et une lignée de cellules capillaires (HMEC), représentant respectivement la macro et la microcirculation, produisaient de la PZ (95).

En effet, la PZ circule dans le plasma sous forme de complexe avec le ZPI « inhibiteur dépendant de la protéine Z » détectable par chromatographie de filtration sur gel et par PAGE native. Cette interaction ne nécessite pas la présence de Ca2+ ou de phospholipides. Toutefois, la PZ ne présente pas une fonction protéolytique, seul le complexe PZ-ZPI possède cette fonction et agit en tant que cofacteur dans l'inhibition du facteur Xa.

Le ZPI également nommé « serpine A10 » est une glycoprotéine à chaîne unique de 72 kDa principalement synthétisée par le foie, et est constituée de 423 acides aminés et présente 25 % à 35 % d'homologie avec les membres de la superfamille des serpines. L'alignement de la séquence d'acides aminés de ZPI avec celles d'autres serpines prédit que son site actif est composé d'un résidu Tyrosine et d'une Sérine respectivement en position 387 et 388 (96).

La structure de ZPI a été déterminée par cristallographie qui a identifié la présence de 3 feuillets β et l'exposition d'une boucle réactive. La partie C-terminale présente une bonne similitude avec les autres serpines, tandis que la séquence N-terminale porte un domaine très acide ce qui la distingue des autres serpines (97).

La concentration plasmatique du ZPI est de l'ordre de 4,5 µg/ml, soit 62,5 nM. Sa concentration plasmatique est fortement corrélée avec celle de la PZ.

Le ZPI interagit avec la PZ par l'intermédiaire de 3 groupes de ponts impliquant les résidus D74, D238, K239 et D293 et par des interactions hydrophobes impliquant les résidus M71 et Y240.

Le gène ZPI s'étend sur 2,44 Kb sur le chromosome 14q32, et possède une région 5' relativement longue qui contient six codons ATG potentiels de début de traduction. Brièvement, l'ADN qui code pour ZPI comprend 1335 pb, résultant en une protéine de 444 acides aminés, dont 21 acides aminés constituent le peptide signal. Il existe cinq sites potentiels de N-glycosylation aux positions 15, 159, 176, 274 et 417. Récemment, il a été démontré que trois polymorphismes du gène PZ (A-13G, G-103A et G79A) exerçaient une influence additionnelle et combinée sur les niveaux plasmatiques de la PZ (98).

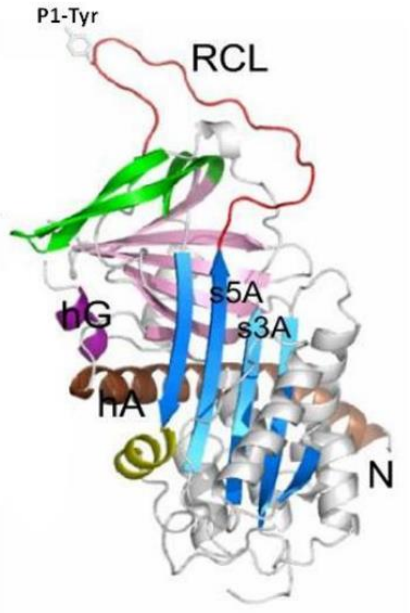


Figure 25 : Structure tridimensionnelle du ZPI (97)

Cependant, jusqu'à présent, le mécanisme d'élimination de la PZ n'est toujours pas expliqué.

Tableau II: caractéristiques des inhibiteurs de la coagulation (13).

Nom	Fonction	Moléculaire Masse (Daltons)	Demi-vie (h)	Plasma moyen Concentration
Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire	Avec Xa, lie TF:VIIa	33 000	Inconnu	60–80 ng/mL
Thrombomoduline	Récepteur de surface EC pour thrombine	450 000	Ne circule pas, bien que soluble les formes tronquées peuvent être mesurées	Niveaux de thrombomoduline soluble augmenter avec la maladie vasculaire
Protéine C	Sérine protéase	62 000	7–9	2–6mg/mL
Protéine S	Cofacteur	75 000	Inconnu	20–25mg/mL
Antithrombine	Serpin	58 000	68	24–40 mg/dl
Héparine cofacteur II	Serpin	65 000	60	30–70mg/mL
Inhibiteur de protéase dépendant de la protéine Z	Serpin	72 000	Inconnu	1.5mg/mL
Inhibiteur de la protéine C	Serpin	57 000	23	2–8mg/mL
un1-Inhibiteur de protéase (un1-antitrypsine) un	Serpin	60 000	Inconnu	250mg/dL
2-Macroglobuline	Serpin	725 000	60	150–400 mg/dL

ACTION

V. ACTION

1. Antithrombine

1.1 Fonction anticoagulante

1.1.1 Mécanisme d'inhibition des serines protéases

L'AT neutralise de nombreuses enzymes de la coagulation, notamment la thrombine, la plasmine et les facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa. Toutefois, seules les réactions impliquant la thrombine et le facteur Xa semblent avoir une importance physiologique.

L'AT interagit avec la thrombine de manière à neutraliser les deux molécules ; la thrombine clive le centre réactif de l'AT, qui à son tour piège la molécule de thrombine et forme un complexe enzyme-inhibiteur qui est rapidement éliminé de la circulation. Il convient de noter que l'inhibition irréversible de la thrombine par l'AT diffère de celle des "inhibiteurs directs de la thrombine", qui ciblent la thrombine de manière réversible et ne bloquent donc que transitoirement son activité.

Au cours d'une réaction classique « sérine-protéase/substrat », un mécanisme d'inhibition « substrat suicide » est mis en œuvre, dans lequel un complexe enzyme-inhibiteur de type Michaelis est formé dans la première étape suite à l'interaction entre le site du clivage du substrat (Arginine ou lysine en P1) et le site catalytique de l'enzyme, ce complexe est ensuite converti en un complexe intermédiaire acyl-enzyme covalent par formation d'une liaison ester entre le résidu P1 et la sérine 195 du centre actif de l'enzyme, entrainant le clivage de la liaison P1-P1'. Ce complexe subit par la suite une hydrolyse ou une dé-acylation entrainant ainsi la régénération de l'enzyme et la libération du fragment N-terminal du substrat clivé (99).

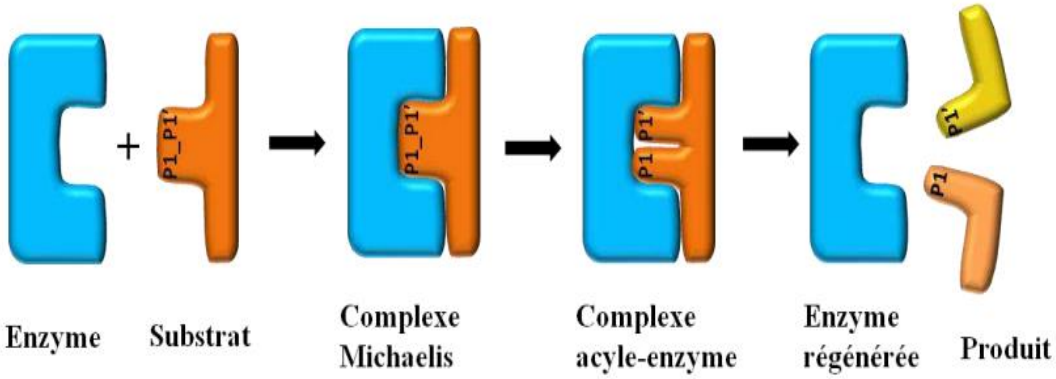


Figure 26 : Schéma simplifié du mécanisme catalytique des sérine-protéases

Dans le cas de l'AT, le complexe acyl-enzyme se forme par une liaison ester entre Arg-393 de la RCL et la Ser-195 catalytique de la protéase, suivi du clivage entre P1 et P1' qui déclenche un changement de conformation de la RCL à grande échelle qui conduit à son insertion dans le feuillet β A en tant que quatrième brin central, entraînant ainsi le déplacement de la protéase cible acylée vers le pôle opposé de la serpine à environ 70 Å de sa position d'origine, ce qui empêche la dé-acylation classique, et donc la dissociation du complexe enzyme/AT (100).

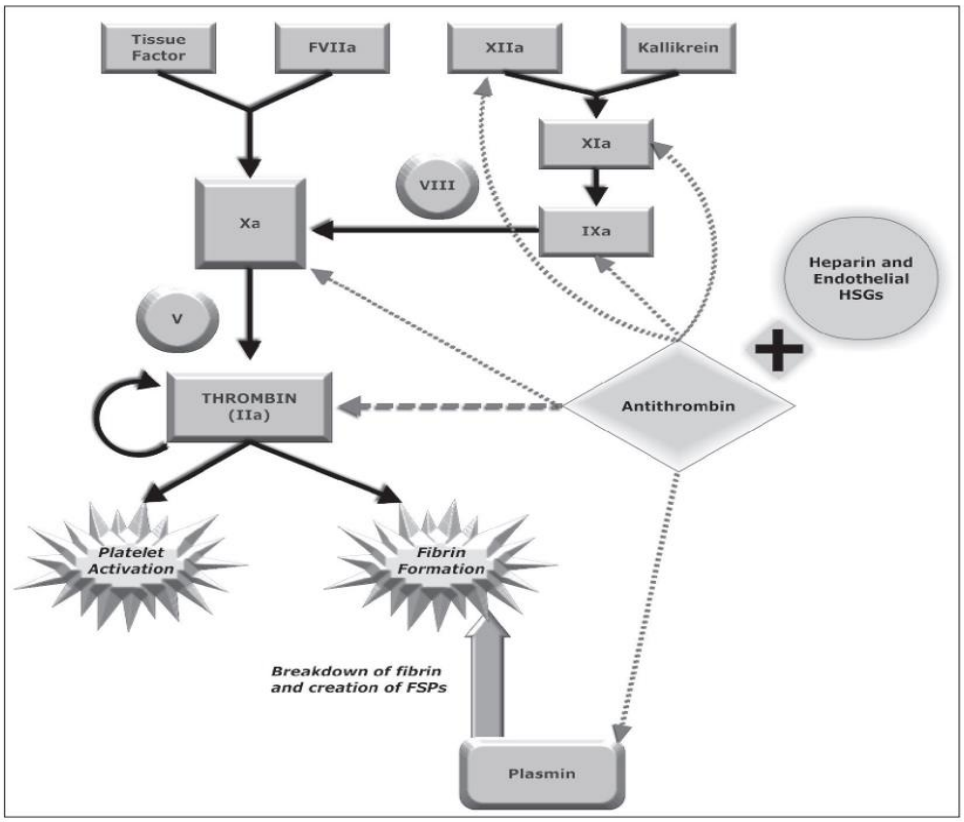


Figure 27 : action anticoagulante de l'AT (101)

1.1.2 La potentialisation de l'activité anticoagulante de l'antithrombine par les dérivés héparíniques

Bien que l'AT neutralise les enzymes de la coagulation de manière lente et progressive, son activité est accélérée en présence d'héparine. Les glycosaminoglycanes endogènes notamment les héparanes sulfates qui tapissent la paroi vasculaire favorisent également l'activation allostérique de l'AT, permettant de potentialiser son activité anticoagulante.

En 1973, Rosenberg et Damus ont décrit une région de l'AT constituée d'une série d'acides aminés particulièrement basique appelée « Heparin binding site » (HBS) et impliquée dans l'interaction à l'héparine. Cette région comprend l'extrémité N-terminale, une partie de l'hélice A, et la totalité de l'hélice D (102). Par la suite, les différents résidus impliqués dans la liaison à l'héparine ont été mis en évidence : Lys11 et Arg13 dans l'extrémité N-terminale, Arg46 et Arg47 dans l'hélice A et Lys114, Lys125 et Arg129 au niveau de l'Hélice D. Ces résidus interagissent essentiellement avec les groupes sulfate et carboxyle de l'héparine par des liaisons ioniques et des liaisons hydrogène (103).

L'héparine ou héparanes sulfates portent une séquence de pentasaccharides distincte et unique désignée par « DEFGH ». La liaison de cette séquence à l'hélice D de l'AT induit un changement de conformation de la serpine qui aboutit à la potentialisation de son activité inhibitrice contre FIXa et FXa (104). Il est cependant intéressant de noter que contrairement à l'inhibition rapide FXa et FIXa, l'activation conformationnelle de l'AT contribue de façon insignifiante à l'inhibition de la thrombine. Afin d'accélérer l'effet inhibiteur de l'AT sur la thrombine, une héparine de haut poids moléculaire avec une longueur de chaîne suffisante est nécessaire pour relier à la fois la thrombine et l'AT dans un complexe ternaire (105).

L'effet potentialisateur sur l'activité inhibitrice de l'AT dépend de deux processus, l'activation allostérique de l'AT par l'intermédiaire de la séquence pentasaccharidique de l'héparine qui est très importante pour l'inhibition des FXa et FIXa, et l'effet matriciel des longues chaînes de l'héparine sur l'inhibition de la thrombine.

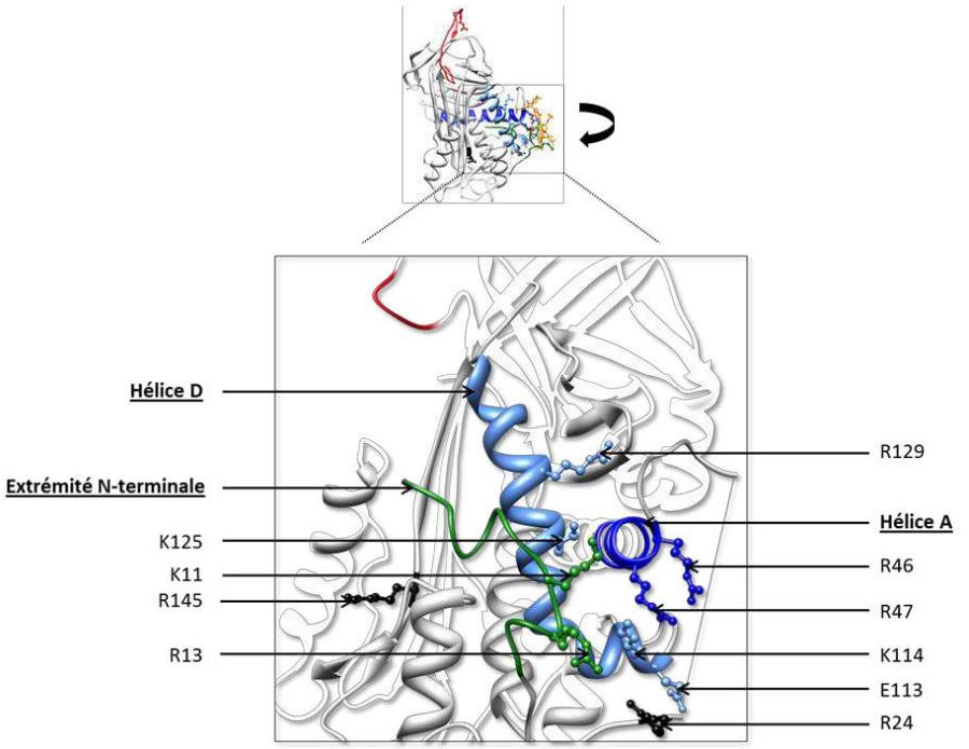


Figure 28 : Représentation des résidus du domaine d'interaction à l'héparine de l'AT (HBS).

1.1.2.1 L'activation allostérique de l'AT par le pentasaccharide

Tout d'abord, l'extrémité N-terminale de l'hélice A subit une réorientation, suivie d'un allongement de l'hélice D et la formation d'une nouvelle hélice αP au niveau de l'extrémité N-terminale de l'hélice D, enfin il se produit une expulsion des résidus P14 et P15 de l'extrémité N-terminale de la RCL pré-insérés dans le feuillet β A l'exposant ainsi à l'enzyme cible (106).

En plus de la boucle réactive, une deuxième surface sur laquelle l'AT interagit avec les protéases a été identifiée plus récemment, il s'agit d'un exosite cryptique, situé sur le brin 3 du feuillet β C, qui interagit spécifiquement avec un exosite complémentaire (boucle d'autolyse) sur FXa et FIXa (107).

1.1.2.2 L’effet matriciel de l’héparine dans la potentialisation de l’activité inhibitrice de l’AT

L’activation allostérique de l’AT par le pentasaccharide est insuffisante pour une inhibition idéale de la thrombine. En fait, Un mécanisme de type matriciel permet d’accélérer cette inhibition de plus de 1000 fois grâce à une seule chaîne héparinique constituée d’au moins 18 unités saccharidiques. Ces 18 unités saccharidiques sont assez longues pour se lier à la fois à la thrombine et à l'AT, permettant de rapprocher l’enzyme et l’inhibiteur avec alignement de la RCL dans une orientation avantageuse dans le sillon catalytique de la thrombine.

La liaison de l’AT à l’héparine implique le pentasaccharide et l’HBS de l’AT. La thrombine se lie à une partie différente de l’héparine via son « exosite II » qui est riche en résidus basiques (R93 ; R101 ; R233 ; K236 ; K240) (105).

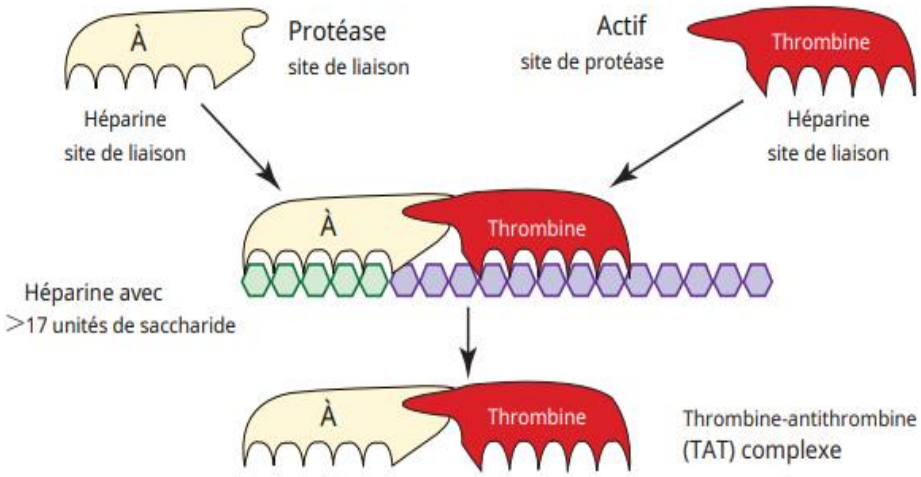


Figure 29 : illustration de L’effet matriciel de l’héparine (13)

1.2 Autres fonctions de l’AT

1.2.1 Fonction anti-inflammatoire

Au-delà du contrôle de la coagulation, l’AT présente des propriétés anti-inflammatoires grâce à une interaction avec les cellules réduisant la synthèse et la libération de médiateurs pro-inflammatoires, modulant ainsi l'activation des cellules et leur interaction avec la paroi des vaisseaux.

En effet, l'AT induit la libération de prostacycline par les cellules endothéliales, ce qui inhibe l'agrégation et l'activation des plaquettes, empêche l'adhésion des neutrophiles à la paroi des vaisseaux sanguins en se liant aux différents récepteurs notamment le syndécan-4, et réduit la production de diverses cytokines et chimiokines par les cellules endothéliales (108).

Certaines propriétés anti-inflammatoires de l'AT sont médiées par ses actions anticoagulantes, telles que l'inhibition de la thrombine. La thrombine active les plaquettes et les cellules endothéliales, qui contribuent à leur tour à l'inflammation locale ; les plaquettes activées sécrètent des cytokines qui stimulent l'activité des leucocytes.

En plus de bloquer les voies inflammatoires induites par la thrombine, l'AT inhibe d'autres enzymes de coagulation pro-inflammatoires. Par exemple, l'AT empêche la production induite par le facteur Xa d'interleukine IL-6, d'IL-8, de E-sélectine et d'autres molécules impliquées dans le recrutement et l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales. L'AT peut également interférer dans la formation du complexe TF et facteur VIIa. Comme le facteur Xa, le complexe TF/VIIa favorise la synthèse de cytokines et de chimiokines inflammatoires (101).

Et outre, il a été démontré que l'AT prévient l'apoptose et les lésions tissulaires ischémiques et présente des effets cardioprotecteurs par le biais d'une signalisation cellulaire (via la régulation à la hausse de la prostacycline et la régulation à la baisse du TNF-α et de l'IL-6).

L'activité de signalisation de l'AT est médiée par son interaction dépendante de l'hélice D avec les HSPG vasculaires.

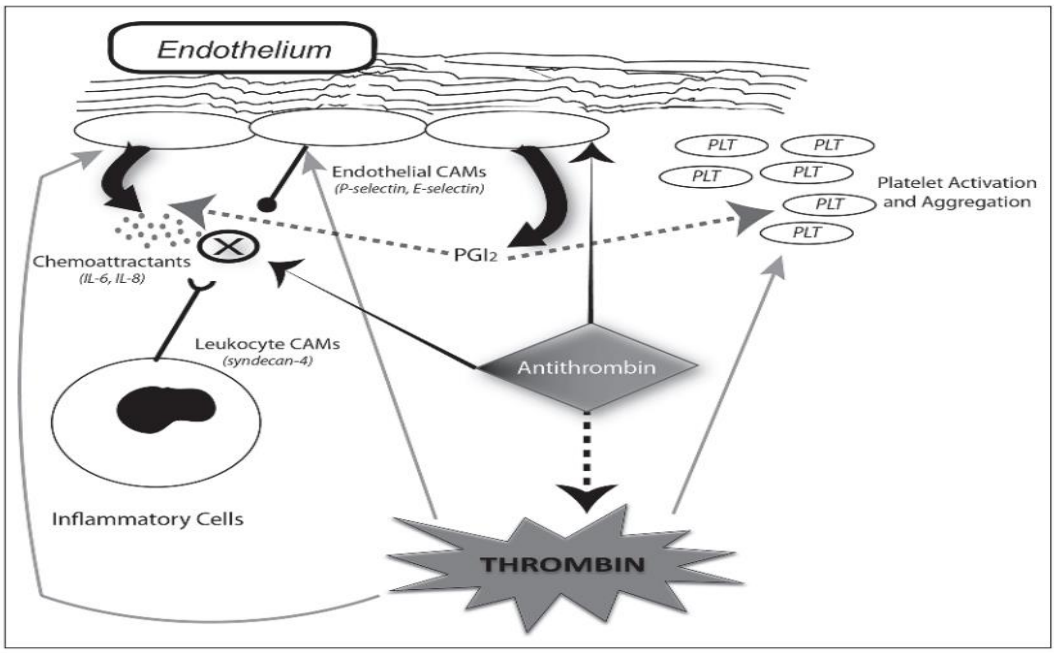


Figure 30 : illustration des fonctions anti-inflammatoires de l'AT (101)

1.2.2 Fonction anti-angiogénique

Il a été démontré que l'AT clivée possède de puissantes propriétés anti-angiogéniques et antitumorales. Il y a plusieurs années, Pahl a montré que l'AT peut bloquer les actions mitogènes de la thrombine. Il a rapporté que la thrombine stimulait la synthèse de l'ADN et la croissance cellulaire dans des cellules mésangiales humaines en culture, et que ces effets étaient bloqués par l'AT.

Comme pour les autres inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse, le mécanisme d'action anti-angiogénique précis de l'AT n'a pas été défini, mais plusieurs études suggèrent aujourd'hui qu'elle pourrait cibler la cellule endothéliale à plusieurs niveaux, ce qui entraînerait un blocage profond de la cascade angiogénique (109).

2. La protéine C

2.1 Fonction anticoagulante

La protéine C activée permet la régulation négative de la voie de la coagulation en inhibant la génération de thrombine par clivage protéolytique sélectif des facteurs pro-coagulants FVa et FVIIIa qui servent de cofacteurs protéiques dans les complexes enzymatiques de la prothrombinase et tenase intrinsèque. Ces réactions nécessitent la présence d'une surface chargée négativement (phospholipides ou plaquettes) et du calcium. Il a été démontré que l'APC clive deux liaisons peptidiques du FVa Arg 306 et Arg 506 dans un ordre cinétique séquentiel. L'Arg506 étant le site de clivage cinétiquement privilégié, la plupart des molécules de facteur Va sont initialement clivées à l'Arg50, suivi d'une inactivation complète par clivage en Arg306. (110)

En effet, l'activité anticoagulante de la protéine C activée initialement liée à son récepteur EPCR est potentialisée par son cofacteur, la protéine S.

En plus d'inhiber la fibrinoformation, l'APC permet également de promouvoir la fibrinolyse par l'inactivation du PAI-1, favorisant ainsi la génération de la plasmine.

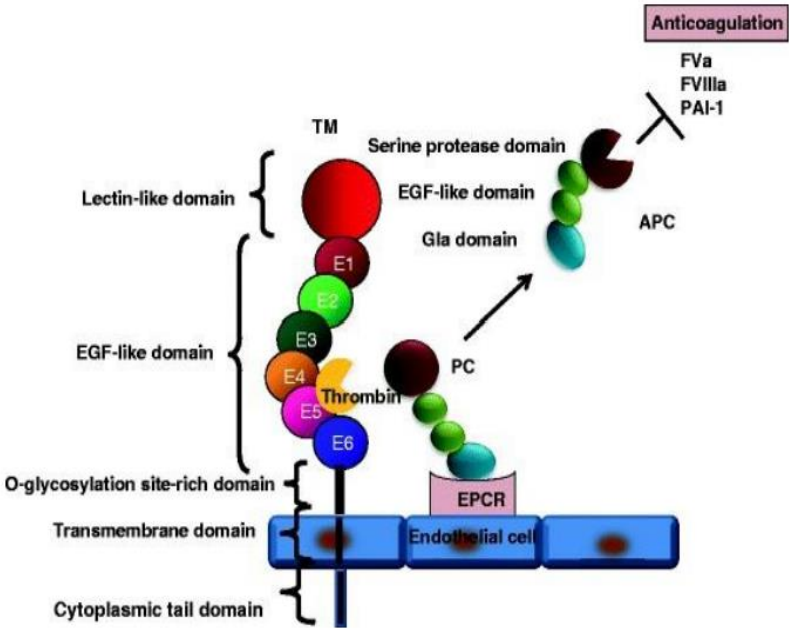


Figure 31 : illustration du mécanisme d'action de la PC (111)

2.2 Fonctions cyto-protectrices et anti-inflammatoire

Les composants de la voie de la protéine C ont des effets biologiques autres que ceux strictement qualifiés d'anticoagulants.

L'APC est bien connu pour sa capacité à protéger la barrière endothéliale, qui est médiée par l'activation du PAR-1 dépendante de l'EPCR. En effet le PAR-1 est activé par l'APC par clivage protéolytique au niveau des Arg41 ou Arg46 de l'extrémité N-terminale.

Le PAR-1 activé déclenche différentes voies de signalisation et peut stimuler l'interaction avec d'autres récepteurs, tels que le récepteur au sphingosine-1- phosphate S1P1 qui active la mitogen-activated protein kinase (MAPK) et la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), PAR2 et un récepteur transmembranaire de la tyrosine kinase (Tie2), ce qui améliore la stabilité du cytosquelette intracellulaire (112).

Il est intéressant de noter que la signalisation déclenchée par le PAR-1 peut avoir des effets biologiques opposés sur la barrière endothéliale selon que PAR-1 est activée par la thrombine ou l'APC. Cela peut être dû à : des niveaux différents de production du S1P1, l'activation de molécules de signalisation protectrices par l'APC et à l'activation de molécules déstabilisantes par la thrombine.

De plus, APC exerce un effet anti-inflammatoire en interférant avec l'induction de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, IL-8, IL-1b et TNF-α. En fait, l'APC inhibe la production de TNF-α en bloquant la translocation nucléaire du facteur nucléaire kappa (NFκB). D'autre part, l'APC permet aussi d'inhiber la synthèse des molécules d'adhésion telles que VCAM-1, ICAM-1 et la sélectine E (113).

L'APC peut également inhiber l'adhésion et la migration des neutrophiles suite à sa liaison directe aux intégrines β1 et β2 via une séquence RGD (Arg-Gly-Asp), et de neutraliser les complexes histone-ADN libérés en réponse à une inflammation et/ou une infection, limitant par conséquent l'effet cytotoxique au niveau du site inflammatoire (114).

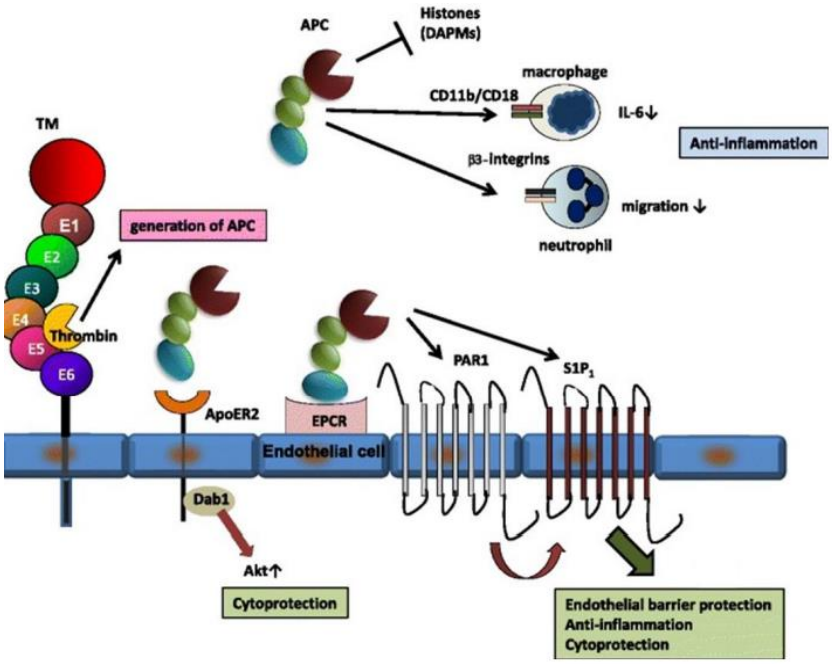


Figure 32 : illustration des fonctions cyto-protectrices et anti-inflammatoire (111)

2.3 Fonction anti-apoptotique

La protéine C activée exerce des effets anti-apoptotiques par l'intermédiaire de voies de signalisation intrinsèques impliquant la protéine suppresseur de tumeur p53 et les protéines de la famille Bcl-2, ainsi que par des voies de signalisation extrinsèques médiées par des caspases initiatrices activées, telle que la caspase-8.

Il a été démontré que l'APC régule les phénomènes apoptotiques en diminuant la dégradation de l'ADN et l'activation de la caspase-3 et en bloquant la translocation de la phosphatidylsérine vers la membrane cellulaire externe (113).

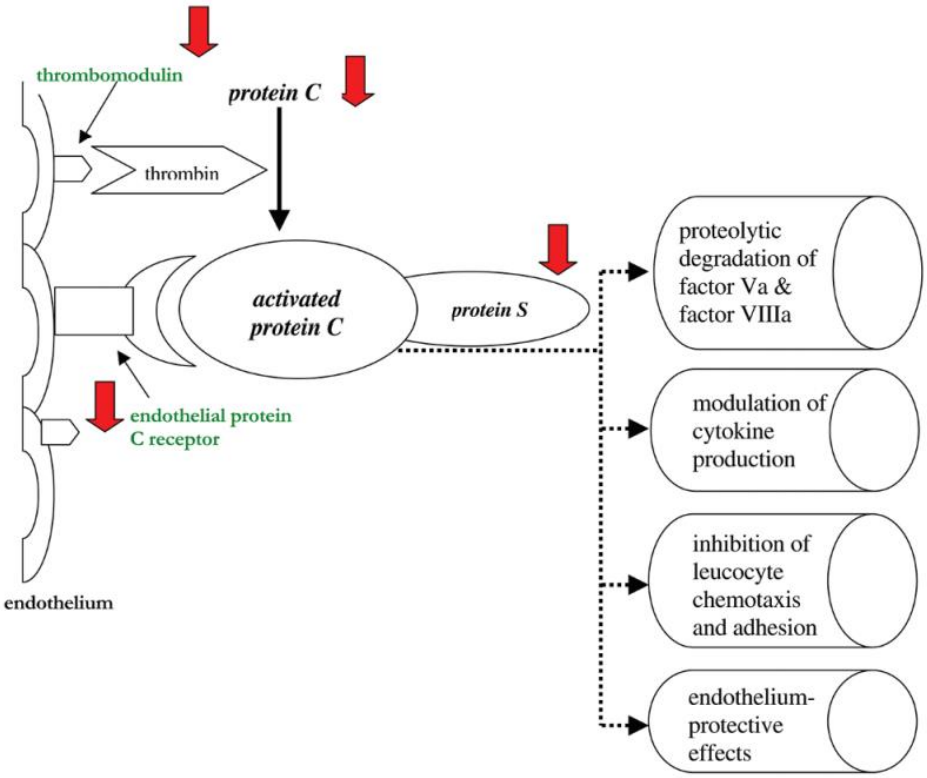


Figure 33 : une vue d'ensemble des différentes fonctions de la PC (115)

3. La protéine S

La PS est un régulateur négatif clé de la coagulation sanguine, et joue un rôle important dans les voies d'activation du complément. Actuellement, on s'accorde à dire que la PS inhibe la coagulation soit indépendamment, soit en renforçant la fonction anticoagulante de l'APC.

3.1 Fonction Co-enzymatique de la protéine S

3.1.1Cofacteur de la protéine C activée

La PS agit comme un cofacteur de l'APC en renforçant l'inactivation des cofacteurs de coagulation activés Va et VIIIa.

La protéine S stimule le clivage du FVa catalysé par l'APC au niveau de l'Arg306 et contrecarre également la protection du clivage de Arg506 dépendant du facteur Xa.

D'autre part, la PS stimule également l'inactivation du facteur VIIIa médiée par l'APC. Dans des systèmes purifiés ne contenant pas de FIXa, il a été démontré que la PS stimule le clivage du facteur VIIIa au niveau de l'Arg336 et l'Arg562, augmentant ainsi le taux global de son inactivation d'au moins trois fois. En revanche, en présence du FIXa, la protéine S n'est qu'un faible stimulateur de l'inactivation du FVIIIa, à moins que le facteur V ne soit également présent. Sur la base de ces observations, il a été proposé que la protéine S et le FV agissent comme des cofacteurs synergiques dans l'inactivation du facteur VIIIa médiée par l'APC, mais le mécanisme moléculaire sous-jacent reste insaisissable (116).

Les résidus Asp95 du domaine EGF1 et E36 du domaine Gla de la PS sont cruciaux pour l'activité de cofacteur APC de la protéine S. En effet, l'interaction des domaines Gla et EGF1 de la PS avec l'APC augmente son affinité aux membranes phospholipidiques. De plus, il a été suggéré que la PS déplace le site actif de l'APC plus près de la surface des phospholipides (117).

Il est généralement admis que seule la PS libre est biologiquement active et que sa liaison avec C4BP inhibe son activité de cofacteur APC. Cependant, une étude récente a conclu que le complexe PS-C4BP exprime l'activité de cofacteur APC et stimule la protéolyse catalysée par l'APC au niveau de R306 plus de 10 fois, mais inhibe au contraire la protéolyse au niveau de R506 par l'APC de 3 à 4 fois (118).

Tableau III: l'influence du complexe PS-C4BP sur le clivage du FVa

	n	k_{s06}, mol·1seconde·1	Stimulation des plis	k_{306}, mol·1seconde·1	Stimulation des plis
Facteur normal Va					
APC	3	8,03 1,50 10^7	—	3,77 1,27 10^6	—
APC plus protéine S	4	6,56 0,44 10^7	0,82	6,76 0,25 10^7	18
APC plus protéine S-C4BP	4	2,31 0,89 10^7	0,29	4,25 0,58 10^7	11

3.1.2 Cofacteur de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

La protéine S, en plus d'être un cofacteur de l'APC, est un cofacteur du TFPI et agit en stimulant l'inhibition du FXa.

La base moléculaire des interactions entre la PS et le TFPI est inconnue. Cependant, une étude a démontré que le TFPI 1-161, une variante tronquée du TFPI dépourvue de Kuntiz-3 et de l'extrémité C-terminale, n'était pas stimulée par la protéine S. Par conséquent, il a été suggéré que Kunitz-3, en particulier les résidus Glu226 et Arg199, renforçait l'interaction entre le TFPI et le FXa dans la phase d'initiation de la coagulation, tandis que l'extrémité C-terminale du TFPI augmentait son affinité pour la surface des phospholipides (119).

L'activité de cofacteur TFPI de la protéine S est mieux illustrée par des tests de génération de thrombine dans le plasma. À de faibles concentrations de TF, l'ajout d'anticorps anti-protéine S a entraîné une augmentation de la génération de thrombine en raison de l'inhibition de la protéine S et, par conséquent, une diminution de l'activité anticoagulante du TFPI. Cet effet n'a pas été observé à des concentrations plus élevées de TF, puisque le taux accru d'activation du Facteur X par le complexe TF-FVIIa permet à une quantité suffisante de Facteur Xa d'échapper à la lente inhibition par le TFPI. L'activité TFPI-cofacteur de la protéine S est donc particulièrement importante à de faibles concentrations de TF (environ 1 pM) (80).

Par ailleurs, le mécanisme à l'origine de cette fonction de cofacteur n'a pas encore été entièrement défini.

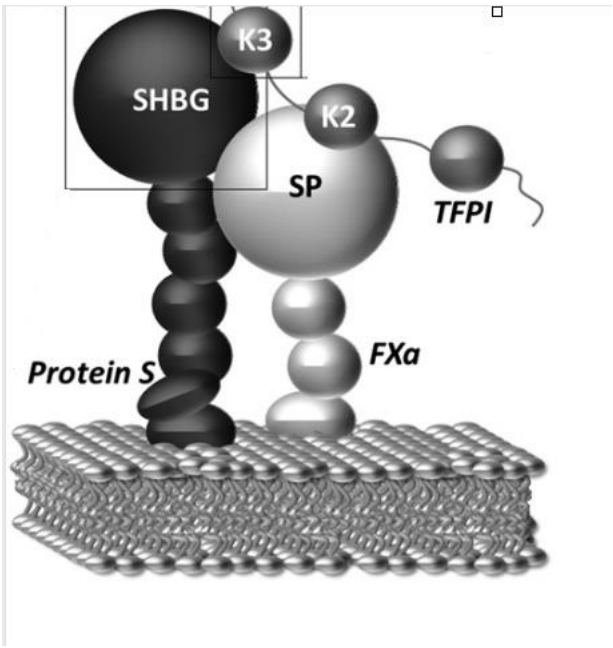


Figure 34 : illustration du mécanisme de la formation du complexe PS-TFPI-FXa (120)

3.2 L’inhibition directe des facteurs de coagulation

Des données récentes suggèrent que la PS peut interagir directement avec certains facteurs pro-coagulants et leurs cofacteurs, inhibant ainsi la génération de thrombine et la formation de caillots.

Plautz et al ont démontré que la PS inhibe d’une façon directe et indépendante le complexe de prothrombinase, d’une part en se fixant à la chaine lourde du FVa, et d’autre part en inhibant directement le FXa.

En outre, il convient de noter que la PS peut se lier directement au FIXa en s’associant aux résidus K132, K126 et R170 dans l'exosite de liaison à l'héparine du FIXa, entrainant son inhibition, inhibant ainsi le FXa.

Par conséquent, l’inhibition du FIXa et du cofacteur FVa contribue à l’inhibition des complexes tenase et prothrombinase respectivement, régulant ainsi la thrombino-formation (78).

3.3 Autres fonctions

Les récepteurs Tyro-3, Axl et Mer sont des tyrosines kinases regroupées en une famille sur la base de leurs similitudes structurelles. Ces récepteurs comprennent des domaines N-terminaux de type immunoglobuline (IG) suivis de domaines de type fibronectine et d'un domaine α hélicoïdal. Ils contiennent également un domaine extracellulaire qui lie des ligands tels que la PS et la protéine GAS-6 (growth arrest-specific 6).

Les récepteurs TAM sont exprimés par une grande variété de cellules, y compris les cellules des systèmes immunitaire, nerveux, reproductif et vasculaire. Ces récepteurs permettent la transduction de divers signaux impliqués dans des processus tels que la régulation de l'inflammation, la vasculogénèse et l'angiogenèse.

En fait, le domaine Gla de la PS se lie à la phosphatidylsérine présente dans les membranes des cellules apoptotiques et, simultanément, le domaine SHBG de la PS forme un pont avec un TAM sur les macrophages favorisant ainsi la phagocytose des corps apoptotiques.

La signalisation PS-TAM inhibe l'inflammation via l'inhibition de plusieurs composants des cascades de transduction du signal induites par les Toll-like receptors (TLR), y compris la protéine kinase activée par les mitogènes p38 (MAPK), signal extracellulaire régulé kinase-1 (ERK1) /ERK2, le facteur nucléaire kB (NFkB), et le facteur 3 associé au récepteur du TNF (TRAF3).

En outre, la PS inhibe significativement l'expression des cytokines pro-inflammatoires, y compris TNF-α, IL-6 et IL-1b (76).

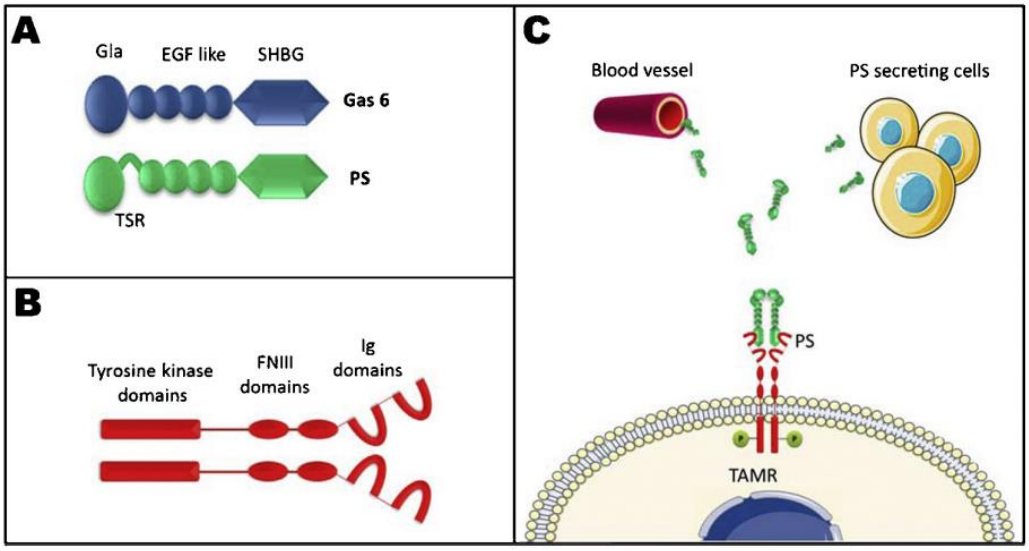


Figure 35 : (A) structure de la PS et Gas6 (B) différents domaines du TAMR (C) Interaction entre PS et TAMR (76)

Tableau IV: synthèse des fonctions de la PS (42)

Fonctions anticoagulantes
Cofacteur de la PCa dans la régulation du FVa dans la complexe prothrombinase
Cofacteur de la PCa dans la régulation du FVIIIa dans la complexe de propagation
Inhibition directe et indépendante du complexe prothrombinase
Inhibition directe et indépendante du complexe de propagation
Cofacteur du TFPI
Fonctions non anticoagulantes
Donne la propriété à la C4bBP d'interagir avec les phospholipides membranaire chargés négativement, permet la localisation des zones nécessitant une régulation par le complément
Se lie au aux cellules apoptotiques
Liaison et activation des récepteurs TAM
Stimule la phagocytose des cellules apoptotiques via l'activation des récepteurs TAM

4. TFPI

Le TFPI régule la coagulation par l'inhibition du complexe tenase via l'inhibition du FXa et du FVIIa, processus qui se déroule en deux étapes, et dont il a été précédemment démontré qu'il était renforcé par la protéine S.

4.1 L'inhibition du FXa

Le TFPI est un inhibiteur assez puissant du FXa par le biais d'un mécanisme de liaison lent dit « Slow tight-binding inhibitor ». L'inhibition du facteur Xa par le TFPI se déroule en deux étapes :

- Une fixation rapide du domaine Kunitz-2 du TFPI au facteur Xa sans neutralisation de son domaine catalytique. Cette étape aboutit à la formation d'un complexe TFPI-FXa « lâche ».

- Ensuite, le complexe initial TFPI-FXa s’isomérise lentement en un complexe « resserré » où l’activité du FXa est neutralisée.

Ce processus ne nécessite pas la présence d'ions calcium. En revanche, en présence de phospholipides membranaires, les ions calcium stimulent l’inhibition du facteur Xa par le TFPI via la fixation du domaine Gla du FXa aux phospholipides facilitant ainsi l’interaction du FXa avec le TFPI dont l’extrémité C-terminale chargée positivement est fixée aux phospholipides (121).

4.2 L’inhibition du TF-FVIIa

L'inhibition du complexe FVIIa/TF nécessite la fixation du domaine Kunitz-1 Lys 36 du TFPI au site actif du FVIIa. En effet, la régulation négative efficace du FVIIa par le TFPI nécessite la présence de facteur tissulaire (TF) et de FXa qui, ensemble, forment rapidement et efficacement un complexe quaternaire FXa-TFPI-TF-FVIIa aboutissant à l’inhibition de l’activation du FIX et FX par le FVIIa. Ceci implique une interaction optimale entre le FXa et le complexe TF- FVIIa, assurée par le domaine Gla du FXa et les acides aminés Lys 165 et Lys 166 du TF (122).

Ce processus requiert la présence du calcium pour assurer la fixation des domaines Gla des FXa et FVIIa aux phospholipides.

Bien que l’inhibition du complexe tenase extrinsèque soit souvent représentée en deux étapes impliquant en un premier temps la formation du complexe FXa-TFPI, puis sa fixation au complexe TF-FVIIa, les données cinétiques décrivent plutôt une fixation directe du TFPI sur le complexe ternaire TF- FVIIa - FXa, formé lors de l’activation du FXa avant qu’il ne se détache de la membrane.

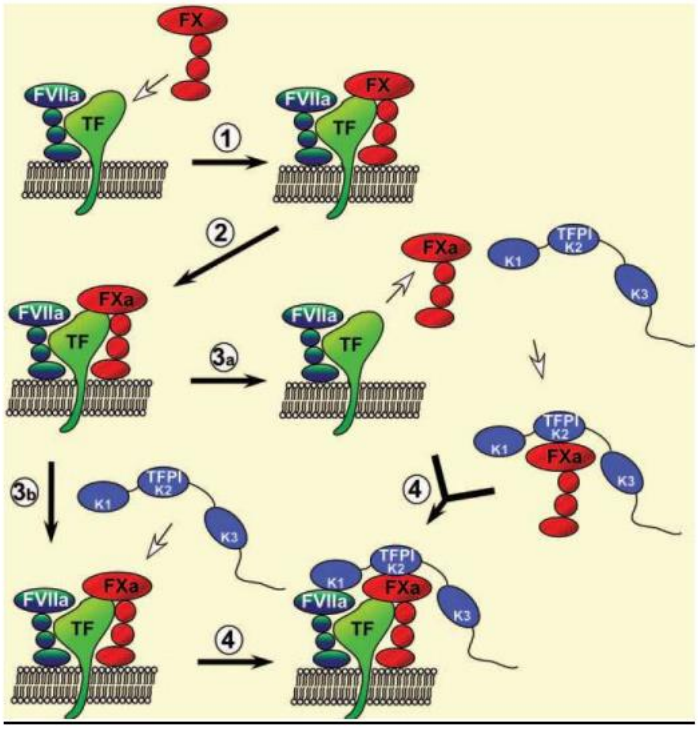


Figure 36 : Inhibition du complexe facteur tissulaire-facteur VIIa par le complexe TFPI - facteur Xa (123)

5. Protéine Z

5.1 Inhibition du FXa par le ZPI-PZ

Le complexe PZ-ZPI exerce son effet anticoagulant par l'inactivation du FXa lié aux phospholipides. En effet, la PZ accélère de 1000 fois l'inhibition du FXa médiée par le ZPI.

Le ZPI inhibe le FXa en suivant le mécanisme « substrat suicide » précédemment décrit ; une liaison covalente des résidus P1-P1' (Y387-S388) aboutit à la formation du complexe acyl-enzyme qui induit le clivage de P1-P1' ainsi qu'un changement conformationnel qui comprend un alignement du site

inhibiteur de la ZPI avec le site actif de la FXa. Par ailleurs, la dé-acylation du complexe formé aboutit à libération d'un peptide N-terminal de 4,2 kDa dont la séquence d'acides aminés (SMPPVIKVDRPF) correspond à la séquence faisant suite au résidu P1.

Il a aussi été démontré que l'héparine active le ZPI et potentialise l'inhibition du FXa par le ZPI. Cette interaction requiert au moins 18 unités saccharidiques, et implique les hélices C et D du ZPI. Ainsi, le ZPI permet d'inhiber le FXa lié à la surface des phospholipides grâce à la fixation du complexe PZ-ZPI sur les phospholipides, mais peut aussi se lier aux glycosaminoglycannes exprimés à la surface des cellules endothéliales et inhiber le FXa qui serait échappé dans la circulation (124).

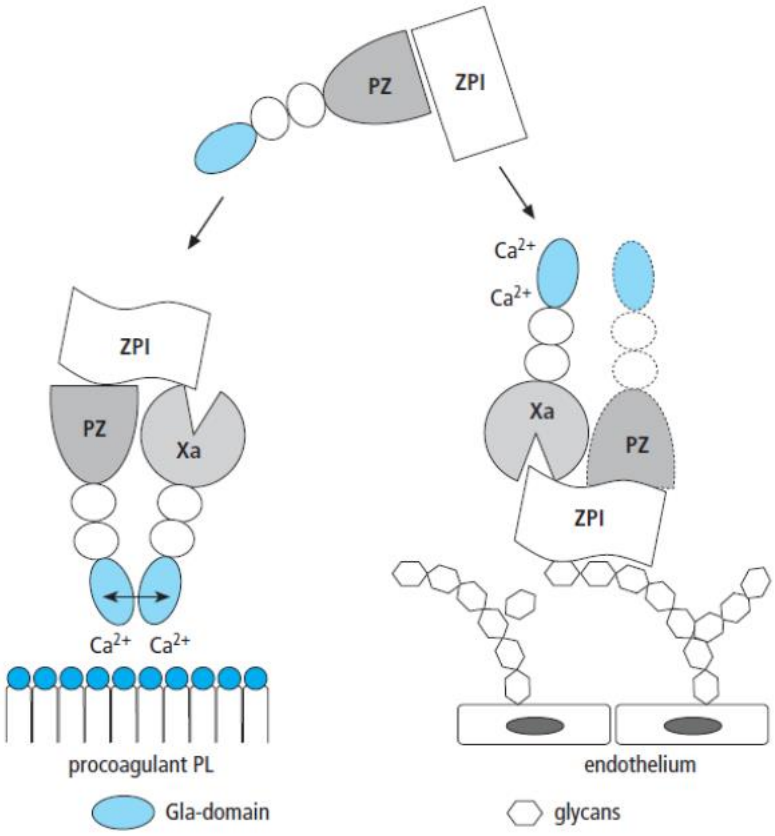


Figure 37 : illustration du mécanisme d'inhibition du FXa par le PZ-ZPI (98).

5.2 Inhibition du FXIa par le ZPI-PZ

D'autre part, le ZPI permet également d'inhiber le FXIa, mais cette inhibition ne nécessite pas la présence des cofacteurs, notamment la PZ, calcium et phospholipides. En revanche, Il a été démontré qu'en présence de la PZ, l'inhibition de FXIa par ZPI est atténuée, vraisemblablement en raison d'une modification allostérique du ZPI. Pareil à l'inhibition du FXa, le complexe FXIa-ZPI est instable, et un clivage du ZPI est observé faisant passer sa masse moléculaire de 72 à 68 kDa (96).

EXPLORATION ET APPLICATION : BILAN DE LA THROMBOPHILIE

VI. EXPLORATION ET APPLICATION : BILAN DE LA THROMBOPHILIE

L'exploration de la coagulation plasmatique s'inscrit dans le cadre du bilan de la thrombophilie, destiné à évaluer le potentiel thrombotique biologique.

En effet, l'exploration permet le diagnostic des anomalies constitutionnelles ou acquises exposant au risque de thrombose, la surveillance d'un traitement antithrombotique et d'assurer une meilleure prévention en cas de situations à risque.

Elle s'appuie essentiellement sur des tests plasmatiques explorant les phases initiales de la coagulation et sur des tests analytiques permettant l'analyse qualitative et quantitative des différents acteurs mis en jeu au cours de la coagulation.

1. Indications du bilan de thrombophilie

Il convient de sélectionner les patients susceptibles d'être explorés, car le bilan de thrombophilie n'est pas recommandé chez la population générale en dehors de certaines situations particulières :

- Sujet ayant présenté un premier épisode de thrombose veineuse d'une façon spontanée, sans aucun facteur déclenchant et à un âge précoce (avant 45 ans).
- La thrombose dite insolite : survenant au niveau de sites inhabituels (mésentérique, cérébrale, membre supérieur, portale, splanchnique, rénale…).
- Récidive spontanée ou provoquée de la thrombose.

- Antécédent de nécrose cutanée sous AVK.
- Complications obstétricales inexpliquées : Au moins deux avortements précoces inexpliqués, éclampsie, mort fœtal in utero inexpliquée.
- Antécédents familiaux de thrombose veineuse.
- Thromboses artérielles sans facteurs de risque cardiovasculaires.

Actuellement il n'existe pas de consensus sur l'intérêt d'une exploration initiale chez les sujets n'ayant jamais développé une thrombose.

Le problème se pose essentiellement devant la prescription de contraception orale chez les femmes en âge de procréer ayant des antécédents familiaux thrombotiques, ou celles qui souhaitent envisager une grossesse.

L'exploration de l'hémostase dans ces situations est certainement justifiée, car elle permet d'orienter le choix du contraceptif vers un produit progestatif dépourvu d'œstrogènes en cas de découverte d'une anomalie, et d'assurer une surveillance en cas de grossesse.

Ces explorations doivent être réalisées en prenant en considération les recommandations des sociétés savantes, y compris les individus à explorer, les aspects temporels et les aspects techniques pré-analytiques et analytiques.

2. Prélèvement

Le prélèvement doit être effectué par ponction veineuse par une aiguille dont le diamètre est préférentiellement de 1 à 0,7 mm « 19 à 22 G », tout en évitant une stase veineuse par garrot trop serré ou prolongé, il se fait sur citrate trisodique à une concentration recommandée de 0,109 mole qui chélate le calcium empêchant ainsi une coagulation immédiate, et un pH compris entre 7,1

et 7,35. Un remplissage des tubes de plus de 90 % doit être obtenu. De plus, le test devra être réalisé dans un délai ne dépassant pas les quatre heures suivant le prélèvement, conservé à une température ambiante.

En cas de prélèvements multiples, l'ordre des tubes est fondamental : Hémoculture, tube sec, tube citraté puis EDTA. En effet il ne faut jamais prélever après un tube hépariné.

Toutefois, le bilan doit être réalisé au moins trois mois après tout épisode thrombotique, au moins un mois après un éventuel traitement par AVK, qui doit être remplacer par une héparinothérapie prophylactique suivant un protocole de type risque élevé, le bilan est ensuite réalisé au terme de la fenêtre thérapeutique. Les AVK peuvent être repris instantanément après le prélèvement, l'héparinothérapie étant maintenue jusqu'à ce que l'INR soit entre 2 et 4 de nouveau. En outre, le bilan se fait à distance des infections, d'inflammation et d'une éventuelle grossesse. Toutes ces situations étant susceptibles d'engendrer des perturbations transitoires et acquises pouvant être confondues avec des déficits congénitaux.

Tableau V:: Recommandations générales pour les prélèvements destinés aux tests d'hémostase.

	Recommandé	**Acceptable**	**Non conforme**
Tube	Verre siliconé Tubes sous vide de 4,5 ml	Plastique sous réserve Tubes de plus faible volume	Verre mal siliconé
Anticoagulant	Citrate tri sodique 0,109 mole ou CTAD	Citrate tri sodique à 0,129 mole	Tous les autres
pH du plasma anti coagulé	7,1à 7,35		> 7,35 ou < 7,1
Remplissage	100 %	90%	< 90 %
Hématocrite	0,3 à 0,55 l/l	Correction si Hte < 0,3 ou > 0,55 l/l	
Taille de l'aiguille	0,7 à 1 mm (19 à 22 gouge)		< 0,7 chez l'adulte > 1 mm
Prélèvement sur cathéter	Éviter	Après rejet de 5 à 10 ml	Utilisation des 5 premiers ml
Garrot	< 1 minute		> 1minute
Place du tube	2e tube	1e tube	Après prélèvement sur tube héparine
Température de transport	Température ambiante		< 4 ℃ > 30'C
Délai avant le test	< 2 heures	4 heures si centrifugé	> 4 heures
Centrifugation	Double: 2 x 2000 g, 15 min Thermo statée 15 à 20'C	Simple: 2000 g, 15 min Réfrigérée	Simple: < 1000g, < 10 min Échauffement en cours de centrifugation
Congélation	Rapide		lente
Conservation	- 8O'C - 20℃ < 8 jours	- 20 'C (< 30 jours)	> -20'C
Décongélation	Rapide bain-marie à 37℃		Temp. a mbiante Micro-onde

3. Tests de dépistage

3.1 Temps de quick

Le temps de Quick « TQ » représente le temps, en secondes, nécessaire pour que le plasma citraté pauvre en plaquettes du patient coagule après l'ajout du réactif de thromboplastine calcique (un mélange de TF, de phospholipides et de chlorure de calcium).

Le temps de Quick est le test de coagulation le plus couramment utilisé et a été introduit pour la première fois par le Dr Armand Quick en 1935. Le temps de Quick est un test chronométrique utilisé pour explorer le facteur tissulaire (FT) et la voie commune de coagulation, et est donc affecté par un déficit quantitatif ou qualitatif des facteurs II, V, VII, X et du fibrinogène, en cas d'inhibition de cette voie via les auto-anticorps ou en cas de traitement par les AVK.

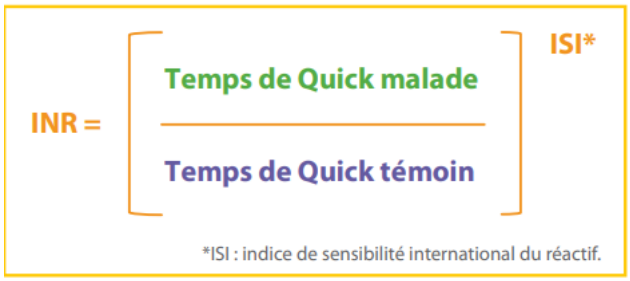
Étant donné que la synthèse de la majorité des facteurs de coagulation se produit au niveau du foie, les hépatopathies peuvent être associés à une diminution de la plupart des facteurs de coagulation, entrainant ainsi un allongement du TQ.

La valeur moyenne du TQ mesuré varie entre 11 et 13 secondes pour la plupart des réactifs. En fait, il est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin, et est considéré allongé lorsqu'il dépasse de plus de 2 secondes le temps témoin.

Il peut être également exprimé en pourcentage d'activité par rapport au pool de plasma normal, et désigné par le nom de « taux de prothrombine » (TP). Ce pourcentage est calculé en référence à diverses dilutions du plasma témoin,

ce qui correspond par définition à 100% de la valeur normale. Les valeurs inférieures à 70 % sont considérées pathologiques.

Afin de réduire la variabilité entre les laboratoires qui est due à l'utilisation de réactifs différents, le TQ est exprimé en INR (international normalized ratio) qui correspond au rapport du temps de Quick du malade sur celui du témoin. Cet index est exclusivement réservé à la surveillance du traitement par les AVK (125).



Un allongement isolé du TQ oriente vers un déficit en FVII, qui peut être exceptionnellement constitutionnel, ou acquis secondaire à une induction de traitement par AVK, une hypovitaminose K ou une insuffisance hépato-cellulaire modérée.

3.2 Temps de céphaline avec activateur

Le TCA représente le temps, en secondes, nécessaire au plasma citraté pauvre en plaquettes du patient pour coaguler après l'ajout de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, silice micronisée, acide ellagique ou autre) et du calcium (126).

Il explore l'intégrité des facteurs plasmatiques de la voie intrinsèque et de la voie commune de la coagulation : la prékallicréine, le KHPM, FXII, FXI, FX, FIX, FVIII, FV, FII et le fibrinogène, dont un déficit qualitatif ou quantitatif provoque l'allongement du TCA. D'autre part, il est sensible également aux inhibiteurs acquis de la coagulation (anticoagulants circulants de type lupique et syndrome des anti-phospholipides)

Le TCA est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin, et sa valeur moyenne est comprise entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés. Un taux qui dépasse de 6 à 8 secondes le temps du témoin est désormais pathologique. Le résultat peut également être exprimé en ratio : temps du malade/temps du témoin dont une valeur inférieure à 1,2 est considérée normale. En revanche, un ratio M/T supérieur à 1,2 définit l'allongement du TCA.

Un allongement physiologique non significatif pourrait être observé chez l'enfant, ainsi qu'un raccourcissement chez le sujet âgé.

Par ailleurs, d'autres causes de l'allongement du TCA ont été identifiées :

- Insuffisance hépatique (cirrhose, hépatite),
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD),
- Carence en vitamine K,
- Maladie hémorragique du nourrisson.

Un raccourcissement du TCA ne présente pas de signification pathologique. Il peut être néanmoins être observé au cours d'une réaction inflammatoire aiguë.

L’interprétation de l’allongement du TCA doit se faire en fonction du contexte clinique (notion d’antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux, présence de maladies associées) et des résultats des tests de coagulation réalisés parallèlement (TQ, TS…). En effet, l’allongement du TCA peut être isolé ou associé à l’allongement du temps de saignement ou du TQ (127).

L’allongement combiné du TQ et du TCA peut révéler un déficit acquis (atteinte hépatique, coagulopathie de consommation, avitaminose K), un déficit constitutionnel des FX, FV, FII et du fibrinogène, ou un anticoagulant circulant.

La mesure du TCA est utilisée pour surveiller les patients sous traitements anticoagulants par l’héparine non fractionnée (HNF). On recherche un temps patient égal à 2 à 3 fois celui du témoin, correspondant à une héparinémie de 0,3 à 0,6 UI/ml.

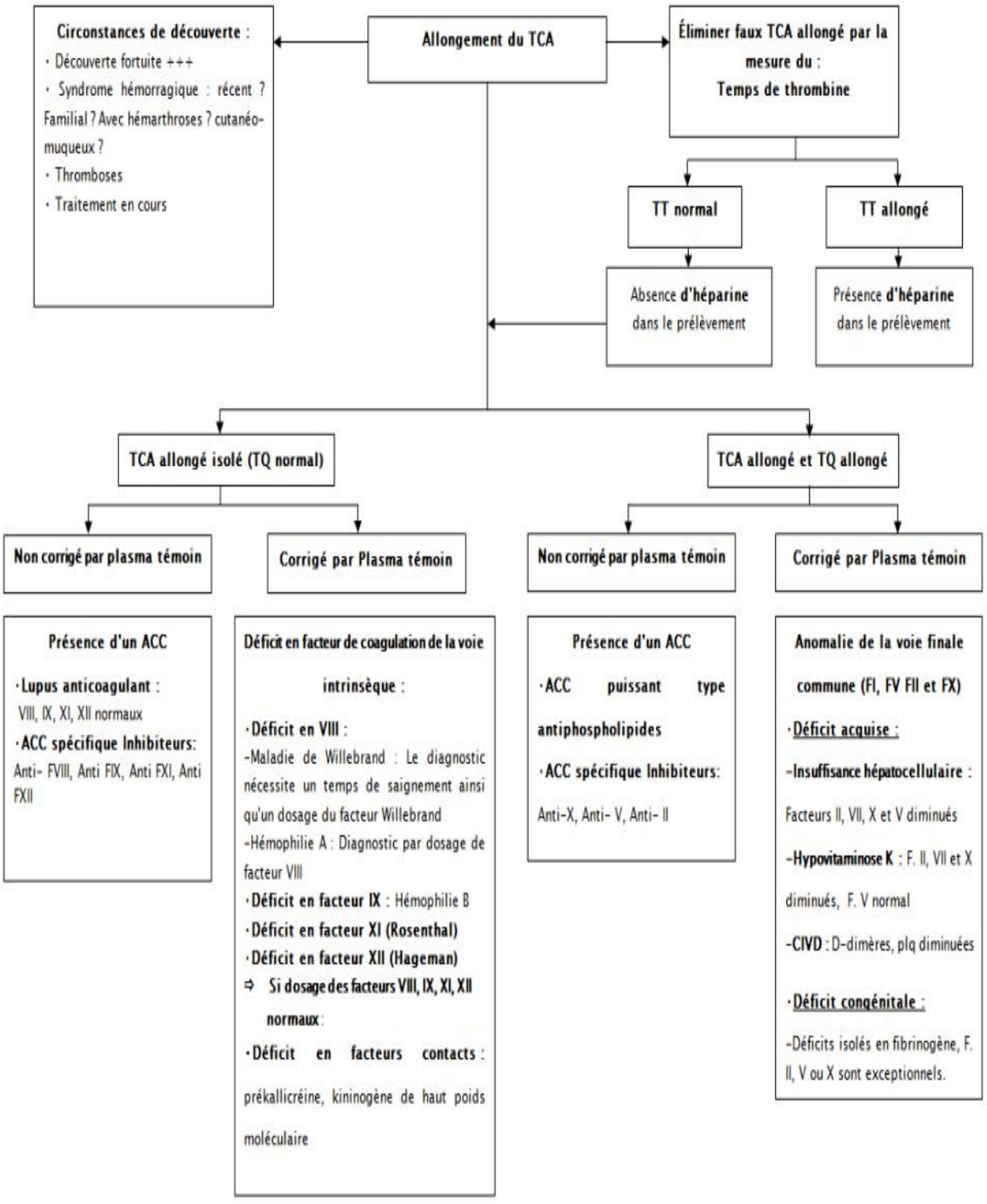


Figure 38 : conduite à tenir devant un allongement du TCA

3.3 Temps de thrombine et dosage du fibrinogène

Le TT mesure le temps nécessaire à la constitution d'un caillot stable à la suite de l'ajout de thrombine au plasma citraté pauvre en plaquettes. Le TT explore alors la polymérisation initiale des monomères de fibrine par la thrombine exogène (réactif). Il est exprimé en secondes et est comparé à un plasma témoin avec des valeurs normales qui varient généralement entre 16 et 20 secondes.

Une valeur du TT est dite pathologique lorsqu'elle dépasse de plus de 6 secondes le temps du témoin (128).

Il est sensible à l'ensemble des anomalies constitutionnelles ou acquises de la fibrinoformation ainsi qu'à la présence d'une antithrombine indirecte comme l'héparine, ou directe tels que le dabigatran ou l'argatroban.

Une variante de ce test, utilisant des concentrations plus importantes de thrombine et une dilution du plasma à tester, permet de mesurer la concentration plasmatique de fibrinogène. Le taux de fibrinogène est normalement compris entre 2 et 4 g/l.

Une hyperfibrinogénémie peut être rencontrée au cours des syndromes inflammatoires, rhumatisme articulaire aigu, syndromes néphrotiques ainsi qu'au cours de la grossesse et chez les sujets tabagiques.

Cependant, l'hypofibrinogénémie peut être due, d'une part à une diminution de synthèse secondaire à une insuffisance hépatique, une malnutrition sévère ou une transfusion massive, d'autre part à une augmentation de sa consommation lors d'une CIVD.

Toutefois, si le dosage du fibrinogène est habituellement réalisé en pratique clinique, le TT est réservé à l'exploration d'un TCA allongé s'opposant à des concentrations normales de fibrinogène.

3.4 Temps de reptilase

Pareil au TT, le temps de reptilase explore également la fibrinoformation. La différence entre les deux tests réside dans le fait que pour le temps de reptilase, la reptilase remplace la thrombine. En effet, la reptilase est une protéine obtenue par purification du venin du serpent Bothrops atrox. Comme la thrombine, la reptilase convertit le fibrinogène en fibrine.

De plus, il a été observé que le temps de reptilase n'est pas sensible à la présence d'héparine. Ainsi, un TT allongé est associé généralement à un temps de reptilase normal.

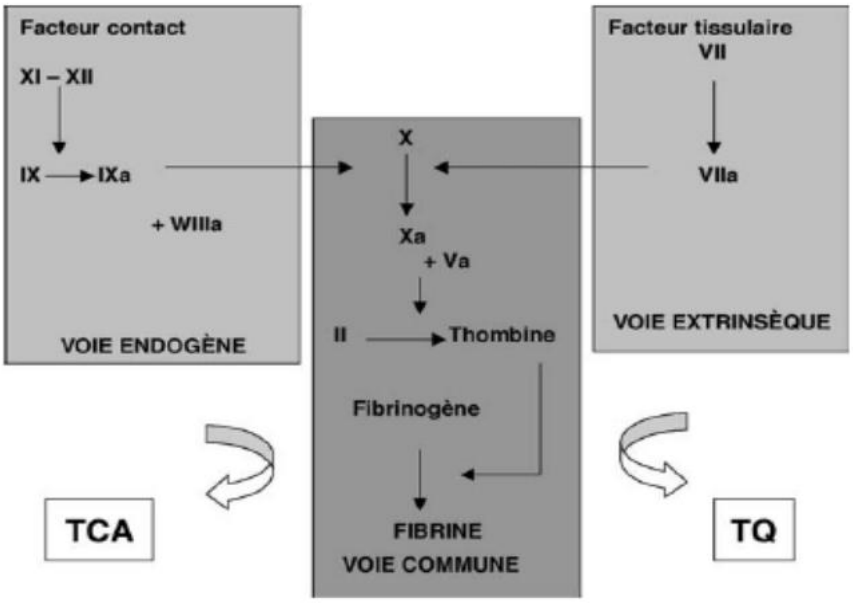


Figure 39 : exploration in vitro de la coagulation (1).

4. Test spécialisés

4.1 Dosage des facteurs de la coagulation

En cas d'allongement des tests de dépistage (TCA et TP), la concentration plasmatique des facteurs de la coagulation doit être évaluée.

L'exploration des facteurs de la coagulation se fait par des méthodes immunologiques et chronométriques.

En ce qui concerne les tests chronométriques, le plasma provenant d'un étalon de référence ou d'un patient, et qui contient l'éventuel facteur à doser, est ajouté à un plasma totalement déficient en ce facteur. Ce test permet d'évaluer la capacité du plasma à tester de corriger le temps de coagulation du plasma déficient.

Les tests antigéniques immunologiques quant à eux sont utilisés pour déterminer le déficit qualitatif des protéines de la coagulation.

Le dosage spécifique de ces facteurs se fait en fonction du contexte clinique et des tests initiaux :

- Devant un allongement isolé du TQ, on recherchera un déficit en FVII.
- Devant un allongement isolé du TCA, on dosera les FVIII, FIX, FXI et FXII.
- En cas d'allongement associant le TQ et TCA, un déficit intéressant la voie commune (Facteurs X, V, II et I) ou les 2 voies est à rechercher.

Cependant, les déficits en FXII, prékallikréine ou KHPM sont généralement asymptomatiques.

Le déficit en FXIII n'altère pas la vitesse de la fibrinoformation et ne peut donc pas être dépisté par les tests décrits ci-dessus. Il est évoqué devant un tableau hémorragique contrastant avec un bilan d'hémostase normal.

Le dosage du FXIII plasmatique se fait par un test qualitatif indirect ; le test de dissolution du caillot de fibrine dans l'acide monochloracétique à 1%. Chez un sujet déficitaire en FXIII, le caillot se dissout rapidement en moins de 10 minutes.

4.2 Dosage des inhibiteurs de la coagulation

Il n'existe actuellement pas de test permettant d'apprécier l'activité des inhibiteurs de la coagulation d'une façon globale, chaque protéine inhibitrice doit donc être dosée séparément.

4.2.1 Antithrombine

Étant donné que l'AT est l'un des principaux inhibiteurs physiologiques de la coagulation, les déficiences acquises ou héréditaires de cette protéine entraînent une génération excessive de thrombine exposant ainsi à un risque élevé à développer une maladie thrombo-embolique.

En effet, le déficit en AT est rare mais est aussi un des plus sévères pour ne pas dire le plus thrombogène.

Ces déficits sont détectés par des tests fonctionnels et antigéniques, qui doivent être réaliser préférablement à distance d'un épisode de thrombose aigue et après un arrêt d'une éventuelle héparinothérapie en cours d'au moins une semaine ainsi qu'un arrêt d'un anticoagulant oral direct d'au moins 4 jours. Ces

circonstances peuvent abaisser transitoirement les taux d'AT. Chez les patients sous AVK, les taux d'AT peuvent être augmentés et un déficit en AT peut donc être masqué.

4.2.1.1 Dosage chromogénique

Le dosage fonctionnel représente le premier test à effectuer devant une suspicion d'un déficit en AT. Ce sont des tests amidolytiques, le plasma du patient est incubé avec un excès de thrombine ou de FXa en présence d'héparine. Après l'ajout d'un substrat chromogène spécifique CBS 34-47, la couleur générée est proportionnelle à la thrombine ou au FXa résiduels reflétant ainsi l'activité inhibitrice de l'AT.

4.2.1.2 Dosage antigénique

Après avoir déterminer et confirmer le déficit en AT, un dosage antigénique permettra de différencier un déficit de type I et de type II. Les tests antigéniques sont des tests quantitatifs et immunologiques qui s'effectuent par immunodiffusion radiale de l'AT. Le diamètre des anneaux de précipitation sera mesuré après 48h de diffusion, et les valeurs obtenues seront comparées à celles d'un plasma de référence.

En absence de causes secondaires, et dans un contexte clinique approprié, un résultat antigénique faible classe un patient comme ayant un déficit en AT de type I.

Si l'activité de l'AT est normale, son dosage antigénique pour un dépistage ou comme test complémentaire n'est pas systématique (129).

4.2.1.3 Déficit en AT

Il a été démontré que le déficit héréditaire en AT est une maladie autosomique dominante peu fréquente divisée en déficit de type I, dans lequel l'activité fonctionnelle et les niveaux antigéniques de l'AT sont proportionnellement réduits (déficit quantitatif), et un déficit de type II caractérisé par des niveaux antigéniques normaux en association avec une faible activité de l'AT (déficit qualitatif). Les déficiences de type II peuvent être subdivisées en trois types en fonction de la localisation des mutations :

- Le type IIa est causé par des mutations qui affectent le site réactif de l'AT.
- Le type IIb est caractérisé par une altération du domaine de liaison à l'héparine de l'AT.
- Tandis que les variantes de type IIc constituent un groupe pléiotropique de mutations à proximité du site de la boucle réactive, qui peuvent interférer avec la mobilité du site de la boucle réactive influençant ainsi l'interaction de l'AT avec la thrombine.

Il a été démontré qu'un déficit hétérozygote en AT est associé à un risque thrombotique 50 fois plus important que dans la population générale.

Un taux d'AT plasmatique diminué peut résulter d'une déficience congénitale ou découler secondairement à divers troubles, regroupés en quatre catégories :

- Diminution de la synthèse de l'AT : Cirrhose du foie.

- Augmentation des pertes d'AT : lors d’un syndrome néphrotique ou d’une entéropathie avec perte de protéines.
- Consommation/inactivation accrue de l'AT : Septicémie avec coagulation intravasculaire disséminée, brûlures, polytraumatisme, microangiopathies thrombotiques, pontage cardio-pulmonaire, oxygénothérapie par membrane extra corporelle (ECMO).
- Déficit en AT d'origine médicamenteuse : thérapie à la l-asparaginase, héparinothérapie (130).

4.2.2 Protéine C

Il en existe deux types : immunologiques, quantitatif, déterminant l'activité antigénique de la PC et fonctionnel ou qualitatif (131).

4.2.2.1 Dosage de l'activité biologique

Les tests chromogéniques mesurent la capacité de la protéine C activée à cliver un substrat synthétique (ressemblant à son substrat naturel), libérant ainsi un composé chromogène qui est détecté par spectrophotométrie.

Ces tests utilisent le Protac, un activateur rapide de venin de serpent (Agkistrodon contortrix) pour convertir la PC plasmatique en APC.

Ce test n'analyse que deux des domaines fonctionnels de la PC, à savoir son mécanisme d’activation et son site actif. Les altérations des domaines de liaison aux cofacteurs, de liaison à la surface et d'autres domaines de liaison au substrat ne sont pas détectés.

L'un des problèmes majeurs des dosages chromogéniques est la surestimation potentielle des niveaux physiologiques de la PC en raison du manque de spécificité du substrat chromogène. Ceci est également rapporté chez les patients sous AVK, La vitamine K induit une carboxylation de la PC formant une molécule non fonctionnelle in vivo mais qui est mesurée par le test chromogène.

4.2.2.2 Dosage du taux antigénique

Les tests antigéniques sont des tests immunologiques conçus pour mesurer la quantité de protéine C indépendamment de sa fonction.

Aujourd'hui, un certain nombre de tests immunologiques différents, basés sur l'utilisation d'anticorps polyclonaux spécifiques, sont utilisés pour quantifier la PC plasmatique : électro-immunologie, radio-immunologie et immuno-enzymologie (ELISA).

En effet, la méthode Elisa consiste à fixer la PC via l'un de ses déterminants antigéniques, puis la révéler par l'intermédiaire de l'anti-PC peroxydase qui vient se fixer sur les autres déterminants antigéniques de la PC.

Ces 3 méthodes définissent une concentration de PC exprimée en pourcentage d'un taux normal, déterminé selon une courbe standard. Il peut exister des variations inter-laboratoires, et une référence standard internationale a été proposée.

Cependant, un typage phénotypique et une analyse du gène par biologie moléculaire peuvent être proposés en cas de divergence entre les différentes méthodes de dosage.

4.2.2.3 Déficit en PC

En fait, les tests réalisés permettent de distinguer les déficits de type I caractérisés par une diminution à la fois de l'activité et des niveaux antigéniques de la PC, et les déficits de type II qui présentent une activité diminuée de la PC avec des niveaux antigéniques normaux (132).

Le déficit héréditaire en PC se transmet de manière autosomique dominante avec une pénétration incomplète, et présente une forme hétérozygote qui est la plus fréquente et une forme homozygote. La présentation hétérozygote varie d'un individu asymptomatique à des complications telles que des thromboses veineuses profondes des extrémités (TVP), des embolies pulmonaires (EP), des thrombus parenchymateux et une prédisposition à la CIVD.

Le déficit homozygote en PC quant à lui, peut être fatal. En effet, les nouveau-nées présentant un déficit homozygote en PC se présente généralement dans les heures qui suivent la naissance avec un purpura fulminans et une CIVD rapidement progressive. Ils peuvent présenter également d'autres complications plus graves, telles qu'une thrombose des veines rénales, thrombose des veines vitréennes entraînant la cécité (133).

Les causes acquises de déficit en PC sont beaucoup plus fréquentes que les déficits héréditaires. Il est donc essentiel d'exclure les étiologies acquises potentielles avant de poser un diagnostic de déficit héréditaire en protéine C.

Pareil aux autres facteurs vitamine K dépendants, une insuffisance hépatocellulaire, une carence en vitamine K, une malnutrition et le traitement par des AVK entrainent la diminution de la synthèse de la PC.

En outre, une thrombose récente ou active, des interventions chirurgicales lourdes ou une CIVD consomment la PC, ce qui réduit ses taux plasmatiques.

D'autres causes ont été rapporté, dont un cas d'inhibiteur acquis (auto-anticorps) de la PC, ainsi qu'une éventuelle infection en cours notamment HIV.

Cependant, une augmentation du taux de la PC peut être observé au cours du diabète, des syndromes néphrotiques et au cours du traitement par oestroprogestatifs. De plus, le taux de la PC peut augmenter chez la femme en préménopause (134).

4.2.3 Protéine S

Le dosage de la PS plasmatique est entravé par le fait que, dans la circulation, une partie de la protéine S est liée à la protéine de liaison C4b.

4.2.3.1 Dosage de l'activité fonctionnelle :

L'activité fonctionnelle de la protéine S peut être évaluée par un test quantitatif de coagulation. Dans ce test, le plasma réactif déplété en PS est ajouté au plasma à tester, puis activé avec du facteur Xa, de l'APC exogène ou produite à l'aide du protac, en présence de son substrat naturel FVa, et des phospholipides. L'allongement du temps de la coagulation mesuré par TQ ou TCA est directement proportionnel à l'activité fonctionnelle de la PS.

4.2.3.2 Dosage antigénique :

Pour mesurer l'activité antigénique de la PS dans le plasma, différentes techniques immunologiques peuvent être utilisées : le dosage électro-immunologique, ELISA ou un dosage immunoradiométrique (IRMA). Tous ces tests utilisent des anticorps polyclonaux contre la PS et nécessite une préparation préalable du plasma par PEG (polyéthylène-glycol) pour éliminer la forme complexée (131).

4.2.3.3 Déficit en PS

Le déficit héréditaire en PS se transmet selon un mode autosomique dominant. Sa prévalence dans la population générale est estimée entre 0,1 et 0,7 %.

Les formes hétérozygotes du déficit héréditaire peuvent être subdivisés en trois types :

- Type I (faible quantité d'antigènes totaux et libres, activité réduite)
- Type II (antigènes totaux et libres normaux, activité réduite)
- Type III (antigène total normal, antigène libre réduit et activité réduite)

Les déficits de type I et de type III représentent 95 % des cas de déficit en PS. Cependant, il ne semble pas y avoir de différence clinique entre les différents types.

En plus des causes acquises communes du déficit de l'AT et de la PC précédemment énumérées, le taux de la PS peut être diminué en raison d'une augmentation de sa liaison à la C4BP au cours d'une inflammation aigue, un lupus érythémateux disséminé et d'une maladie inflammatoire de l'intestin (135). Dans ce cas, le dosage de la C4BP par électro-immunologie, Elisa ou radio-immunologie sera utile mais non systématique.

Toutefois, seule la forme libre est associée au risque thrombotique. Cliniquement, le déficit en PS expose les patients à un risque de TVP récurrente, d'embolie pulmonaire ainsi qu'à des manifestations moins fréquentes telles que des thromboses superficielles, cérébrales, viscérales ou axillaires (136).

4.2.4 TFPI

Plusieurs méthodes ont été identifiées pour mesurer de taux du TFPI aux niveaux plasmatiques, cellulaire et moléculaire.

4.2.4.1 Activité anticoagulante du TFPI

Des études récentes ont mis au point un test pour évaluer l'activité anticoagulante du TFPI. Ce test est basé sur la capacité du TFPI à prolonger le temps de coagulation après l'ajout d'une faible quantité de TF dans le plasma, c'est-à-dire un dosage du temps de prothrombine dilué (DPT). En effet, le DPT est exécuté à la fois en présence et en absence d'anticorps neutralisant le TFPI (IgG anti-TFPI). Le raccourcissement du temps de coagulation en présence d'anticorps anti-TFPI reflète l'activité anticoagulante du TFPI.

Le temps de coagulation en absence d'IgG anti-TFPI était d'environ 75s, réduit d'environ 7 à 8s en présence d'IgG anti-TFPI dans le plasma.

Plusieurs études in vitro ont montré que le TFPI libre, de pleine longueur, avait une capacité plus importante de prolonger le temps de coagulation que le TFPI tronqué ou le TFPI associé aux lipoprotéines, même si leurs activités chromogéniques fonctionnelles sont similaires (137).

4.2.4.2 Dosage de l’activité fonctionnelle :

Les tests fonctionnels mesurent la capacité globale du TFPI à inhiber l'activité catalytique du TF/FVIIa après une incubation prolongée du plasma dilué contenant du TFPI en présence du TF, FVIIa et FXa. L'activité catalytique résiduelle TF/ FVIIa est déterminé à l'aide d'un substrat approprié notamment des substrats chromogènes ou du FIX marqué au tritium (138).

4.2.4.3 Dosage antigénique

L'antigène du TFPI libre et total est détecté par double tests réalisés par tests immuno-enzymatiques (ELISA). Dans les deux essais, un anticorps monoclonal dirigé contre le site de liaison au FXa a été utilisé pour capturer le TFPI. Deux autres anticorps monoclonaux conjugués à la peroxydase et dirigés contre le site de liaison aux lipoprotéines entre les résidus 161 et 240 et les 160 premiers résidus d'acides aminés du TFPI ont été utilisés pour détecter le TFPI libre et le TFPI total respectivement.

Le dosage de l'antigène du TFPI libre est spécifique du TFPI circulant et ne détecte pas le TFPI lié aux lipides, tandis que le dosage de l'antigène du TFPI total permet de détecter la quantité totale de TFPI, y compris ceux qui sont liés aux lipides (139).

Par ailleurs, il a été suggéré qu'un taux faible de TFPI expose à un risque accru de thrombose.

4.2.4.4 Déficit en TFPI

Le taux de TFPI est élevé pendant la grossesse et au début de l'accouchement, et augmente légèrement avec l'âge. Les variations hormonales cycliques normales ne modifient pas les taux plasmatiques de TFPI, cependant, les femmes sous contraceptifs oraux combinés semblent avoir des taux légèrement réduits d'environ 25%.

D'autre part, plusieurs études ont conclus l'augmentation des taux de TFPI au cours des pathologies présentant un état pro-coagulant, telles qu'une cardiopathie ischémique, CIVD, diabète et une pathologie néoplasique.

Par rapport à d'autres inhibiteurs de la coagulation, seuls des taux plus élevés de TFPI chez les personnes âgées sont associés à des maladies cardiovasculaires subcliniques, ce qui suggère que ces taux accrus pourraient refléter plus étroitement les dégâts endothéliaux (44).

4.2.5 Protéine Z

La quantification de la PZ, ZPI et des anticorps anti-PZ est effectuée par électrophorèse plasmatique, immuno-blot et test immunologique ELISA.

Le déficit en PZ est lié à un état pro-coagulant, associé à une sécrétion excessive de FXa et à une production de thrombine.

Une analyse récente a démontré que des niveaux réduits de PZ sont liés à risque accru d'événements thrombotiques, tels que les maladies thromboemboliques artérielles et veineuses et des complications de la grossesse. Ces dernières comprennent la prééclampsie, la mort fœtale précoce, le retard de croissance intra-utérin, et les fausses couches spontanées récurrentes à répétition.

En outre, Un taux bas est observé en cas d’insuffisance hépato-cellulaire, d’une CIVD ou d’amyloïdose, alors qu’un accroissement a été décrit chez les patients sous hémodialyse ou présentant un purpura thrombopénique idiopathique.

La PZ requiert la présence de la vitamine K et son taux plasmatique diminue plus considérablement que celui des autres facteurs vitamine K dépendants lorsqu’un traitement anticoagulant oral est instauré.

Des variations des taux de PZ ont été rapportées en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. Les taux plasmatiques de PZ augmentent rapidement au cours des premiers mois de l'enfance, puis diminuent lentement, les taux adultes étant atteints au cours de la puberté, et des taux de PZ plus élevés ont été rapportés chez les hommes que chez les femmes. En revanche, la concentration plasmatique de la PZ semblerait plus importante chez les femmes sous contraception orale (140).

CONCLUSION

VII. CONCLUSION

La coagulation plasmatique constitue une partie, bien qu'importante, du processus d'hémostase qui implique une interaction complexe entre la paroi des vaisseaux et les composants cellulaires et solubles du sang visant à maintenir la fluidité du sang au sein des vaisseaux.

En termes simples, le processus hémostatique se produit en réponse rapide à une lésion des cellules endothéliales et comprend deux phases intriquées : hémostase primaire et secondaire ou coagulation, qui, selon un modèle cellulaire actuel, peut être subdivisée en trois phases distinctes ; initiation, amplification et propagation, et comprend une cascade de réactions enzymatiques auxquelles participent plus de 12 protéines, les phospholipides membranaires et le Ca2+ entraînant la génération de thrombine qui convertit le fibrinogène en fibrine consolidant ainsi le caillot initialement formé lors de l'hémostase primaire.

A cette coagulation, s'oppose des systèmes régulateurs afin de maintenir au mieux l'équilibre hémostatique et d'éviter la propagation du thrombus. Il s'agit des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, notamment l'antithrombine, la protéine C, protéine S, TFPI et la protéine Z, qui agissent en inhibant la fibrino-formation ou en bloquant l'activité des facteurs de coagulation.

Les déficiences acquises ou héréditaires de ces inhibiteurs prédisposent à une incidence accrue de complications thromboemboliques, telles qu'une thrombose veineuse, une embolie pulmonaire.

La compréhension des mécanismes d'action de ces inhibiteurs est essentielle à l'interprétation, la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies thromboemboliques.

RESUMES

RESUME

Titre : Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Auteur : Aouad Chaimae

Rapporteur : Pr Souad BENKIRANE

Mots clés : Hémostase - coagulation – inhibiteurs de la coagulation

La coagulation est une cascade enzymatique conduisant à la transformation du plasma en un gel insoluble constitué principalement de fibrine générée à partir du fibrinogène, sous l'action de la thrombine, afin de consolider le thrombus blanc formé lors de l'hémostase primaire. La conception actuelle de la coagulation décrit un modèle cellulaire qui se déroule en trois phases : initiation, amplification et propagation.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation assurent un contrôle local de la formation du caillot et évitent son expansion à distance de la brèche vasculaire.

Ce travail met en œuvre la physiologie et les bases structurelles des différents inhibiteurs de la coagulation, y compris l'antithrombine, la protéine C, la protéine S, le TFPI et la protéine Z, leurs mécanismes d'action, ainsi que les différents tests spécialisés utilisés pour leur dosage.

Toutefois, un déficit constitutionnel ou acquis en un de ces inhibiteurs favorise la survenue de complications thromboemboliques fatales.

ABSTRACT

Title: physiological coagulation inhibitors

Author: Aouad Chaimae

Reporter: Pr Souad BENKIRANE

Key words: Hemostasis - coagulation - coagulation inhibitors

Coagulation is an enzymatic cascade leading to the transformation of plasma into an insoluble gel consisting mainly of fibrin generated from fibrinogen, under the action of thrombin, in order to consolidate the white thrombus formed during primary hemostasis. The current understanding of coagulation describes a cellular model that proceeds in three phases: initiation, amplification and propagation.

Physiological inhibitors of coagulation provide local control of clot formation and prevent its expansion away from the vascular breach.

This work reviews the physiology and structural basis of the various coagulation inhibitors, including antithrombin, protein C, protein S, TFPI, and protein Z, their mechanisms of action, and the various specialized assays used for their determination.

However, a constitutional or acquired deficiency in one of these inhibitors favors the occurrence of fatal thromboembolic complications.

ملخص

عنوان :مثبطات التخثر الفسيولوجية

الكاتب :عواد شيماء

مراسل:الأستاذة سعاد بن كيران

الكلمات الدالة :الإرقاء - التخثر - مثبطات التخثر

التخثر هو شلال إنزيمي يؤدي إلى تحول البلازما إلى هلام غير قابل للذوبان يتكون أساسًا من الفيبرين المتولد من الفيبرينوجين ، تحت تأثير الثرومبين ، من أجل تعزيز الجلطة البيضاء المتكونة أثناء الإرقاء الأولي. يصف المفهوم الحالي للتخثر نموذجًا خلويًا يحدث في ثلاث مراحل: البدء والتضخيم والانتشار.

توفر مثبطات التخثر الفسيولوجية تحكمًا محليًا في تكوين الجلطة وتمنع توسعها بعيدًا عن اختراق الأوعية الدموية.

يطبق هذا العمل الفيزيولوجيا والقواعد الهيكلية لمثبطات التخثر المختلفة ، بما في ذلك مضاد الثرومبين ، والبروتين C ، والبروتين S ، و TFPI ، والبروتين Z ، وآليات عملها ، بالإضافة إلى الاختبارات المختلفة المتخصصة المستخدمة لجرعاتها.

ومع ذلك ، فإن النقص الدستوري أو المكتسب في أحد هذه المثبطات يؤدي الى حدوث مضاعفات الانصمام الخثاري القاتلة.

BIBLIOGRAPHIE

[1] de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC - Dent. févr 2004;1(1):71-81.

[2] Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. Blood Rev. juill 2011;25(4):155-67.

[3] Rubenstein DA, Yin W. Platelet-Activation Mechanisms and Vascular Remodeling. In: Terjung R, éditeur. Comprehensive Physiology [Internet]. 1re éd. Wiley; 2018 [cité 3 févr 2023]. p. 1117-56. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c170049

[4] Harvey JW. Evaluation of Hemostasis. In: Veterinary Hematology [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 7 févr 2023]. p. 191-233. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437701739000075

[5] Masson E. Troubles de l'hémostase primaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/779052/resume/troubles-de-l-hemostase-primaire

[6] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515.

[7] Chapter 31 - Hemostasis. Blood Coagul.

[8] Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. Physiol Rev. janv 2013;93(1):327-58.

[9] Schroeder V, Kohler H. Factor XIII: Structure and Function. Semin Thromb Hemost. 28 mars 2016;42(04):422-8.

[10] Camire RM, Bos MHA. The molecular basis of factor V and VIII procofactor activation. J Thromb Haemost. déc 2009;7(12):1951-61.

[11] de Prost D, Stépanian A. Le facteur tissulaire: Nouveaux concepts. Rev Francoph Lab. janv 2006;2006(378):29-34.

[12] Weisel JW. Fibrinogen and Fibrin. In: Advances in Protein Chemistry [Internet]. Elsevier; 2005 [cité 26 févr 2023]. p. 247-99. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065323305700085

[13] Walenga JM. Normal hemostasis. In: Rodak's Hematology [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 8 avr 2023]. p. 626-49. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323530453000441

[14] Norris LA. Blood coagulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. juin 2003;17(3):369-83.

[15] Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. Crit Rev Biochem Mol Biol. 4 juill 2015;50(4):326-36.

[16] Riddel JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of Blood Coagulation. J Pediatr Oncol Nurs. mai 2007;24(3):123-31.

[17] Patri B, Sahu AA, Pal S, Chakravarty S. The Cell Based Model of in-vivo Coagulation: A Work in Progress. Int Blood Res Rev. 15 juin 2016;1-10.

[18] Smith SA. The cell-based model of coagulation. J Vet Emerg Crit Care. févr 2009;19(1):3-10.

[19] Romney G, Glick M. An Updated Concept of Coagulation With Clinical Implications. J Am Dent Assoc. mai 2009;140(5):567-74.

[20] Ferreira CN, Sousa M de O, Dusse LMS, Carvalho M das G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. Rev Bras Hematol E Hemoter. 2010;32(5):416-21.

[21] Green D. Coagulation cascade. Hemodial Int. oct 2006;10(S2):S2-4.

[22] de Moerloose P, Boehlen F. Chapter 12 Blood coagulation and fibrinolysis: mechanisms of thrombosis. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 10 mars 2023]. p. 239-46. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007297520801912X

[23] Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. Br J Haematol. mai 2005;129(3):307-21.

[24] Alessi M. Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVDFibrinolysis: activation and inhibition. Its modification during DIC. Réanimation. déc 2002;11(8):591-8.

[25] Maron BA, Loscalzo J. The Role of Platelets in Fibrinolysis. In: Platelets [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 14 mars 2023]. p. 415-30. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123693679507837

[26] Lane DA, Caso R. 9 Antithrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. Baillières Clin Haematol. oct 1989;2(4):961-98.

[27] Carrell RW, Stein PE, Fermi G, Wardell MR. Biological implications of a 3 å structure of dimeric antithrombin. Structure. avr 1994;2(4):257-70.

[28] Karlsson G, Winge S. Separation of latent, prelatent, and native forms of human antithrombin by heparin affinity high-performance liquid chromatography. Protein Expr Purif. févr 2004;33(2):339-45.

[29] Karlsson G, Winge S. Preparative conversion of native human antithrombin to the latent form. Protein Expr Purif. oct 2002;26(1):106-10.

[30] Wardell MR, Chang WSW, Bruce D, Skinner R, Lesk AM, Carrell RW. Preparative Induction and Characterization of L-Antithrombin: A Structural Homologue of Latent Plasminogen Activator Inhibitor-1. Biochemistry. 1 oct 1997;36(42):13133-42.

[31] Zhou A, Huntington JA, Carrell RW. Formation of the Antithrombin Heterodimer In Vivo and the Onset of Thrombosis. Blood. 15 nov 1999;94(10):3388-96.

[32] Beauchamp NJ, Pike RN, Daly M, Butler L, Makris M, Dafforn TR, et al. Antithrombins Wibble and Wobble (T85M/K): Archetypal Conformational Diseases With In Vivo Latent-Transition, Thrombosis, and Heparin Activation. Blood. 15 oct 1998;92(8):2696-706.

[33] Huntington JA. Serpin structure, function and dysfunction. J Thromb Haemost. juill 2011;9:26-34.

[34] Whisstock JC, Silverman GA, Bird PI, Bottomley SP, Kaiserman D, Luke CJ, et al. Serpins Flex Their Muscle. J Biol Chem. août 2010;285(32):24307-12.

[35] Ekeowa UI, Freeke J, Miranda E, Gooptu B, Bush MF, Pérez J, et al. Defining the mechanism of polymerization in the serpinopathies. Proc Natl Acad Sci. 5 oct 2010;107(40):17146-51.

[36] Yamasaki M, Li W, Johnson DJD, Huntington JA. Crystal structure of a stable dimer reveals the molecular basis of serpin polymerization. Nature. oct 2008;455(7217):1255-8.

[37] Mather T, Oganessyan V, Hof P, Huber R, Foundling S, Esmon C, et al. The 2.8 A crystal structure of Gla-domainless activated protein C. EMBO J. 1 déc 1996;15(24):6822-31.

[38] Wildhagen K, Lutgens E, Loubele S, Cate H ten, Nicolaes G. The structure-function relationship of activated protein C: Lessons from natural and engineered mutations. Thromb Haemost. 2011;106(12):1034-1045.

[39] Stenflo J. Structure and Function of Protein C. Semin Thromb Hemost. avr 1984;10(02):109-21.

[40] Griffin JH, Fernández JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. J Thromb Haemost. juill 2007;5:73-80.

[41] Hepner M, Karlaftis V. Protein S. In: Monagle P, éditeur. Haemostasis [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 21 mars 2023]. p. 373-81. (Methods in Molecular Biology; vol. 992). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-339-8_30

[42] Dahlbäck B. Vitamin K–Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. Semin Thromb Hemost. mars 2018;44(02):176-84.

[43] Majumder R, Nguyen T. Protein S: Function, Regulation, and Clinical Perspectives. Curr Opin Hematol. 1 sept 2021;28(5):339-44.

[44] Kato H. Regulation of Functions of Vascular Wall Cells by Tissue Factor Pathway Inhibitor: Basic and Clinical Aspects. Arterioscler Thromb Vasc Biol. avr 2002;22(4):539-48.

[45] Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein. Arterioscler Thromb Vasc Biol. janv 2016;36(1):9-14.

[46] Petersen LC, Bjorn SE, Olsen OH, Nordfang O, Norris F, Norris K. Inhibitory Properties of Separate Recombinant Kunitz-Type-Protease-Inhibitor Domains from Tissue-Factor-Pathway Inhibitor. Eur J Biochem. janv 1996;235(1-2):310-6.

[47] Mine S, Yamazaki T, Miyata T, Hara S, Kato H. Structural Mechanism for Heparin-Binding of the Third Kunitz Domain of Human Tissue Factor Pathway Inhibitor ». Biochemistry. 1 janv 2002;41(1):78-85.

[48] Yuan HQ, Hao YM, Ren Z, Gu HF, Liu FT, Yan BJ, et al. Tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis. Clin Chim Acta. avr 2019;491:97-102.

[49] Ellery P, Adams M. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Then and Now. Semin Thromb Hemost. 6 nov 2014;40(08):881-6.

[50] Broze GJ, Girard TJ. TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR: STRUCTURE-FUNCTION. Front Biosci J Virtual Libr. 1 janv 2012;17:262-80.

[51] Broze GJ, Miletich JP. Human Protein Z. J Clin Invest. avr 1984;73(4):933-8.

[52] Almawi WY, Al-Shaikh FS, Melemedjian OK, Almawi AW. Protein Z, an anticoagulant protein with expanding role in reproductive biology. REPRODUCTION. août 2013;146(2):R73-80.

[53] Sejima H, Hayashi T, Deyashiki Y, Nishioka J, Suzuki K. Primary structure of vitamin K-dependent human protein Z. Biochem Biophys Res Commun. sept 1990;171(2):661-8.

[54] Olds RJ, Lane DA, Chowdhury V, De Stefano V, Leone G, Thein SL. Complete nucleotide sequence of the antithrombin gene: Evidence for homologous recombination causing thrombophilia. Biochemistry. 27 avr 1993;32(16):4216-24.

[55] Menache D, Grossman B, Jackson C. Antithrombin III: physiology, deficiency, and replacement therapy. Transfusion (Paris). juill 1992;32(6):580-8.

[56] Lee AKY, Chan V, Chan TK. The identification and localization of antithrombin III in human tissues. Thromb Res. janv 1979;14(1):209-17.

[57] Carlson T, Simon T, Atencio A. In vivo behavior of human radioiodinated antithrombin III: distribution among three physiologic pools. Blood. 1 juill 1985;66(1):13-9.

[58] Kounnas MZ, Church FC, Argraves WS, Strickland DK. Cellular Internalization and Degradation of Antithrombin III-Thrombin, Heparin Cofactor II-Thrombin, and α1-Antitrypsin-Trypsin Complexes Is Mediated by the Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein. J Biol Chem. mars 1996;271(11):6523-9.

[59] Wells MJ, Hatton MWC, Hewlett B, Podor TJ, Sheffield WP, Blajchman MA. Cytokeratin 18 Is Expressed on the Hepatocyte Plasma Membrane Surface and Interacts with Thrombin-Antithrombin Complexes. J Biol Chem. nov 1997;272(45):28574-81.

[60] Wells M, Sheffield W, Blajchman M. The Clearance of Thrombin-antithrombin and Related Serpin-enzyme Complexes from the Circulation: Role of Various Hepatocyte Receptors. Thromb Haemost. 1999;81(03):325-37.

[61] Patracchini P, Aiello V, Palazzi P, Calzolari E, Bernardi F. Sublocalization of the human protein C gene on chromosome 2q13?q14. Hum Genet. janv 1989;81(2):191-2.

[62] Foster DC, Yoshitake S, Davie EW. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. Proc Natl Acad Sci U S A. juill 1985;82(14):4673-7.

[63] Aiach M, Nicaud V, Alhenc-Gelas M, Gandrille S, Arnaud E, Amiral J, et al. Complex Association of Protein C Gene Promoter Polymorphism With Circulating Protein C Levels and Thrombotic Risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. juin 1999;19(6):1573-6.

[64] Shen L, Dahlbäck B. Protein C. In: Handbook of Proteolytic Enzymes [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 28 mars 2023]. p. 2932-8. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012382219200644X

[65] Fukudome K, Ye X, Tsuneyoshi N, Tokunaga O, Sugawara K, Mizokami H, et al. Activation Mechanism of Anticoagulant Protein C in Large Blood Vessels Involving the Endothelial Cell Protein C Receptor. J Exp Med. 6 avr 1998;187(7):1029-35.

[66] Sun Y, Bao PJ, Zhang GB. Purification and characterization of Protein C activator from *Agkistrodon acutus* Venom. Prep Biochem Biotechnol. 1 oct 2020;50(9):907-14.

[67] Comp PC, Jacocks RM, Ferrell GL, Esmon CT. Activation of Protein C In Vivo [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1982 [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: https://www.jci.org/articles/view/110584/pdf

[68] Dittman W, Majerus P. Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant. Blood. 15 janv 1990;75(2):329-36.

[69] Weiler H, Isermann BH. Thrombomodulin. J Thromb Haemost. juill 2003;1(7):1515-24.

[70] Pendurthi UR, Rao LVM. Endothelial cell protein C receptor-dependent signaling: Curr Opin Hematol. mai 2018;25(3):219-26.

[71] Esmon CT. Structure and functions of the endothelial cell protein C receptor: Crit Care Med. mai 2004;32(Supplement):S298-301.

[72] Brummel-Ziedins K, Mann KG. Molecular Basis of Blood Coagulation. In: Hematology [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 29 mars 2023]. p. 1885-1905.e8. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323357623001268

[73] Meijers J, Herwald H. Protein C Inhibitor. Semin Thromb Hemost. juin 2011;37(04):349-54.

[74] Li W, Huntington JA. The Heparin Binding Site of Protein C Inhibitor Is Protease-dependent. J Biol Chem. déc 2008;283(51):36039-45.

[75] Schmidel DK, Tatro AV, Phelps LG, Tomczak JA, Long GL. Organization of the human protein S genes. Biochemistry. 28 août 1990;29(34):7845-52.

[76] Suleiman L, Négrier C, Boukerche H. Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. Crit Rev Oncol Hematol. déc 2013;88(3):637-54.

[77] Stern D, Brett J, Harris K, Nawroth P. Participation of endothelial cells in the protein C-protein S anticoagulant pathway: the synthesis and release of protein S. J Cell Biol. 1 mai 1986;102(5):1971-8.

[78] Pilli V, Plautz W, Majumder R. The Journey of Protein S from an Anticoagulant to a Signaling Molecule. JSM Biochem Mol Biol. 2016;3(1):1014.

[79] Knobloch JE, Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase. Control of enzyme activity by the “propeptide” region of factor X. J Biol Chem. nov 1987;262(32):15334-7.

[80] Castoldi E, Hackeng TM. Regulation of coagulation by protein S: Curr Opin Hematol. sept 2008;15(5):529-36.

[81] Nishioka J, Suzuki K. Inhibition of cofactor activity of protein S by a complex of protein S and C4b-binding protein. Evidence for inactive ternary complex formation between protein S, C4b-binding protein, and activated protein C. J Biol Chem. juin 1990;265(16):9072-6.

[82] Hessing M, Heijnen HFG, Hackeng TM, Sixma JJ, Bouma BN. Structure-function studies on human C4b-binding protein using monoclonal antibodies. Eur J Immunol. sept 1991;21(9):2077-85.

[83] Broze Jr. G J. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. Front Biosci. 2012;17(1):262.

[84] Wood JP, Ellery PER, Maroney SA, Mast AE. Biology of tissue factor pathway inhibitor. Blood. 8 mai 2014;123(19):2934-43.

[85] Bajaj MS, Steer S, Kuppuswamy MN, Kisiel W, Bajaj SP. Synthesis and Expression of Tissue Factor Pathway Inhibitor by Serum-stimulated Fibroblasts, Vascular Smooth Muscle Cells and Cardiac Myocytes. Thromb Haemost. 1999;82(12):1663-72.

[86] Østerud B. Tissue factor/TFPI and blood cells. Thromb Res. mars 2012;129(3):274-8.

[87] Bajaj M, Birktoft J, Steer S, Bajaj SP. Structure and Biology of Tissue Factor Pathway Inhibitor. Thromb Haemost. 2001;86(10):959-72.

[88] Warshawsky I, Broze GJ, Schwartz AL. The low density lipoprotein receptor-related protein mediates the cellular degradation of tissue factor pathway inhibitor. Proc Natl Acad Sci U S A. 5 juill 1994;91(14):6664-8.

[89] Ho G, Toomey JR, Broze GJJr, Schwartz AL. Receptor-mediated Endocytosis of Coagulation Factor Xa Requires Cell Surface-bound Tissue Factor Pathway Inhibitor. J Biol Chem. avr 1996;271(16):9497-502.

[90] Sevinsky JR, Rao LV, Ruf W. Ligand-induced protease receptor translocation into caveolae: a mechanism for regulating cell surface proteolysis of the tissue factor-dependent coagulation pathway. J Cell Biol. 15 avr 1996;133(2):293-304.

[91] Vasse M. The protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor complex: Systemic or local control of coagulation? Hämostaseologie. 2011;31(03):155-64.

[92] Rice G, Futers TS, Grant P. Identification of Novel Polymorphisms within the Protein Z Gene, Haplotype Distribution and Linkage Analysis. Thromb Haemost. 2001;85(06):1123-4.

[93] Fujimaki K, Yamazaki T, Taniwaki M, Ichinose A. The Gene for Human Protein Z Is Localized to Chromosome 13 at Band q34 and Is Coded by Eight Regular Exons and One Alternative Exon ′. Biochemistry. 1 mai 1998;37(19):6838-46.

[94] Broze G. Protein Z-Dependent Regulation of Coagulation. Thromb Haemost. 2001;86(07):08-13.

[95] Vasse M, Denoyelle C, Corbière C, Litzler PY, Legrand E, Vannier JP. Human endothelial cells synthesize protein Z, but not the protein Z dependent inhibitor. Thromb Haemost. 2006;95(03):519-23.

[96] Han X, Fiehler R, Broze GJ. Characterization of the protein Z–dependent protease inhibitor. Blood. 1 nov 2000;96(9):3049-55.

[97] Wei Z, Yan Y, Carrell RW, Zhou A. Crystal structure of protein Z-dependent inhibitor complex shows how protein Z functions as a cofactor in the membrane inhibition of factor X. Blood. 22 oct 2009;114(17):3662-7.

[98] Corral J, González-Conejero R, Hernández-Espinosa D, Vicente V. Protein Z/Z-dependent protease inhibitor (PZ/ZPI) anticoagulant system and thrombosis. Br J Haematol. avr 2007;137(2):99-108.

[99] Hedstrom L. An Overview of Serine Proteases. Curr Protoc Protein Sci [Internet]. déc 2001 [cité 3 avr 2023];26(1). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471140864.ps2110s26

[100] Stratikos E, Gettins PGW. Formation of the covalent serpin-proteinase complex involves translocation of the proteinase by more than 70 Å and full insertion of the reactive center loop into β-sheet A. Proc Natl Acad Sci. 27 avr 1999;96(9):4808-13.

[101] Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. Thromb Haemost. 2016;115(04):712-28.

[102] Rosenberg RD, Damus PS. The Purification and Mechanism of Action of Human Antithrombin-Heparin Cofactor. J Biol Chem. sept 1973;248(18):6490-505.

[103] Ersdal-Badju E, Lu A, Zuo Y, Picard V, Bock SC. Identification of the Antithrombin III Heparin Binding Site. J Biol Chem. août 1997;272(31):19393-400.

[104] Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. J Thromb Haemost JTH. déc 2020;18(12):3142-53.

[105] Li W, Johnson DJD, Esmon CT, Huntington JA. Structure of the antithrombin–thrombin–heparin ternary complex reveals the antithrombotic mechanism of heparin. Nat Struct Mol Biol. sept 2004;11(9):857-62.

[106] Olson ST, Richard B, Izaguirre G, Schedin-Weiss S, Gettins PGW. Molecular mechanisms of antithrombin–heparin regulation of blood clotting proteinases. A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. Biochimie. nov 2010;92(11):1587-96.

[107] Izaguirre G, Aguila S, Qi L, Swanson R, Roth R, Rezaie AR, et al. Conformational Activation of Antithrombin by Heparin Involves an Altered Exosite Interaction with Protease. J Biol Chem. déc 2014;289(49):34049-64.

[108] Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. Blood Coagul Fibrinolysis. déc 2002;13(8):657-70.

[109] O'Reilly M. Antiangiogenic Antithrombin. Semin Thromb Hemost. oct 2007;33(7):660-6.

[110] Dahlbäck B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. FEBS Lett. 13 juin 2005;579(15):3310-6.

[111] Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. J Intensive Care. 7 janv 2015;3(1):1.

[112] Feistritzer C, Riewald M. Endothelial barrier protection by activated protein C through PAR1-dependent sphingosine 1–phosphate receptor-1 crossactivation. Blood. 15 avr 2005;105(8):3178-84.

[113] Sarangi PP, Lee H wook, Kim M. Activated protein C action in inflammation. Br J Haematol. mars 2010;148(6):817-33.

[114] Shahzad K, Kohli S, Al-Dabet MM, Isermann B. Cell biology of activated protein C: Curr Opin Hematol. janv 2019;26(1):41-50.

[115] Levi M, van der Poll T. Recombinant human activated protein C: current insights into its mechanism of action. Crit Care. 2007;11(Suppl 5):S3.

[116] Koedam JA, Meijers JC, Sixma JJ, Bouma BN. Inactivation of human factor VIII by activated protein C. Cofactor activity of protein S and protective effect of von Willebrand factor. [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1988 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: https://www.jci.org/articles/view/113721/pdf

[117] Andersson HM, Arantes MJ, Crawley JTB, Luken BM, Tran S, Dahlbäck B, et al. Activated protein C cofactor function of protein S: a critical role for Asp95 in the EGF1-like domain. Blood. 10 juin 2010;115(23):4878-85.

[118] Maurissen LFA, Thomassen MCLGD, Nicolaes GAF, Dahlbäck B, Tans G, Rosing J, et al. Re-evaluation of the role of the protein S-C4b binding protein complex in activated protein C-catalyzed factor Va-inactivation. Blood. 15 mars 2008;111(6):3034-41.

[119] Hackeng TM, Maurissen LFA, Castoldi E, Rosing J. Regulation of TFPI function by protein S. J Thromb Haemost. juill 2009;7:165-8.

[120] Reglińska-Matveyev N, Andersson HM, Rezende SM, Dahlbäck B, Crawley JTB, Lane DA, et al. TFPI cofactor function of protein S: essential role of the protein S SHBG-like domain. Blood. 19 juin 2014;123(25):3979-87.

[121] Huang ZF, Wun TC, Broze GJ. Kinetics of factor Xa inhibition by tissue factor pathway inhibitor. J Biol Chem. déc 1993;268(36):26950-5.

[122] Dockal M, Hartmann R, Fries M, Thomassen MCLGD, Heinzmann A, Ehrlich H, et al. Small Peptides Blocking Inhibition of Factor Xa and Tissue Factor-Factor VIIa by Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). J Biol Chem. janv 2014;289(3):1732-41.

[123] The Haemostatic Role of Tissue Factor Pathway Inhibitor [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.107.141606

[124] Huang X, Swanson R, Broze GJ, Olson ST. Kinetic Characterization of the Protein Z-dependent Protease Inhibitor Reaction with Blood Coagulation Factor Xa. J Biol Chem. oct 2008;283(44):29770-83.

[125] Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). Int J Lab Hematol. févr 2021;43(1):21-8.

[126] Lippi G, Favaloro E. Activated Partial Thromboplastin Time: New Tricks for an Old Dogma. Semin Thromb Hemost. oct 2008;34(07):604-11.

[127] Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. Mayo Clin Proc. juill 2007;82(7):864-73.

[128] Ignjatovic V. Thrombin Clotting Time. In: Monagle P, éditeur. Haemostasis [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 6 avr 2023]. p. 131-8. (Methods in Molecular Biology; vol. 992). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-339-8_10

[129] Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. Int J Lab Hematol. juin 2014;36(3):289-95.

[130] Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review: AT DEFICIENCY. Haemophilia. 30 oct 2008;14(6):1229-39.

[131] Bertina RM. Specificity of protein C and protein S assays. Ric Clin Lab. avr 1990;20(2):127-38.

[132] Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for protein C deficiency. Am J Hematol. 2010;NA-NA.

[133] Dinarvand P, Moser KA. Protein C Deficiency. Arch Pathol Lab Med. 1 oct 2019;143(10):1281-5.

[134] Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency: PROTEIN C DEFICIENCY. Haemophilia. 30 oct 2008;14(6):1214-21.

[135] Linnemann B, Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. Hämostaseologie. févr 2019;39(01):049-61.

[136] Ten Kate MK, Van Der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. Haemophilia. 12 mai 2008;0(0):080512004759292-???

[137] Dahm A, R. Rosendaal F, Andersen TO, Sandset PM. Tissue factor pathway inhibitor anticoagulant activity: risk for venous thrombosis and effect of hormonal state: Biological Role of TFPI Anticoagulant Activity. Br J Haematol. févr 2006;132(3):333-8.

[138] Adams MJ, Oostryck R. A comparative study of functional assays for tissue factor pathway inhibitor using normal plasma and clinical samples: Blood Coagul Fibrinolysis. juin 2000;11(4):327-33.

[139] Dahm AEA, Andersen TO, Rosendaal F, Sandset PM. A novel anticoagulant activity assay of tissue factor pathway inhibitor I (TFPI). J Thromb Haemost. avr 2005;3(4):651-8.

[140] Vasse M, Denoyelle Chr, Guégan-Massardier E, Legrand E, Borg JY, Lenormand B, et al. La protéine Z : une protéine régulatrice de la coagulation au niveau artériel ? Ann Pharm Fr. sept 2004;62(5):316-22.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط

سنـة : 2023

أطروحة

رقم:176

مثبطات التخثر الفسيولوجية:

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / /2023

من طرف

السيدة عواد شيماء

لـنـيـل دبلوم
دكـتـور فــي الطب

الكلمات الأساسية : الإرقاء - التخثر - مثبطات التخثر

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عز العرب مسرار — **رئيس اللجنة**
أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران — **مدير الأطروحة**
أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي — **عضو**
أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد — **عضو**
أستاذ في علم الدم البيولوجي