

Ministère de l'Education Nationale

\*\*\*\*\*

Université de Bamako

\*\*\*\*\*

Faculté de Médecine de Pharmacie  
et d'odonto-stomatologie

\*\*\*\*\*

République du Mali

\*\*\*\*\*

Un Peuple - Un But - Une Foi

\*\*\*\*\*

Thèse N° 1.....

ANNEE 2003-2004

# EXPLORATION DE L'HEMOSTASE CHEZ LES DONNEURS DE SANG A BAMAKO

## THESE :

Présentée et soutenue publiquement le 11 / 10 / 03 devant la Faculté de  
Médecine de Pharmacie et d'Odonto- stomatologie du Mali par Monsieur Ibrahima  
DEMBELE

pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie.

( Diplôme d'Etat)

## JURY

Président du Jury :

Membres :

Directeur de Thèse :

Professeur

Professeur

Docteur

Professeur

AMADOU

DAPA

MOUNIROU

ANATOLE

DIALLO

DIALLO

BABY

TOUNKARA

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2002 - 2003**

**ADMINISTRATION**

DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR  
1<sup>ER</sup> ASSESSEUR : MASSA SANOGO - MAITRE DE CONFERENCES  
2<sup>EME</sup> ASSESSEUR : GANGALY DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE  
SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE  
AGENT COMPTABLE : MADAME FATOUMATA TALL - CONTROLEUR DE TRESOR

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phthisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**

**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kälilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique

**2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïda SOW  
Mr Salif DIAKITE

Gynéco-Obstétrique  
Gynéco-Obstétrique

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE  
Mr. Mamadou TRAORE  
Mr Sadio YENA  
Mr Filifing SISSOKO

Gynéco-Obstétrique  
Gynéco-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale

### 5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA  
Mr Sékou SIDIBE  
Mr Abdoulaye DIALLO  
Mr Tiéman COULIBALY  
Mme TRAORE J. THOMAS  
Mr Nouhoum ONGOIBA  
Mr Zanafon OUATTARA  
Mr Zimogo Zié SANOGO  
Mr Adama SANGARE  
Mr Youssouf COULIBALY  
Mr Samba Karim TIMBO  
Mme TOGOLA Fanta KONIPO  
Mr Sanoussi BAMANI  
Mr Doulaye SACKO  
Mr Issa DIARRA  
Mr Ibrahim ALWATA

Stomatologie  
Orthopédie. Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
Orthopédie Traumatologie  
Ophtalmologie  
Anatomie & Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Orthopédie - Traumatologie  
Anesthésie - Réanimation  
ORL  
ORL  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Gynéco-obstétrique  
Orthopédie - Traumatologie

### D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO  
Mr Bréhima KOUMARE  
Mr Siné BAYO  
Mr Gaoussou KANOUTE  
Mr Yéya T. TOURE  
Mr Amadou DIALLO  
Mr Moussa HARAMA  
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale  
Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie  
Chimie analytique  
Biologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Parasitologie - Mycologie Chef de D.E.R.

#### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE  
Mr Anatole TOUNKARA  
Mr Amadou TOURE  
Mr. Flabou Bougoudogo

Chimie Organique  
Immunologie  
Histoembryologie  
Bactériologie-Virologie

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr.Massa SANOGO	Chimie Analytique

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie - Virologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Amagana DOLO	Parasitologie
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie

### 5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie

## D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALLY	Médecine Interne
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leptologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne

Mr Siaka SIDIBE

Radiologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE

Mr Mamady KANE

Mme Tatiana KEITA

Mr Diankiné KAYENTAO (

Mme TRAORE Mariam SYLLA

Mr Adama D. KEITA

Mme SIDIBE Assa TRAORE

Mme Habibatou DIAWARA

Médecine Interne

Radiologie

Pédiatrie

Pneumo-Phtisiologie

Pédiatrie

Radiologie

Endocrinologie

Dermatologie

### 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE

Mr Bougouzié SANOGO

Mr Saharé FONGORO

Mr Bakoroba COULIBALY

Mr Kassoum SANOGO

Mr Seydou DIAKITE

Mr Mahamadou B. CISSE

Mr Arouna TOGORA

Psychiatrie

Gastro-entérologie

Néphrologie

Psychiatrie

Cardiologie

Cardiologie

Pédiatrie

Psychiatrie

### 5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

## D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA ( Matière Médicale  
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA Législation  
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie, Chef de D.E.R.

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO Matières Médicales  
Mr Alou KEITA Galénique  
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie  
Mr Yaya KANE Galénique

## D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

### 1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, Chef de D.E.R.

### 2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

### 4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique  
Mr Adama DIAWARA Santé Publique  
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique  
Mr Massambou SACKO Santé Publique

### CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale
Mr Yaya COULIBALY	Législation

### ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	BROMATOLOGIE
Pr. Babacar FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr. Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Pr. Mounirou CISS	HYDROLOGIE
Pr. Amadou Papa DIOP	BIOCHIMIE

## Dédicaces



## **Je dédie ce travail :**

A **Dieu**, louange à lui Seigneur de l'univers qui a voulu, qui a permis que ces jours arrivent et qui a déposé les substances de signification lumineuse dans les corps des mots formés de lettres d'alphabet.

Au prophète **Mohamed (P.B.A.S)**

Ma prière est d'être toujours fidèle à ta parole pour être un modèle.

A ma **Mère Assétou Dembélé dite Tantie**

Je ne trouve pas les mots appropriés pour te remercier de tous ce que tu as fait pour nous tes enfants.

Mère infatigable, tu as toujours été à la recherche du bonheur de tes enfants et des enfants d'autrui. Nous avons encore plus que jamais besoin de tes bénédictions.

Que Dieu le tout puissant te garde le plus longtemps possible à nos cotés afin que tu puisses goûter aux fruits des arbres que tu as plantés, Amen.

A mon Père **Sountoungouba Dembélé**

Ce modeste travail en toute vérité est avant tout le vôtre, le fruit de la bonne éducation et des sages conseils que nous recevons de toi. Que Dieu le tout puissant puisse vous garder auprès de nous, Amen.

A mes grands-pères et grands-mères : **Marie N'Diaye, feu Sétigui Dembélé, feu Mamadou Dembélé et** **feue Nandi Dembélé**

Ce travail est le fruit de ce que vous aviez engendré, merci infiniment de l'amour que vous m'aviez apporté.

A mes deux autres frères Triplet **Daouda** et **Mamadou Dembélé** qui ont tout fait pour que je puisse étudier dans les meilleures conditions.

A mes Frères et Sœurs : **Djioniba, Fatoumata, M'Bamakan (dite Nandi), Mary (dit Vieux), Samba (dit Petit papa), Assétou (dite la veille)** qui ont prié jour et nuit pour moi dans mes études, pour l'amour, la chaleur et l'affection dont vous m'avez entouré, ce travail est le fruit d'un effort collectif auquel vous avez contribué énormément.

## Remerciements

### **Mes remerciements vont :**

**A mes oncles : Samakou Dembélé, Tieolé Dembélé, Boya Dembélé, Douga Coulibaly, Fousseny Dembélé, Lamine Dao, Yalali Sidibé, Bourama Dabo , Harouna Dembélé**

Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Puisse Allah le tout puissant vous récompensé pour tout.

**A mes tantes : Awa Dembélé, Sadio Dembélé, Nafi Dembélé, Feu fatoumata Dembélé, Oumou Dembélé, Mariam Dembélé**

Que ce travail vous permette d'insuffler l'énergie nécessaire à mes cadet(es) pour que triomphe cet idéal pour lequel vous vous êtes tant investi.

Recevez dans cette thèse mes respects les plus considérables et mon profond attachement.

**A mes cousines et cousins : M'Bamakan dite Dogomani Dembélé, Samakou Dembélé, Demba Dembélé, Moussa et Aliou Dembélé ( Magassi), Sambou Dao et ses sœurs, Lassine Dabo et ses sœurs et frères , Amara Sidibé et ses sœurs et frères, Binta N'diaye et sœurs, Sidi Dembélé et sœurs et frères, Lamine Cissé**  
Je suis redevable à vous tous.

Ce travail est l'occasion pour moi de vous réaffirmer toute ma reconnaissance.

**A tout le personnel du Centre National de Transfusion sanguine de Bamako**

Pour votre collaboration et votre disponibilité pour la réalisation de ce travail. Je ne saurai comment mieux vous remercier, les mots me manquent.

**Aux agents de la Pharmacie Galien :**

Dr Porno Y Bamba (Pharmacien titulaire), Mme Camara, Dr Touré, Mr Harouna Traoré, Dr Aligui Yattara, Mr Kante, Mr madiane

**A mes amis : Karim Diakité, Mamadou Camara, Feu Sidigui Cissé, Mamadou Djiombélé, Mahamadou seiba Coulibaly, Mamadou Sissoko, Yaya Koné, Mamoutou Sidibé, Max Dembélé, Aliou Sow, Idrissa Keita, Soumana Sacko, Ibrahima Koume**

Je n'ai jamais douté de votre amitié j'ai appris à vous connaître et à vivre avec vous malgré nos divergences et les difficultés.

Soyez rassurés de mon indéfectible amitié.

**A tout le personnel de la F.M.P.O.S**

Merci pour l'excellente qualité de formation que vous vous efforcez à nous donner.

**A tous mes collègues de F.M.P.O.S et toute la promotion**

**Abdoulaye Adamou, Mahamadou Ibra, Fatou Diarrassouba, Coumba Sidibé, Dingding Diallo, Bazoumana Cissé, Daouda Djaby, Hassane Guitteye, Oumar Guindo, Moussa Ibrahima, Oumar Kassogué, Katambé Balkissa, Ibrahima Guidado, Hama Hamadou, Madani Mariko**

Pour le respect, l'amitié, la confiance et la compréhension que vous m'avez témoignés.

Soyez sur, je n'oublierai guère aucun de vous.

**A mes camarades de chambre de la RDC10**

Merci de vos conseils et de m'avoir encadrer.

## REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury **Professeur Amadou DIALLO**

Professeur de Biologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie ( FMPOS),

Chargé du cours de Biologie Animale et de Zoologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie ( FMPOS ).

Cher Maître, vous nous faites l'honneur de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines, sociales et scientifiques font de vous un Maître respectable et admiré. Nous avons très tôt compris l'intérêt que vous portez à ce travail. Nous vous prions cher Maître, d'accepter nos remerciements.

A notre Maître et Juge de thèse **Professeur Dapa Aly DIALLO**

Professeur agrégé titulaire d'hématologie -oncologie

Chef du service d'hématologie oncologie médical de l'hôpital national du  
PointG

Chef du laboratoire de biologie clinique de la FMPOS

Cher Maître, nous sommes très honorés par votre présence dans ce jury de thèse. Vos qualités humaines et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail ont beaucoup attiré notre attention.

Veillez recevoir nos vifs remerciements.

A notre Maître et Juge de Thèse **Docteur Mounirou Baby**

Assistant d'hématologie à la FMPOS

Superviseur du Laboratoire de Biologie Clinique de l'unité de Développement des Vaccins au M.R.T.C.

Cher maître, c'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Pendant tout le temps que vous nous avez permis de vous côtoyer, votre simplicité, votre sens du devoir accompli ont forcé notre admiration.

Votre respect dans l'élaboration de ce travail a été pour nous d'un grand intérêt.

Cher maître, recevez l'expression de notre profond respect, et de nos sincères remerciements.

**A notre Maître et Directeur de Thèse Professeur Anatole TOUNKARA**  
Maître de Conférence agrégé d'Immunologie,  
Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine(CNTS),  
Chargé du cours d'Immunologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et  
d'Odontostomatologie(FMPOS).

Cher Professeur, nous sommes honorés que vous nous ayez accepté  
comme votre élève et choisi pour mener ce travail. Cela n'a peut être pas été  
facile, mais vous avez su tout de même nous introduire à la recherche parfois  
difficile. Cher Maître, nous avons pu apprécier votre dévouement à faire de  
votre personnel non des employés mais des hommes de science. Ces qualités,  
couplées à votre simplicité et votre générosité font de vous un Maître  
exemplaire.

Dépassant le cadre scolaire nos relations étaient devenues celles d'un père et de  
son fils. Les mots me manquent aujourd'hui pour reconnaître tout ce que vous  
avez fait pour moi.

Recevez, simplement cher Professeur, ma profonde gratitude et mes sincères  
remerciements.



# Sommaire

	<b>Pages</b>
<b>Introduction</b> .....	1
<b>Objectifs</b> .....	3
<b>Généralités</b> .....	5
Définition.....	6
Chapitre I : Physiologie de l'hémostase .....	6
Chapitre II : Exploration de l'hémostase .....	30
Chapitre III : Pathologie de l'hémostase.....	40
<b>Méthodologie</b> .....	47
I. Cadre d'étude .....	48
II. Type d'étude .....	50
III. la population d'étude.....	50
IV. Les matériels .....	51
V. Le prélèvement .....	52
VI. Préparation de l'échantillon .....	53
VII. Les tests utilisés au cours de l'étude .....	53
VIII. La saisie et l'analyse des résultats.....	67
<b>Résultats</b> .....	68
<b>Commentaires et discussion</b> .....	83
<b>Conclusion et recommandations</b> .....	93
<b>Références Bibliographiques</b> .....	96
<b>Annexes</b> .....	99

## Les abréviations

ADP : Adénosine Diphosphate

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

ATP : Adénosine Triphosphate

AVK: Anti Vitamine K

Ca<sup>++</sup>: Calcium ionisé

CGR : Concentré de Globules Rouges

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

F(I à XII)a : facteur de coagulation activé

FW : Facteur Willebrand

GP : Glycoprotéine

KMPH : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

LBS : Lysin Binding Site

MDA : Malonaldéhyde Inactif

PDF : Produit de Dégradation de la Fibrine

PF3 : Facteur 3 Plaquettaire

PF4 : Facteur 4 Plaquettaire

PFC : Plasma Frais Congelé

PG I<sub>2</sub> : Prostacycline

PG : Prostaglandine

T.C.A : Temps de Céphaline Activé

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

T.P : Taux de Prothrombine

T.S : Temps de Saignement

T.T : Temps de Thrombine

TX A<sub>2</sub> : Thromboxane A<sub>2</sub>

# Introduction

Les hémorragies constituent une des causes importantes de mortalité en milieu hospitalier dans notre pays où l'approvisionnement en produits sanguins est insuffisant. Si la plupart de ces hémorragies sont d'origine obstétricale, on ignore les causes liées à des déficits en facteurs de coagulation.

La découverte des pathologies de l'hémostase est faite de façon fortuite à Bamako (accident ou actes chirurgicaux), ceci s'explique par le fait que les troubles de l'hémostase ne sont pas suffisamment explorés en milieu médical.

La prévalence des pathologies de l'hémostase est très variée.

Ainsi, selon des études menées en Europe, la prévalence de la maladie de Willebrand varie entre 3 et 4 pour 100000<sup>[7]</sup>. L'hémophilie A touche 1 naissance sur 5000 en Europe et elle est 6 fois plus fréquente que l'hémophilie B<sup>[9]</sup>.

Au Mali, il n'existe pas de données sur la prévalence des pathologies congénitales de l'hémostase. Par ailleurs, les officines pharmaceutiques n'assurent pas régulièrement la dispensation des facteurs de l'hémostase.

Seuls les produits sanguins délivrés par le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) permettent une prise en charge. Le plasma frais congelé doit être suffisamment fourni en facteurs de coagulation pour corriger leur déficit.

Par ailleurs, nous ignorons si parmi les donneurs de sang il existe des individus ayant un déficit en facteurs de coagulation. Or un trouble de l'hémostase ou de la coagulation plasmatique chez un donneur de sang peut être préjudiciable à un receveur de sang qui a besoin d'arrêter son syndrome hémorragique.

Il nous paraît donc opportun d'explorer l'hémostase chez les donneurs de sang à Bamako.

C'est pourquoi nous avons entrepris ce travail avec les objectifs mentionnés ci-dessous.

Notre hypothèse de recherche est la suivante : **les déficits en facteurs de coagulation existent bien au Mali mais ne sont pas explorés.**

## **Objectifs**

### **Objectif général :**

Contribuer à l'amélioration de la qualité des produits sanguins délivrés par le Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako.

### **Objectifs spécifiques :**

- Explorer les paramètres du bilan d'hémostase de routine chez les donneurs de sang à Bamako.
- Evaluer la fréquence des anomalies du bilan d'hémostase de routine dans une population de donneurs de sang à Bamako.
- Doser les facteurs de coagulation en donnant la fréquence des déficits chez les donneurs de sang présentant une perturbation sur l'une ou l'autre voie de la coagulation plasmatique.

## Généralités

## DEFINITION

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques qui permettent le contrôle d'une hémorragie consécutive à une brèche vasculaire. L'hémostase comprend :

- L'hémostase primaire qui met en jeu essentiellement les plaquettes et accessoirement la paroi des vaisseaux ;
- La coagulation qui permet la formation du caillot et met en jeu des protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation.

L'hémostase primaire est essentiellement étudiée *in vivo* par le temps de saignement, et *in vitro* par la numération des plaquettes.

En revanche, la coagulation est étudiée exclusivement *in vitro*. Tous les phénomènes observés dans le processus de coagulation sont donc le reflet très indirect des phénomènes réels se produisant *in vivo* et doivent être interprétés en fonction de cet élément. La séparation des différents << temps >> de la coagulation ne reflète que des méthodes de mesure. *In vivo*, tous les << temps >> de la coagulation se déroulent parallèlement et surtout, il existe des interactions multiples entre les différentes << voies >> de la coagulation d'une part et d'autre part, entre tous les phénomènes de l'hémostase et les médiateurs solubles de l'inflammation (complément, kinines, etc.)<sup>[1]</sup>.

## Chapitre 1: Physiologie de l'hémostase

### A. L'hémostase primaire

#### I. Paramètres intervenant dans l'hémostase primaire

L'hémostase primaire fait intervenir la paroi vasculaire, les plaquettes et des facteurs plasmatiques (le Facteur Willebrand et le fibrinogène).



## **1. la paroi vasculaire**

La paroi vasculaire comporte trois tuniques : l'intima, la media et l'adventice.

L'intima joue un rôle très important. Elle comprend l'endothélium et le sous-endothélium.

L'endothélium est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux. Ces cellules ont une fonction très importante dans l'hémostase. Elles synthétisent plusieurs composés vers le courant circulatoire : le Facteur Willebrand (FW), la prostacycline ou PG I<sub>2</sub>, l'activateur tissulaire de la fibrinolyse ; vers le sous-endothélium : le collagène, les microfibrilles, la fibronectine. L'endothélium normal est une surface thromborésistante, c'est-à-dire qu'il prévient toute activation plaquettaire. Le mécanisme de cette thromborésistance est mal connu, la prostacycline ou PG I<sub>2</sub>, qui est une prostaglandine puissamment antiagrégante plaquettaire, pourrait jouer un rôle.

Le sous-endothélium est un tissu composé de nombreux constituants : le collagène, la membrane basale, les microfibrilles, la fibronectine et l'élastine. Le sous-endothélium est une surface thrombogène c'est-à-dire qu'il entraîne l'activation plaquettaire.

## **2. Les plaquettes**

### **2.1 Origine et devenir**

Les plaquettes prennent naissance dans la moelle hématopoïétique. Elles sont produites par les mégacaryocytes médullaires qui sont issus eux-mêmes d'une cellule médullaire progénitrice. Les mégacaryocytes sont des grandes cellules. Dans leur cytoplasme apparaît au cours de leur maturation des membranes de démarcation qui délimitent les plaquettes. C'est par fragmentation de son

cytoplasme que le mégacaryocyte va libérer dans la circulation plusieurs milliers de plaquettes.

Dans le secteur vasculaire, les plaquettes, au nombre de 150 000 à 400 000 par  $\text{mm}^3$ , vont circuler pendant une durée de 8 à 10 jours. Puis leur mort survient au terme de cette période le plus souvent par destruction au niveau de la rate par les macrophages spléniques.

## 2.2 Morphologie et constitution

La plaquette est une cellule anucléée (dépourvue de noyau), ayant une forme de disque à l'état de repos. Son plus grand diamètre est d'environ 2 à 3,5  $\mu$ .

Cette cellule est délimitée par une membrane plasmique qui est composée de glycoprotéines et de phospholipides. Parmi ces glycoprotéines, la glycoprotéine Ib (GP Ib) et le complexe GP IIb/IIIa ont un rôle majeur dans les fonctions d'adhésion et d'agrégation des plaquettes. Sur le versant externe de la membrane, des protéines plasmatiques de la coagulation sont adsorbées.

Dans le cytoplasme, on retrouve des granules : les granules denses et les granules dites  $\alpha$ . Ces granules contiennent des composés importants :

- granules denses : Sérotonine
  - ADP (Adénosine Diphosphate)
  - ATP (Adénosine Triphosphate)
  - Ca<sup>++</sup> (Calcium)
- granules  $\alpha$  : PF4 (Facteur 4 Plaquettaire ou facteur Antihéparine)
  - PDGF (<< Platelet Derived Growth Factor >>)

Il existe un système contractile à l'intérieur des plaquettes composé d'actine et de myosine.

## 3. Le Facteur Willebrand (FW)

Le facteur Willebrand est une glycoprotéine plasmatique qui circule sous forme de polymères de poids moléculaire élevé et variable. Le FW fait partie du

complexe facteur VIII-facteur Willebrand, il est synthétisé par la cellule endothéliale. Il est nécessaire à l'adhésion des plaquettes à certains constituants du sous-endothélium.

#### **4. le fibrinogène**

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique, synthétisée par le foie qui se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine.

## **II. Mise en jeu des différents paramètres de l'hémostase primaire**

Les différents paramètres de l'hémostase primaire interviennent surtout en cas de lésion des petits vaisseaux. Les vaisseaux concernés sont essentiellement : les capillaires (diamètre 8  $\mu\text{m}$ ), les artérioles et les veinules (diamètres respectifs 30 et 20  $\mu\text{m}$ , épaisseurs de la paroi 20 et 2  $\mu\text{m}$  ). Une blessure punctiforme d'une petite artère ou d'une veine peut être réparée grâce à l'hémostase, contrairement à une blessure plus importante dont l'arrêt du saignement nécessite une hémostase chirurgicale.

Le sang circule à très grande vitesse dans les artères, beaucoup plus lentement dans les veines, et extrêmement lentement dans les capillaires. Cette mise en jeu est rapide, elle aboutit à la formation d'un thrombus plaquettaire qui va colmater la brèche vasculaire. C'est le premier temps de réparation tissulaire.

### **1. La lésion vasculaire**

La lésion vasculaire provoquée ou spontanée est responsable d'une hémorragie intratissulaire (extravasation de sang intracutanée comme le purpura par exemple) ou extériorisée avec écoulement de sang au niveau d'une plaie. Lorsque la lésion est provoquée, elle est responsable d'une solution de continuité endothéliale avec exposition au courant circulatoire du

sous-endothélium thrombogène. Mais la lésion peut apparaître spontanée, c'est le cas du purpura qui survient sans traumatisme déclenchant au cours d'une thrombopénie sévère.

On peut considérer que l'absence de plaquettes (ou la grande diminution) est néfaste au bon fonctionnement des cellules endothéliales qui deviennent plus fragiles dans ce cas et ne remplissent plus leur fonction de barrière thromborésistante.

Les mécanismes de l'hémostase primaire vont permettre de contrôler cette hémorragie et la stopper chez le sujet normal.

## **2. La réaction vasculaire**

Une lésion vasculaire, entraîne immédiatement une réaction de vasoconstriction et de baisse de la pression sanguine in situ. Si la lésion intéresse un vaisseau de très petit calibre, cette réaction sera suffisante pour prévenir l'hémorragie, sinon elle contribue néanmoins à réduire l'hémorragie. Cette réaction vasculaire est peut-être en rapport avec l'activité de certaines amines pressives libérées très rapidement par les plaquettes sanguines ou les cellules lésées. On pense également que cette réaction pourrait être due à l'activité vasoconstrictive de certaines prostaglandines.

## **3. L'adhésion plaquettaire**

La lésion vasculaire met à nu le sous-endothélium thrombogène. Cette surface permet l'adhésion des plaquettes sanguines. Cette adhésion est possible grâce au FW qui joue un rôle de <<colle>> entre le sous-endothélium d'une part et la membrane plaquettaire d'autre part. En effet, le FW qui s'est lié au sous-endothélium, peut alors se fixer à la membrane plaquettaire au niveau d'un site spécifique, la glycoprotéine Ib (GP Ib). Les plaquettes sont ainsi amarrées à la paroi vasculaire. Au niveau du sous-endothélium, deux composants au moins semblent jouer un rôle dans le phénomène d'adhésion plaquettaire, le collagène

et les microfibrilles. L'importance de ces composants et les mécanismes intimes du phénomène d'adhésion qui sont en fait complexes, sont encore mal connus.

#### **4. L'activation plaquettaire**

L'activation plaquettaire survient après l'adhésion. Au cours de cette activation les plaquettes subissent des changements morphologiques ; une réaction de libération ; une synthèse de prostaglandines et présentent des activités procoagulantes.

La plaquette qui à l'état de repos a une forme de disque, va au cours de l'activation changer de forme. Elle devient sphérique plus volumineuse par absorption de 30% d'eau, elle émet des pseudopodes et des invaginations, les granules se concentrent au milieu de la cellule.

Les composés stockés à l'intérieur des granules denses et des granules  $\alpha$  sont libérés à l'intérieur de la cellule par fusion de ces granules avec les invaginations de la membrane cellulaire. Cette fusion entraîne une dégranulation de la cellule : une libération dans le plasma du contenu des granules.

A partir du pool des phospholipides plaquettaires, l'acide arachidonique va être métabolisé à l'intérieur des plaquettes. Il est ensuite transformé en endoperoxydes grâce à une enzyme, la cyclooxygénase. Les endopéroxydes sont transformés en thromboxanes A<sub>2</sub> (TX A<sub>2</sub>) grâce à la thromboxane synthétase. La TX A<sub>2</sub> est libérée à l'extérieur de la cellule. Ce composé est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire, il est capable en outre d'entraîner une vasoconstriction efficace.

L'activation plaquettaire entraîne l'apparition d'activités procoagulantes plaquettaires. Parmi celles-ci, la plus importante est celle du facteur 3 plaquettaire (PF3) qui devient <<disponible>> sur la surface membranaire de la plaquette. Sur la plaquette au repos, cette activité PF3 n'est pas retrouvée, par contre elle apparaît lors de l'activation, témoignant des remaniements

membranaires qui surviennent lors de cette phase. Le PF3 est important puisqu'il sera le siège et le support de l'activation de la coagulation endogène qui est favorisée par l'atmosphère péri plaquettaire riche en protéines de la coagulation.

## 5. L'agrégation plaquettaire

C'est l'accolement des plaquettes les unes aux autres pour former un agrégat cellulaire. De très nombreux *stimuli* sont capables *in vitro*, comme probablement *in vivo*, d'introduire l'agrégation plaquettaire ce sont : l'ADP, la sérotonine, la thrombine, l'acide arachidonique et certains complexes immuns.

*In vivo* la libération de substances comme l'ADP, la TX A<sub>2</sub> par les plaquettes ayant adhéré au sous-endothélium et ayant subi l'activation va entraîner le recrutement *in situ* de plaquettes circulantes qui alors s'accolent aux premières.

L'agrégation plaquettaire va croître par apposition successive de plaquettes. L'agrégation fait intervenir un site membranaire plaquettaire, le fibrinogène plasmatique et le calcium au niveau de la membrane, le site <<complexe glycoprotéinique IIb/IIIa >> est ainsi indispensable à cette agrégation. Grâce à ce site, le fibrinogène va se fixer sur la membrane pour former avec le Ca<sup>++</sup> des points intercellulaires (d'une plaquette à une autre) qui permettent la formation de l'agrégat<sup>[13]</sup>.

## 6. La rétraction

Initialement fragile, perméable et parfois emporté par le courant circulatoire, l'agrégat plaquettaire va se consolider grâce à la rétraction et l'apparition du réseau de fibrine.

La rétraction est due à l'activité contractile des plaquettes grâce à l'actinomyosine.

Le réseau de fibrine qui enserre l'agrégat, est dû à la transformation du fibrinogène en fibrine stable grâce aux mécanismes de la coagulation plasmatique qui interviennent de façon concomitante et synergique avec l'hémostase primaire.

### **III. Déroulement de l'hémostase primaire**

L'hémostase primaire comporte 2 phases successives<sup>[3]</sup>.

#### **1. Temps vasculaire**

Il s'agit d'une vasoconstriction immédiate. Elle concerne les petits vaisseaux.

D'abord passive, liée à l'élasticité de la paroi, elle ralentit le débit sanguin pendant une brève durée, puis active, par contraction des fibres musculaires lisses, par réflexe sympathique. Cette phase active est accrue et prolongée par des substances humorales : adrénaline ; noradrénaline ; sérotonine et la TX A<sub>2</sub> libérées par les plaquettes.

Il est difficile de dissocier le temps vasculaire du temps plaquettaire qui lui succède. En effet, déjà à ce stade, les plaquettes jouent un rôle important :

- elles servent, d'une part, à obstruer les petites brèches vasculaires, comme l'atteste le purpura des grandes thrombopénies ;
- et elles véhiculent, d'autre part, des amines vasoconstrictives (sérotonine, adrénaline, noradrénaline), dont le rôle exact dans l'hémostase primaire reste toutefois encore mal précisé.

La TX A<sub>2</sub>, produit par la plaquette activée, est un agent vasoconstricteur puissant dont l'action s'oppose à celle de la prostacycline.

#### **2. Temps plaquettaire**

Il comprend : l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire.

L'adhésion plaquettaire s'effectue au sous-endothélium exposé, en faisant intervenir essentiellement la glycoprotéine Ib (GP Ib) de la membrane plaquettaire, le FW et certaines structures du sous-endothélium, surtout les fibres de collagène de type III et IV et les microfibrilles. Le FW sert de pont entre la plaquette et le sous-endothélium. Il y a d'abord fixation du FW à certains récepteurs des fibres de collagène. Il en résulte une modification de la configuration spatiale de la molécule de FW et sur ce FW modifié vient s'amarrer la plaquette par l'intermédiaire de la GP Ib.

L'adhésion est suivie d'une activation des plaquettes. Elle présente au moins 2 aspects fondamentaux. Le premier aspect est le changement de la forme et de la structure interne des plaquettes et le second est une activation métabolique.

- Changement de forme et de la structure interne des plaquettes :

Il y a en particulier une importante augmentation à la surface de la plaquette activée, des molécules de glycoprotéine IIb/IIIa suivi d'une apparition de protéines absentes de la surface de la plaquette au repos, en particulier la GMP 140= E Sélectine qui provient de la membrane des granules et qui permet l'adhésion des plaquettes activées aux neutrophiles et aux monocytes (Réaction inflammatoire).

L'activation des premières plaquettes s'effectue au contact du sous-endothélium, au moment de l'adhésion plaquettaire.

Un certain nombre de substances activent les plaquettes au niveau des récepteurs et entraînent une «release» : le collagène, l'ADP à faible dose (en particulier provenant de globules lysés au moment de la lésion vasculaire) et des traces de thrombine qui ont été produites très rapidement grâce au développement concomitant de l'hémostase secondaire.

Ces substances activent les plaquettes et favorisent l'excrétion du contenu des granules denses et l'ADP, qui vont permettre de recruter et activer d'autres



plaquettes. Ces plaquettes ainsi recrutées subissent les mêmes modifications morphologiques, la même explosion métabolique et viennent se fixer aux premières plaquettes.

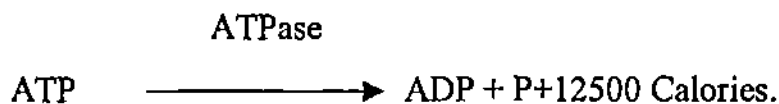
Les constituants libérés lors de l'activation et la dégranulation des plaquettes vont amplifier l'adhésion (le FW, la fibronectine, la thrombospondine) et renforcer les processus initiaux d'activation.

Le «flip-flop» est une autre modification ultrastructurale essentielle : c'est l'intervention de la polarité des phospholipides au niveau de la membrane de la plaquette activée ; le feuillet interne de la membrane passe en position externe c'est à dire au contact du plasma. C'est sur les phospholipides hydrophiles ainsi extériorisés, en particulier ceux qui sont chargés négativement (phosphatidylsérine surtout) et qui constituent le PF3, que vont se fixer les facteurs vitamine K dépendants de la coagulation par l'intermédiaire de ponts calcium. Ce flip-flop est donc un préalable essentiel au bon déroulement de la coagulation ou hémostase secondaire.

- Une activation métabolique :

il nécessite de l'énergie, sous forme d'ATP.

L'ATP provient du catabolisme du glucose et est stocké dans le pool métabolique intraplaquettaire intracytoplasmique.



### **Métabolisme de l'acide arachidonique**

- Production d'acide arachidonique

Première voie : les agents inducteurs de l'agrégation, après fixation sur leurs sites récepteurs membranaires seraient capables d'activer une phospholipase A<sub>2</sub>

calcium dépendante qui catalyse la dégradation de phospholipides membranaires (phosphatidylcholine, ou phosphatidyléthanolamine) en acide arachidonique.

Deuxième voie : production d'acide arachidonique à partir du monophosphatidyl inositol par action d'une phospholipase C et d'une diglycérine lipase.

#### ● Synthèse de Prostaglandine

La plus grosse partie de l'acide arachidonique subit l'action d'une peroxydase sous l'influence d'une cyclooxygénase dans les granules denses plaquettaires.

Il y a formation de deux endopéroxydes cycliques instables ou prostaglandines PGG<sub>2</sub> et PGH<sub>2</sub> qui vont évoluer vers quatre voies métaboliques différentes :

- Production de MDA = malonaldéhyde inactif
- Production de thromboxane A<sub>2</sub> = TXA<sub>2</sub>

C'est le plus puissant agent agrégant. Il favorise la sécrétion des granules denses et donc la libération d'ADP et il entraîne l'activation des plaquettes par la phospholipase C. C'est un puissant agent vasoconstricteur. La TX A<sub>2</sub> inhibe l'adénylcyclase entraînant ainsi un changement de forme, une agrégation et une sécrétion des plaquettes.

- Formation de PGD<sub>2</sub>, puissant inhibiteur de l'agrégation (stimule l'adénylcyclase, inhibe la phospholipase A<sub>2</sub>).
- Les endopéroxydes cycliques plaquettaires peuvent être transformés par les microsomes de l'endothélium vasculaire en prostaglandine PG I<sub>2</sub> grâce à une prostaglandine synthétase absente des plaquettes, mais présente dans les cellules endothéliales. C'est le plus puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et un puissant vasodilatateur.

Toutes ces substances, agrégantes ou antiagrégantes, exercent leur action par le biais de l'AMPc intraplaquettaire, responsable lui-même de la disponibilité du calcium (Ca<sup>++</sup>) au niveau de l'actinomyosine.

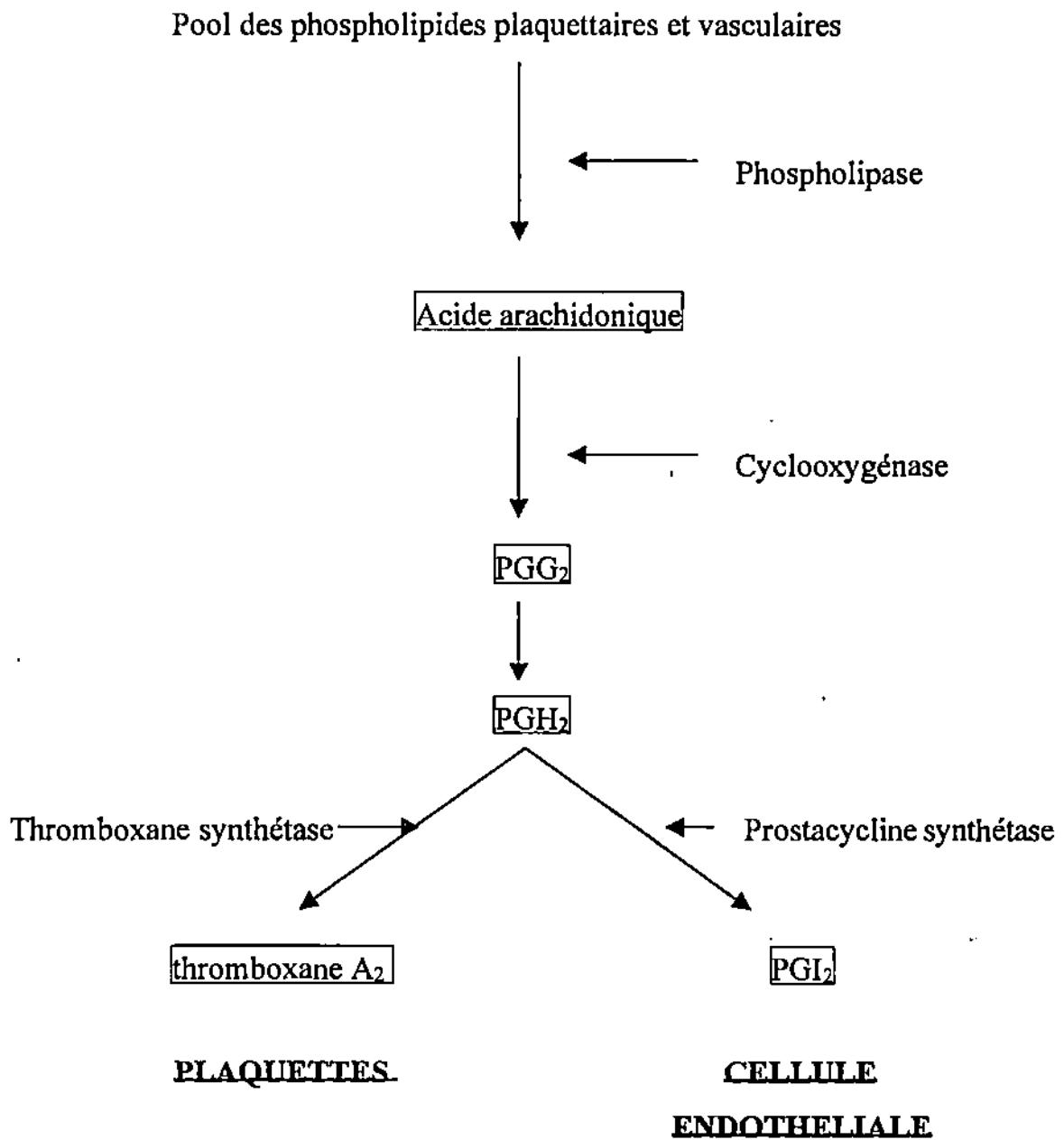
### **AMPC intraplaquettaire et mobilisation du calcium**

Fonction de l'AMPC : c'est une pompe à calcium

Il entraîne un stockage du calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) dans le système tubulaire dense et/ou une élimination du calcium hors de la plaquette. Le calcium étant bloqué dans le système tubulaire dense, il y a dissociation des molécules d'actine et de myosine.

Au contraire, une diminution de l'AMPC entraîne une augmentation du  $\text{Ca}^{++}$  dans le cytoplasme au contact de ces même protéines, entraînant une contraction de ces protéines d'où le changement de forme et la réaction sécrétoire puis l'agrégation.

Donc tout facteur qui augmente l'AMPC diminue l'agrégation et inversement.



**Figure 1** : les étapes de la synthèse des prostaglandines.

L'agrégat de plaquettes se forme par apparition successive de couches de plaquettes, réunies les unes aux autres par des ponts de fibrinogène. Il se constitue ainsi une sorte de filet qui retient les globules rouges.

La surface de chaque plaquette présente du PF3 sur lequel se fixent et se concentrent les facteurs de la coagulation.

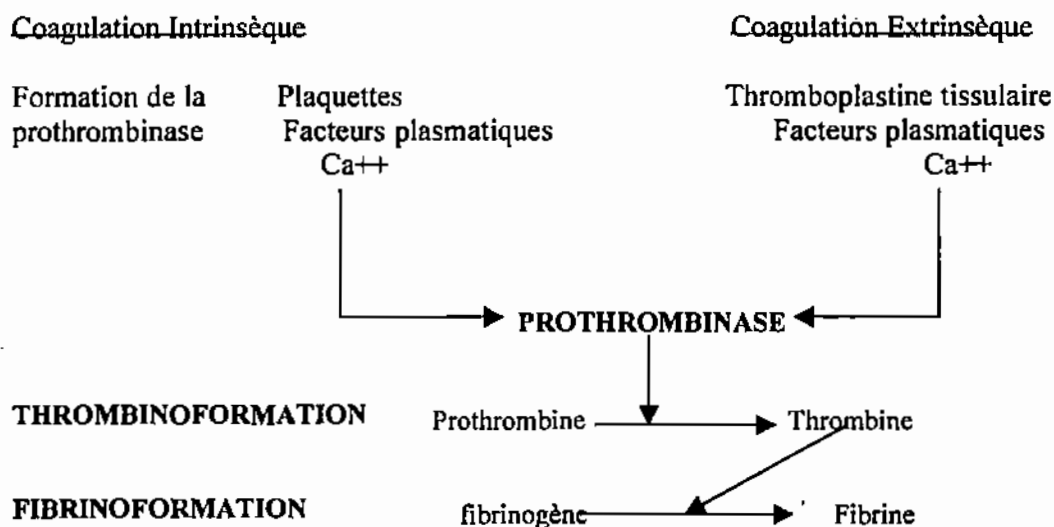
Les plaquettes interviendront après la coagulation dans la rétraction du caillot. Il y aura mise en jeu de l'activité contractile des protéines sous-membranaires, reliées aux glycoprotéines trans-membranaires, en particulier la GP IIb/IIIa sur laquelle se fixent les liens fibrinogènes interplaquettaires.

## **B. La coagulation**

La coagulation est l'ensemble des phénomènes permettant la formation d'un caillot de fibrine, substance solide renforçant le clou plaquettaire et obstruant définitivement la brèche vasculaire.

Cette transformation est la conséquence de l'action d'une enzyme : la thrombine. La thrombine qui est une enzyme protéolytique, détache de petits fragments peptidiques de la molécule de fibrinogène, entraînant ainsi la polymérisation des molécules de fibrinogène en fibrine, substance insoluble. La thrombine ne peut circuler sous sa forme enzymatique et se trouve sous sa forme inactive. L'activation de ce dernier est l'aboutissement d'une série d'activation d'autres molécules inactives interagissant entre elles en une véritable << cascade >>. Ceci suppose donc 3 étapes (Figure 2) :

- La génération de prothrombinase ;
- La thrombinoformation (l'activation en cascade des enzymes pour aboutir à la formation de thrombine) ;
- La fibrinoformation



**Figure 2** : les trois étapes de la coagulation

La prothrombine peut être produite par deux voies différentes in vitro. L'activation de la première voie, dite voie endogène, est déclenchée par le contact du sang avec une surface mouillable (tube de verre). L'autre voie, dite exogène, est mise en action par certains extraits tissulaires ajoutés au tube de sang et dénommés << thromboplastine exogène >>.

In vitro, la voie exogène permet l'obtention du caillot de fibrine beaucoup plus rapidement que la voie endogène.

La voie endogène comporte une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir les facteurs XII, XI, IX, VIII, en présence du calcium.

La voie exogène comporte uniquement l'activation, par les extraits tissulaires ajoutés, du facteur VII qui permet directement la création du complexe macromoléculaire prothrombinasique.

A côté de cette fibrinogénération existent des mécanismes régulateurs très efficaces. Il s'agit des mécanismes procoagulants et régulateurs (ou inhibiteurs). Il existe un équilibre entre ces mécanismes qui ont pour

conséquence, lors d'une lésion de l'endothélium, la production rapide d'un caillot, juste à l'endroit nécessaire et juste de la taille suffisante.

Cependant, nous nous intéresserons dans cette thèse à la génération de thrombine, protéine majeure de l'hémostase, production et régulation.

## **I. Les éléments intervenant dans la coagulation**

Ce sont essentiellement:

Le thrombus blanc avec le PF3 des plaquettes activées et les protéines de la coagulation.

Les protéines de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui incluent les facteurs de coagulation et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Une protéine membranaire présente dans la tunique externe du vaisseau, le facteur tissulaire, est l'élément déclenchant le processus de coagulation quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang.

### **1. Les facteurs de la coagulation**

Les facteurs de la coagulation sont au nombre de 12 (tableau 1). Ils sont définis par un nom ou par un numéro en chiffre romain.

Exemple: le facteur antihémophilique A correspond au numéro VIII, donc facteur VIII.

Le suffixe "a" indique que le facteur est sous sa forme activée.

Exemple: le facteur VIII activé donne : VIIIa

Les facteurs sont activés, le plus souvent par scission protéolytique limitée.

La plupart sont synthétisés par le foie. Certains nécessitent la présence de vitamine K pour parachever leur synthèse.

Ils peuvent être regroupés en différents groupes, selon leur structure et leur fonction.

Sur le plan fonctionnel, ils peuvent être répartis en 3 groupes :

- en substrat
- en cofacteurs de réactions enzymatiques
- en zymogènes

**Tableau I** : les facteurs de coagulation selon la nomenclature internationale et leur principaux caractères <sup>[2][11][19]</sup>

Principaux Synonymes	Numéro	Lieu de Synthèse	Utilité de la Vit.K	Présence Dans le Sérum	Teneur Appro. du plasma normal (mg/l)	Rôle dans la coagulation	Demi-vie
Fibrinogène	I	Foie, mégacaryocyte	0	Absent	2000-4000	Substrat	3-4 jours
Prothrombine	II	Foie	+	Absent	100-150	Zymogène	3-5 jours
Proaccéléline	V	Foie-SHR	0	Absent	5-10	Cofacteur	12-36 heures
Proconvertine	VII	Foie	+	Présent	0,35-0,60	Zymogène	4-6 heures
Facteur anti-Hémophilique A	VIII	Foie	0	Absent	0,1-0,2	Cofacteur	10-16 heures
Facteur Stuart	X	Foie	+	Présent	7-17	Zymogène	36-48 heures
Facteur anti-Hémophilique B	IX	Foie	+	Présent	3-5	Zymogène	24 heures
Facteur Rosenthal (PTA)	XI	Foie	0	Présent	3-6	Zymogène	2-3 jours
Facteur Hageman	XII	Foie + ?	0	Présent	15-45	Zymogène	2 jours
Facteur de Stabilisation de la fibrine FSF	XIII	Foie	0	Absent	10	Zymogène	7 jours
Prékallicroine		Foie	0	Trace	25-40	Zymogène	Inconnu
Kinogène de haut poids moléculaire		-	-	-	70-90	Cofacteur	Inconnu

SHR = système réticulo-histocytaire: foie, rate, etc.

Vit. K= vitamine K

Appro.= approximative



## 2. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Ce sont des protéines plasmatiques qui appartiennent à différentes familles :

les serines ou inhibiteurs de serine protéase (Antithrombine, le cofacteur II de l'héparine (HC II) ) ; la protéine C ; la protéine S et l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI : << Tissue factor pathway inhibitor>> )

**Tableau II** : les inhibiteurs de la coagulation

Inhibiteurs	Fonction	Demi-vie plasmatique
Antithrombine	Serine	60
Protéine C	Zymogène	6
Protéine S	Cofacteur	ND*
HCII	Serine	60
TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)	Inhibiteur de type kunitz	ND

ND\*: non déterminé

## 3. Facteur tissulaire

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine membranaire synthétisée de façon constitutive par les fibroblastes présents dans la tunique externe (adventice) des vaisseaux. Il est distribué de façon très particulière, formant une enveloppe autour de l'arbre vasculaire, séparé du sang par l'endothélium mais prêt à intervenir en cas de lésion du vaisseau. Il est inséré dans la bicouche lipidique des membranes des cellules qui l'expriment. Il possède un domaine extra membranaire ayant des analogies de structure avec la famille des récepteurs pour les cytokines, un domaine transmembranaire et une partie intra cytoplasmique courte. C'est à la fois l'initiation de la coagulation sanguine et un vrai récepteur. La fixation du facteur VII sur le facteur tissulaire et son activation déclenchent des signaux intracellulaires et des réponses qui participent au remodelage de la paroi vasculaire.

## **II. Conditions d'activation des zymogènes de la coagulation**

Les zymogènes de la coagulation sont activés par protéolyse. La réaction enzymatique n'est efficace que lorsque l'enzyme et son substrat sont fixés sur une surface membranaire appropriée, et en présence d'un cofacteur protéique qui interagit à la fois avec l'enzyme et le substrat pour favoriser leur interaction.

## **III. Les différentes étapes de la coagulation**

### **1. Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire**

Lors d'une lésion, le facteur tissulaire présent dans la tunique externe du vaisseau est mis en contact avec le sang circulant. Celui-ci contient à la fois le facteur VII et des traces de facteur VIIa. Le facteur tissulaire exposé capte à la fois le facteur VII et le facteur VIIa et il en résulte une auto activation immédiate du facteur VII. Le complexe binaire facteur tissulaire/ VIIa active ensuite les facteurs IX et X fixés à proximité sur les surfaces membranaires. Cette voie d'activation de la coagulation, qui est primordiale, est désignée sous le nom de voie exogène ou voie extrinsèque.

### **2. Formation de la thrombine et amplification du processus.**

Les facteurs IXa et Xa activent leurs substrats respectifs (facteur X et II) à la surface des membranes des plaquettes activées. Au terme de cet enchaînement de réactions, les premières molécules de thrombine sont formées.

La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation.

- Elle va stimuler les plaquettes qui passent à proximité en se fixant sur son récepteur et en le clivant. Elle permet ainsi le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes et l'accroissement du thrombus plaquettaire pour une exposition plus grande d'aminophospholipides membranaires, c'est à dire de surfaces catalytiques.

- Elle active les cofacteurs VIII et V leur permettant de remplir leur fonction. Le facteur VIIIa vient accélérer l'activation du facteur X par le facteur IXa ; le facteur Va vient accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa.
- Elle est aussi capable d'activer le facteur XI (phénomène lent), renforçant les réactions qui mènent à sa propre production.
- La thrombine peut aussi activer d'autres types cellulaires que les plaquettes, en particulier les leucocytes et les cellules vasculaires.

▪ Activation du facteur XI et phase contact.

Le facteur XI est activé lentement par la thrombine et va activer le facteur IX, ce qui entraîne la succession des réactions enzymatiques décrites et renforce la production de thrombine. Mais il existe une autre voie d'activation du facteur XI (et donc d'initiation de la coagulation) dont l'importance est mineure comparée à l'initiation par le facteur tissulaire. Elle est la conséquence du contact de protéines plasmatiques avec le sous-endothélium, faisant intervenir les protéines dites de la phase contact, le facteur XII et la prékallikreine qui sont des zymogènes de serine protéase, et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui joue le rôle de cofacteur.

La prékallikreine et le facteur XI circulent dans le sang liés au KHPM. En cas de lésion de l'endothélium, le facteur XII et le KHPM (et par son intermédiaire, la prékallikreine et le facteur XI) se fixent au sous endothélium. La prékallikreine est alors transformée en kallikreine par une protéase de la paroi vasculaire. La kallikreine active à son tour le facteur XII qui lui-même active le facteur XI. Le facteur XIIa amplifie le processus en activant de façon rétroactive la prékallikreine. Les déficits même sévères en facteurs XII, prékallikreine ou KHPM, n'entraînent pas d'augmentation du risque hémorragique.

### **3. Formation du caillot de fibrine**

Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, la thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine forme une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot.

Le polymère de fibrine instable doit être stabilisé par le facteur XIIIa. L'activation du facteur XIII est réalisée par la thrombine. Cette activation est régulée par la présence de calcium et de fibrine qui sert de cofacteur. Le facteur XIIIa pourrait intervenir aussi en amarrant le caillot de fibrine à des protéines du sous-endothélium comme la fibronectine et pourrait aussi retarder la destruction du caillot par la plasmine jusqu'à réparation des tissus.

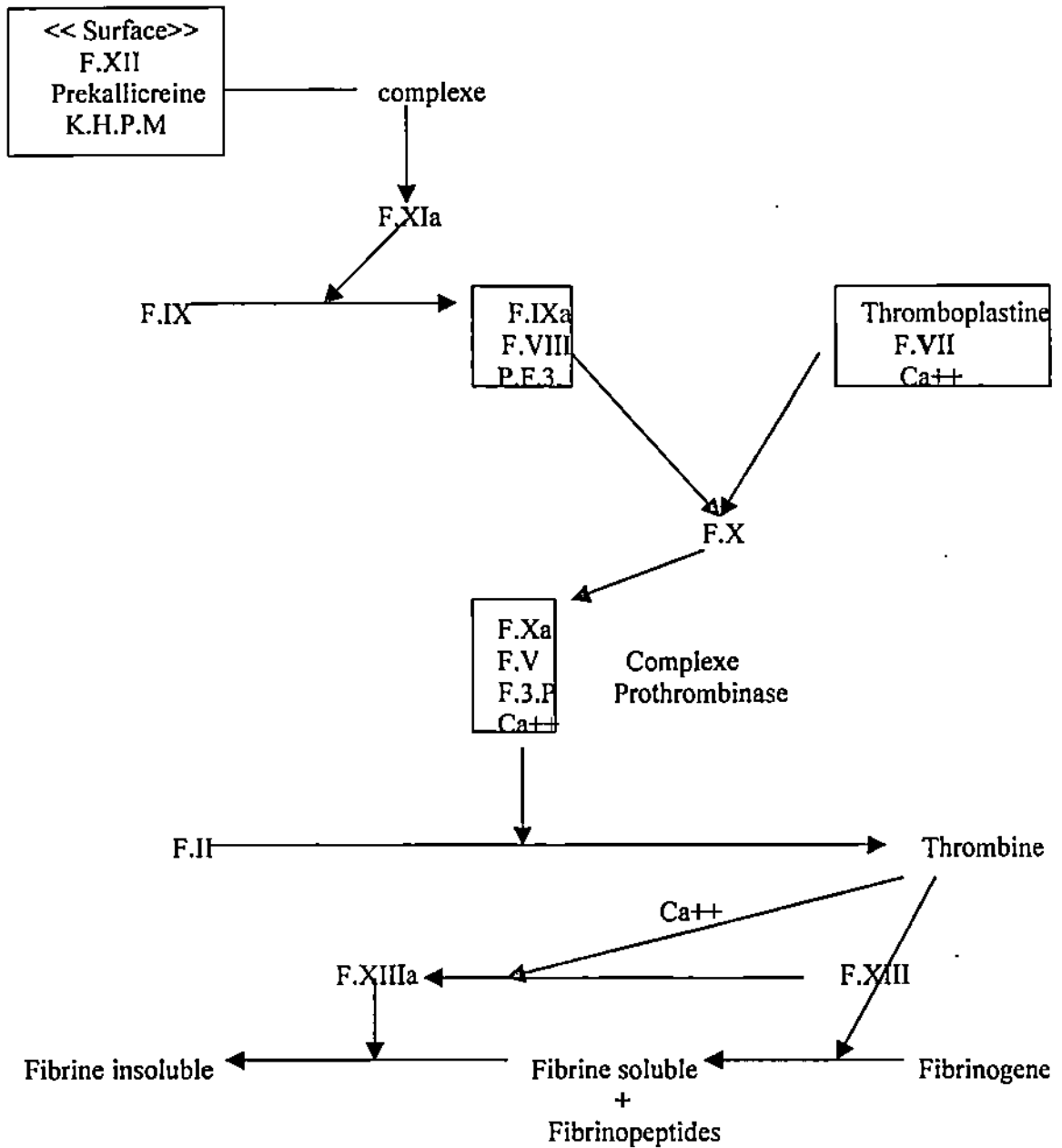
### **IV. Régulation de la coagulation**

L'extension des réactions de la coagulation à distance de la brèche vasculaire est limitée par l'effet de dilution, dû au flux sanguin, et par différents systèmes physiologiques, qui sont tous sous le contrôle de la cellule endothéliale. Les systèmes de régulation négative ont une grande importance physiologique pour le maintien de la fluidité du sang. En effet, les déficits constitutionnels, même modérés, en inhibiteurs physiologiques comme l'antithrombine III, la protéine C ou la protéine S, s'accompagne très clairement d'une augmentation du risque de thrombose.

## VI. Résumé de la coagulation

### Voie intrinsèque

### Voie extrinsèque



**Figure 3:** schéma général de la coagulation<sup>[13]</sup>

K.H.P.M : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

F: Facteur

a : Activé

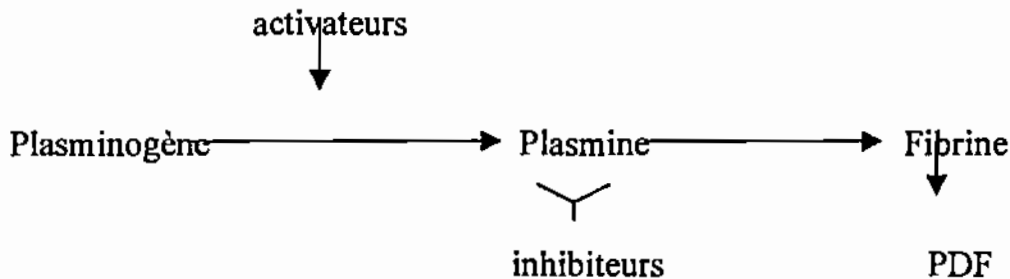
P.F.3 : Facteur 3 plaquettaire

### C. La fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution de la fibrine intra et extra vasculaire par l'action d'une enzyme la plasmine.

Le processus physiologique de la fibrinolyse se déroule en deux étapes :

- La formation de la plasmine par activation d'un précurseur inactif : le plasminogène
- La dégradation du fibrinogène ou de la fibrine



### I: les facteurs du système de la fibrinolyse :

#### 1. Le plasminogène :

Il existe sous deux formes qui se différencient l'une de l'autre par la nature de l'acide aminé N-terminal : l'acide glutamique pour le Glu-Plasminogène et la Lysine pour le Lys-Plasminogène. La première représente la forme native. La deuxième, une forme dégradée par protéolyse.

#### 2. La plasmine :

Protéine formée de deux chaînes polypeptidiques, résultant de la scission protéolytique de la liaison Arginine-Valine du plasminogène.

In vitro dans un système purifié, la plasmine est capable de dégrader le fibrinogène, la fibrine mais aussi les facteurs V et VIII.

## **II. Les activateurs du plasminogène**

### **Les activateurs physiologiques :**

#### **Activation de la voie extrinsèque :**

- Activateur des cellules endothéliales : il est synthétisé par les cellules endothéliales des veines et artères pulmonaires. Il est libéré sous l'influence de certains stimuli (anoxie, acidose, hyperthermie).
- Activateur tissulaire : certains tissus sont riches en activateurs : l'utérus, la prostate, les poumons, les ovaires, les muscles striés, d'autres en sont pauvres : le foie, le placenta, la rate, les testicules.

Ces activateurs peuvent être libérés au cours des interventions chirurgicales portant sur ces organes qui en sont riches, offrant dans ces cas particuliers un risque d'hémorragie.

**Activation de la voie intrinsèque :** L'activation de la coagulation intrinsèque en particulier celle du facteur XII entraîne celle du système fibrinolytique.

**Autres activateurs de la fibrinolyse :** Urokinase, Streptokinase

## **III. Les inhibiteurs de la fibrinolyse :**

Ce sont tous des antiplasmines : In vitro plusieurs protéines plasmatiques possèdent la capacité de se conjuguer à la plasmine et de la neutraliser. Ce sont : l' $\alpha_2$ -antiplasmine, l' $\alpha_2$  - macroglobuline ; capables de neutraliser la plasmine dans son environnement naturel, le plasma ; l'antithrombine III, l' $\alpha_2$  - antitrypsine, l'inhibiteur de la  $C_1$  estérase. Leur affinité pour la plasmine est néanmoins faible et leur rôle physiologique est de ce fait réduit.

Nous avons aussi des inhibiteurs thérapeutiques :

- Aprotinine (Transylol<sup>®</sup> , Iniprol<sup>®</sup>) : extrait d'organe capable de neutraliser diverses protéases : plasmine, trypsine, kallikreine.
- Acide Epsilon Amino Caproïque : E.A.C.A. (Capramol<sup>®</sup> , Hemocaprol<sup>®</sup>).
- Acide tranexanmique ou A.M.C.A. (Frenolyse<sup>®</sup> , Hexacyl<sup>®</sup>).

#### **IV. Mécanisme de la fibrinolyse :**

Les sites de fixation de l'activateur sanguin du plasminogène sont masqués à l'intérieur de la molécule de fibrinogène. L'action de la thrombine les rend accessibles.

Chaque monomère de fibrine possède un site pour l'activation et un site pour le plasminogène. Parmi tous les activateurs connus de la fibrinolyse, seul l'activateur sanguin d'origine endothéliale possède une forte affinité pour son site. Le plasminogène se fixe par L.B.S.

La dégradation du fibrinogène et de la fibrine par la plasmine en un produit de dégradation de la fibrine (P.D.F). On distingue : des produits précoces (X et Y) et des produits tardifs (D et E)

Les produits de dégradation du fibrinogène possèdent in vitro un certain nombre de propriétés :

- Action inhibitrice à l'égard de la formation de la fibrine. Cette action est surtout marquée pour X et pour Y.
- Action inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire.

## **CHAPITRE II : Exploration de l'hémostase**

L'exploration actuelle de l'hémostase est avant tout conçue pour la mise en évidence de toute anomalie par défaut, susceptible d'être à l'origine d'un saignement grave, spontané quand elle est sévère, ou sinon favorisé par un acte chirurgical par exemple, ou un facteur associé, comme la prise d'aspirine.

### **A. Exploration de l'hémostase primaire**

La pathologie de l'hémostase primaire est beaucoup plus souvent de type thrombotique qu'hémorragique.



L'hémostase primaire est explorée dans son ensemble, par la mesure du temps de saignement (TS) *in vivo*. C'est un test global, ceci signifie qu'il prend en compte la plupart, sinon tous les facteurs impliqués dans l'hémostase primaire *in vivo*, intervenant au niveau des petits vaisseaux, aussi bien ceux qui sont connus que ceux qui ne sont pas encore identifiés.

Une étude de l'hémostase primaire comporte, au minimum, une numération plaquettaire (avec lecture d'un frottis coloré de sang) et, éventuellement, un TS.

Éventuellement, parce qu'en cas de thrombopénie marquée, le TS n'apporte pas d'éléments diagnostiques supplémentaires ; il peut toutefois contribuer, si nécessaire, à l'appréciation du risque hémorragique.

Les autres examens peuvent être classés en fonction de leur importance diagnostique et des possibilités et conditions de leur mise en œuvre.

## **1. Temps de saignement :**

Selon la définition qu'en a donné O'Brien en 1951, c'est le temps qui s'écoule entre la provocation d'une petite coupure de la peau et le moment où le saignement s'arrête. Une coupure qui n'atteint que des vaisseaux superficiels de faible diamètre. Cependant une coupure trop profonde mettrait en jeu non seulement l'hémostase primaire, mais aussi l'hémostase secondaire.

### **a) Description des techniques**

Il s'agit de réaliser la section de petits vaisseaux et c'est la raison pour laquelle l'oreille a d'abord été retenue (méthode de Duke). En effet, la vascularisation est pauvre et limitée à de fins vaisseaux. À l'avant-bras, ce sont des capillaires et les petites artérioles et veinules des anses capillaires et des plexus des papilles dermiques, qui sont concernés.

Dès le moment de l'incision, un chronomètre est déclenché et, toutes les 30 secondes, le sang est absorbé à l'aide d'un papier buvard jusqu'à l'arrêt

du saignement. La première tache est petite car la vasoconstriction est intervenue ; la deuxième goutte est plus importante et doit avoir 6 à 10mm de diamètre.

La normale est comprise entre 2 à 4 minutes<sup>[19]</sup>.

Un temps de saignement normal à l'oreille permet d'exclure une atteinte sévère de l'hémostase primaire. Mais si le temps de saignement est suspect, il faut effectuer un contrôle à la deuxième oreille et surtout utiliser la méthode plus sensible d'Ivy.

#### **b) Technique d'Ivy-borchgrevink (Ivy-incision) et technique d'Ivy trois points.**

Ces deux techniques se pratiquent à l'avant bras avec un brassard manométrique gonflé à 40 millimètres de mercure au bras.

Dans la première technique, au-dessous du brassard, on pratique une incision horizontale de 5 ou 9 mm de longueur, selon les techniques, sur 1 mm de profondeur à l'aide d'une lame de rasoir, loin de tout vaisseau. L'incision est réalisée 5 cm au-dessous du pli du coude à la face antérieure de l'avant-bras. Un dispositif automatique permet une meilleure standardisation de la méthode : <<template>>. Une incision verticale peut être préférée pour réduire la fréquence des cicatrices, mais ne donne pas les mêmes résultats : le temps de saignement est alors normalement plus court et moins sensible à la prise d'aspirine par le sujet ; ceci pourrait être dû à la tendance au rapprochement des berges de l'incision, tandis qu'en cas de coupure horizontale, elles restent bien séparées (Mielke 1982).

La seconde technique utilise un vaccinostyle, et trois blessures punctiformes, placées en triangle, sont faites.

Dans l'une et l'autre technique, les gouttes de sang sont recueillies toutes les 30 secondes.

Les temps obtenus sont : 4 à 8 minutes pour la technique d'Ivy-incision et 2 à 5 minutes pour la technique d'Ivy trois points<sup>[19]</sup>.

La technique d'Ivy-incision est la plus sensible.

A l'occasion d'un test d'Ivy-Borchgrevink, il est possible de recueillir les gouttes de sang toutes les deux minutes, et de compter les plaquettes. Si la brèche retient les plaquettes pour former le clou hémostatique, le nombre des plaquettes diminue au cours des différents prélèvements. Ce test étudie la rétention des plaquettes in vivo (au niveau de la brèche vasculaire).

### **Quelques remarques concernant le temps de saignement sont essentielles :**

- Le temps de saignement n'explore que l'hémostase primaire.

Ceci implique que, dans les maladies de la coagulation, le temps de saignement soit normal. C'est ainsi le cas dans l'hémophilie. Mais, en réalité, le clou hémostatique est alors de qualité imparfaite, et le saignement peut reprendre et durer très longtemps après la chute spontanée ou traumatique du thrombus initial.

- Le temps de saignement prend en compte des facteurs qui sont mal explorés in vitro.

C'est le facteur Willebrand, dont la meilleure définition actuelle repose sur le TS : c'est la protéine plasmatique impliquée dans l'adhésion plaquettaire et qui tend à corriger l'allongement du TS de sujets présentant une maladie de Willebrand.

## **2. Test explorant le vaisseau**

En investigation clinique de routine, la qualité des fonctions du vaisseau est mal explorée. Peu de tests existent. Il faut noter que l'étude du temps de saignement et la mesure de la résistance capillaire sont les seules méthodes qui

permettent d'apprécier le vaisseau. Mais ces tests explorent l'hémostase primaire dans son ensemble. La responsabilité du vaisseau ne sera retenue que si les autres paramètres sont normaux.

### **3. Test explorant les plaquettes**

#### **3.1 La numération plaquettaire**

Le prélèvement sanguin peut être fait soit par ponction veineuse au pli du coude sur tube plastique contenant un anticoagulant, soit par piqûre au bout du doigt, le sang est recueilli par capillarité. Après lyse des hématies, la numération plaquettaire proprement dite est faite sur une cellule de Malassez en microscopie optique à contraste de phase. Normalement, le nombre de plaquettes est compris entre 150 000 et 400 000 par  $\text{mm}^3$  de sang.

La numération au microscope est délicate. Elle est remplacée de plus en plus par des appareils automatiques qui réalisent la numération plaquettaire sur sang total. Néanmoins, ces appareils peuvent être source d'erreurs, l'examen des frottis est un contrôle indispensable.

#### **3.2 Agrégation plaquettaire**

L'agrégation plaquettaire peut être étudiée *in vitro* grâce à un agrégomètre selon une méthode photométrique sous agitation continue. Un plasma riche en plaquettes est préparé par centrifugation du sang total veineux recueilli sur anticoagulant. Dans le tube de plasma riche en plaquettes, on introduit un petit barreau aimanté qui permettra une agitation continue par rotation grâce à un système d'aimant rotatif qui se trouve à l'intérieur de l'agrégomètre. Une source lumineuse transmet un faisceau de lumière directe à travers le tube de plasma riche en plaquettes, cette lumière influence après la transmission une cellule photo-électrique. Un agent inducteur de l'agrégation est introduit dans le tube (ADP, arachidonique, collagène, thrombine etc...) l'agrégation plaquettaire induite par cet agent entraîne un éclaircissement du milieu et une augmentation

de la transmission optique qui se traduit grâce à un enregistreur sur papier par une courbe d'agrégation plaquettaire. La latence avec laquelle l'agrégation démarre, la vélocité et l'intensité d'agrégation peuvent être calculées.

### **3.3. Réactivité des plaquettes à la ristocétine**

La ristocétine est un antibiotique qui est utilisé comme réactif de laboratoire qui entraîne *in vitro* dans un plasma riche en plaquettes, une agglutination plaquettaire quantifiée grâce à l'agrégomètre. L'agglutination plaquettaire survient normalement si le facteur Willebrand plasmatique est normal quantitativement et qualitativement et si la glycoprotéine I de membrane plaquettaire est également normale. La ristocétine remplace donc *in vitro* le sous-endothélium et ce test explore artificiellement l'aptitude des plaquettes et du facteur Willebrand à intervenir dans le phénomène d'adhésion.

### **3.4 La rétraction du caillot**

Après coagulation du plasma riche en plaquettes, le tube est laissé au bain-marie à 37° pendant 2 heures, à la 2<sup>ème</sup> heure la rétraction (ou la quantité du sérum exsude) est appréciée qualitativement de 0 à 8+. Normalement, cette rétraction est maximale à partir de 60 à 90 minutes environ. Elle explore les plaquettes mais elle est influencée également par l'hématocrite et le taux de fibrinogène<sup>[13]</sup>.

### **3.5 La durée de vie des plaquettes**

L'étude de la durée de vie des plaquettes dans la circulation sanguine peut être réalisée grâce à une technique isotopique. Les plaquettes sont isolées à partir d'un prélèvement de sang du malade (test en autotransfusion) ou d'un donneur compatible (test en isotransfusion) et marquées *in vitro* avec un traceur isotopique chrome ou indium.

Les plaquettes marquées sont réinjectées au malade. Des prélèvements sanguins sont réalisés à différents temps après transfusion de plaquettes marquées pendant quelques jours. La radioactivité est alors comptée dans ces prélèvements. La disparition progressive de cette radioactivité permettra d'établir une courbe qui donnera le temps de demi-vie plaquettaire qui est normalement de 4 à 5 jours. En outre, par comptage externe scintigraphique grâce à une gamma caméra, on peut repérer les sites d'accumulation de la radioactivité qui renseignent sur les sites de séquestration ou d'accumulation des plaquettes marquées.

#### **4. Tests explorant le facteur Willebrand**

- La mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine est actuellement le seul test quantitatif de réalisation simple, disponible pour doser l'activité du FW.

Le principe du test repose sur la constatation faite par Weiss : l'agrégation de plaquettes lavées normales, par la ristocétine, nécessite la présence de plasma, et il existe une relation log-log entre la concentration du plasma et l'agglutination.

Le taux normal de l'activité cofacteur de la ristocétine est compris entre 50 et 150%.

- Mesure du FW antigène

Le FW antigène peut être dosé par méthode immunologique, à l'aide d'antisérums hétérologues par électro-immunodiffusion (Laurell), immunoenzymo-essai (ELISA) ou radio-immunologie. Ces deux dernières méthodes peuvent doser de très faibles quantités de Willebrand antigène.

### **B. Exploration de la coagulation**

L'exploration de la coagulation consiste à mesurer in vitro les temps d'obtention du caillot dans des conditions variées permettant d'explorer soit la coagulation globale, soit la voie intrinsèque ou la voie extrinsèque.

Cette exploration se fait suivant plusieurs tests.

## **1. Exploration de la voie intrinsèque**

Elle repose essentiellement sur une épreuve globale, le temps de céphaline avec activateur, qui a remplacé le temps de coagulation.

Le dosage des facteurs de la coagulation intrinsèque est également possible.

### **1.1 Temps de coagulation :**

Ce test consiste à mesurer la vitesse de coagulation du sang total, recueilli par ponction veineuse dans un tube de verre. Le contact du sang avec le verre déclenche la voie intrinsèque de la coagulation. La valeur normale, à 37°C, est inférieure à 10 minutes. Ce test est très peu sensible.

### **1.2 Temps de recalcification du plasma ou Temps de Howell :**

C'est le temps de coagulation d'un plasma riche en plaquettes, introduit dans le tube de verre et recalcifié. Ce test explore l'ensemble des facteurs de la coagulation de la voie intrinsèque et les plaquettes. Toutefois, il manque de sensibilité et est influencé par les conditions techniques. Il est de moins en moins utilisé<sup>[2]</sup>.

Les valeurs normales sont 1,30 minute à 2 minutes.

Le temps de céphaline avec activateur est actuellement préféré aux temps de coagulation et temps de howell, qui ne permettent pas de détecter les anomalies modérées.

### **1.3 Temps de céphaline avec activateur (T.C.A)**

C'est le temps de coagulation d'un plasma dépourvu de plaquettes, recalcifié en présence d'un substitut lipidique des plaquettes (céphaline), et d'un activateur de la phase de contact. Cet activateur peut être le kaolin, ou d'autres produits (acide éllagique...). Ce test est reproductible et sensible. Il explore l'ensemble

des facteurs de la voie intrinsèque. Les valeurs normales sont variables selon le réactif utilisé<sup>[2]</sup>.

## **2. Exploration de la voie extrinsèque**

Elle repose sur une épreuve globale, le temps de Quick ou taux de prothrombine (T.P) et ses variantes, et sur le dosage des différents facteurs de la coagulation extrinsèque.

### **2.1 Temps de Quick ou Taux de Prothrombine (T.P) :**

C'est le temps de coagulation d'un plasma dépourvu de plaquettes, recalcifié en présence de facteur tissulaire ou thromboplastine. Il explore les facteurs de coagulation de la voie extrinsèque. Les résultats sont généralement exprimés en pourcentage par rapport à un témoin. Le pourcentage est diminué en cas d'anomalie<sup>[2]</sup>.

Les résultats varient en fonction des réactifs utilisés.

### **3. Temps de thrombine(T.T) :**

C'est la mesure du temps de coagulation d'un plasma après apport d'une quantité connue de thrombine.

La vitesse de coagulation est fonction de la quantité et de la qualité du fibrinogène, et de la présence ou non d'inhibiteurs de fibrinoformation (héparine, produits de dégradation de la fibrine).

Les résultats sont exprimés en temps de coagulation, en secondes par référence à un témoin.

### **4. Dosage spécifique des facteurs de coagulation :**

Les dosages des facteurs de coagulation ne sont effectués que lorsque les tests de dépistage (T.C.A, T.P) donnent des résultats anormaux.



Les dosages spécifiques de chacun des facteurs de coagulation sont basés sur le pouvoir que possède le plasma à tester, de corriger le temps de coagulation d'un plasma dépourvu sélectivement du facteur de coagulation que l'on souhaite doser<sup>[11]</sup>.

### **5. Dépistage d'anticoagulant circulant :**

Des inhibiteurs de la coagulation peuvent apparaître dans certaines conditions pathologiques. Le mélange du plasma contenant ces inhibiteurs et d'un plasma normal entraîne un allongement du temps de coagulation du plasma normal<sup>[2]</sup>.

### **6. Temps de reptilase :**

La reptilase est une enzyme extraite d'un venin de serpent ; elle transforme le fibrinogène en fibrine, mais se différencie de la thrombine en étant insensible à l'héparine. Ce test est normal en présence d'héparine et permet d'identifier les allongements du temps de thrombine dus à la présence d'héparine.

## **C. Tests explorant la fibrinolyse :**

### **1. Les tests globaux :**

- Le temps de lyse du caillot préalablement dilué ou test de Fearnley : la dilution du sang natif, au lit du malade atténue l'action des inhibiteurs. Les valeurs normales sont supérieures à 6 heures.
- Le temps de lyse des euglobulines ou test de Von Kaulla : la précipitation des euglobulines plasmatiques permet l'élimination presque complète des inhibiteurs de la fibrinolyse dans le liquide surnageant ; les valeurs normales sont supérieures à 3 heures.

## **2. Les tests analytiques :**

- Fibrinogène : son abaissement n'est possible qu'en cas de libération massive d'activateurs.
- Temps de thrombine et de reptilase : il s'allonge sous l'influence des produits de dégradation du fibrinogène, en particulier les produits de dégradation dits précoces.
- Le dosage des produits de dégradation du fibrinogène sérique : Les valeurs normales sont inférieures à 10 µg/ml de sérum<sup>[11]</sup>.

# **CHAPITRE III : Pathologie de l'hémostase**

## **1 Pathologie de l'hémostase primaire :**

La pathologie de l'hémostase primaire est beaucoup plus souvent de type thrombotique qu'hémorragique.

### **1.1 Les thrombopénies :**

Très fréquemment constatées en clinique, les thrombopénies sont définies par une diminution du nombre de plaquettes en dessous de 150 000/mm<sup>3</sup> de sang.

Les circonstances de découverte sont très diverses : purpura cutanéomuqueux isolé ou associé à des hémorragies, très souvent l'hémogramme systématique ou effectué dans un bilan d'une maladie déjà connue. On distingue :

Les thrombopénies centrales par insuffisance de la mégacaryocytopoïèse (mégacaryocytes absents) ou diminués, insuffisance médullaire globale;

Les thrombopénies périphériques par destruction immunologique ou consommation excessive, répartition anormale, dilution.

## 1.2 Les thrombopathies :

### 1.2.1 Les thrombopathies d'ordre constitutionnel :

Troubles liés à un défaut d'adhésion plaquettaire au sous endothélium :

**\*Syndrome de Bernard et Soulier :** Il est caractérisé par un allongement du temps de saignement, une thrombopénie variable, et une dystrophie plaquettaire avec plaquettes géantes ; une rétraction du caillot normale et une diminution de la consommation de la thrombine. La transmission est autosomique récessive. Elle est caractérisée par l'absence de glycoprotéines Ib membranaires. Le défaut d'adhésion de la plaquette a été décrit dès 1974 et est responsable de syndrome hémorragique.

**\*Thrombasthénie de Glazmann :** décrite par Glazmann dès 1918 comme un défaut de rétraction du caillot. La transmission est autosomique et récessive. Elle se manifeste par des hémorragies cutanéomuqueuses très fréquentes. Il s'agit d'un trouble de l'agrégation plaquettaire par un déficit en GP IIb/IIIa.

**\*Syndrome du pool vide :** C'est une diminution du nombre de granules denses entraînant un défaut d'agrégation au collagène.

### 1.2.2 les thrombopathies acquises :

Elles peuvent être dues à des pathologies telles que<sup>[1]</sup> :

- Les thrombopathies des leucémies aiguës, des aplasies médullaires ou des dysmyélopoïèses.
- Les thrombopathies des hémopathies lymphoïdes chroniques.
- Les thrombopathies du purpura thrombopénique auto immunitaire (PTI), du syndrome des anti phospholipides (SAP) ou du lupus érythémateux disséminé (LED).
- Les thrombopathies des syndromes myéloprolifératifs.
- Les thrombopathies des cirrhoses hépatiques.
- Thrombopathies des insuffisants rénaux.

- Thrombopathies médicamenteuses.

### **1.3 La maladie de Willebrand :**

Décrite en 1926 chez plusieurs membres d'une famille de l'archipel Aaland, sous le nom de pseudo-hémophilie, la maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. Sa transmission est autosomique, généralement dominante.

Elle est liée à une anomalie soit quantitative, soit qualitative du facteur de Willebrand qui a deux principales fonctions : d'une part, il joue un rôle clé dans les interactions des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée, d'autre part, il assure le transport et la protection dans le plasma du facteur VIII (protéine déficiente dans l'hémophilie A). On conçoit donc que son déficit puisse retentir à la fois sur l'hémostase primaire et la coagulation.

La maladie de Willebrand est très hétérogène dans son expression clinique, phénotypique et génotypique. La caractérisation récente du gène a permis de découvrir plusieurs types d'anomalies moléculaires qui permettent de mieux comprendre les relations entre les structures et les fonctions du FW.

La prévalence est identique chez les hommes et les femmes et varie suivant les études entre 3 à 4 pour 100 000 et 5 à 10 pour 1000.

En fait, comme la prévalence de la forme sévère de type 3 (sujet homozygote ou hétérozygote composite) a été estimée entre 0,5 et 5,3 par million, la prévalence chez les hétérozygotes doit bien être comprise entre 1,4 et 5 pour 1000.

Des études suédoises ont estimé que la pénétrance était voisine de 73% à 90%. Le type 3 est donc de transmission récessive. Chez certains variants comme le type 2N et quelques rares types 2A, la transmission paraît également récessive<sup>[7]</sup>.

## **2. Pathologie de la coagulation :**

Les troubles de la coagulation sont soit acquis, soit héréditaires<sup>[1]</sup>.

## 2.1 les troubles de la coagulation acquis :

Les troubles acquis de la coagulation s'expriment cliniquement par un syndrome hémorragique comportant des ecchymoses, essentiellement, provoquées par de faibles traumatismes, des saignements muqueux (épistaxis, gingivorragies) et plus rarement des saignements viscéraux (hématurie, hémorragie digestive).

Ces troubles sont :

- la carence hépatique en vitamine K
- l'insuffisance hépatho-cellulaire
- la coagulation intravasculaire disséminée

## 2.2 Les troubles héréditaires de la coagulation :

Les troubles héréditaires de la coagulation sont représentés essentiellement par l'hémophilie<sup>[1]</sup>.

### 2.2.1 L'Hémophilie :

C'est une maladie hémorragique héréditaire à transmission récessive liée au chromosome sexuel X<sup>[14]</sup>. C'est la plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase. Elle atteint des sujets de sexe masculin avec une fréquence de 10 pour 100 000 habitants environ, soit plus de 5000 hémophiles en France.

Maladie génétique, le gène responsable entraîne l'absence ou la diminution d'un facteur de la coagulation : soit le facteur VIII dans l'hémophilie A (la plus fréquente : 85% des cas), soit le facteur IX dans l'hémophilie B.

La sévérité clinique dépend de l'importance du déficit et on distingue classiquement les hémophiles sévères où le taux résiduel de la fraction coagulante du facteur VIII ou IX est inférieur à 1 ou 2% (selon les équipes), les hémophiles modérés où le taux résiduel est entre 2 et 5%, et les formes mineures où le taux résiduel se situe entre 5 et 30%.

Dans sa forme sévère, l'hémophilie se traduit par des hémorragies incoercibles post traumatiques de type hématomes, hémarthrose, hémorragies des cavités naturelles ou du système nerveux central.

L'espérance de vie des hémophiles s'est progressivement accrue avec le développement des thérapeutiques transfusionnelles jusqu'à atteindre des valeurs presque normales.

La contamination massive des hémophiles par le sida dans les années 1980-1985 et plus récemment les hépatites B et C altèrent cependant l'évolution de cette courbe.

Actuellement le traitement de l'hémophilie reste basé sur le traitement substitutif. Des progrès considérables ont été accomplis dans la préparation des fractions anti-hémophiliques, soit par purification à partir du plasma, soit en biologie moléculaire. Aucun concentré cependant n'est dépourvu de protéines humaines ou animales. La sécurité virale des produits reste donc une préoccupation constante. L'éventualité de la transmission d'agents non conventionnels (prions) ne peut non plus être totalement écartée. La survenue d'un inhibiteur anti-facteur VIII demeure enfin une complication préoccupante du traitement substitutif. L'hémophilie reste donc une pathologie grave de la coagulation dont la prise en charge thérapeutique ne peut d'aucune façon être banalisée<sup>[8]</sup>.

### **2.2.2 Déficiences constitutionnelles en facteur XI :**

La transmission est autosomique et récessive. La prévalence est de  $1/10^6$  dans la population générale. Dans la population juive Ashkénaze, elle est de 5,5 à 11% pour l'hétérozygote et  $1/190$  pour l'homozygote.

Le diagnostic biologique est établi sur l'allongement du temps de cephaline activé; les autres facteurs de la voie intrinsèque sont normaux<sup>[6]</sup>.

### **2.2.3 Déficits congénitaux en facteur VII :**

Ils sont rares. La fréquence des déficits sévères est d'environ  $1/5.10^7$ . La transmission est autosomique et récessive. Le diagnostic biologique est établi sur l'allongement du temps de Quick. Le dosage spécifique du facteur VII en présence de thromboplastine met en évidence le déficit en facteur VII<sup>[6]</sup>.

### **2.2.4 Déficits congénitaux en facteur X :**

Ils sont rares. La transmission est autosomique et récessive. Le diagnostic biologique est établi sur l'allongement du temps de céphaline plus activateur et du temps de Quick<sup>[10]</sup>.

### **2.2.5 Déficits congénitaux en prothrombine :**

Il existe des hypoprothrombinémies, des dysprothrombinémies et plus rares encore des hypodysprothrombinémies. Les premières correspondent à une anomalie quantitative de la prothrombine et sont toujours observées à l'état hétérozygote, les secondes correspondent à une anomalie qualitative qui peut s'observer à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote. Les troisièmes correspondent à des doubles hétérozygotes composites. Ce sont des affections très rares. Seize variants ont été décrits une consanguinité est parfois retrouvée. La transmission est autosomique et récessive.

Le diagnostic biologique repose sur l'allongement du temps de céphaline plus activateur associé à un allongement du temps de Quick<sup>[4]</sup>.

### **2.2.6 Déficits en facteur V**

Ce sont des affections rares ( $1/10^6$ )

La transmission est autosomique et récessive.

Le diagnostic biologique repose sur un allongement du temps de Quick et de céphaline plus activateur corrigé par l'adjonction d'un plasma normal.

La mesure de l'activité fonctionnelle du facteur V par la méthode de coagulation permet de faire le diagnostic du déficit isolé en facteur V<sup>[11]</sup>.

### **2.2.7 Déficiets congénitaux en facteur XIII :**

Ce sont des affections très rares. La transmission est autosomique et récessive.

Un taux de 1 à 5% de facteur XIII est suffisant pour obtenir une stabilisation de la fibrine normale.

Le diagnostic biologique montre que tous les tests de coagulation sont normaux. La redissolution immédiate du caillot dans l'urée permet de diagnostiquer le déficit en facteur XIII<sup>[6]</sup>.

### **2.2.8 Afibrinogénémies congénitales:**

Elles sont rares. La transmission est autosomique et récessive. C'est une affection hémorragique sévère.

Le diagnostic biologique repose sur un allongement du temps de saignement et les tests globaux (temps de Quick, temps de cephaline activateur) sont incoagulables.

Le dosage du fibrinogène par la méthode chromométrique, gravimétrique et immunologique met en évidence le déficit complet<sup>[11]</sup>.

### **2.2.9 Dysfibrinogénémies :**

Ce sont des anomalies qualitatives du fibrinogène. Elles sont exceptionnellement liées à un syndrome hémorragique. Leur diagnostic repose sur l'allongement du temps de cephaline+activateur, du temps de Quick et de thrombine<sup>[6]</sup>.



## Méthodologie

## **I. Cadre d'étude :**

Notre étude a été réalisée au Centre National de Transfusion Sanguine (C.N.T.S) de Bamako, centre de référence pour les produits sanguins.

### **I.1. Création et mission du C.N.T.S :**

Le Centre National de Transfusion Sanguine a été créé par l'ordonnance N°00041/P-RM du 20 septembre 2000. Avant cette date une première ordonnance avait existé depuis 1990. Il existait en août 1960 une banque de sang à l'hôpital du Point G, puis le 16 décembre 1964, la banque nationale de sang a été créée.

Actuellement le CNTS est un service public à caractère scientifique et technologique.

Le centre a pour mission de collecter, préparer, conditionner et conserver le sang humain et ses dérivés : le sang total, le concentré de globule rouge (CGR), le concentré unitaire de plaquettes, le concentré de globule blanc, les cryoprécipités, les fractions globuliniques du plasma et le plasma frais congelé (PFC) en vue de leur distribution aux établissements sanitaires publics et privés, agréés ainsi qu'aux particuliers.

Il coordonne et contrôle l'activité des banques de sang des hôpitaux nationaux et régionaux. Il a en outre pour rôle d'élaborer et de conduire une politique transfusionnelle du pays en veillant à l'application correcte des textes réglementaires en la matière.

Il est chargé aussi de :

- Sensibiliser, recruter et fidéliser les donneurs de sang ;
- Effectuer des analyses biomédicales et des expertises médico-légales ;
- Réaliser des études et des recherches dans le domaine de sa compétence ;
- Participer à la formation universitaire des étudiants et stagiaires ainsi qu'à la formation continue des cadres.

## **I.2. Organisation et fonctionnement du C.N.T.S :**

L'organisation et les modalités de fonctionnement du C.N.T.S sont fixées par le décret N°00587/P-RM du 23 septembre 2000 qui abroge les dispositions du décret N°90-38/P-RM du 5 juin 1990. Le bâtiment est divisé en deux parties : une partie administrative et l'autre partie constitue le laboratoire avec ses différentes sections.

Les activités menées lors du fonctionnement du CNTS sont :

- La collecte de sang en équipe mobile et en cabine fixe
- La sélection des donneurs
- La validation biologique des produits sanguins
- Le fractionnement, conservation et distribution de ces produits sanguins
- Le CNTS est ouvert 24 heures sur 24.

Le C.N.T.S est animé par un personnel constitué essentiellement :

- D'un Directeur général qui dirige coordonne et contrôle toutes les activités du centre.
- De 3 médecins dont un responsable de laboratoire et deux autres chargés de la collecte du sang.
- D'un pharmacien responsable de l'assurance qualité.
- D'une caissière
- D'un gestionnaire
- D'un agent comptable
- De 3 techniciens de santé et 5 agents techniques de santé affectés aux analyses biologiques
- De 3 secrétaires
- De 2 manœuvres
- D'un gardien
- D'une cuisinière

## **II. Type d'étude :**

Il s'est agi d'une enquête prospective qui s'est déroulée au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako de Novembre 2001 à Décembre 2002.

## **III. La population d'étude :**

Ont été concernés par notre étude les donneurs de sang réguliers et irréguliers.

### **1. Méthode de sélection :**

L'échantillonnage a été constitué de la façon suivante :

Après avoir donné leur consentement éclairé, les donneurs ont été sélectionnés au hasard par jet de pièce de monnaie. Quand la pièce jetée montrait <<pile>> le donneur était sélectionné et quand la pièce montrait <<face>> le donneur n'était pas sélectionné.

### **2. Conditions du don de sang :**

- Avoir un âge compris entre 18 et 60 ans.
- Avoir un poids supérieur ou égale à 55 Kg
- Ne pas présenter d'antécédents d'hypotension, d'hypertension, de diabète, de néphrose, d'anémie (taux d'hémoglobine supérieur ou égale à 12,4 g/dl), les malades sous traitement.
- Chez la femme, ne pas être en grossesse, en période d'allaitement et de menstruation.

### **3. Critère d'inclusion :**

Tout donneur tiré au sort remplissant les conditions du don de sang et ayant accepté de participer à l'enquête.

### **4. Critères de non-inclusion:**

Les donneurs ne remplissant pas les conditions du don de sang ou jugés aptes à donner leur sang mais n'ayant pas donné leur consentement.

### **5. Taille de la population d'étude :**

120 donneurs réguliers et irréguliers ont été retenus en raison de la quantité de réactifs disponibles.

## **IV. Les matériels :**

### **1. Le coagulomètre : DiaMed-CD2**

#### **1.1. Description générale :**

Le coagulomètre DiaMed CD2 est un photomètre optique qui permet de mesurer la densité optique du rayonnement lumineux qui traverse l'échantillon de plasma soumis à l'épreuve de coagulation.

Le DiaMed CD2 peut être utilisé pour une large variété des tests de la coagulation et de la fibrinolyse : le taux de prothrombine (T.P), le temps de céphaline avec activateur (T.C.A), le temps de thrombine, le taux de fibrinogène (méthode de Clauss, et le fibrinogène dérivé), les facteurs individuels de la coagulation, la protéine C, l'activité de la protéine résistante, la protéine S, l'héparine et l'antithrombine III.

#### **1.2. Caractéristiques :**

DiaMed CD2 est non spécifique de réactif (système ouvert).

Il est optimal pour la thromboplastine sensitive.

Il offre la possibilité de diviser les volumes utilisés.

Il donne la correspondance du temps de coagulation en pourcentage d'activité, en INR, en Ratio, en g/l ou mg/dl.

Tous les tests sont programmables dans cinq points de Calibration.

Bonne corrélation test – courbe de Calibration.

Il possède deux minuterics qui peuvent être utilisées indépendamment.

DiaMed CD2 possède un logiciel multi – langues (français, anglais, allemand, espagnol, italien, et portugais).

Les échantillons peuvent être identifiés directement

Tous les échantillons sont doublement testés et la moyenne est donnée.

En routine il imprime les résultats des tests, ceux des calibrations, l'état du système et l'ensemble des services disponibles.

Il est muni d'une imprimante et d'un bain – marie incorporés.

Le coagulomètre possède certaines caractéristiques en option :

- Une auto pipette avec déclenchement automatique.
- Un logiciel de recherche.
- Un scanner externe de code barre pour l'identification des patients.
- Un logiciel de mise à jour facile.

2. **L'anticoagulant utilisé :** le citrate de sodium à 0.11mol/l soit 3.8g pour 100ml d'eau distillée.

3. **Les tubes de prélèvement :** tubes citratés.

#### **V. Le prélèvement :**

L'exploration de la coagulation n'a de valeur que si le prélèvement de sang est effectué correctement.

- **Recommandations concernant le prélèvement**

A) Le garrot ne doit pas rester posé trop longtemps avant le prélèvement.

B) Les premières gouttes de sang doivent être éliminées (ou servir à d'autres examens) car elles sont riches en thromboplastine capable d'activer la coagulation in vitro.

Le mélange sang anticoagulant est assuré par retournements lents et réguliers, pour éviter tout début de coagulation. La proportion de sang anticoagulant doit être respectée ; ceci est facilité par l'utilisation de tubes jaugés, ou de tubes à prélèvement sous vide.

C) L'anticoagulant à choisir est le citrate de sodium (en évitant les anticoagulants en poudre type d'oxalate et mélange de wintrobe).

Le matériel de prélèvement doit être en verre silicone ou en plastique pour éviter l'activation des facteurs contacts.

D) Le dosage doit être effectué le plus rapidement possible.

La conservation à froid (qui active le facteur VII) est aussi nocive que la conservation à chaud (qui détruit les facteurs thermolabiles VIII et V).

#### **VI. Préparation de l'échantillon :**

Les échantillons sanguins sont centrifugés de façon à séparer le plasma des éléments cellulaires. Pour cela, nous avons utilisé une centrifugeuse 4236A de marque OSI, la vitesse de centrifugation est adaptée de façon à obtenir du plasma pauvre en plaquettes, selon la technique utilisée (vitesse=3000 tours/minute pendant 5 minutes).

NB\*= Tous les réactifs utilisés pour la réalisation d'un TP, d'un TCA, du dosage quantitatif du fibrinogène, du dosage du facteur VIII et IX étaient du laboratoire DiaMed S.A.

#### **VII. Les tests utilisés au cours de l'étude :**

##### **1. Le temps de saignement (T.S) :**

**1.1. Définition :** c'est le temps nécessaire à l'arrêt d'un saignement provoqué par une petite coupure qui n'atteint que les vaisseaux superficiels de faibles diamètres.

**1.2. Technique d'Ivy 3 points :** On a posé sur le bras un brassard à tension que l'on a gonflé à une pression de 4 cm de mercure qui a été maintenue pendant toute la durée du test. Après désinfection à l'éther de la face antérieure de l'avant – bras au-dessous du brassard (choisir une zone sans vaisseaux apparents et sans poils), nous avons pratiqué au moyen d'une micro lance, 3 points de piqûre sur l'avant-bras. Nous avons déterminé ensuite le temps de saignement de chaque point de piqûre et fait la moyenne.

La normale est comprise entre 2 et 5 minutes, les valeurs pathologiques sont supérieures à 7 minutes.

## **2. Comptage des plaquettes :**

Le prélèvement se fait par ponction veineuse au pli du coude sur des tubes à anticoagulant. L'anticoagulant utilisé est l'EDTA  $K_3$ .

Le premier comptage est réalisé par l'automate ABX puis confirmé par le comptage sur frottis mince coloré au May Grunwald – Giemsa.

### **Méthode de comptage sur frottis mince :**

- Compter les plaquettes sur 10 champs et faire la moyenne ;
- Compter les hématies sur 10 champs et faire la moyenne ;
- Faire le pourcentage des plaquettes par rapport aux hématies ;
- Extrapoler ce pourcentage sur le nombre d'hématies par  $mm^3$  de sang.

■ La valeur normale est comprise entre 150 000 et 400 000 par  $mm^3$  de sang.

■ Les valeurs pathologiques sont inférieures ou égales à 150 000 par  $mm^3$  de sang.



### **3. Le taux de prothrombine (T.P) :**

**3.1. Définition :** c'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté après adjonction de thromboplastine et de calcium. Il est exprimé en seconde.

**3.2. Principe :** Les facteurs de coagulation du système extrinsèque du plasma sont activés par la thromboplastine en présence de calcium. Le temps de coagulation dépend de la concentration des facteurs II, V, VII, et X. Un temps de coagulation prolongé indique par conséquent une déficience en un ou plusieurs de ces facteurs.

#### **3.3. Les réactifs :**

- DiaPlastin (Thromboplastine calcique, cervelle de lapin), liquide prêt-à-l'emploi.
- DiaPlastin-E Thromboplastine calcique (cervelle de lapin, lyophilisée) avec son Diluent-E.

##### **3.3.1. Stabilité :**

Lyophilisé : env. 2 ans (voir date de péremption)

Repris : 3 jours à 2 –8°C ; 4 heures à 37°C ; 1 jour à 18-25°C.

Ne pas congeler.

**3.3.2. Calibration :**

Diluer du plasma normal avec la solution physiologique comme suit :

Tube	1	2	3	4
Solution physiologique de NaCl	-	1,0 ml	1,0ml	1,0ml
Plasma normal	2,0 ml	-	-	-
Bien mélanger		1,0 ml	1,0ml	1,0 ml
et transférer cette quantité dans les tubes successivement				
Dilution	100%	50%	25%	12,5%

Déterminer les temps de coagulation de ces différentes dilutions pour établir la courbe d'étalonnage.

**Résultats de la calibration :**

DiaPlastin : Temps du plasma normal = 12,0 secondes

Valeur ISI = 1,56

100%	13,2 secondes
50%	16,2 secondes
25%	21,1 secondes
12,5%	31,7 secondes

DiaPlastin-E : Temps du plasma normal = 18,3 secondes

Valeur ISI = 1,05

100%	18,0 secondes
50%	35,4 secondes
25%	71,0 secondes
12,5%	140 secondes

**3.4. Préparation de l'échantillon :** Mélanger le sang et le citrate de sodium (0.11mol /l) dans la proportion suivante : 1/10.

Centrifuger immédiatement pendant 5 minutes à 3000 tours/ minutes.

Transférer le plasma dans des tubes propres en verre de préférence, le dosage doit être fait au plus tard 3 heures après la prise de sang.

### 3.5. Mode opératoire :

Le dosage a été fait en double détermination dans des doubles cuvettes.

Pipeter dans la double cuvette	25µl du plasma à tester
Incuber pendant 2 minutes à 37°C	
DiaPlastin ou DiaPlastin-E (préchauffé à 37°C)	50µl à l'aide de la pipette automatique

Le temps de coagulation a été affiché et imprimé en seconde avec son équivalent en pourcentage d'activité, en INR, et le Ratio.

■ Valeur normale :

% : 70 – 120%

■ Zone thérapeutique :

% : 20 – 35%

INR : 2.0 – 4.0

## 4. Le temps de céphaline avec activateur :

**4.1 Définition :** C'est le temps d'un plasma déplaqueté auquel on ajoute un activateur des facteurs de contacts, de la céphaline, substitut du facteur 3 plaquettaire, puis déclencher la coagulation à l'aide du calcium.

**4.2. Principe :** Les facteurs de coagulation du système intrinsèque du plasma sont activés par la céphaline en présence de calcium. Le temps de coagulation dépend de la présence des facteurs I, II, V, VIII, IX, X, XI et XII.

**4.3. Les réactifs :**

- DiaCelin-L (Céphaloplastine avec kaolin modifié, cervelle de lapin), liquide
- Chlorure de calcium, 0,02 mol/l.

**4.3.1. Stabilité :** env. 1 an à 2-8°C (voir date de péremption)

1 semaine à 18-25°C

2 jours à 37°C

Ne pas congeler !

**4.4. Préparation de l'échantillon :** mélanger le sang et le citrate de sodium (0.11mol /l) dans la proportion suivante : 1/10.

Centrifuger immédiatement pendant 5 minutes à 3000 tours/ minutes.

#### 4.5. Mode opératoire :

Le dosage a été fait en double détermination dans des doubles cuvettes.

Pipetter dans la double cuvette	50 $\mu$ l du plasma à tester
Incuber pendant 2 minutes à 37°C	
DiaCelin-L (préchauffé à 37°C)	50 $\mu$ l
Incuber pendant 3 minutes à 37°C	
Chlorure de calcium (préchauffé à 37°C)	50 $\mu$ l à l'aide de la pipette automatique

Le temps de coagulation a été affiché et imprimé en seconde et le Ratio par rapport au temps du plasma normal.

#### ■ Valeurs normales :

En seconde : 23-33 secondes

#### ■ Valeurs pathologiques :

Supérieur à la normale

**5. Dosage du fibrinogène :** le fibrinogène est une glycoprotéine composée de 3 paires de chaînes polypeptidiques ( $A\alpha$ ,  $B\beta$ ,  $\gamma$ ), la thrombine attaque les régions Amino – terminales des chaînes  $A\alpha$ ,  $B\beta$ , rompant de façon spécifique quatre liaisons peptiques Arginine - Glycine et libérant deux molécules de fibrinopeptides A et B par fibrinogène.

**5.1. Principe du dosage :** la coagulation du plasma citraté dilué est obtenue avec un excès d'une solution de thrombine à activité connue. Le temps de coagulation est proportionnel à la concentration du fibrinogène. Cette méthode détermine le fibrinogène coagulable, cliniquement important.

**5.2. Les réactifs :**

- diaFibrinogen, réactif de thrombine, (bovine, liquide), 100 unités NIH.
- Etalon de fibrinogène (humain), lyophilisé, 200mg/dl.
- Tampon d'Owren, prêt-à-l'emploi, pH=7,35.

**5.2.1. Stabilité :** Thrombine : 1 an à 2-8°C

1 semaine à 18-25°C

1 jour à 37°C

Etalon de fibrinogène : - Lyophilisé : 1 an à 2- 8°C

- Solution stock : 1 jour à 37°C

2 heures à 18- 25°C.

Ne pas congeler.

**5.2.2. Calibration :** Elle n'est valable que pour le même lot de réactif.

Diluer la solution stock de l'étalon de fibrinogène avec du tampon d'Owren comme suit :

Tube	1	2	3	4
Tampon d'owren	0,8ml	0,9ml	1,9ml	2,9ml
Solution de l'étalon	0,2ml	0,1ml	0,1ml	0,1ml
Dilution	1/5	1/10	1/20	1/30

On détermine les temps de coagulation de chaque dilution.

**5.2.3. Résultats de la Calibration :**

7.2mg/dl	71,1 secondes
75,0mg/dl	38.1 secondes
140,0mg/dl	21,1 secondes
265,6mg/dl	11,5 secondes
417,1mg/dl	7,5 secondes

Taux de fibrinogène du plasma normal =230mg/dl pour une dilution de 1/10.

**5.3. Préparation de l'échantillon :** Mélanger le sang et le citrate de sodium (0.11mol /l) dans la proportion suivante : 1/10.

Centrifuger immédiatement pendant 5 minutes à 3000 tours/ minutes.

**5.4. Mode opératoire :**

Diluer le plasma citaté avec du tampon d'Owren dans la proportion 1/10 et l'employer immédiatement.

Le dosage a été fait en double détermination dans des doubles cuvettes.

Pipetter dans la double cuvette	100µl du plasma dilué
Incuber pendant 5 minutes à 37°C	
Thrombine à 100 U NIH/ml préchauffé à 37°C	50µl à l'aide de la pipette automatique

Le temps de coagulation a été affiché et imprimé avec le taux de fibrinogène correspondant.

■ Valeurs normales :

160-350 mg/dl

## 6. Dosage du facteur VIII ou facteur anti-hémophilique A :

Son dosage est indiqué lorsque le temps de céphaline activé est allongé.

### 6.1. Principe du dosage :

Une diminution de l'activité du facteur VIII peut être déterminée avec le test du temps de thromboplastine partielle. Le principe de cette méthode repose sur le fait que tous les autres facteurs nécessaires pour la coagulation sont présents en concentration suffisante dans le plasma déficient en facteur VIII. Le temps de coagulation dépend donc uniquement de l'activité du facteur VIII. Le taux du facteur VIII peut être déterminé quantitativement en pourcentage par une courbe d'étalonnage.

### 6.2. Les réactifs :

- Plasma déficient en facteur VIII.
- Céphaloplastine (réactif du temps de thromboplastine partiel).
- Chlorure de calcium 0,02 mol/l
- Tampon d'Owren pH = 7,35.

#### 6.2.1. Stabilité :

<u>Plasma déficient en facteur VIII</u>	4 heures à température ambiante
8 heures à 2-8°C	
<u>Céphaloplastine</u>	1 an à 2-8°C
1 semaine à 18-25°C	
2 jours à 37°C	



**6.2.2. Calibration :**

La courbe d'étalonnage est valable pour le même lot de Céphaloplastine et de plasma déficient en facteur VIII.

Diluer du plasma normal avec le tampon d'Owren dans les tubes numérotés comme suit :

Tube	1	2	3	4	5	6	7
Tampon d'Owren	0,8ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml
Plasma normal	0,2ml	-	-	-	-	-	-
Bien Mélanger							
Et		0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml
Transférer cette quantité dans les tubes successivement.							
Dilution	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
Activité du facteur	100%	50%	25%	12,5%	6,25%	3,12%	1,5%

On détermine les temps de coagulation de chaque dilution.

**6.2.3. Résultat de la Calibration :**

6,2%	98,0 secondes
12,5%	87,4 secondes
25,0%	76.1 secondes
50,0%	64,8 secondes
100%	42,2 secondes

Temps du plasma normal = 42,3 secondes.

**6.3. Préparation de l'échantillon :** Mélanger le sang et le citrate de sodium (0.11 mol /l) dans la proportion suivante : 1/10.

Centrifuger immédiatement pendant 5 minutes à 3000 tours/ minutes.

**6.4. Mode opératoire :**

Diluer le plasma citraté avec du tampon d'Owren dans la proportion 1/5 et employer immédiatement.

Le dosage a été fait en double détermination dans la double cuvette.

Pipeter dans la double cuvette	50µl du plasma dilué
Plasma déficient en facteur VIII	50µl
Céphaloplastine	50µl
Incuber pendant 3 minutes à 37°C	
Chlorure de calcium	50µl à l'aide de la pipette automatique

Le temps de coagulation sera affiché puis imprimé avec l'activité du facteur VIII.

**7. Dosage du facteur IX ou facteur anti-hémophilique B :**

Son dosage est indiqué lorsque le temps de céphaline activé est rallongé.

**7.1. Principe du dosage :**

Une diminution de l'activité du facteur IX peut être déterminée avec le test du temps de thromboplastine partielle. Le principe de cette méthode repose sur le fait que tous les autres facteurs nécessaires pour la coagulation sont présents en concentration suffisante dans le plasma déficient en facteur IX. Le temps de coagulation dépend donc uniquement de l'activité du facteur IX. Le taux du facteur IX peut être déterminé quantitativement en pourcentage par une courbe d'étalonnage.

## 7.2. Les réactifs :

- Plasma déficient en facteur IX.
- Céphaloplastine (réactif du temps de thromboplastine partiel).
- Chlorure de calcium 0,02 mol/l
- Tampon d'Owren pH =7,35.
- 

### 7.2.1. Stabilité :

<u>Plasma déficient en facteur IX</u>	4 heures à température ambiante
	8 heures à 2-8°C
<u>Céphaloplastine</u>	1 an à 2-8°C
	1 semaine à 18-25°C
	2 jours à 37°C

### 7.2.2. Calibration :

La courbe d'étalonnage est valable pour le même lot de Céphaloplastine et de plasma déficient en facteur IX.

Diluer du plasma normal avec le tampon d'Owren dans les tubes numérotés comme suit :

Tube	1	2	3	4	5	6	7
Tampon d'Owren	0,8ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml
Plasma normal	0,2ml	-	-	-	-	-	-
Bien Mélanger Et                    0,5ml      0,5ml      0,5ml      0,5ml      0,5ml      0,5ml Transférer cette quantité dans les tubes successivement							
Dilution	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
Activité du facteur	100%	50%	25%	12,5%	6,25%	3,12%	1,5%

On détermine les temps de coagulation de chaque dilution.

### 7.2.3. Résultat de la Calibration :

6,2%	80,7 secondes
12,5%	71,7 secondes
25,0%	62,1 secondes
50,0%	52,5 secondes
100%	42,9 secondes

Temps du plasma normal = 42,3 secondes.

### 7.3. Préparation de l'échantillon :

Mélanger le sang et le citrate de sodium (0.11mol/l) dans la proportion suivante : 1/10.

Centrifuger immédiatement pendant 5 minutes à 3000 tours/ minutes.

#### 7.4. Mode opératoire :

Diluer le plasma citraté avec du tampon d'Owren dans la proportion 1/5 et employer immédiatement.

Le dosage se fait en double détermination dans la double cuvettes.

Pipetter dans la double cuvette	50µl du plasma dilué
Plasma déficient en facteur IX	50µl
Céphaloplastine	50µl
Incuber pendant 3 minutes à 37°C	
Chlorure de calcium	50µl à l'aide de la pipette automatique

Le temps de coagulation sera affiché puis imprimé avec l'activité du facteur IX.

### VIII. La saisie et l'analyse des résultats :

La saisie du texte a été réalisée sur WINDOWS 98 dans les logiciels Word version 98 et Excel version 98. L'analyse des résultats a été faite sur EPI info version 6.04 fr. La comparaison des moyennes a été faite par le test d'Anova et le test  $\chi^2$  pour la comparaison des proportions. Le seuil de significativité a été fixé à  $P < 0,05$ .

## Résultats

Au cours de notre étude nous avons exploré l'hémostase chez 120 donneurs de sang venu au CNTS.

Les résultats obtenus s'étaient présentés comme suite :

### I. Résultat socio-démographiques :

**Tableau I.** Répartition des donneurs selon le sexe.

Sexe	Fréquences	Pourcentages
Féminin	20	16,7%
Masculin	100	83,3%
Total	120	100%

83,3% des donneurs était de sexe Masculin contre 16,7% de sexe Féminin. Le sex ratio était de 4,9 en faveur des hommes.

**Tableau II.** Répartition des donneurs selon l'âge.

Classe d'âge	Fréquences	Pourcentages
18 - 25 ans	83	69,2%
26 - 35 ans	25	20,8%
36 - 59 ans	12	10,0%
Total	120	100%

La moyenne d'âge des donneurs était de 26,283 ans  $\pm$  6,865.

La classe d'âge 18 - 25 ans était majoritaire avec 69,2% et la classe d'âge 36 - 59 ans était moins représentée avec 10,0%.

**Tableau III.** Répartition des donneurs selon l'âge et sexe

Sexe \ Ages	18 - 25 ans	26 - 35 ans	36 - 59 ans	Total
Féminin	10,84%	3,33%	2,5%	16,67%
Masculin	58,33%	17,50%	7,5%	83,33%
Total	69,17%	20,83%	10%	100%

58,33% des donneurs âgés de 18 - 25 ans étaient de sexe masculin contre 10,84% pour le sexe féminin.  $\chi^2=$

17,5% des donneurs âgés de 26 - 35 ans étaient de sexe masculin contre 3,33% pour le sexe féminin.

7,5% des donneurs âgés de 36 - 59 ans étaient de sexe masculin contre 2,5% pour le sexe féminin.

**Tableau IV.** Répartition des donneurs selon le poids.

Poids	Fréquences	Pourcentages
55 – 60 Kg	31	25,8%
61 – 100 Kg	85	70,8%
> 100	4	3,3%
Total	120	100%

70,8% des donneurs avaient un poids compris entre 61 - 100 Kg

Le poids moyen de nos donneurs était de 68,575 Kg  $\pm$  11,728 et le poids maximum était de 120 Kg.

**Tableau V.** Répartition des donneurs selon le groupe ABO.

Groupe ABO	Fréquences	Pourcentage
Groupe – A	23	19,2%
Groupe – B	39	32,5%
Groupe –AB	9	7,5%
Groupe – O	49	40,8%
Total	120	100%

Le groupe O était majoritaire avec 40,8% ensuite venaient par ordre de fréquence décroissante le groupe B puis le groupe A et le groupe AB.



## II. Résultats biologiques :

**Tableau VI.** Répartition des donneurs selon le temps de saignement.

Temps de saignement (T.S)	Fréquence	Pourcentage
< 2 minutes	2	1,7%
2 – 5 minutes	114	94,2%
> 5 minutes	5	4,1%
Total	120	100%

94,2% des donneurs avaient un temps de saignement compris entre 2 - 5 minutes toutefois 4,1% des donneurs avaient un temps de saignement supérieur à 5 minutes.

Le temps moyen de saignement chez les donneurs était de 3,353 minutes  $\pm$  0.909 avec des extrêmes à 6,15 minutes et 1,30 minutes.

**Tableau VII.** Répartition des donneurs selon le taux de plaquettes.

Taux de plaquettes par mm <sup>3</sup> de sang	Fréquences	Pourcentage
< 150 000	4	3,3%
150 000 – 400 000	111	92,5%
> 400 000	5	4,2%
Total	120	100%

92,5% des donneurs avaient un taux de plaquettes normal c'est à dire compris entre 150 000 – 400 000 par mm<sup>3</sup> cependant 3,3% des donneurs avaient un taux de plaquettes faibles c'est à dire inférieur à 150 000 par mm<sup>3</sup>.

Le taux moyen des plaquettes chez les donneurs était de 279 300,000 plaquettes  $\pm$  75 241,639 par mm<sup>3</sup> de sang avec des extrêmes à 110 000 plaquettes par mm<sup>3</sup> de sang et 540 000 plaquettes par mm<sup>3</sup> de sang.

**Tableau VIII.** Répartition des donneurs selon le Taux de Prothrombine (TP).

Taux de prothrombine (T.P)	Fréquence	Pourcentage
< 70% d'activité	4	3.3%
70% - 120% d'activité	116	96.7%
Total	120	100%

96,7% des donneurs avaient une activité prothrombinique comprise entre 70% - 120%. Par contre parmi nos donneurs 4 avaient un T.P inférieur à 70%.

Le taux moyen de prothrombine était de  $101,869\% \pm 15,145$ .

Les taux maximum et minimum dosés étaient respectivement : 119,6% et 48,60% d'activité prothrombinique.

**Tableau IX.** Répartition des donneurs selon le temps de céphaline activée (TCA).

T.C.A	Fréquence	Pourcentage
23 – 33 secondes	82	68,3%
>33 secondes	38	31,7%
Total	120	100%

Plus de 31,7% des donneurs avaient un T.C.A supérieur à 33 secondes, par ailleurs 68,3% des donneurs avaient un temps de céphaline activée normal c'est à dire compris entre 23 - 33 secondes.

Le temps moyen de céphaline activée était de  $31,514$  secondes  $\pm 5,226$ , avec des extrêmes à 53,60 secondes et 23,60 secondes.

**Tableau X.** Temps de saignement selon le sexe des donneurs de sang.

T.S \ Sexe	< 2 minutes	2 - 5 minutes	> 5 minutes	TOTAL
Féminin	0	18	2	20
Masculin	2	95	3	100
Total	2	113	5	120

Parmi nos donneurs ayant un T.S supérieur à 5 minutes 2 étaient des femmes et 3 des hommes.

84,07% des donneurs ayant un temps de saignement compris entre 2-5 minutes étaient du sexe masculin contre 15,93% pour le sexe féminin.

Les temps moyens de saignement par sexe étaient de :  $3,751 \pm 1,020$  minutes pour le sexe féminin contre  $3,274 \pm 0,869$  minutes pour le sexe masculin.

La différence du temps de saignement entre les deux était statistiquement non significative ( $P=0,30055519$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XI.** Temps de saignement selon la tranche d'âge des donneurs de sang.

T.S \ Age	18 - 25ans	26 - 35ans	36 - 59ans	Total
< 2 minutes	2	0	0	2
2 - 5 minutes	80	25	8	113
> 5 minutes	2	1	2	5
Total	83	25	12	120

Les tranches d'âges 18-25 ans et 36-59 ans comprenaient chacun 2 des donneurs ayant un T.S supérieur à 5 minutes. La tranche d'âge 26-35 ans comprenaient 1 donneur.

70,79% des donneurs âgés de 18-25 ans avait un temps de saignement compris entre 2-5 minutes contre 22,12% des donneurs âgés de 26-35 ans et 7,08% des donneurs âgés de 36-59 ans.

La différence du temps de saignement entre les classes d'âge était statistiquement non significative ( $P=0,10088236$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XII.** Temps de saignement selon le groupe ABO des donneurs.

TS \ Groupe ABO	< 2 minutes	2 – 5 minutes	> 5 minutes	Total
Groupe – A	0	22	1	23
Groupe – B	0	39	0	39
Groupe – AB	2	7	0	9
Groupe – O	0	45	4	49
Total	2	113	5	120

Parmi les donneurs ayant un temps de saignement supérieur à 5 minutes 4 étaient du groupe – O, 1 du groupe – A. Les deux autres groupes ne contenaient pas de donneurs.

Parmi les donneurs ayant un temps de saignement normal, 19,47% étaient du groupe A ; 34,52% étaient du groupe B ; 6,19% étaient du groupe AB et 39,82% étaient du groupe O.

La différence du temps de saignement entre les groupes ABO était statistiquement significative ( $P= 0,00006142$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XIII.** Taux de plaquettes selon le sexe des donneurs de sang.

Taux de Plaquettes /mm <sup>3</sup> \ Sexe	< 150 000	150 000 - 400 000	> 400 000	Total
Féminin	1	19	0	20
Masculin	3	92	5	100
Total	4	111	5	120

Parmi nos donneurs 4 avaient un taux de plaquettes inférieur à 150 000, 3 étaient des hommes et une seule femme.

95% des donneurs de sexe féminin avait un taux de plaquettes compris entre 150 000 - 400 000/mm<sup>3</sup> de sang contre 92% des donneurs de sexe masculin.

Le taux moyen de plaquettes chez le sexe féminin était de 283 450,000 plaquettes  $\pm$  58 869,593 par mm<sup>3</sup> de sang et chez le sexe masculin de 278 470, 000 plaquettes  $\pm$  78 330,749.

La différence du taux de plaquettes entre le sexe était statistiquement non significative (P=0,54437980).  $\chi^2=$

**Tableau XIV.** Taux de plaquettes par tranche d'âge des donneurs de sang.

Age	18 – 25 ans	26 – 35 ans	36 – 59 ans	Total
Taux de Plaquettes /mm <sup>3</sup>				
<150 000	0	4	0	4
150 000 à 400 000	79	20	12	111
>400 000	4	1	0	5
Total	83	25	12	120

Seul la tranche d'âge 26 – 35 ans contenaient des donneurs ayant un taux de plaquettes inférieur à 150 000 par mm<sup>3</sup>

71,17% des donneurs âgés de 18-25 ans avaient un taux de plaquettes compris entre 150 000 à 400 000 par mm<sup>3</sup> de sang contre 18,01% des donneurs âgés de 26-35 ans.

La différence entre les taux moyens de plaquettes dans les différentes classes d'âge était statistiquement significative (P=0,0025).  $\chi^2=$

**Tableau XV.** Taux de plaquettes selon les classes de poids des donneurs de sang

Taux de Plaquettes /mm <sup>3</sup>	< 150000	150000 à 400000	>400000	TOTAL
Poids				
55 – 60 Kg	0	30	1	31
61 – 100 Kg	4	77	4	85
>100 Kg	0	4	0	4
Total	4	111	5	120

La tranche de poids 61 – 100 Kg comprenaient tous les donneurs ayant un taux de plaquettes inférieur à 150 000 par mm<sup>3</sup>.

90,05% des donneurs pesant 61 à 100Kg avaient un taux de plaquettes compris entre 150 000 à 400 000 plaquettes /mm<sup>3</sup> de sang.

La différence du taux de plaquettes entre les classes de poids était statistiquement non significative (P=0,725085).  $\chi^2=$

**Tableau XVI.** Taux de plaquettes des donneurs selon le groupe ABO.

Taux de Plaquettes en Mm <sup>3</sup> de sang	< 150 000	150 000 - 400 000	> 400 000	Total
Groupe ABO				
Groupe – A	1	19	3	23
Groupe – B	0	39	0	39
Groupe – AB	0	7	2	9
Groupe – O	3	46	0	49
Total	4	111	5	120

Dans le groupe ABO, seul le groupe A et O contenaient des donneurs ayant un taux anormal. 3 étaient du groupe O et 1 du groupe A.

17,11% des donneurs ayant un taux de plaquette normal étaient du groupe A ; 35,13% sont du groupe B ; 6,30% du groupe AB et 41,44% du groupe O.

La différence du taux de plaquette entre les groupes ABO était statistiquement significative ( $P=0,00494718$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XVII.** Taux de prothrombine selon le sexe des donneurs de sang.

T.P \ Sexe	< 70% d'activité	70% - 120% d'activité	Total
Féminin	0	20	20
Masculin	4	96	100
Total	4	116	120

Seul les donneurs de sexe masculin, soit 4%, présentaient une anomalie du taux de prothrombine.

100% des donneurs de sexe féminin avaient une activité prothrombinique comprise entre 70%-120%.

96,0% des donneurs de sexe masculin avaient une activité prothrombinique comprise entre 70-120%.

La différence du taux de prothrombine entre les deux sexes était statistiquement non significative ( $P=0,3629$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XVIII.** Taux de prothrombine (T.P) selon les tranches d'âge des donneurs

T.P \ Age	<70%	70% - 120%	Total
18 – 25 ans	2	81	83
26 – 35 ans	1	24	25
36 – 59 ans	1	11	12
Total	4	116	120

Chaque tranche d'âge présentait au moins un donneur ayant un taux inférieur à 70%.

69,82% des donneurs qui avaient une activité prothrombinique comprise entre 70%-120% appartenaient à la tranche d'âge de 18-25 ans, 22,68% pour la tranche d'âge de 26-35 ans et 9,48% pour la tranche d'âge de 36-59 ans.

La différence du taux de prothrombine entre les classes d'âge était statistiquement non significative ( $P=0,550$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XIX.** Taux de prothrombine selon les tranches de poids des donneurs de sang.

T.P \ Poids	< 70% d'activité	70% - 120% d'activité	Total
55 – 60 Kg	0	31	31
61 – 100 Kg	4	81	85
> 100 Kg	0	4	4
TOTAL	4	116	120

Seul la tranche de poids 61 – 100 Kg contenait les donneurs ayant un T.P anormal.

69,82% des donneurs ayant une activité prothrombinique comprise entre 70%-120% appartenaient à la tranche de poids de 60-100 Kg, 26,72% appartenaient la tranche de poids de 55-60 Kg et seulement 3,45% appartenaient à la tranche de poids supérieure à 100 Kg.

La différence du taux de prothrombine entre les classes de poids était statistiquement non significative ( $P=0,42659$ ).  $\chi^2=$



**Tableau XX.** Taux de prothrombine des donneurs selon le groupe ABO.

T.P \ Groupe ABO	< 70%	70% – 120%	Total
Groupe – A	1	22	23
Groupe – B	1	38	39
Groupe – AB	0	9	9
Groupe – O	2	47	49
Total	4	116	120

Parmi les donneurs ayant un taux de prothrombine anormal, 1 était du groupe A et B, 2 du groupe O. Cependant dans les normes 18,96% étaient du groupe A ; 32,75% étaient du groupe B ; 7,76% étaient du groupe AB et 40,51% étaient du groupe O.

La différence du taux de prothrombine entre les groupes ABO était statistiquement non significative ( $P= 0,9098$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XXI.** Temps de céphaline activée selon le sexe des donneurs

T.C.A \ Sexe	23 – 33 secondes	> 33 secondes	Total
Féminin	13	7	20
Masculin	69	31	100
Total	82	38	120

18,42% des donneurs de sexe féminin avaient un temps de céphaline activée supérieur à 33 secondes contre 81,58% de sexe masculin.

Les temps moyens de céphaline activée selon le sexe étaient de

17,275 secondes  $\pm$  2,947 pour le sexe féminin et 17,995secondes  $\pm$  4,644 pour le sexe masculin.

La différence du T.C.A entre les deux sexes était statistiquement non significative ( $P=0,72555$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XXII.** Temps de céphaline activée selon les tranches d'âge des donneurs de sang

T.C.A Age	23 – 33 secondes	> 33 secondes	TOTAL
18 – 25 ans	52	31	83
26 – 35 ans	21	4	25
36 – 59 ans	9	3	12
Total	82	38	120

Parmi nos donneurs ayant un T.C.A anormal, la tranche d'âge 18 – 25 ans était majoritaire suivit de la tranche d'âge 26 – 35 ans et enfin la tranche d'âge 36 – 59 ans.

63,41% des donneurs ayant un temps de céphaline activée compris entre 23-33 secondes appartenaient à la tranche d'âge de 18-25 ans, 25,60% appartenaient à la tranche d'âge de 26-35 ans et 10,97% appartenaient à la tranche d'âge de 36-59 ans.

La différence du T.C.A entre les classes d'âge était statistiquement non significative ( $P=0,1152$ ).  $\chi^2 = 4,32$

**Tableau XXIII.** Temps de céphaline activée selon les tranches de poids des donneurs de sang.

T.C.A \ Poids	23 – 33 secondes	> 33 secondes	Total
55 – 60 Kg	22	9	31
61 – 100 Kg	56	29	85
> 100	4	0	4
Total	82	38	120

Seul les tranches de poids 55 – 60 Kg et 61 – 100 Kg contenaient les donneurs ayant un T.C.A anormal.

68,29% des donneurs ayant un temps de céphaline activée compris entre 23-33 secondes appartenaient à la tranche de poids 61-100 Kg, 26,82% appartenaient à la tranche de poids 55-60 Kg et seulement 4,87% appartenaient à la tranche de poids supérieur à 100 Kg.

La différence du temps de céphaline activée entre les classes de poids était statistiquement non significative ( $P= 0,3346$ ).  $\chi^2=$

**Tableau XXIV.** Temps de céphaline activée selon le groupe ABO des donneurs de sang.

Groupe ABO \ TCA	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O	Total
23-33secondes	15	29	6	32	82
> 33 secondes	8	10	3	17	38
Total	23	39	9	49	120

Chaque groupe sanguin contenait au moins 3 donneurs ayant un T.C.A anormal. Le groupe O était majoritaire suivi du groupe B puis du groupe A et enfin du groupe AB.

18,29% des donneurs ayant un temps de céphaline activée normal étaient du groupe A ; 35,36% du groupe B ; 7,31% du groupe AB et 39,02% du groupe O. La différence du taux de prothrombine entre les groupes ABO était statistiquement non significative ( $P= 0,8069$ ).  $\chi^2=$

## Commentaires et Discussion

## **I. Période d'étude et échantillonnage**

Notre étude s'est déroulée du 1<sup>er</sup> novembre 2001 au 31 décembre 2002. Elle a porté sur une population de 120 donneurs venus au CNTS. Nous n'avons pas été confrontés à des difficultés particulières car tous les individus rentrant dans les études ont donné leur consentement éclairé.

## **II. Caractéristiques socio-démographiques des donneurs de sang à Bamako.**

### **1-Répartition des donneurs selon le sexe :**

Le sexe masculin prédominait avec 83,3% contre le sexe féminin qui ne représentait que 16,7% des donneurs de sang. En effet nous avons obtenu le sex ratio homme - femme égale à 4,9.

Cette dominance des hommes est dûe aux multiples contre-indications du don de sang chez la femme : l'allaitement, la grossesse et la menstruation. A cela s'ajoutent les croyances traditionnelles qui disent que : « le don de sang diminue la fertilité des femmes ».

Les études antérieures faites par Issa<sup>[15]</sup>, Yerbanga F<sup>[22]</sup>, Kiemtoré<sup>[16]</sup> et Sarro<sup>[20]</sup> ont trouvé les sexes ratio respectifs 3,2 ; 5 ; 8 et 4,45 chez les donneurs de sang en faveur des hommes.

A tout ceci il faut ajouter que la population de Bamako n'a pas l'habitude du don de sang, faute de sensibilisation.

### **2-Répartition des donneurs selon l'âge :**

La classe d'âge 18-25 ans constituait la majorité de nos donneurs avec 69,2%, suivie de la classe d'âge 26-35 ans avec 20,8%. La classe d'âge 36-59 ans était la classe minoritaire avec 10%.

Ceci s'explique par le fait que notre population de donneur proviennent essentiellement des cadres sociaux jeunes, d'une part et d'autre part du mode de recrutement des donneurs de sang au CNTS. En effet le CNTS recrute ses

donneurs majoritaires parmi les étudiants et les militaires (à l'occasion de leur recrutement ou de leur réengagement).

Dembélé A.<sup>[4]</sup> et Kimba H.<sup>[18]</sup> ont trouvé une tranche d'âge dominante 22-31 ans.

### **3 Répartition des donneurs selon le poids :**

Le poids moyen des donneurs était de  $68,575\text{Kg} \pm 11,728$

La tranche de poids majoritaire des donneurs était celle comprise entre 61-100 Kg avec un pourcentage de 70,8%, elle faisait suite à la tranche 55-60 Kg qui avait un pourcentage de 25,8%. Les donneurs de plus de 100 Kg constituaient une minorité de 3,3%.

Ceci s'explique par le fait que l'un des critères de sélection pour un don de sang impose un poids supérieur ou égale à 55 Kg et que l'on préfère surtout les donneurs prélevés sur doubles poches et dans ce cas il faut avoir un poids supérieur à 65Kg.

### **4 Répartition des donneurs selon le groupe sanguin :**

Le groupe O constituait la majorité des donneurs avec un pourcentage de 40,8% suivie du groupe B avec 32,5% et du groupe A avec 19,2%.

Le groupe AB constituait le groupe le moins représenté avec 7,5%. Ceci concorde avec les études antérieures faites sur le groupage au Mali par Guitteye H.<sup>[12]</sup>, Dembélé A.S.<sup>[5]</sup> et Kientaga Y.<sup>[17]</sup>.

## **III. Variation des paramètres hémostatiques chez les donneurs de sang.**

### **1 Le temps de saignement chez les donneurs de sang :**

94,2% des donneurs avaient un temps de saignement normal, cependant 4,1% des donneurs avaient un temps de saignement supérieur à 5 minutes.

Avec un extrême supérieur temps de saignement égale à 6,15 minutes, nous pouvons considérer que ces 4,2% avaient aussi un temps de saignement normal

car c'est la technique d'Ivy 3 points qui à été utilisé, et nous savons que les valeurs pathologiques sont supérieures ou égales à 7 minutes.

Ces résultats concordent avec ceux de Sarro Y.<sup>[20]</sup>

## **2-Le taux de plaquettes chez les donneurs**

92,5% des donneurs avaient un taux de plaquettes normales c'est à dire compris entre 150 000 et 400 000 plaquettes par mm<sup>3</sup> de sang. De ce fait, nous pouvons confirmer que les poches que nos donneurs nous fournissent sont suffisamment riches en plaquettes.

3,3% des donneurs (voir tableau VII) avaient un taux de plaquettes inférieur à 150 000 par mm<sup>3</sup> de sang, le taux le plus faible étant 110 000 plaquettes par mm<sup>3</sup> de sang n'est pas pathologique. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Issa O.<sup>[15]</sup> et Sarro Y.<sup>[20]</sup>

## **3-Le taux de prothrombine chez les donneurs de sang :**

96,70% des donneurs avaient un taux de prothrombine normal, ce qui prouve que les plasmas frais congelés sont suffisamment fournis en facteurs de coagulation explorés par le temps de Quick.

Cependant 3,30% des donneurs avaient un taux de prothrombine inférieur à 70% avec un minimum de 48,60%. Le taux de fibrinogène a été dosé chez ces 3,30% des donneurs, nous avons eu une moyenne de 369,92mg/dl, faute de réactifs les autres facteurs n'ont pu être dosés. Ces poches ont été retirées des poches qui doivent être séparées en concentré globulaire et plasma frais congelé.

## **4-Le temps de céphaline activée chez les donneurs de sang :**

68,30% des donneurs avaient un temps de céphaline activée normal c'est-à-dire juste entre 23 et 33 secondes,

Mais 31,70% (voir tableau IX) des donneurs avaient un temps supérieur à 33 secondes. Toutefois nous avons aussi retenu tous les donneurs ayant un temps



de céphaline activée normal de plus sept secondes. De ce fait 94,2% des donneurs étaient considérés normal. Ce qui prouve que les plasmas frais congelés sont suffisamment fournis aussi en facteurs de coagulation explorée par le temps de céphaline activée.

5,8% des donneurs, soit sept personnes, étaient considérés comme un danger pour la qualité de nos poches.

Ces donneurs avaient été conviés pour une confirmation de leurs résultats et une exploration plus approfondie des facteurs de coagulation de cette voie. Cependant aucun d'entre eux n'a répondu à l'appel. Nous n'avons pu doser les facteurs de coagulation explorés par le temps de céphaline activée qui sont à notre disposition.

Les poches de ces donneurs (5,8% = 7 personnes) ont été néanmoins retirées des poches qui doivent être séparées en concentrée globulaire et en plasma frais congelé.

#### **5-Le temps de saignement selon les tranches d'âges chez les donneurs :**

Nous constatons que 4,16% de nos donneurs avaient un T.S supérieur à 5 minutes. Parmi eux 2 étaient de la tranche d'âge 18-25 ans, 2 autres de la tranche 36-59 ans. La tranche d'âge 26-35 ans comprenaient 1 donneur.

71,26% des donneurs âgés de 18-25 ans avaient un temps de saignement normal contre 17,24% des donneurs âgés de 26-35 ans et 11,49% des donneurs âgés de 36-59 ans.

Il n'y avait pas de différence significative entre les temps moyens de saignement dans les différentes tranches d'âges ( $P=0,718073$ ).

#### **6-Temps de saignement selon les groupes sanguins des donneurs:**

Le groupe sanguin O qui était majoritaire dans notre étude renfermait 4 sur les 5 donneurs qui avaient un T.S anormal. Le groupe A classé troisième comprenait 1 donneur.

19,54% des donneurs ayant un temps de saignement normal étaient du groupe A ; 32,18% du groupe B ; 4,5% du groupe AB et 43,67% du groupe O.

La différence du temps de saignement selon le groupe ABO était significative.

#### **7-Le taux de plaquettes selon le sexe des donneurs de sang :**

Parmi les donneurs ayant un taux de plaquettes anormal, soit 4 donneurs, 3 était de sexe masculin et 1 de sexe féminin.

95% des donneurs de sexe féminin avaient un taux de plaquettes normal contre 92% des donneurs de sexe masculin.

Le taux moyen de plaquettes chez le sexe féminin était supérieur à celui du sexe masculin. La différence du taux de plaquettes entre le sexe était statistiquement non significative ( $P=0,54437980$ ).

#### **8-Le taux de plaquettes par tranche d'âge chez les donneurs de sang :**

71,17% des donneurs âgés de 18-25 ans avaient un taux de plaquettes normal. Mais 4 de nos donneurs étaient anormaux et appartenaient tous à la tranche d'âge 26-35 ans.

Les taux moyens de plaquettes diminuaient avec les classes d'âge. La majorité de nos donneurs appartenaient à cette tranche d'âge (18-25 ans), donc nous fournissions des poches suffisamment fournies en plaquettes.

Les taux moyens de plaquettes étaient différents selon les classes d'âge ( $P=0,0025$ ).

### **9-Le taux de plaquettes selon les tranches de poids :**

92,5% des donneurs pesant avaient un taux de plaquettes normal. Toutefois 4 donneurs avaient un taux anormal et appartenaient tous à la tranche de poids 61- 100 Kg.

Les taux moyens de plaquettes par tranche de poids étaient différents selon les classes de poids.

Ainsi la tranche de poids de 55-60 Kg avait un taux moyen de plaquettes légèrement inférieur à celui de la tranche de poids de 61-100 kg qui à son tour était supérieur à celui de la tranche de poids supérieur à 100 Kg.

Les poches destinées à la séparation pouvaient être prélevées dans toutes les tranches de poids si elles remplissent les autres conditions.

### **10-Le taux de plaquettes selon les groupes ABO des donneurs :**

3 sur 4 de nos donneurs anormaux étaient du groupe O et 1 du groupe A. 17,11% des donneurs ayant un taux de plaquette normal étaient du groupe A ; 35,13% étaient du groupe B ; 6,30% du groupe AB et 41,44% du groupe O. La différence du taux de plaquette entre les groupes ABO était significative ( $P= 0,00494718$ ).

### **11-Le taux de prothrombine selon le sexe des donneurs :**

4% de nos donneurs qui avaient un taux de prothrombine inférieur à 70% étaient tous de sexe masculin.

Il n'y avait pas de différence significative entre les taux moyens de prothrombine selon le sexe des donneurs ( $P=0,3629$ ).

### **12-Le taux de prothrombine selon les tranches d'âges chez les donneurs :**

Parmi nos 4 donneurs ayant un T.P inférieur à 70%, 2 appartenaient à la tranche d'âge 18-25 ans, 1 à l'intervalle d'âge 26-35 ans et le dernier au 36-59 an.

69,82% des donneurs âgés de 18-25 ans avaient une activité prothrombinique normale contre 22,68% des donneurs âgés de 26-35 ans et 9,48% des donneurs âgés de 36-59 ans. La plupart de nos donneurs nous fournissaient des poches suffisamment riches en facteurs explorés par le temps de Quick.

Il n'y avait pas de différence significative entre les activités prothrombiniques moyennes des donneurs dans les différentes classes d'âges ( $P=0,550$ ).

### **13-Le taux de prothrombine selon le poids des donneurs de sang :**

Tous nos donneurs anormaux appartenaient à l'intervalle de poids 61-100 Kg.

Il n'y avait pas de différence significative entre les taux moyens de prothrombine par classes de poids ( $P=0,42659$ ).

### **14-Le Taux de prothrombine selon les groupes ABO des donneurs :**

3,33% des donneurs de notre population d'étude, avaient une activité prothrombinique inférieure à 70% (tableau VIII). Ce pourcentage correspondait à 4 donneurs qui avaient été invités pour une confirmation. Parmi les donneurs 2 étaient du groupe O, 1 du groupe A et le dernier du groupe B.

Leurs poches de sang ont été retirées des poches qui doivent être séparées en concentré globulaire et plasma frais congelé.

La différence du taux de prothrombine entre les groupes ABO n'était pas significative ( $P= 0,9098$ ).

### **15-Le temps de céphaline activée selon le sexe des donneurs :**

Nous avons constaté que parmi nos 5,8% des donneurs, soit 7 personnes, tous étaient du sexe masculin.

Il n'y avait pas de différence significative entre les temps moyens de céphaline activée selon le sexe des donneurs ( $P=0,72555$ ).

**16-Temps de céphaline activé selon les tranches d'âge des donneurs :**

63,41% des donneurs ayant un temps de céphaline activée compris entre 23-33 secondes appartenaient à la tranche d'âge de 18-25 ans, 25,60% appartenaient à la tranche d'âge de 26-35 ans et 10,97% appartenaient à la tranche d'âge de 36-59 ans.

La différence du T.C.A entre les classes d'âge était statistiquement non significative ( $P=0,1152$ ).

**17-Le temps de céphaline activée selon le poids des donneurs de sang :**

Il n'y avait pas de différence significative entre les temps moyens de céphaline activée par classes de poids ( $P=0,3346$ ).

68,29% des donneurs ayant un temps de céphaline activée compris entre 23-33 secondes appartenaient à la tranche de poids 61-100 Kg, 26,82% appartenaient à la tranche de poids 55-60 Kg et 4,87% appartenaient à la tranche de poids supérieur à 100 Kg.

**18-Le temps de céphaline activée selon les groupes ABO des donneurs :**

5,8% des donneurs de notre population d'étude avaient un temps de céphaline activée supérieur à 40 secondes. Ce pourcentage correspondait à 7 donneurs qui avaient été invités pour une confirmation. Parmi eux, 4 étaient du groupe B ; 1 du groupe AB et 2 du groupe O.

18,29% des donneurs ayant un temps de céphaline activée normal étaient du groupe A ; 35,36% étaient du groupe B ; 7,31% étaient du groupe AB et 39,02% étaient du groupe O. La différence du temps de céphaline activée entre les groupes ABO n'était pas significative ( $P=0,8069$ ).

Leurs poches ont été retirées.

#### **IV. Taux de prothrombine et Temps de cephaline activée anormal chez nos donneurs :**

Avec 3,3% ayant une activité prothrombinique anormal et en plus de la marge que nous nous sommes données pour le TCA, 5,8% des donneurs ayant un TCA anormal, ceci nous montre bien que des déficits en facteurs de coagulation existe bien parmi nos donneurs.

Nous avons mené une étude similaire avec quelques malades venus au CNTS, ceci nous a permis de décrire trois autres cas d'hémophilie au CNTS.

L'hémophilie existe au Mali mais le diagnostic biologique ne pouvant pas être fait car les laboratoires sont sous équipés.

Nous sommes persuadés qu'une enquête plus approfondie sur l'exploration de l'hémostase en dehors des donneurs, surtout dans les syndromes hémorragiques, permettrait de déterminer la prévalence de cette pathologie de l'hémostase au Mali.

Classiquement l'hémophilie est une pathologie fréquente dans le bassin méditerranéen. Il est important de signaler que le Mali a une frontière commune avec l'Algérie, un pays méditerranéen ; et par conséquent il y a eu un certain degré de brassage entre les deux populations.

Il faut noter qu'une étude menée au Sénégal par Gaston de Medeiros<sup>[8]</sup> a diagnostiqué quelques cas dans certains pays d'Afrique noire mais la prévalence de l'hémophilie n'a pas pu être déterminée faute d'échantillon représentatif.

Les résultats de cette étude ont donné :

6 cas diagnostiqués au Sénégal,

12 cas diagnostiqués en Cote d'ivoire,

8 cas diagnostiqués en Ouganda, et

1 cas diagnostiqué au Congo.

## Conclusions et recommandations

## I Conclusion

L'exploration de l'hémostase chez 120 donneurs de sang pendant la durée de cette étude nous a permis de faire les constats suivants :

- La majeure partie de nos donneurs avaient les paramètres hémostatiques normaux :

- 94,2% des donneurs avaient un temps de saignement normal.
- 92,5% des donneurs avaient un taux de plaquettes normal avec une moyenne générale de 279 300 plaquettes  $\pm$  75 241,64 par mm<sup>3</sup> de sang.
- 96,7% des donneurs avaient un taux de prothrombine normal avec une moyenne générale de 101,869%  $\pm$  15,145 d'activité.
- 94,2% des donneurs avaient un temps de céphaline activée normal avec une moyenne générale de 31,514 secondes  $\pm$  5,226.

- Toutefois bien que minime et souvent considéré comme normal en dehors des normes fixées, parmi nos donneurs :

- 4,1% avaient un temps de saignement anormal.
- 3,3% avaient un taux de plaquettaire anormal.
- 3,3% avaient un taux de prothrombine anormal.
- 5,8% avaient un temps de céphaline activée anormal.

Notre étude montre clairement que des déficits en facteurs de coagulation existent bien chez nos donneurs de sang et qu'il est d'un intérêt primordial d'explorer l'hémostase chez les donneurs de sang. Cette exploration permet ainsi de garantir la qualité des produits sanguins (plasma frais congelé,.....), suffisamment fournis en facteurs de coagulation, capables de corriger une hémorragie. Elle a donc montré également que l'exploration de l'hémostase est un bon outil de sélection des donneurs.



## **II Recommandations :**

A partir de ces conclusions, nous avons formulé les recommandations suivantes :

### **1) Au CNTS :**

- Un contrôle systématique de tous les nouveaux donneurs afin de voir leur aptitude à donner régulièrement du sang.
- Aux médecins de collecte d'insérer sur la fiche de questionnaires avant don les éléments permettant de déceler un déficit en facteurs de coagulation.

### **2) Au département de la santé de :**

- Doter le CNTS de moyens matériels et financiers pour continuer le dosage des facteurs de coagulation du sang.
- Doter le CNTS de moyens matériels et financiers pour mener des études de prévalences des pathologies de l'hémostase.
- D'adopter une politique de prise en charge des donneurs présentant un déficit d'un ou de plusieurs facteurs de l'hémostase.

## Références Bibliographiques

- 1- **Alain Castaine, Bertrand Godeau, Jean-louis lejonc, Annette schaeffer,** préfaces des doyens **J. louis portos** (1<sup>er</sup> édition) **B. Weil** (2<sup>e</sup> édition)  
SEMILOGIE MEDICALE initiation à la physiopathologie 2<sup>e</sup> édition
- 2- **Albert Najman, E. Verdy, G. Potron, F. Isnard G,** Hématologie précis des maladies du sang tome II.
- 3- **Cours d'hématologie** 2<sup>e</sup> année université Paris sud 2001-2002. Jean Louis portos.
- 4- **Dembele A.** Considérations séro-épidémiologiques sur le virus de l'hépatite C au CNTS de Bamako. Thèse Pharmacie Bamako 1999 : N°10
- 5- **Dembele AS.** Etude statistique des groupes sanguins ABO et Rhésus dans population malienne, enquête préliminaire. Thèse Pharmacie Bamako 1983 : N°5
- 6- **Deninger M.H, Huisse M.G,** affections hémorragiques par anomalie congénitale ou acquise de la coagulation ( en dehors de l'hémophilie et la maladie de Willebrand) Encyclopédie Medico-Chirurgicale ( Elsevier, Paris), Hématologie 13-021-c-10-1997 12p.
- 7- **Fressinaude et Meyer D,** Maladie de Willebrand, Editions Techniques, Encyclopédie Medico-chirurgicale ,(Paris – France) , Hématologie, 13-02-1-A-50-1994 9p.
- 8- **Gaston de Medeiros** Contribution à l'étude de l'hémophilie en Afrique noire, Thèse Médecine Dakar 1973 N°21,149p - 60
- 9- **Girondon E, Ganzengel C, Ghanem N, Gossen M,** Aspect moléculaire des hémophilies, Encyclopédie Medico-chirurgicale (Paris- France), Hématologie, F. a 13. 021- B –10 1995 8p.
- 10- **Goudeman J,** Hémophilies, Encyclopédie Medico-chirurgicale, ( Elsevier, Paris), Hématologie, 13-021-B-10-1997 18p.
- 11- **Guilin M.C,** La coagulation : Physiologie et exploration, Encyclopédie Medici-Chirurgicale, (Paris, France), Sang, 13000 C<sup>40</sup> 4-1985 ; 8p.

- 12- **Guitteye A.** Sélection du donneur de sang par un dosage pré-don de l'hémoglobine. Thèse Pharmacien Bamako 2003
- 13- **Groupe de Professeurs d'hématologie,** Hémostases et Thrombose, Enseignement destiné aux étudiants 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> cycle des études médicales à la préparation du concours d'internat, aux biologistes et à la formation médicale continue Edition Simarre.
- 14- **http :** [www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/hemophilie.htm](http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/hemophilie.htm)
- 15- **Issa O.** Surveillance hématologique chez 173 donneurs de sang au CNTS de Bamako Thèse Pharmacie Bamako 2000 : N°9.
- 16- **Kiemtoré P.** Les anticorps anti-toxoplasmique chez les donneurs de sang et les malades atteints de SIDA à Bamako. Thèse Pharmacie 1998 : N°12.
- 17- **Kientaga Y.** L'antigène D<sup>u</sup> chez les donneurs de sang à Bamako. Thèse Pharmacie Bamako 2000 : N° 14.
- 18- **Kimba H.** Enquête séro-épidémiologique chez les donneurs de sang à Bamako. Thèse Pharmacie Bamako 2000 : N°20.
- 19- **M. Samama, J. Conard, M.H. Horellou, T. Lecompte** ont également contribué a cet ouvrage **L. Bara, C. Lecrubier, G. Nguyen, J. Soria,** Physiologie et exploration de l'hémostase.
- 20- **Sarro Y.** Le bilan de l'hémostase chez les donneurs de sang a Bamako. Thèse Pharmacie, Bamako 2002.
- 21- **STV (Sang Thrombose Vaisseaux),** Stratégie du diagnostic biologique des maladies hémorragiques et thrombotiques constitutionnelles ou acquises, Recommandations du Groupe d'études de l'hémostase et la thrombose (GEHT), Revue N° spécial Mai 1993, 40p
- 22- **Yerbanga F.** Antigénémie Hbs et paramètres hématologiques chez les donneurs de sang à Bamako. Thèse Pharmacie 1997 : N°18.

## Annexes

**Fiche d'enquête N° \_\_\_\_\_**

Nom et Prénom :

Age :

Sexe :

Début du don de sang :

Nombre de dons déjà réalisés :

Rythme du don de sang :

Groupe sanguin :

Poids :

**◀ Exploration de l'hémostase primaire :**

- TS (temps de saignement) :
- Numération des plaquettes :

**◀ Exploration de la coagulation :**

- T.P (Taux de prothrombine) :
- Fibrinogène :
- T.C.A (Temps de Céphaline Active) :
- Dosage des facteurs individuels :

Facteur VIII					
Facteur IX					

## FICHE SIGNALITIQUE

Nom : Dembélé  
Prénom : Ibrahima  
Titre : Exploration de l'hémostase chez les donneurs de sang à Bamako  
Année : 2003  
Pays d'origine : Mali  
Ville de soutenance : Bamako  
Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et  
d'Odonto-stomatologie  
Secteur : Transfusion sanguine

### Résumé :

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques responsables de la diminution, voire de l'arrêt d'une hémorragie.

Cette étude est une contribution à l'amélioration de la qualité des produits sanguins par un contrôle de la qualité des poches. Ces poches fournies par les donneurs sont délivrées par le Centre National de Transfusion Sanguine centre de référence pour la transfusion sanguine.

Après une mise au point des techniques de laboratoire, nous avons déterminé les moyennes des différents paramètres de l'hémostase chez les donneurs venus au Centre National de Transfusion Sanguine.

C'est une étude prospective entreprise de novembre 2001 à décembre 2002 chez 120 donneurs réguliers et irréguliers.

Elle nous a permis de déterminer les taux moyens des paramètres hémostatiques. 92,5% des donneurs avaient un taux de plaquettes normal avec une moyenne générale de 279 300 plaquettes  $\pm$  75 241,64 par  $\text{mm}^3$  de sang.

96,7% des donneurs avaient un taux de prothrombine normal avec une moyenne générale de 101,869%  $\pm$  15,145 d'activité.

94,2% des donneurs avaient un temps de céphaline activée normal avec une moyenne générale de 31,514 secondes  $\pm$  5,226.

Ces résultats montrent que plus de 90% des unités de sang délivrées par le CNTS respectent les normes de qualité en facteurs de coagulation.

**Mots clés :** exploration de l'hémostase, donneurs de sang, CNTS.



## ***SERMENT DE GALIEN***

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure**