

UNIVERSITE D'ALGER
INES SCIENCES MEDICALES
DEPARTEMENT DE MEDECINE

THESE

présentée par

Ouerdia CHAFA

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES MEDICALES

**BIOLOGIQUE DES ANOMALIES CONGENITALES DES
FACTEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA COAGULATION :
THROMBINE III, PROTEINE C, PROTEINE S.**

DIRECTEUR DE THESE :
Professeur M. BENABADJI

soutenue le :

Jury :

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES INHIBITEURS DE LA COAGULATION

A) L'antithrombine III (AT III)

1) Structure

- a) Site actif
- b) Site de liaison à l'héparine

2) Méthodes de purification

- a) Méthode de Miller Anderson et Anderson 1974
- b) Méthode de Thaler et Schner 1975
- c) Méthode de MacKay 1981
- d) Méthode de Tomono 1984

3) Lieu de synthèse

4) Mécanisme d'action

- a) Action catalytique des glycosaminoglycanes (GAG)
 - * L'Héparine
 - * Autres GAG

5) Pathologie constitutionnelle

6) Fréquence du déficit constitutionnel

B) La protéine C

1) Synthèse et structure

- a) Synthèse
- b) Structure

- 2) **Méthode de purification**
- 3) **Activation**
 - a) Activation par le complexe thrombine-thrombomoduline
 - b) Rôle du F.Va dans l'activation de la PC
- 4) **Mécanisme d'action**
- 5) **Régulation**
- 6) **Pathologie constitutionnelle**
- 7) **Fréquence du déficit constitutionnel**

C) La protéine S

- 1) **Lieu de synthèse**
- 2) **Structure**
- 3) **Méthodes de purification**
- 4) **Mécanisme d'action**
- 5) **Pathologie constitutionnelle**
- 6) **Fréquence du déficit constitutionnel**

III - MATERIEL ET METHODES

A) Patients étudiés

B) Méthodes

- 1) **Bilan de routine d'hémostase**
- 2) **Méthodes d'étude de l'AT III**
 - a) Dosage immunologique
 - b) Dosage de l'activité biologique
 - c) Etude qualitative

* Immunoélectrophorèse bidimensionnelle

* Etude de la liaison de l'AT III **Héparine**

3) Méthodes d'étude de la PC

- a) Dosage immunologique
- b) Dosage de l'activité biologique

4) Méthodes d'étude de la PS

- a) Dosage immunologique
- b) Etude qualitative
- c) Dosage immunologique de la C4b BP

5) Méthodes d'étude du facteur Willebrand

- a) Dosage immunologique
- b) Dosage du cofacteur de la ristocétine
- c) Etude qualitative

6) Dosage du plasminogène

IV - RESULTATS

A) Fréquence des déficits congénitaux en inhibiteurs de la coagulation

1) Déficits en inhibiteurs

2) Manifestations cliniques

3) Etude des familles des sujets atteints de déficit en inhibiteurs

4) Commentaires

B) Déficits quantitatifs en AT III : deux cas particuliers

1) Déficit en AT III associé à la maladie de Willebrand

- a) Histoire clinique
- b) Résultats biologiques
- c) Commentaires

2) Déficit associé en AT III et PC

- a) Histoire clinique
- b) Résultats biologiques
- c) Commentaires

C) Déficit qualitatif en AT III

- 1) Histoire clinique**
- 2) Résultats biologiques**
- 3) Commentaires**

D) Déficits congénital en PS: deux cas particuliers

1) Déficit en PS associé à la maladie de Behçet

- a) Histoire clinique
- b) Résultats biologiques
- c) Commentaires

2) Déficit homozygote en PS

- a) Histoire clinique
- b) Résultats biologiques
- c) Commentaires

V - DISCUSSION - CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



RESUME

L'étude de la pathologie constitutionnelle des inhibiteurs de la coagulation anti thrombine III (ATIII), protéine C (PC), protéine S (PS) nous a permis d'estimer la fréquence de ces déficits dans une population jeune qui thrombose. Le dépistage de ces déficits nous a conduit à l'étude approfondie de 5 familles.

Dans la première famille, le déficit quantitatif en ATIII est associé à la maladie de Willebrand (2ème cas décrit dans la littérature). Il semble dans cette famille que l'association d'une maladie de Willebrand a un déficit en ATIII protège de la thrombose.

La seconde famille (2ème cas aussi rapporté dans la littérature) associe 2 déficits en inhibiteur (ATIII et PC). Le propositus et sa fille atteints de déficit combiné ont présenté de graves accidents thrombotiques profonds associés à des thromboses superficielles.

Le 3ème cas concerne un déficit en PS associé à une maladie de Behcet, 2 facteurs de risque de thrombose. Les dosages des inhibiteurs chez 9 sujets atteints de Behcet souffrant de thrombose, se sont avérés normaux.

Enfin nous rapportons dans ce travail 2 cas d'homozygotie de déficit en inhibiteur.

Dans le 1er cas il s'agit d'un déficit qualitatif en ATIII de type IIc, seul le propositus homozygote pour l'anomalie (2ème cas décrit dans la littérature) a souffert de plusieurs accidents thrombotiques. Ce variant de type IIc ne se lie ni à l'héparine, ni à l'héparane sulfate.

Le 2ème cas d'homozygote concerne un déficit en PS, c'est le second cas de ce type rapporté dans la littérature, il concerne 2 membres d'une même famille qui seuls ont thrombosé.

Cette étude montre :

L'importance de facteurs associés dans la survenue des thromboses chez les sujets atteints de déficit en inhibiteurs de la coagulation.

La fréquence des homozygotes dans notre population, liée à la forte endogamie dans notre pays.

DISCIPLINE : HEMOBIOLOGIE

MOTS CLES : Inhibiteur, ATIII, PC, PS, Thrombose

Directeur de thèse : Professeur Mohamed BENABADJI

Adresse de l'auteur : 6, Chemin du Musée - Alger

Adresse du Service Hospitalo-Universitaire
Centre de Transfusion Sanguine CHU Mustapha