



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V – Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année : 2022

N° : MS54/22

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité en
« **Analyses Biologiques Médicales** »

Intitulé

**BILAN DE THROMBOPHILIE DANS LES THROMBOSES PORTES :
ETUDE À PROPOS DE 109 CAS**

Présenté par :

Dr. FARHANE SANA

Sous la direction de :

Mr AZLARAB MASRAR :

Professeur de l'Hématologie biologique

Laboratoire Central d'Hématologie – CHUIS Rabat

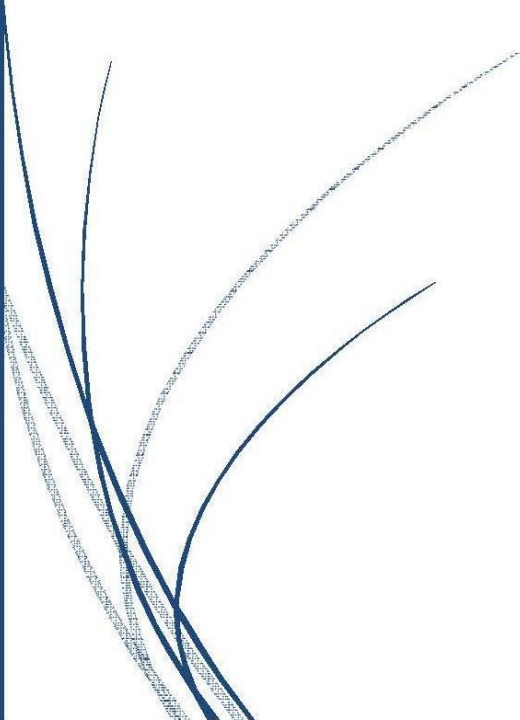
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَا تَوْفِيقِي إِلَّا بِاللَّهِ عَلَيْهِ
تَوَكَّلْتُ وَإِلَيْهِ أُنِيبُ

سورة هود: الآية:



DEDICACES



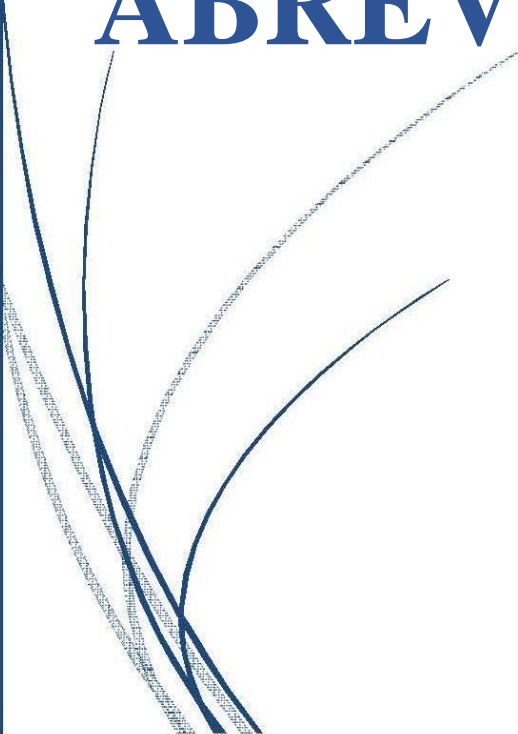
*A tous mes maîtres et enseignants
Dans l'espoir d'être digne de leur enseignement.*

*A ma famille
Ma profonde gratitude*





LISTE DES ABREVIATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

AT	: Anti-Thrombine
AVK	: Anti-Vitamine K
α2-AP	: Alpha2-AntiPlasmine
CHUIS	: Centre Hospitalier Universitaire IBN-SINA
DRVVT	: Temps de Venin de Vipère Russel Dilué
HBPM	: Héparine bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée
HPN	: Hémoglobinurie paroxystique nocturne
MTEV	: Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
MTHFR	: Méthylène TétraHydroFolate Réductase
SAPL	: Syndrome des Anti-Phospho-Lipides
SMP	: Syndrome Myélo-Prolifératifs
TPM	: Thrombose porte ou mésentérique
TVM	: Thrombose de la veine Mésentérique
TVPo	: Thrombose de la veine Porte
TVP	: Thrombose veineuse Profonde
VMS	: Veine mésentérique supérieure
VO	: Varice Oesophagienne

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs de la coagulation plasmatique [17]	29
Tableau 2 : Les anomalies de l'hémostase à rechercher [33].....	35
Tableau 3 : Les indications du bilan de thrombophilie [91]	47
Tableau 4 : Les recommandations à propos la durée de l'anticoagulation en fonction du type de la TVP [97]	50
Tableau 5 : Les différentes étiologies de TVPo de notre étude par rapport aux données de la littérature [56] [100]	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Conversion du temps de Quick (TQ) en taux de Prothrombine (TP) selon la courbe d'étalonnage de THIVOLLE : Laboratoire Central d'Hématologie CHUIS-Rabat	6
Figure 2 : Distribution des patients selon le sexe.....	11
Figure 3 : Illustration des différentes tranches d'âge des malades.....	12
Figure 4 : Distribution des malades selon les régions géographiques.....	12
Figure 5 : Distribution des malades selon des antécédents de thrombose	13
Figure 6 : Distribution des patients ayant un antécédent de prise médicamenteuse	13
Figure 7 : Distribution des malades selon le bilan d'extension.....	14
Figure 8 : Distribution des bilans selon leurs services prescripteurs	14
Figure 9 : Distribution des malades en fonction des taux de Prothrombine	15
Figure 10 : Distribution des malades en fonctions des rapports TCA.	16
Figure 11 : Distribution des malades en fonctions de leurs taux de fibrinogène.	17
Figure 12 : Distribution des malades en fonction de leur activité en AT.....	18
Figure 13 : Distribution des malades selon l'activité en PC	19
Figure 14 : Distribution du déficit en Protéine C selon les autres déficits en inhibiteurs physiologique de la coagulation.....	20
Figure 15 : Distribution des malades selon leur activité en PS	21
Figure 16 : Répartition du déficit en Protéine S selon d'autres déficits en inhibiteurs physiologique de la coagulation.....	21
Figure 17 : Distribution des malades selon l'APCR	22
Figure 18 : Distribution des malades ayants une résistance à la PCa en fonction de d'autres déficits en inhibiteurs physiologique de la coagulation	22
Figure 19 : Distribution des malades selon le RNLA	23

Figure 20 : Distribution des malades selon les taux de plaquettes.....	24
Figure 21 : Illustration schématisée du Système Hémostatique [14]	27
Figure 22 : Le processus d'une coagulation in vivo [22]	31
Figure 23 : Schéma du système porte et anastomoses porto-systémiques [44].....	37



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
MATERIESET MÉTHODES	3
1. Patients et matériels	4
2. Les méthodes	5
2.1. La phase Pré-Analytique	5
2.2. La phase Analytique	5
2.2.1. Le Taux de Prothrombine / le Temps de Quick	6
2.2.2. Le temps de Céphaline avec Activateur (TCA)	7
2.2.3. Le taux de fibrinogène	7
2.2.4. Le dosage de l'activité Antithrombine.....	7
2.2.5. Le dosage de l'activité Protéine C	7
2.2.6. Le dosage de l'activité Protéine S.....	8
2.2.7. La recherche de la Résistance à la Protéine C activée	8
2.2.8. La recherche des anticorps lupiques	8
2.3. La phase Post-Analytique	8
2.4. L'analyse statistique des données	9
RESULTATS	10
1. Données épidémiologiques	11
1.1. Le nombre de la population étudiée	11
1.2. La distribution des patients selon le sexe	11
1.3. La distribution des tranches d'âge des patients	12
1.4. La distribution selon les origines géographiques	12

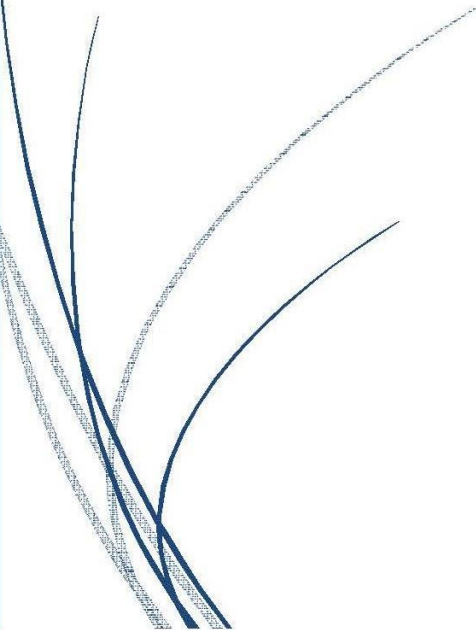
1.5. Les antécédents d'une Thrombose, traitement et bilan d'extension	13
1.6. La distribution selon le service prescripteur	14
2. Les résultats des bilans de thrombophilie	15
2.1. Le taux de Prothrombine	15
2.2. Le Ratio TCA	16
2.3. Le taux de fibrinogène	17
2.4. L'activité Antithrombine.....	18
2.5. L'Activité en Protéine C	19
2.6. Le déficit en Protéine S.....	21
2.7. La résistance à la PCa.....	22
2.8. Les anticorps Lupiques (RNLA : Ratio Normalisé Lupus Anticorps).	23
2.9. Les taux de plaquettes	24
REVUES DE LA LITTERATURE.....	25
1. L'hémostase et thrombose :	26
1.1. L'équilibre hémostatique	26
1.2. La coagulation	27
1.2.1. Définition	27
1.2.2. Les éléments de la coagulation :	28
1.2.3. Les voies de la coagulation :	30
1.2.4. Les inhibiteurs physiologiques et la régulation de la coagulation	32
2. La thrombophilie.....	34
2.1. La définition	34

2.2. L'Intérêt du bilan de thrombophilie	34
2.3. Les anomalies de l'hémostase qui favorise la thrombose	34
3. La thrombose porte	36
3.1. Rappel historique	36
3.2. Rappel anatomique	36
3.3. Physiopathologie	38
3.4. Les facteurs de risque impliqués dans la survenue d'une thrombose porte	40
3.4.1. Les causes générales	40
3.4.2. Causes locales	43
3.4.3. Les anomalies anatomiques congénitales	43
3.5. Présentation clinique :	44
3.5.1. Les hémorragies digestives	44
3.5.2. La splénomégalie	44
3.5.3. Ascite	44
3.5.4. Syndrome hépato-pulmonaire.....	44
3.5.5. La biliopathie portale	44
3.5.6. Le retard staturo-pondéral.....	45
3.5.7. Troubles de l'hémostase	45
3.5.8. La thrombopénie	45
4. Le diagnostic	46
4.1. Le diagnostic biologique	46
4.2. Le diagnostic radiologique	48

4.2.1. Moyens d'exploration radiologiques	48
5. Prise en charge thérapeutique et suivi des patients	49
5.1. Traitement de la thrombose porte aigüe.....	49
5.2. Traitement de la thrombose porte chronique :	51
5.3. Evolution et pronostic :	52
DISCUSSION DES RESULTATS.....	53
CONCLUSION	58
RESUMES.....	58
ANNEXES	58
REFERENCES	58



INTRODUCTION



La définition de la thrombophilie telle émise par la société internationale de thrombose et de l'hémostase ainsi que par l'organisation mondiale de la santé est la susceptibilité à la thrombose par le biais de certains changements au niveau du système de coagulation. [1]

On peut décrire la thrombophilie comme étant une situation d'hypercoagulabilité qui accroît le risque de survenue de la thrombose. La thrombophilie peut être soit d'une origine acquise ou bien héréditaire ou encore être le résultat d'association de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques. [2]

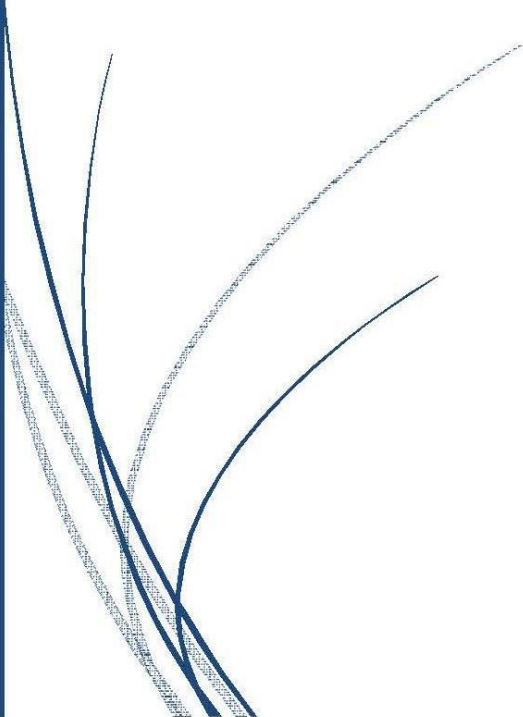
L'augmentation de la prescription du bilan biologique de thrombophilie est le résultat de la révélation des anomalies de la coagulation. Ce bilan est l'un des facteurs majeur de la détermination du diagnostic. [3].

L'une des pathologies de l'hémostase actuellement reconnues on retrouve la thrombose de la veine porte (TVPo). On peut la définir comme étant une maladie rarissime qui peut être mortelle. Elle réside dans l'existence d'un thrombus dans la veine porte et/ou dans des branches portales droite et/ou gauche. Le thrombus peut s'étendre aux autres vaisseaux splanchniques, les veines mésentériques inférieures et supérieure et la veine splénique. Chez l'adulte on déduit une incidence de (TVPo) récente ou chronique estimée à 0,7/100 000 habitants/an et une prévalence à 3/100 000 habitants en Europe [4].

Ce travail est une étude rétrospective-descriptive d'une série de 109 patients ayant présenté une TVPo pour qui nous avons effectué des bilans de thrombophilie au sein du laboratoire central d'hématologie du centre hospitalier universitaire IBN SINA de Rabat, s'étalant sur une durée de 5 ans, allant du mois de Mars 2016 au Mois de Décembre 2021 dont l'objectif est de mettre en évidence les facteurs étiologiques dans ce trouble thrombotique.



MATERIESET MÉTTHODES



1. Patients et matériels

Il s'agit d'une étude rétrospective-descriptive concernant les bilans de thrombophilie effectués au niveau du Laboratoire Central d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat, Ces bilans ont été demandés dans la majorité des cas par les services de gastro-entérologie, médecine interne et autres services.

Notre étude qui s'étale sur une durée de 6 ans, de Mars 2016 à Décembre 2021, nous a permis d'identifier 109 patients présentant une TVPo et étudier leur bilan de thrombophilie.

La récolte des renseignements des patients a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation renseignée par les cliniciens (annexes 1 et 2) et complétée par notre laboratoire, elle contient les informations suivantes :

- * Les données épidémiologiques : nom, prénom, le sexe, âge, l'origine,

- * Les antécédents du patient :

- Antécédents personnels : d'hémopathie, thrombose, maladie vasculaire, facteurs de risque et prise de traitement.

- Antécédents familiaux : de thrombose, consanguinité,

- * Les résultats des tests hématologiques :

- Le temps de céphaline avec activateur (TCA)

- Le taux de prothrombine (TP)

- Le dosage de fibrinogène (Fg)

- Le dosage de l'activité Antithrombine (AT)

- Le dosage de l'activité Protéine C (PC)

- Le dosage de l'activité Protéine S (PS)

- Test de recherche de la résistance à la Protéine C activée (APCR)

- Recherche des Anticorps Anti-phospholipides lupiques (RN-LA)

- Taux de plaquettes (Hémogramme)

Les données obtenues sont renseignées dans les tableaux en annexe 2.

Les patients compris dans cette étude :

Les patients présentant une thrombose porte avec un bilan de thrombophilie réalisé au laboratoire Central d'Hématologie du CHUIS de Rabat, sans distinction d'âge, de sexe, ou de service.

Les patients exclus :

Nous avons exclus de notre étude tous les patients dont les renseignements biologiques recueillis ne sont pas complets, ainsi que ceux présentant une anomalie thrombotique autre que thrombose portale.

2. Les méthodes

2.1. La phase Pré-Analytique

Les tubes de prélèvement sont acheminés au laboratoire accompagnés d'une prescription de bilan de thrombophilie et de la fiche d'exploitation remplie par le clinicien.

Pour les tests d'hémostase : Les prélèvements sanguins sont effectués par ponction veineuse dans des tubes contenant du citrate trisodique (0,109M), acheminés au laboratoire sans délai à température 20°C +/- 2°C.

Plasma pauvre en plaquettes obtenu par double centrifugation thermostatée 15 à 20°C à 3000 tours/minute pendant 15 minutes.

Pour l'hémogramme, sang veineux recueilli sur EDTA.

2.2. La phase Analytique

Avant de démarrer les dosages on fait un contrôle de qualité interne qui permet l'obtention de résultats fiables.

Le bilan de thrombophilie a été réalisé sur Sysmex CS5100 en utilisant les réactifs Siemens et comprend le : temps de céphaline avec activateur (TCA), taux de prothrombine

(TP), activité protéine S libre, activité protéine C (PC), activité antithrombine (AT), recherche de la résistance à la protéine C activée (APCR) ainsi que la recherche des anticorps lupiques (LA) et le taux des plaquettes sur Sysmex XN9000.

2.2.1. Le Taux de Prothrombine / le Temps de Quick

Le TQ est effectué par le réactif *Dade Innovin/Siemens*, ce dernier est un lyophilisat de facteur tissulaire FT humain recombinant purifié et supplémenté de stabilisateurs et de tampon, de phospholipides synthétiques et de calcium.

La détermination du temps de Quick de 6 dilutions des plasmas témoins (*Multicalibrator /Siemens*) a permis de réaliser une courbe de référence (droite de Thivolle)

L'expression des résultats est en TQ et TP, les valeurs de références chez l'adulte : TP 70-100%.

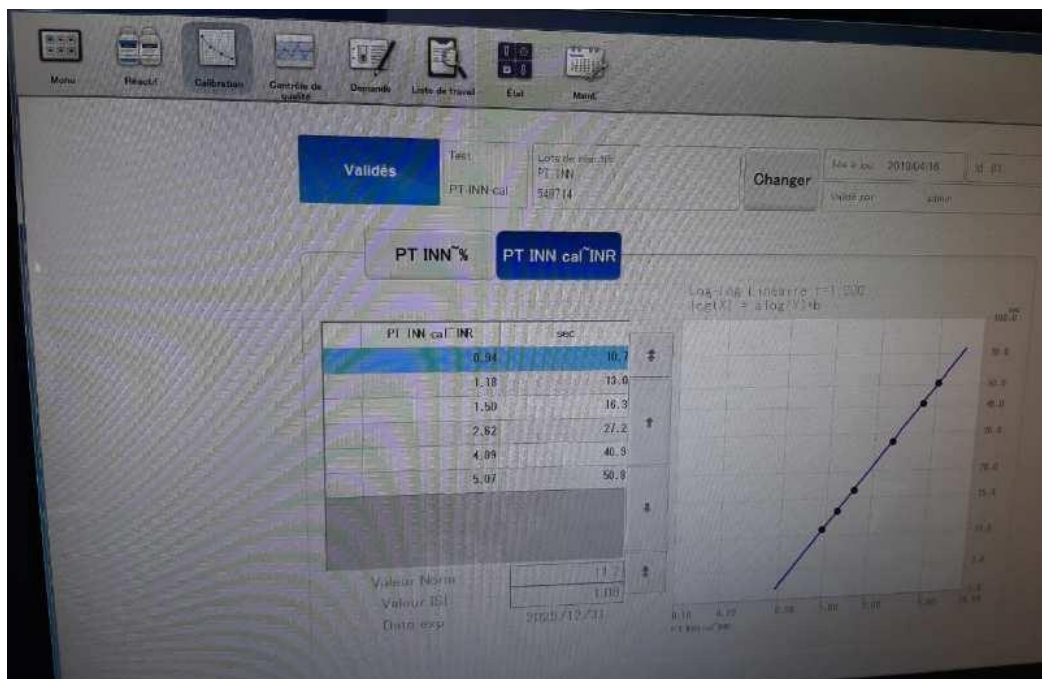


Figure 1 : Conversion du temps de Quick (TQ) en taux de Prothrombine (TP) selon la courbe d'étalonnage de THIVOLLE : Laboratoire Central d'Hématologie CHUIS-Rabat

2.2.2. Le temps de Céphaline avec Activateur (TCA)

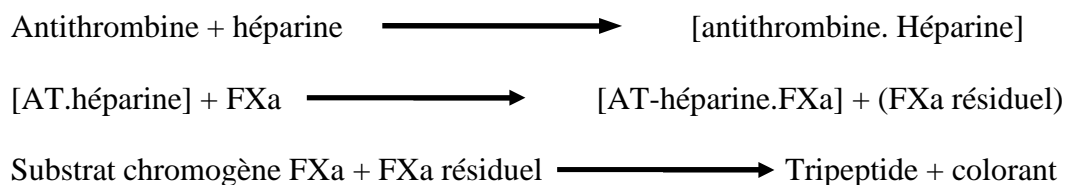
La mesure du TCA est réalisée en utilisant le réactif Actin FS/Siemens. Ce dernier est constitué de phospholipides de soja purifiés, tampon acide, stabilisateur et conservateur. Les valeurs de références chez l'adulte : rapport TCA patient/TCA témoin inférieur ou égal à 1,2).

2.2.3. Le taux de fibrinogène

On dose le Fg par la méthode de Von Clauss en utilisant le réactif *Thrombin/Siemens*. Contenant une préparation de thrombine bovine lyophilisée, supplémentée de stabilisateurs et de tampons, valeurs de références chez l'adulte : 2 à 4 g/L.

2.2.4. Le dosage de l'activité Antithrombine

On fait le dosage de l'AT par une méthode chromogénique qui utilise le réactif *Innovance Antithrombin*. L'AT entraîne un effet antithrombotique intense et immédiat en présence d'héparine.



Le colorant libéré est inversement proportionnelle à l'activité inhibitrice de l'AT existante dans l'échantillon. Valeurs de références sont compris entre 70 et 120 %.

2.2.5. Le dosage de l'activité Protéine C

On dose l'activité PC par méthode chromogénique qui utilise le réactif *Berichrom Protein C*.

La PC présente dans l'échantillon de plasma du patient est activée par le venin de serpent. On l'a déterminé sur la base d'un test cinétique avec élévation de la densité optique à 405 nm suite au clivage du substrat chromogène. Les valeurs normales sont situées entre 70 et

135 %. [6]

2.2.6. Le dosage de l'activité Protéine S

On dose l'activité protéine S par immuno- turbidimétrie, utilisant le réactif *Innovance Free PS Ag*. Les valeurs de références se situent entre 65% à 130%. [7]

2.2.7. La recherche de la Résistance à la Protéine C activée

La mutation Arg506Gln ou FVL est mise en évidence chez 90 à 95 % des patients qui présentent une RPCa, cette dernière est recherchée par méthode coagulométrique en utilisant les réactif *ProC Global* et *plasma déficient en FV (Siemens)*.

Les valeurs de la résistance à la protéine C activée sont normalement incluses dans un intervalle de 120 à 300 secondes. [8,9]

2.2.8. La recherche des anticorps lupiques

Pour dépister la présence des anticoagulants lupiques, on a de deux types de réactif :

- * *Réactif dRVV simplifié* nommé réactif LA 1 qui est un réactif de dépistage
- * *Réactif dRVV* nommé réactif LA 2 riche en phospholipides est un réactif de confirmation

Le résultat est exprimé sous forme d'un ratio (Ratio Normalisée Lupus Anticorps / RN-LA).

Ce ratio est jugé normal quand il est au-dessous d'une valeur de 1,2 : Absence de LA. [10,11]

2.3. La phase Post-Analytique

Après le dosage, les résultats des patients sont interprétés et mis à la disposition des cliniciens prescripteurs.

2.4. L'analyse statistique des données

Nous avons pu traiter nos données via le logiciel office Excel 2010 et ce après la sélection des fiches de renseignements dument remplies.

Ensuite nous avons saisi les informations des renseignements dans un tableau pour pouvoir analyser et interpréter facilement.

Les données ont été objet d'analyse statistique en utilisant les techniques d'analyses descriptives via la solution IBM SPSS.

L'expression des résultats a été réalisée sous forme de graphes, de camemberts, de courbes et d'histogramme.



RESULTATS

1. Données épidémiologiques

1.1. Le nombre de la population étudiée

Cette étude s'est intéressée à un nombre de 726 malades pour le bilan de thrombophilie traité au Laboratoire Central d'Hématologie du CHU IBN SINA de Rabat. Cette étude s'étale sur une période de 5 ans : de Mars 2016 à Décembre 2021.

Le nombre total des patients présentant une thrombose porte est de 109 patients (15% par rapport aux 726 bilans effectués). Quant au nombre de patients présentant des anomalies au niveau du bilan de thrombophilie est de 78 patients (donc 71,55% du total des patients ayant une thrombose porte).

1.2. La distribution des patients selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe a été comme suit :

- 67 femmes,
- 42 hommes,

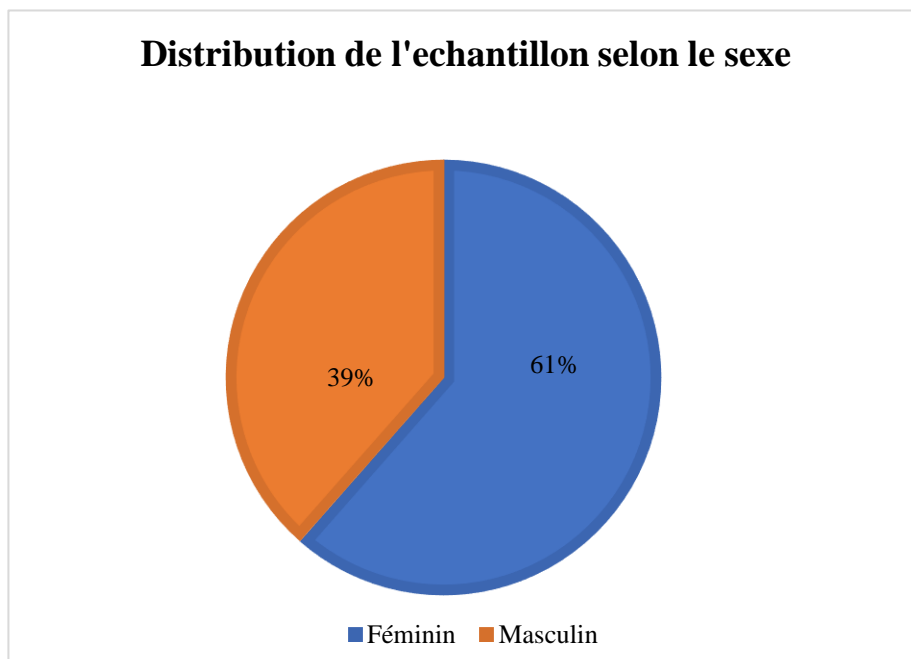


Figure 2 : Distribution des patients selon le sexe

1.3. La distribution des tranches d'âge des patients

L'âge moyen des patients est de 43 ans allant de 1 à 91 ans. Le graphe ci-dessous illustre les âges des patients :

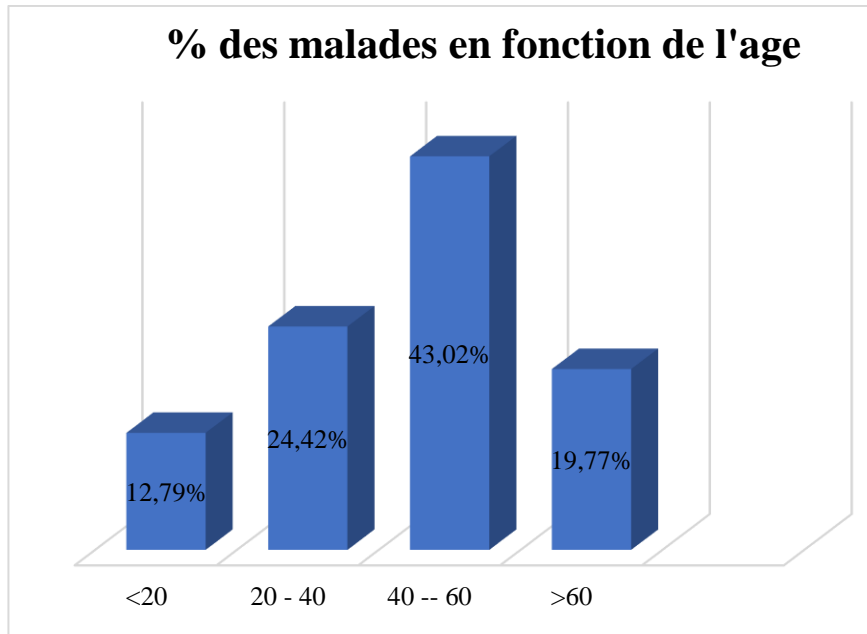


Figure 3 : Illustration des différentes tranches d'âge des malades

1.4. La distribution selon les origines géographiques

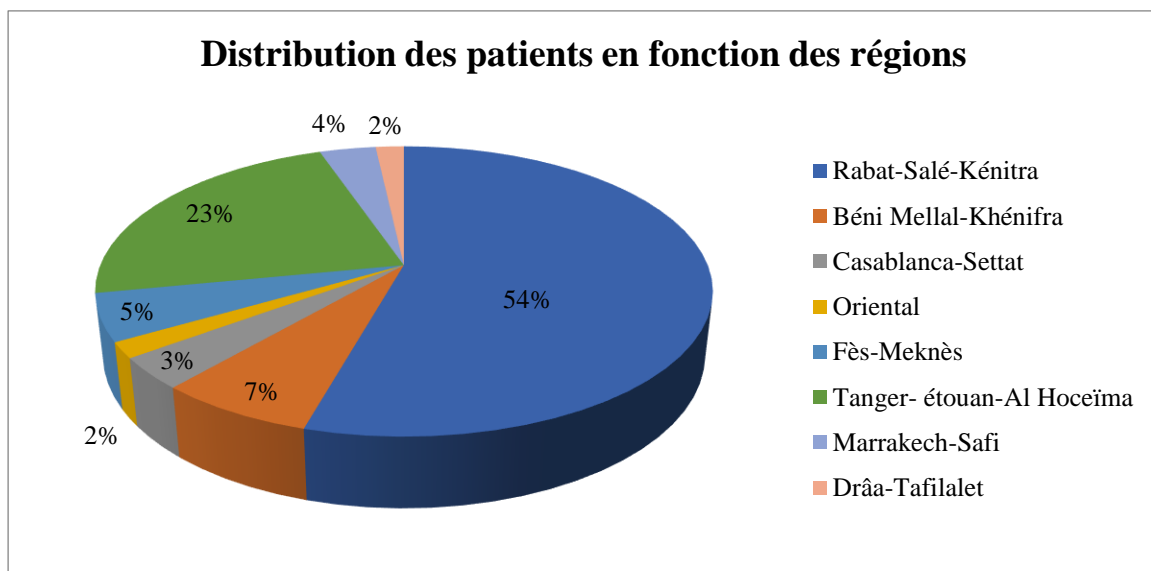


Figure 4 : Distribution des malades selon les régions géographiques

1.5. Les antécédents d'une Thrombose, traitement et bilan d'extension

49 de nos patients présentent des antécédents de thrombose soit 45% du nombre total des patients.

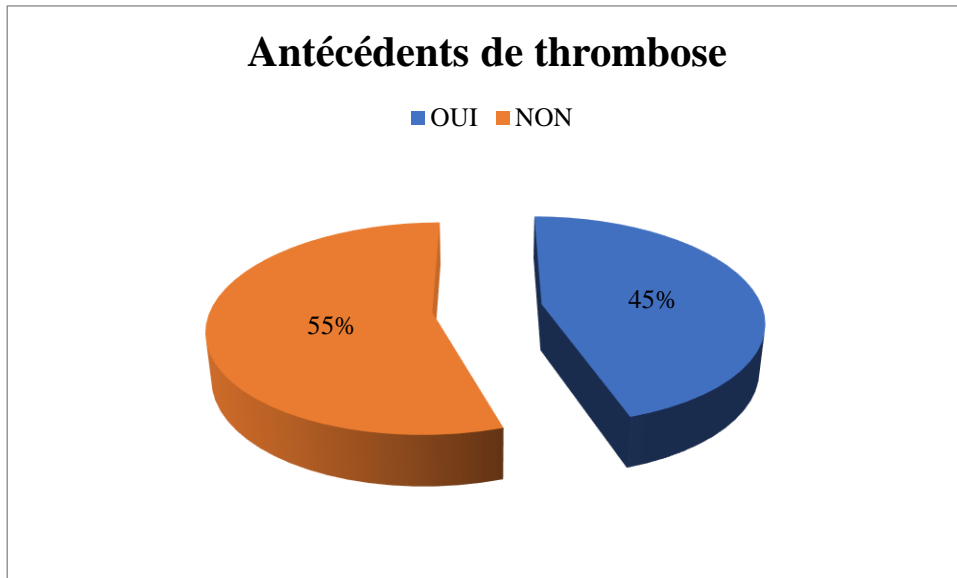


Figure 5 : Distribution des malades selon des antécédents de thrombose

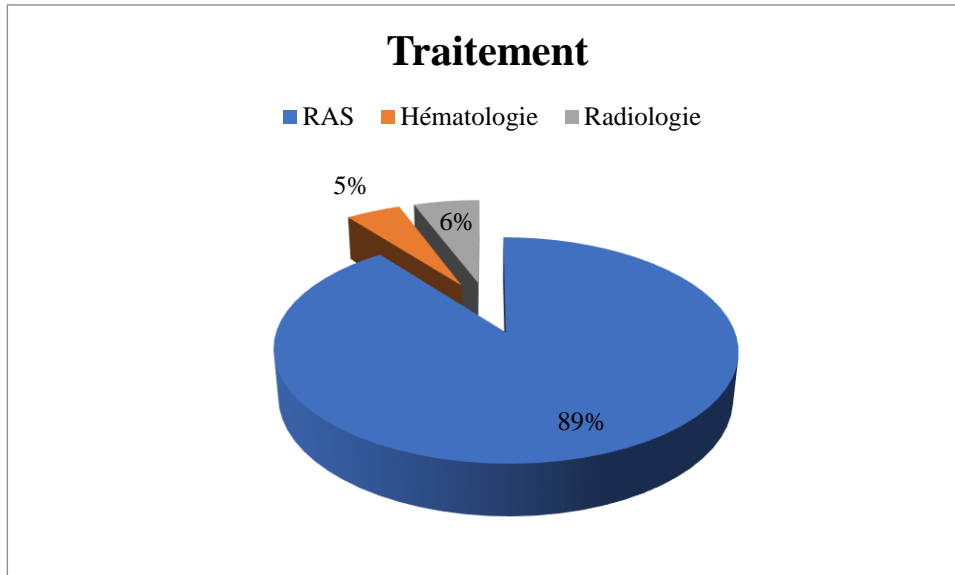


Figure 6 : Distribution des patients ayant un antécédent de prise médicamenteuse

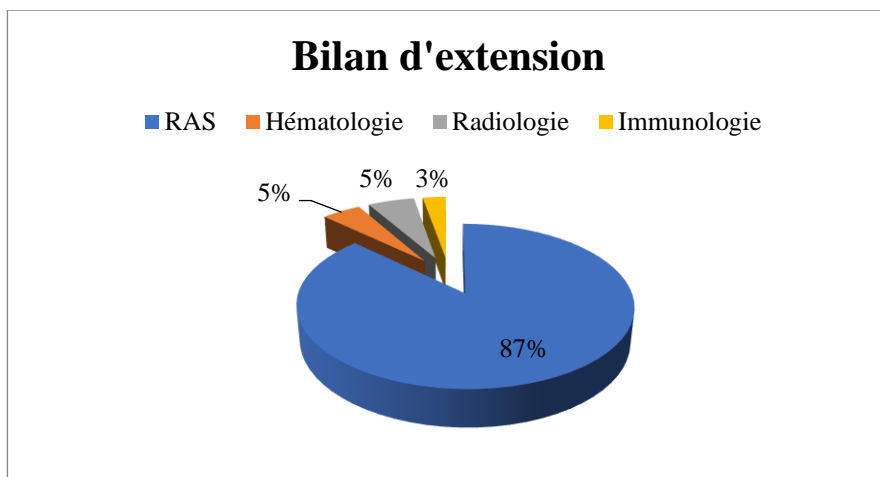


Figure 7 : Distribution des malades selon le bilan d'extension

1.6. La distribution selon le service prescripteur

La provenance des différentes demandes de bilans de thrombophilie venait des services de l'Hôpital des Spécialités de Rabat, du Centre Hospitalier Ibn Sina (Avicenne), de l'hôpital d'enfants de Rabat et d'autres hôpitaux de la capitale.

On note que la majorité des prescriptions (68%) ont été effectuées au niveau du service hépato-Gastro-Entérologie.

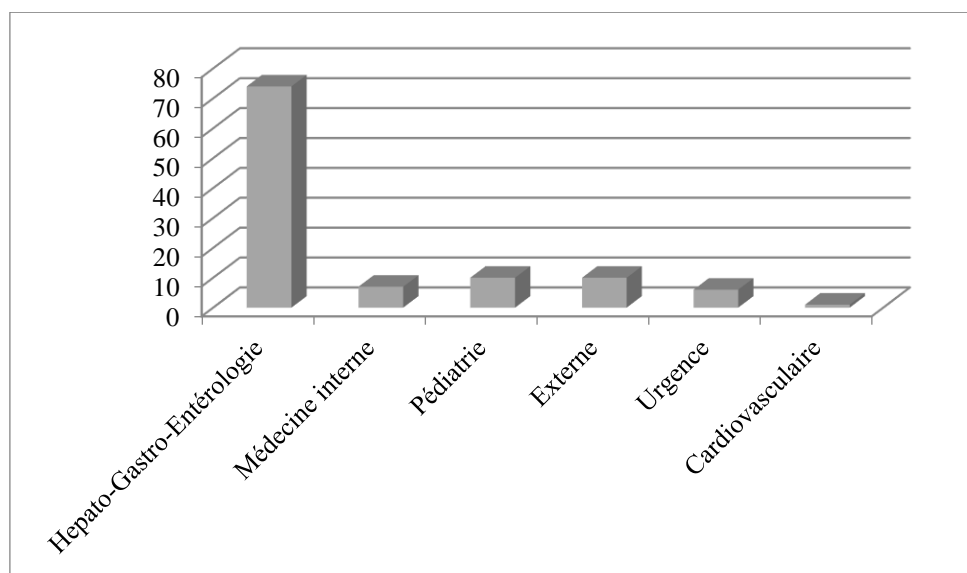


Figure 8 : Distribution des bilans selon leurs services prescripteurs

2. Les résultats des bilans de thrombophilie

2.1. Le taux de Prothrombine

Le TP est dans les normes (de 70% à 100%) chez 74 patients ce qui représente donc 68%, les 35 patients restants (soit 32%) présentent un TP relativement bas (moins de 70%).

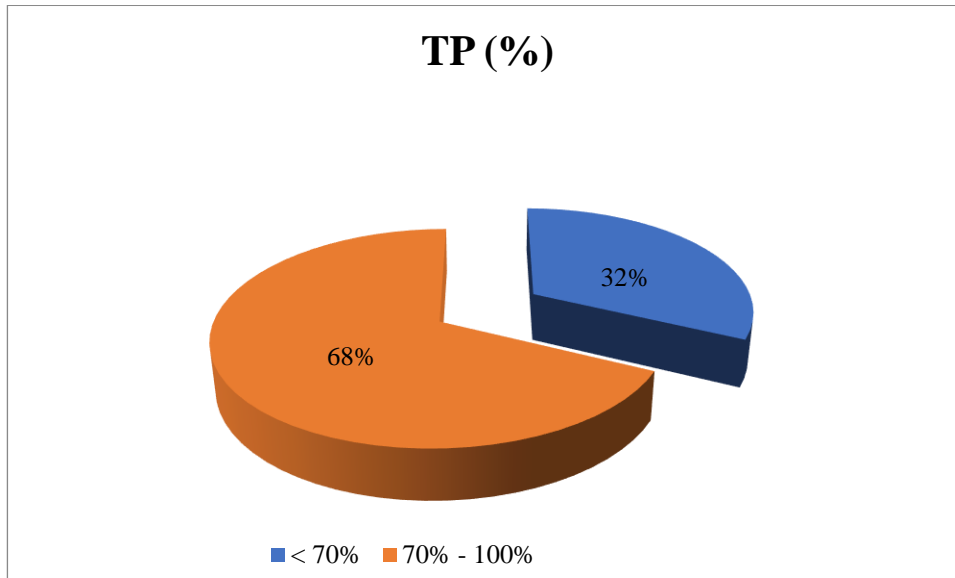


Figure 9 : Distribution des malades en fonction des taux de Prothrombine

2.2. Le Ratio TCA

Les patients ayant un ratio TCA normal sont au total de 70 patients ce qui représente un pourcentage de 64% des 109 cas étudiés. Le reste des 39 patients ont un ratio TCA $> 1,2$ ce qui représente donc un pourcentage de 36% des 109 ca étudiés

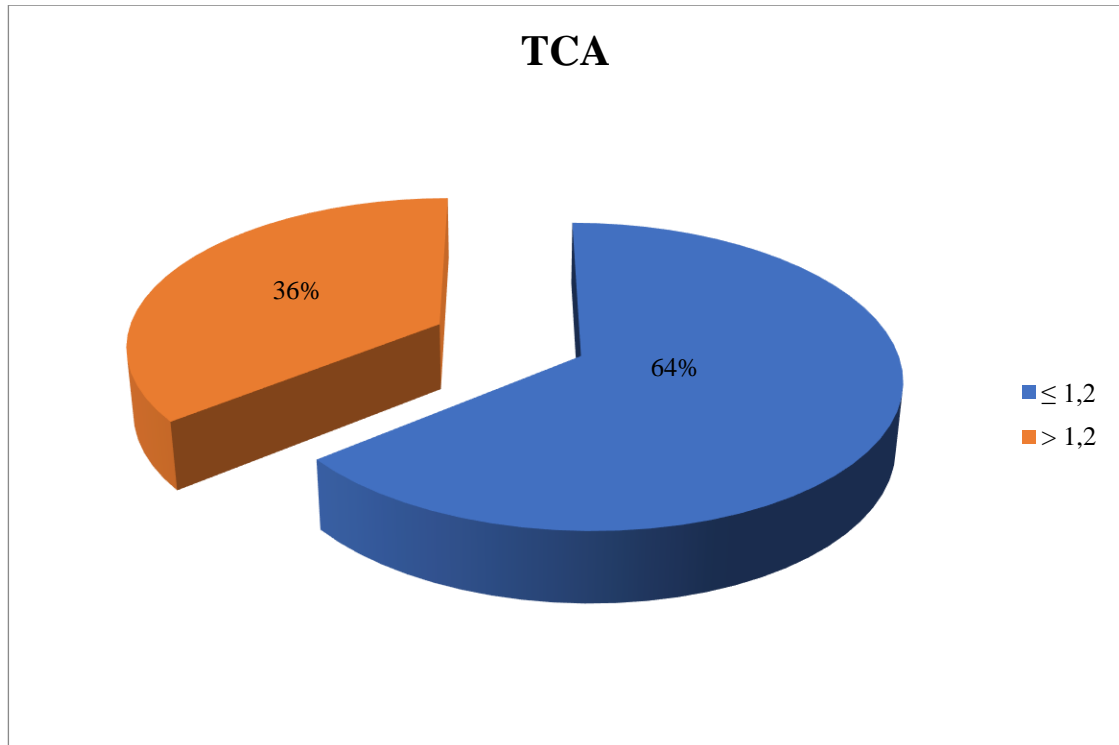


Figure 10 : Distribution des malades en fonctions des rapports TCA.

2.3. Le taux de fibrinogène

26% de nos patients présentaient des taux de fibrinogène diminués (inférieur à 2 g/l). Cependant, 55% des taux se situaient dans les normes (entre 2 et 4 g/l). Les 19% des patients restants ont des valeurs plus élevés que les normes.

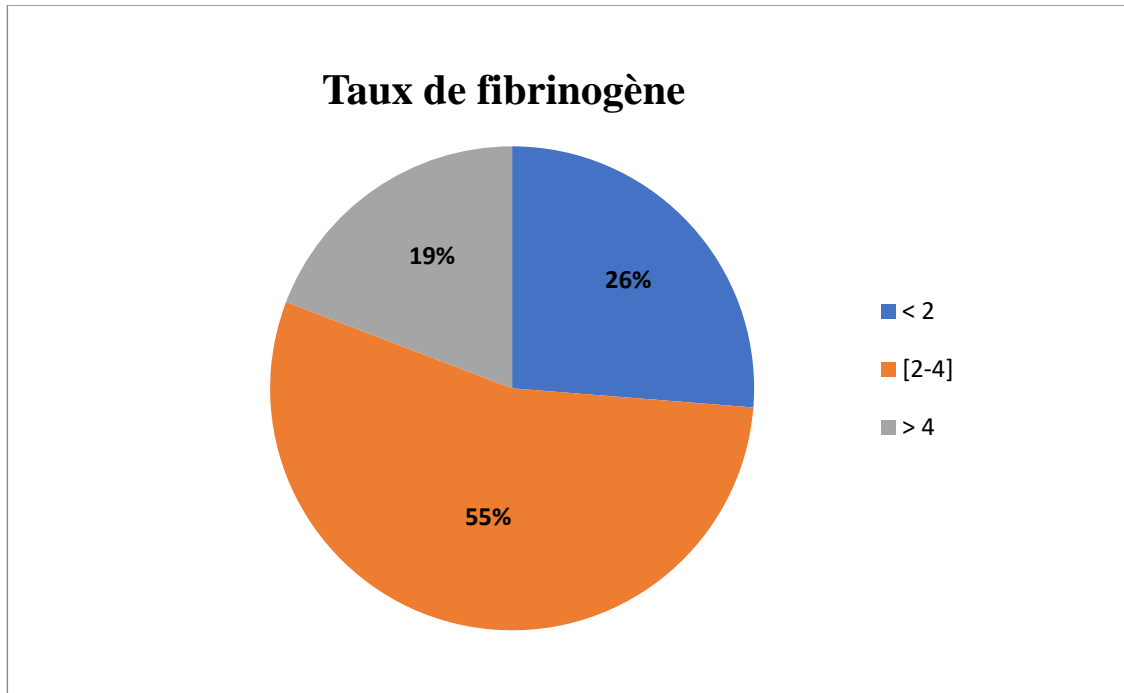


Figure 11 : Distribution des malades en fonctions de leurs taux de fibrinogène.

2.4. L'activité Antithrombine

9 personnes parmi nos patients présentent une activité antithrombine basse (inférieur à 70%) soit un pourcentage de 8% par rapports à nos 109 cas.

Les patients présentant un déficit en AT, avaient un déficit par rapport à d'autres inhibiteurs physiologiques de la coagulation Vitamino K dépendants chez 9 patients (AT, PS et PC).

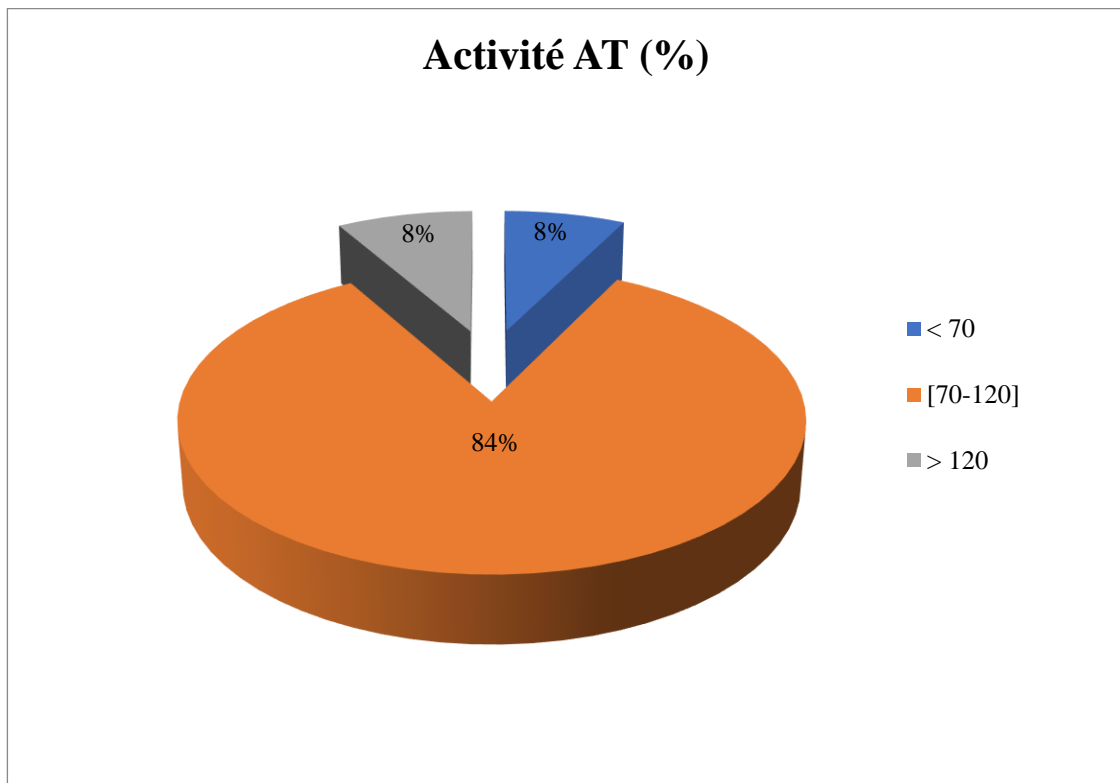


Figure 12 : Distribution des malades en fonction de leur activité en AT

2.5. L'Activité en Protéine C

Le nombre de patients qui représentaient un déficit en PC (valeur inférieur à 70%) était de 55 patients, représentant 51% des 109 cas étudiés.

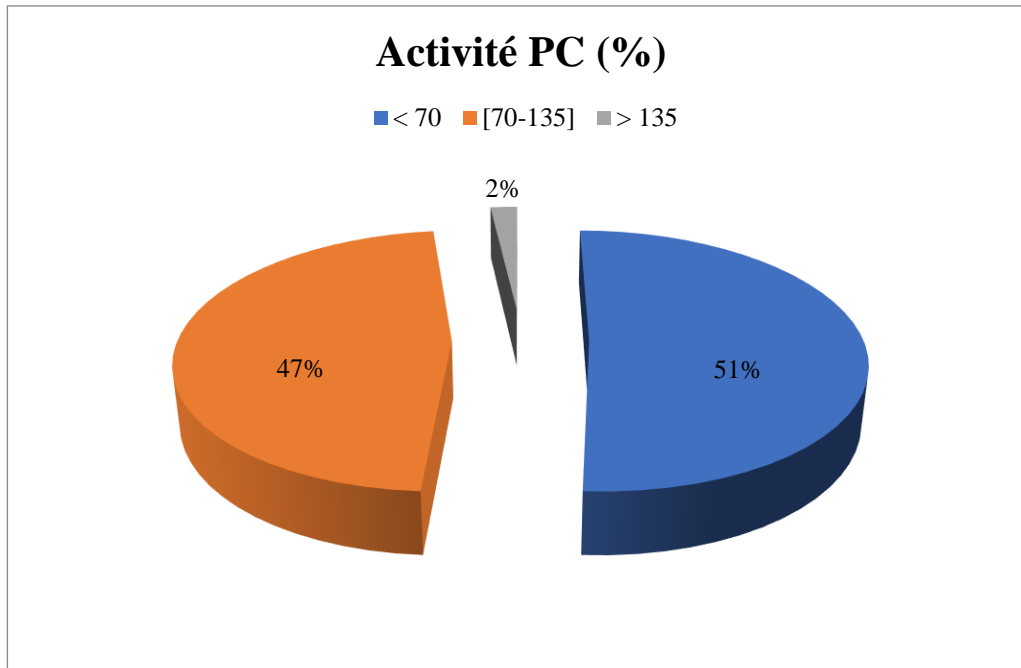


Figure 13 : Distribution des malades selon l'activité en PC

La répartition de l'activité en PC inférieur à 70% se présente comme suit :

- Un déficit isolé en Protéine C chez 49% des nos patients.
- Un déficit en Protéine C associé à un déficit en Protéine S est trouvé chez 38% de nos patients. Seul un patient présentait une association entre le déficit en Protéine C et le déficit en AT soit 7%.
- Déficit associé aux inhibiteurs physiologiques de la coagulation chez 6% (PC, PS et en AT)

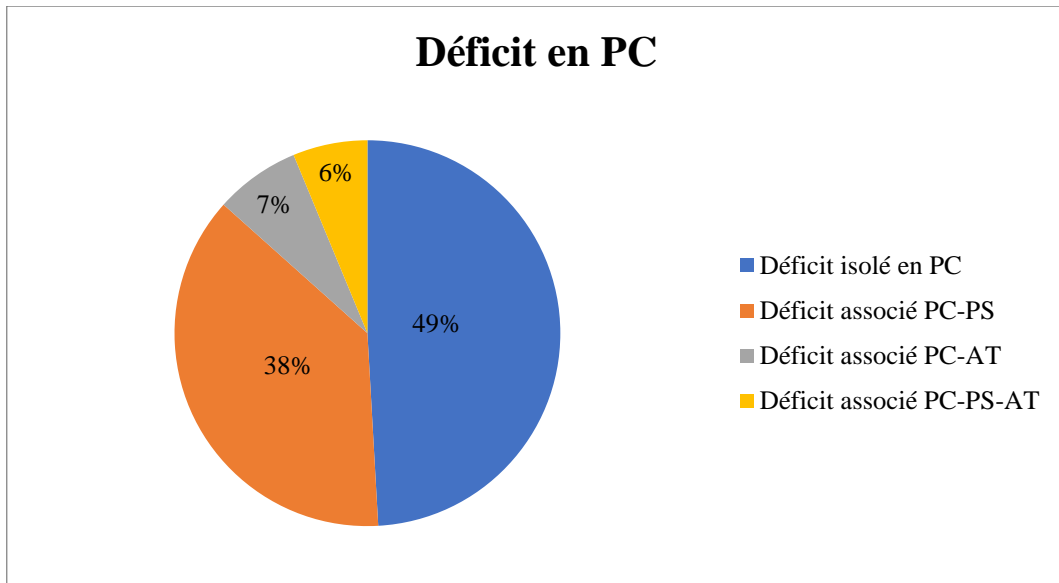


Figure 14 : Distribution du déficit en Protéine C selon les autres déficits en inhibiteurs physiologique de la coagulation

2.6. Le déficit en Protéine S

Les patients avec un déficit en activité Protéine S étaient au nombre de 54 patients ce qui représente environ 49%, contre 51% qui présentaient des activités PS dans les normes.

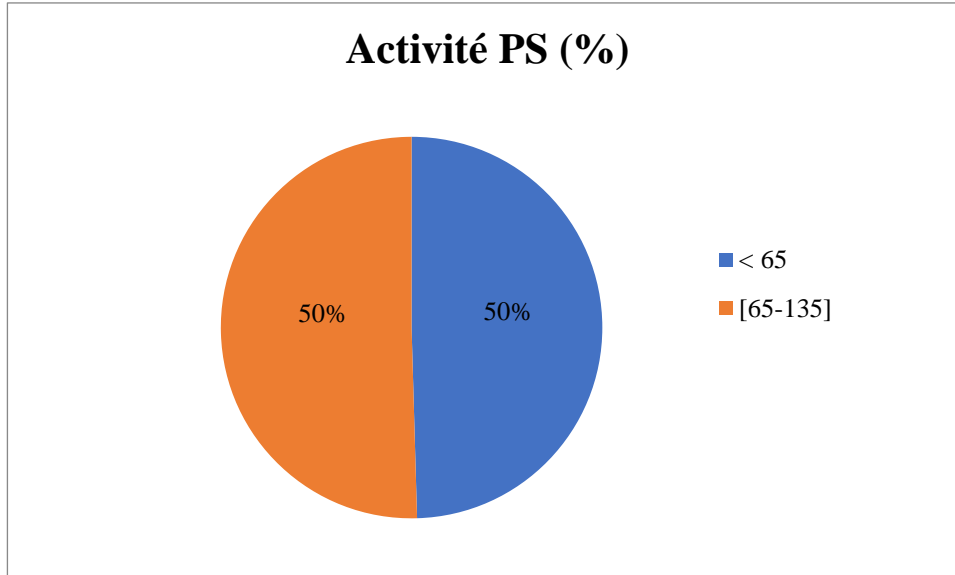


Figure 15 : Distribution des malades selon leur activité en PS

Pour des valeurs inférieures à 65% en activité en PS, ce déficit est isolé chez 52%.

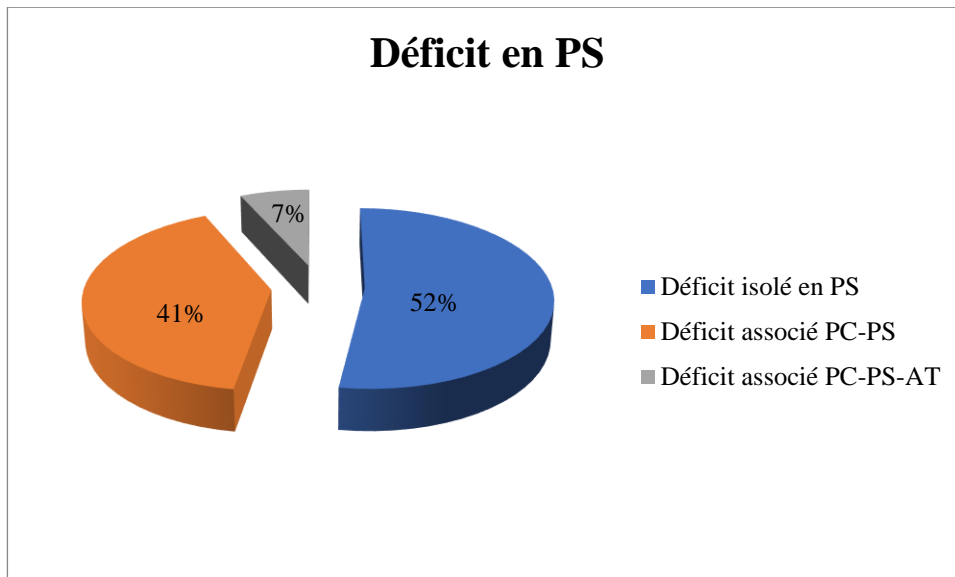


Figure 16 : Répartition du déficit en Protéine S selon d'autres déficits en inhibiteurs physiologique de la coagulation

2.7. La résistance à la PCa

Dans notre étude qui touche 109 cas, 10 patients ont montré une résistance positive à la Protéine C activée, donc un pourcentage de 9%.

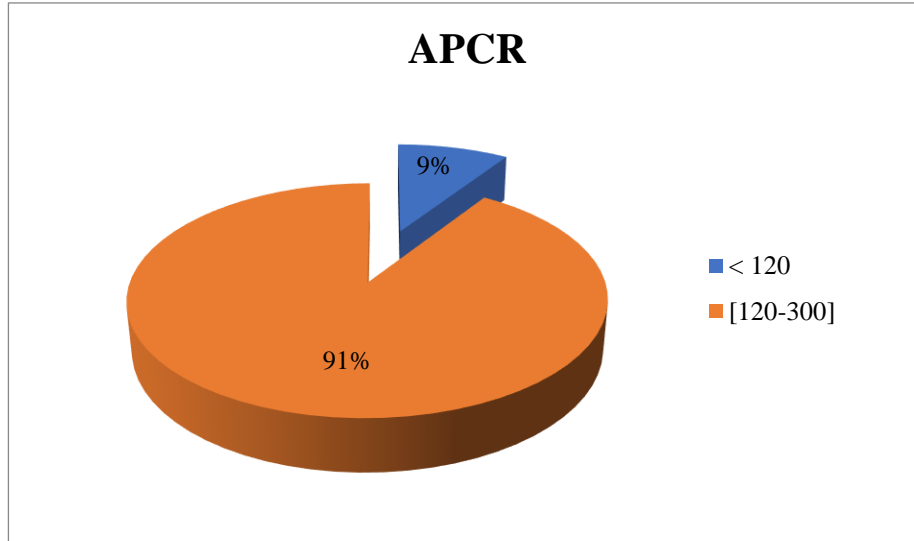


Figure 17 : Distribution des malades selon l'APCR

Les 10 cas positifs ont été répartis dans le graphe ci-dessous :

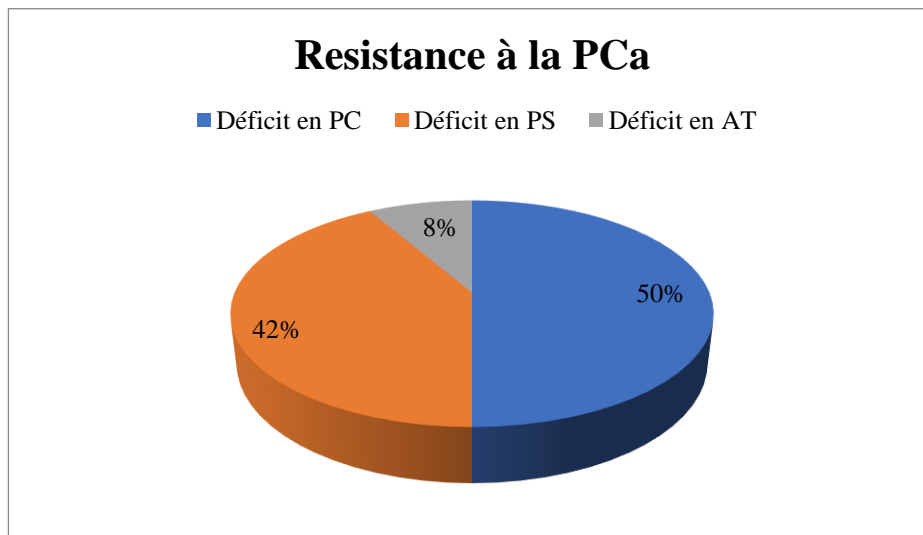


Figure 18 : Distribution des malades ayant une résistance à la PCa en fonction de d'autres déficits en inhibiteurs physiologique de la coagulation

2.8. Les anticorps Lupiques (RNLA : Ratio Normalisé Lupus Anticorps)

Seuls 3 patients avaient un taux des anticorps anti-phospholipides supérieur à 1,6. Le RNLA était dans les normes chez la majorité des cas, représentant un pourcentage de 83%.

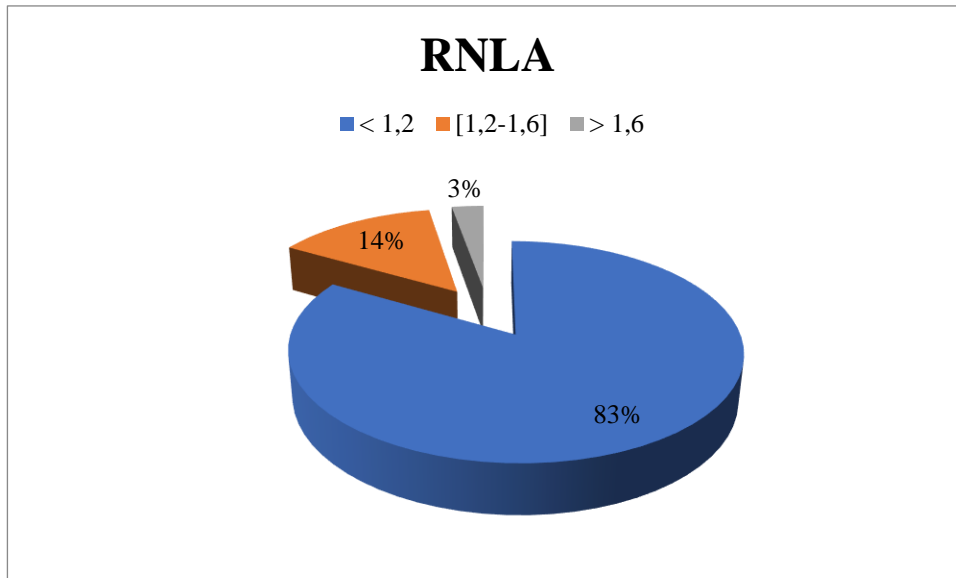


Figure 19 : Distribution des malades selon le RNLA

2.9. Les taux de plaquettes

Parmi les cas présentant une TVPo, plus que la moitié avait un taux en plaquettes inférieur à 150 G/L. 35 patients (32%) avaient des taux normaux se situant entre 150 et 400 G/L. Le reste des patients (17patients) présentent un taux élevé.

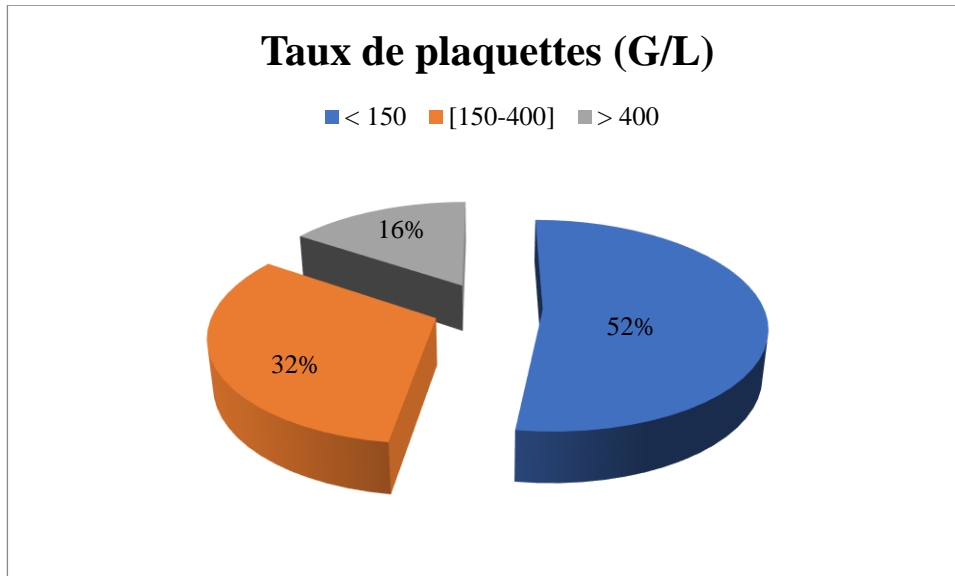



Figure 20 : Distribution des malades selon les taux de plaquettes



REVUES DE LA LITTERATURE

1. L'hémostase et thrombose :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux sanguins afin de prévenir les hémorragies spontanées et à arrêter le saignement après une rupture vasculaire.

Les acteurs principaux de l'hémostase sont la paroi endothéliale, les plaquettes sanguines, et les facteurs de la coagulation. On discerne 3 étapes de l'hémostase : l'hémostase primaire (la formation du thrombus blanc au niveau de la brèche vasculaire), la coagulation (la formation de caillot de fibrine pour consolider l'agrégat plaquettaire) et la fibrinolyse (la destruction du caillot formé et la perméabilisation des vaisseaux) [13].

Une anomalie congénitale ou acquise touchant 1 ou nombreux facteurs de l'hémostase prédispose aux thromboses ou aux hémorragies.

La thrombose apparaît quand le système se déstabilise au profit de la phase de coagulation.

1.1. L'équilibre hémostatique

Normalement, le sang circule au niveau de l'arbre vasculaire à l'état liquide grâce à des facteurs physiologiques multiples notamment des composants plasmatiques, des cellules circulantes et la paroi vasculaire.

L'homéostasie du volume et de la fluidité du sang est d'une importance vitale pour l'équilibre physiologique.

Les anomalies localisées ou systémiques affectant la balance hémostatique résultent soit d'une exacerbation inappropriée d'une réponse normale avec débordement des mécanismes de régulation soit du défaut d'un ou plusieurs constituants.

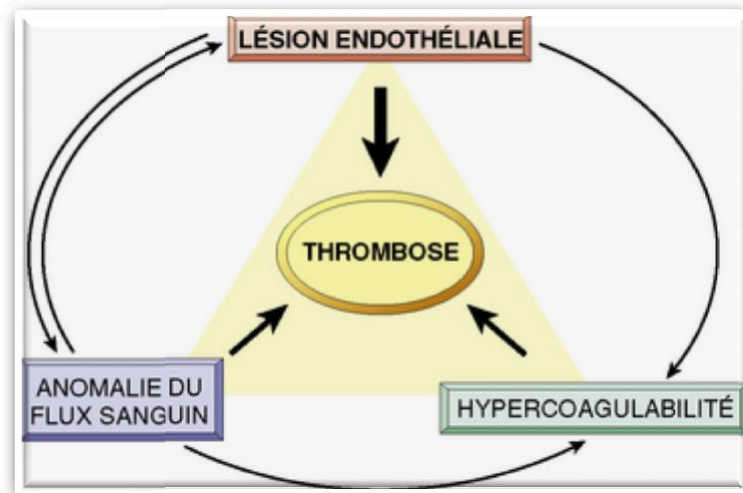


Figure 21 : Illustration schématisée du Système Hémostatique [14]

Les mécanismes pouvant aboutir à l'élaboration d'un thrombus sont : lésion de la paroi vasculaire, stase veineuse et altérations de la coagulation,

Ces 3 processus sont souvent très intriqués, ce qui rend souvent difficile l'incrimination d'un processus plutôt qu'un autre. Par ailleurs, l'existence de l'un de ces facteurs est une cause qui est suffisante mais pas vraiment nécessaire à la survenue d'une thrombose veineuse [14].

1.2. La coagulation

1.2.1. Définition

Cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de thrombine, enzyme clé de la coagulation qui va transformer le fibrinogène soluble en gel de fibrine insoluble qui va enserrer l'amas plaquettaire. [15].

1.2.2. Les éléments de la coagulation :

D Les éléments cellulaires :

Les cellules de grande importance dans la coagulation sont : les cellules endothéliales, les hépatocytes, les monocytes, les plaquettes sanguines, et les cellules péri vasculaires. La coagulation s'effectue à la surface des plaquettes sanguines activées, la membrane de ces dernières rend accessibles les phospholipides anioniques aux les facteurs de la coagulation avec lesquels vont pouvoir se lier. [16]

D Les facteurs plasmatiques de la coagulation :

Protéines plasmatiques, dont les concentrations sont variables, formées par les hépatocytes, les macrophages, les cellules endothéliale, ou les mégacaryocytes. Ces protéines sont pour la majorité, désignés par des chiffres romains de I à XIII suivant l'ordre dans lequel elles ont été découvertes (tableau I). Ce sont des proenzymes qui circulent sous une forme inactive dans le plasma (portent un suffixe «a» après leur activation.)

Chacun de ces facteur à l'état activé a deux possibilités : modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation ou bien activer un autre facteur. L'unique substrat vrai de la coagulation est le fibrinogène. [17].

Tableau 1 : Facteurs de la coagulation plasmatique [17]

Protéines de la coagulation	Masse moléculaire (kDa)	Fonction	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie plasmatique (h)
Facteurs de la coagulation : I (fibrinogène)	340	Substrat	2,4-10	120
II (prothrombine)*	72	Zymogène	100-150	80
V (Proaccelérine)	330	Cofacteur	5-10	24
VII (Proconvertine)*	50	Zymogène	50	6
VIII (Facteur antihémophilique A)	330	Cofacteur	0,1-0,2	12
IX (Facteur antihémophilique B)*	57	Zymogène	3-5	24
X (Facteur Stuart)*	59	Zymogène	7-17	48
XI (Facteur Rosenthal)	160	Zymogène	3-6	60
XII (Facteur Hageman)	80	Zymogène	30-40	60
XIII (facteur stabilisant de la fibrine)	320	Zymogène	20-30	240
Prékallikréine	85	Zymogène	25-50	35
Kininogène de haut poids moléculaire	100	Cofacteur	60-90	150
Facteur tissulaire**	47	Cofacteur	-	-
Inhibiteurs de la coagulation :				
Antithrombine	65	Seprine	180-300	60
Protéine C*	62	Zymogène	2,7-6	6
Protéine S*	70	Cofacteur	25	ND
HCII	65	Seprine	60-110	60
TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)	42	Inhibiteur de type Kunitz	0,1	ND

Tous les zymogènes sont des précurseurs de sérine protéases, sauf le facteur XIII (zymogène d'une transglutaminase).

HCII : cofacteur II de l'héparine ;

ND : non déterminé.

* : Synthèse vitamine K dépendante.

** : Facteur tissulaire n'est pas une protéine plasmatique mais une protéine membranaire

1.2.3. Les voies de la coagulation :

Classiquement les étapes de la coagulation font intervenir la voie endogène et exogène, cette théorie a été récemment substituée par une théorie moderne caractérisée par trois phases : **initiation, amplification et propagation (figure 3)**.

- ❖ **Etape d'initiation** : le facteur tissulaire (FT) exprimé par les cellules musculaires lisses et les fibroblastes, se lie au facteur VII activé (FVIIa), pour former le complexe (FT – FVIIa) permettant l'activation des facteurs X (FX→FXa) et IX (FIX→FIXa). L'activation de ces facteurs permet ensuite la génération de quelques traces de thrombine (FIIa) en présence de calcium et des phospholipides représentés par la surface plaquettaire. La thrombine synthétisée n'est pas suffisante pour produire la fibrine nécessaire à la constitution du caillot, mais permet de déclencher la phase de propagation
- ❖ **Etape d'amplification** : aboutit à l'accumulation des facteurs activés à la surface des plaquettes.
 - Les traces de thrombine engendrées à la surface des cellules exprimant le FT vont admettre l'activation du facteur VIII (FVIII), du facteur XI (FXI) et du facteur V (FV), où le FVIII se sépare du vWF pour se lier aux phospholipides.
 - Le FIXa généré à la fin de la phase d'initiation se fixe sur les plaquettes où se lie au FVIII en présence du calcium. Cette liaison (FIXa-FVIII) implique les domaines A2 et A3 du FVIIIa créant un complexe ténase intrinsèque (FIXa-FVIIIa) dont l'activation du FX en FXa est augmentée du facteur $>10^5$.
 - Par ailleurs, la thrombine crée un complexe prothrombinase (FXa-FVa) en activant le FV qui se fixe aussi à la surface des plaquettes.

Ces facteurs de coagulation activés se retrouvent concentrés à la surface des plaquettes activées à la fin de cette étape

❖ **Etape de propagation** : La phase de propagation comporte l'assemblage de larges complexes enzymatiques à la surface des plaquettes, la génération « explosive » de fortes concentrations de thrombine induisant la formation d'un caillot stable. Le complexe tenase engendre des quantités fortes de FXa. Le complexe prothrombinase clive la prothrombine en thrombine, mais après la phase d'amplification, la présence à la surface des plaquettes de concentrations élevées de facteurs activés contribue à la génération immense de grandes quantités de thrombine (thrombinburst) qui aura de nombreux effets : activation de manière continue du F XI, du FVIII et du FV, activation des plaquettes et essentiellement la transformation du fibrinogène en fibrine.

La polymérisation spontanée de ces monomères crée la trame du réseau de fibrine qui compose le caillot. Ce dernier est consolidé par l'action du FXIII, lui-même activé par la thrombine.

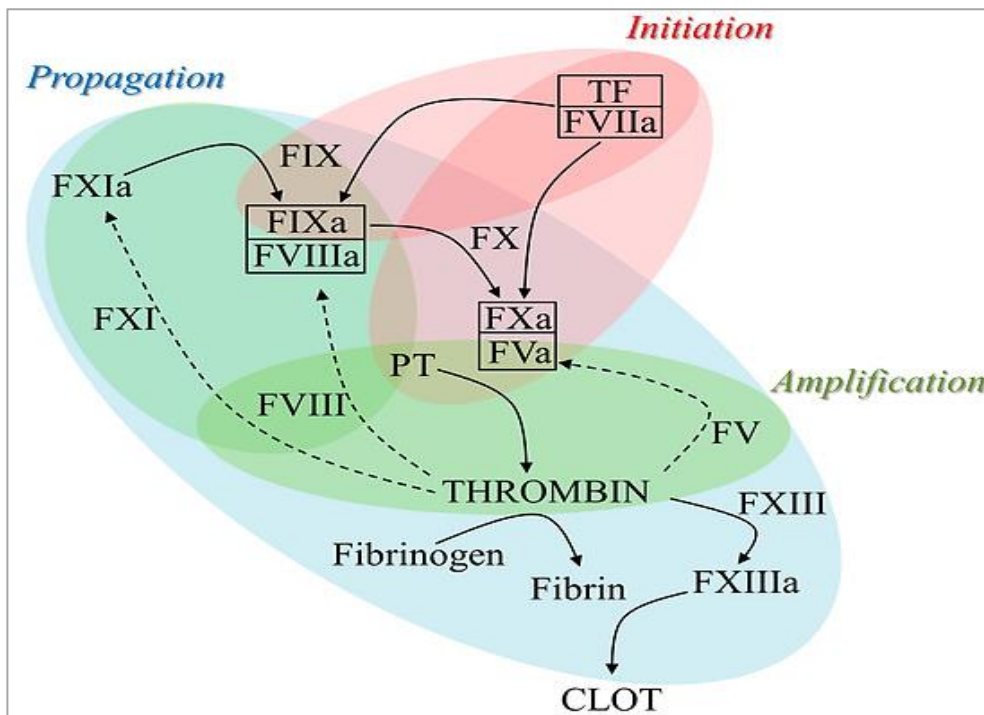


Figure 22 : Le processus d'une coagulation in vivo [22]

1.2.4. Les inhibiteurs physiologiques et la régulation de la coagulation

L'activation spontanée du système de la coagulation plasmatique est fréquente pour cela les enzymes formés lors de cette dernière ne doivent pas circuler dans le plasma parce qu'ils peuvent générer une activation disséminée de la coagulation. Afin de contourner cela et préserver leur équilibre, chaque facteur activé possède son inhibiteur.

On peut citer les inhibiteurs les plus importants de la coagulation qui sont le TFPI, l'antithrombine, le système de la PC (protéines C et S) et l'alpha 2 antiplasmine (α 2-AP).

Les héparinoïdes accélèrent la formation de complexes entre l'antithrombine et ces facteurs, qu'il s'agisse de glycosaminoglycanes endogènes (héparane sulfate) présents à la surface endothéliale ou administrés sous forme d'héparine. La protéine C est activée par la thrombine en protéine C activée (PCa) et en présence de son cofacteur la protéine S inhibe les facteurs de coagulation VIIIa et Va, qui ne sont pas inhibés par l'antithrombine. Le complexe FVIIa-FI est inhibé par le TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) et dans une moindre mesure l' α 2 antiplasmine (α 2-AP).

1.2.4.1 L'antithrombine (AT)

L'antithrombine est une glycoprotéine à chaîne unique fabriquée par le foie indépendante de la vitamine K. La moyenne de la concentration plasmatique est de 125 mg/l et sa demi-vie plasmatique moyenne est de 65 heures. [19, 21, 22]

L'AT se compose de 2 sites fonctionnels: le premier site réactif dans sa partie C terminale qui va se relier aux sérines protéases et le second site de liaison aux héparane-sulfates du vaisseau situé dans sa région N terminale [23-24].

L'AT joue un rôle essentiel pour freiner les mécanismes de coagulation. Elle inhibe à la fois le FVIIa, le FIXa, le FXa, le FXIa et la thrombine [25,26].

1.2.4.2 La protéine C (PC)

La protéine C, est une glycoprotéine plasmatique de 62 kDa, synthétisée par le foie vitamine K dépendante, sa concentration dans le plasma est comprise entre 3 à 5 mg/l. Elle a une demi-vie est d'une valeur comprise entre 6 et 8 heures. Les taux sont diminués en présence de traitement antivitamine K (AVK) [27].

Le système de la protéine C a un rôle primordial dans la régulation du mécanisme thrombogène [28].

La protéine C, est un zymogène qui est activé en sérine-protéase par la thrombine fixée sur la thrombomoduline. Son activité consiste à dégrader facteurs Va et VIIIa, en présence de son cofacteur la protéine S, de calcium Ca et de vitamine K. [29].

1.2.4.3 Protéine S (PS)

La PS est une protéine dépendante de la vitamine K comprends 635 aa son poids moléculaire est de 69 kDa. Synthétisée par le foie mais aussi par les cellules endothéliales, les cellules de Leydig et le cerveau. Sa concentration plasmatique est à peu près 25 mg/L et sa demi-vie est de 42 heures.

La PS est considéré comme un cofacteur non enzymatique de la PCa dans son action protéolytique sur les facteurs Va et VIIIa. In vitro elle a une activité inhibitrice directe sur les facteurs Xa et Va.

1.2.4.4 Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)

Le TFPI peut circuler sous 2 états, un état corrélé aux lipoprotéines et un état libre qui assure l'activité anticoagulante.

Le TFPI a comme effet d'inhiber l'activité catalytique du complexe FT-VIIIa.

2. La thrombophilie

2.1. La définition

Le mot thrombophilie peut désigner normalements les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses ou la tendance aux thromboses.

Normalement, la thrombophilie est un ensemble d'anomalies constitutionnelles ou acquises qui accroît le risque thromboses [30,31].

2.2. L'Intérêt du bilan de thrombophilie

Le bilan de thrombophilie effectué chez un patient symptomatique a pour but d'évaluer le potentiel thrombotique global, ceci implique la recherche les facteurs de risques et l'ensemble des anomalies responsables.

Le bilan est idéalement fait avant l'instauration de traitement anticoagulant ou à distance de l'arrêt de celui-ci. Les AVK peuvent abaisser le taux d'antithrombine et perturber les dosages des protéines S et C.

2.3. Les anomalies de l'hémostase qui favorise la thrombose

Une maladie veineuse thromboembolique peut être causée par des anomalies moléculaires constitutionnelles ou acquises de l'hémostase, perturbant ainsi l'homéostasie existante entre la coagulation et anticoagulation physiologiques. Le Tableau 2 englobe les anomalies à rechercher [32].

Tableau 2 : Les anomalies de l'hémostase à rechercher [33]

Recherche de thrombophilie en première intention	Recherche d'autres thrombophilies acquises	Bilan en seconde intention
<p>-Recherche de déficit en AT (activité) ;</p> <p>- Recherche de déficit en protéine C (activité) ;</p> <p>- Recherche de déficit en protéine S (activité et protéine S libre) ;</p> <p>- Dosage du facteur VIII ;</p> <p>- Recherche de la mutation G20210A du facteur II ;</p> <p>-Recherche de la mutation facteur V Leiden) ;</p> <p>-Recherche d'anticorps antiphospholipides.</p>	<p>- Néoplasie, syndrome myéloprolifératif, syndrome néphrotique, maladies inflammatoires de l'intestin, connectivites ;</p> <p>- Interrogatoire et examen clinique, recherche de protéinurie, NFS, bilan immunologique et imagerie, recherche de mutation de JAK selon orientation clinique.</p>	<p>-Dysfibrinogénémies (recherche de mutation) ;</p> <p>-Recherche de la mutation C677T MTHFR ;</p> <p>-Dosage de l'activité des facteurs IX et XI ;</p> <p>-Dosage de l'homocystéinémie.</p>

3. La thrombose porte

3.1. Rappel historique

La thrombose de la veine porte (TVPo) est une pathologie rarissime mais qui peut être mortelle et survenant à tout âge.

En Occident, il s'agit probablement de la cause la plus fréquente d'hypertension portale d'origine extra-hépatique, décrite comme « une thrombose et dilatation variqueuse de la veine porte responsable d'une splénomégalie et ascite. [34]

En 1868, Balfour et Stewart ont décrit pour la première fois son tableau chez un malade qui présente des varices œsophagiennes, une splénomégalie et une ascite [35] [36].

La Thrombose de la veine mésentérique (TVM) est une affection rare et peut être mortelle car elle peut entraîner une ischémie et même un infarctus mésentérique. La première fois qu'elle a été décrite était en 1895 par Elliot [37,38].

En 1903, une première description d'autopsie du cavernome portal a été réalisée. Elle concernait un malade de 44 ans mort d'une thrombose veineuse mésentérique extensive après 8 ans d'inexplicables douleurs abdominales chroniques [39].

L'hypertension portale a été divisée par Whipple (1945) en deux grandes catégories :

- L'obstruction intrahépatique du flux sanguin portal
- L'obstruction extra hépatique portale.

L'application de la spléno-portographie dans les années 1950, l'artério-portographie en 1969 et l'amélioration de la sensibilité et la technologie de l'échographie-doppler et des scannes en 1988, ont réalisé le diagnostic du cavernome portal un diagnostic d'imagerie [40].

3.2. Rappel anatomique

Le système porte concerne toutes les veines qui drainent le sang veineux de l'abdomen du tube digestif, de la rate, du pancréas et de la vésicule biliaire. Le réseau de veines se combinent et forment la veine porte qui est responsable du transport du sang vers le foie.

Ainsi il reçoit une double alimentation en sang : du sang veineux des organes digestifs par le biais du système veineux porte mais aussi via du sang artériel à travers l'artère hépatique [41,42].

On peut diviser la veine porte en deux branches à l'échelle du hile du poumon. Elles arrivent à atteindre les extrémités correspondantes des rainures transversales et forment ainsi un angle obtus l'un vis-à-vis de l'autre et s'enfoncent dans le foie.

Actuellement, on peut dire que la distribution du sang portal se fait au niveau du foie de manière très précise :

- le sang de la rate, de la veine mésentérique inférieure et de la veine gastrique coronaire va au lobe gauche,
- alors que le sang de la veine mésentérique supérieure va au lobe droit. [43]

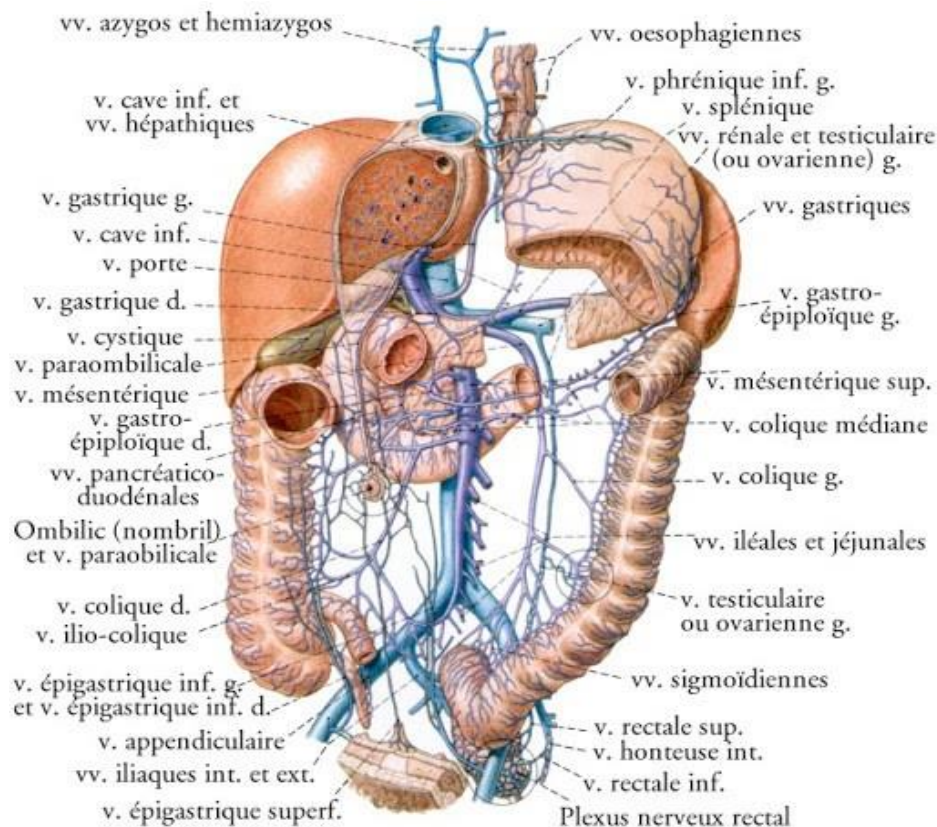


Figure 23 : Schéma du système porte et anastomoses porto-systémiques [44].

3.3. Physiopathologie

La présentation initiale de la thrombose est tributaire d'abord de sa localisation et de son étendue.

Si une ischémie mésentérique survient en phase aiguë, elle peut être bruyante, avec des symptômes progressifs au fur et à mesure que le thrombus se propage et l'ischémie se produit, ou complètement silencieuse si le thrombus est limité aux veines. Alors que le débit sanguin portal concerne les deux tiers du débit sanguin hépatique [46].

Les veines collatérales se forment dans les parois des structures adjacentes à la partie bouchée du système porte au dépend de la voie biliaire principale (VBP), le duodénum, la vésicule biliaire, l'antre gastrique et le pancréas. Cela donne une explication à la fréquence des diagnostics différentiels comme les tumeurs des voies biliaires (VB) ou du pancréas, la pancréatite, la cholécystite et la cholangite sclérosante, surtout chez l'adulte.

Ces veines collatérales peuvent devenir de plus en plus volumineuses si l'obstacle portal continu, et peuvent former en 3 à 5 semaines une structure pseudo-tumorale nommée Cavernome Portal [48]. Un cavernome peut aussi se former sur une autre partie du système porto-mésentérico-splénique, indiquant ainsi l'emplacement initiale de la thrombose [49].

La Catégorisation anatomique de l'atteinte thrombotique de la veine porte [51]

Stade 1 : thrombose limitée ou confinée au tronc de la veine porte au-delà du tronc spléno-mésaraïque.

Stade 2 : expansion du thrombus à la veine mésentérique supérieure (VMS) avec des vaisseaux mésentériques perméables.

Stade 3 : thrombose s'étale à tout le système veineux splanchnique, mais avec de grosses veines collatérales.

Stade 4 : thrombose diffuse à tout le système veineux splanchnique, mais avec de fines veines collatérales.

Dépendante du profil évolutif, des deux entités de la thrombose veineuse porte, la durée des symptômes qui dépassent le mois est directement prise comme la limite pouvant faire la distinction entre les deux affections. Pratiquement cette distinction n'est pas toujours facile à faire puisqu'il n'y a pas de délai précis pour les différencier :

Les TVPo aiguës, en relation avec la formation d'une thrombose récente qui entraîne une souffrance hépatique ou intestinale. Ces symptômes sont soit progressifs soit brutaux :

L'ischémie mésentérique : est le résultat de l'extension du thrombus aux arcades veineuses mésentériques. Avec un taux élevé de mortalité de 50% [52]. L'occlusion thrombotique de la veine mésentérique peut donner lieu à plus de lésions tissulaires que l'artério-veineuse isolée ou occlusion mésentérique.

Hépatite ischémique : la veine porte garantit plus que 75% du flux sanguin hépatique total et environ 40% de l'apport en oxygène au foie. La TVPo aiguë contribue à la baisse de la capacité de résistance du foie face à l'ischémie par le biais de son double apport sanguin.

Les TVPo chroniques, qui s'exprime essentiellement par un cavernome et une HTP : toute phase d'hypotension peut accélérer ou rendre plus grave l'hépatite ischémique.

L'hémorragie variqueuse : le débit sanguin hépatique total est revue à la baisse de manière minimale dans des conditions stables cela est une conséquence du développement du cavernome portal et à la vasodilatation artérielle hépatique. Par contre la pression portale est revue à la hausse.

L'augmentation de la pression portale est considérée comme l'un des éléments compensateurs qui permettent la stabilité de la perfusion portale par les veines collatérales. On peut ainsi dire que la perfusion portale est stabilisée au détriment de l'HTP, du prix de saignement des varices œsophagiennes et/ou-gastriques ou de gastropathie [53,54].

Le facteur essentiel prédictif indépendant de l'hémorragie était la taille des varices œsophagiennes, contrairement au facteur majeur prédictif indépendant de récurrence thrombotique est un état prothrombotique sous-jacent bien documenté [55].

3.4. Les facteurs de risque impliqués dans la survenue d'une thrombose porte

3.4.1. Les causes générales

3.4.1.1 Les troubles héréditaires prothrombotiques :

Il s'agit principalement des déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation exposant à un risque élevé de thrombose veineuse [56].

❖ Risque élevé de thrombose

a) Le déficit en antithrombine (AT)

Le déficit en antithrombine était le premier trouble constitutionnel de l'hémostase qui justifie un tableau familial de la maladie thromboembolique veineuse. Cette anomalie a été observée chez environ 1 à 2 % des malades atteints de pathologie thromboembolique veineuse primitive [57].

Parmi les principales causes acquises de déficit en AT sont la coagulation intravasculaire disséminée l'insuffisance hépatique, le syndrome néphrotique, certains médicaments comme l'héparine, les oestroprogestatifs oraux, et les phénomènes thrombotiques récents [58].

b) Le déficit en protéine C (PC)

Les déficits héréditaires en PC sont retrouvés chez presque 3 % des malades présentant une MTEV avec des manifestations cliniques semblables à celles qui ont été retrouvées en cas de déficit en AT.

c) Le déficit en protéine S (PS)

Les déficits héréditaires en protéine S (PS) sont dus à des mutations de gène qui situé sur le chromosome 3. D'après des études familiales, les déficits en PS, à l'état hétérozygote peuvent mener fréquemment à une maladie thromboembolique veineuse à l'âge adulte. Les déficits homozygotes peuvent apparaître sous forme d'un tableau dramatique en période néonatale. La transmission du déficit est autosomique dominante [61].

La prévalence du déficit en protéine S symptomatique dans la population générale est comprise entre 0.05 et 0.1%.

d) Afibrinogénémie

L'afibrinogénémie congénitale est une anomalie rare due à des mutations des gènes codant pour les chaînes de fibrinogène [63], à transmission autosomique récessive, caractérisée par un taux normal ou diminué de fibrinogène contre un temps de thrombine allongé. En conséquence, des troubles de la fibrinolyse, anomalies de l'agrégation plaquettaire ainsi que la formation de fibrine peuvent survenir [64].

❖ Risque faible de thrombose :

Des facteurs génétiques plus communs, associés à un risque de thrombose beaucoup plus faible ont été identifiés ces dernières années. De nombreuses études ont essayé de les inculper comme facteurs des thromboses du système porte.

a) La mutation du facteur V Leiden :

Le FV est une glycoprotéine de 300 kDa, codée par un gène localisé sur le chromosome 1[65].

La résistance à la protéine C activée (RPCA) forme un facteur important dans la survenue des thromboses veineuses. Elle est reliée dans la majorité des cas à une mutation du facteur V, qui se traduit par la substitution d'une arginine par une glutamine en position 506.

Le facteur V muté est moins sensible à l'action de la protéine C activée, ce qui engendre un sur fonctionnement du facteur V, générant ainsi un risque élevé de survenue thrombose [66].

b) La mutation 20210G > A du gène de la prothrombine :

La mutation G20210A du facteur II est une anomalie moléculaire de la prothrombine par substitution d'une guanine par une adénine au niveau du nucléotide 20210, entraînant une hausse du taux du facteur II et de son activité aboutissant à la surproduction de fibrine et donc majoration du risque de thrombose [67].

c) Hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie est un facteur qui perturbe le système de la coagulation favorisant la survenue des thromboses [68].

3.4.1.2 Les troubles acquis

a) Les syndromes myéloprolifératifs (SMP)

Les SMP sont l'une des principales causes de thromboses porte. Ils sont retrouvés chez presque un tiers des patients [69], et représentent la 1ère étiologie après exclusion des cas de cirrhose ou cancers associés.

Les SMP suivent une évolution progressive avec un risque accru de thrombose, la complication la plus fréquente et également un important facteur pronostique [70].

b) Mutation de la tyrosine kinase : Janus kinase 2 (JAK2)

Mutation ponctuelle entraînant le remplacement d'une valine en position 617 par une phénylalanine de la tyrosine kinase Janus kinase 2 (JAK2), générant une hématopoïèse abusée, sa prévalence chez les patients ayant une TVPo a été appréciée dans de nombreuses études et montre une importante variabilité (de 17,2% à 41,2%) [71,72].

c) Syndrome des anticorps antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides (aPL) sont des anticorps auto-immuns orientés contre des protéines circulantes dans le plasma et qui se lient aux phospholipides des vaisseaux sanguins ou de la membrane plaquettaire [73]

La prévalence d'aPL dans la TVPo est d'environ 5-15% [55]

d) L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)

L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN) est une Maladie clonale rare de la cellule souche hématopoïétique liée à une mutation somatique acquise du gène PIG-A, provoquant la perte d'ancrage de diverses molécules de la surface cellulaire en particulier CD55 et CD59, qui protègent le globule rouge de l'activation du complément. [74]

Associée aux thromboses veineuses, l'HPN pouvant atteindre les vaisseaux

abdominaux surtout les veines hépatiques, mais également parfois la veine porte ou ses affluents [75].

3.4.2. Causes locales

3.4.2.1 Les thromboses portes néonatales / Omphalites

Une phlébite septique d'origine ombilicale est la principale cause de TVPo chez le NNé selon la littérature.

Les altérations touchant la paroi veineuse, paraît être à la cause du développement de la TVP chez le NNé, ce qui rend l'introduction d'un cathéter ombilical un facteur de risque majeur. L'existence préalable de troubles de la coagulation semble plus rare [76,77 ,78].

3.4.2.2 La pyléphlébite

La pyléphlébite est une thrombophlébite septique de la veine porte ou de l'une de ses branches, elle est rare mais extrêmement dangereuse avec une mortalité qui atteint les 50% [79,80].

3.4.2.3 Les compressions intra ou extrinsèques de la veine porte

L'obturation résulte assez souvent de la compression par un mécanisme infectieux plus que par une tumeur bénigne ou maligne. Ex cas d'abcès amibien ou à pyogène, kyste hydatique.

3.4.2.4 Les traumatismes du système Porte

Les interventions chirurgicales à risque : sont la chirurgie pancréatique et biliaire, la splénectomie et les dérivations porto-systémiques.

3.4.3. Les anomalies anatomiques congénitales

Toute malformation congénitale du système porte du genre sténose, agénésie, atrésie, peut avoir des conséquences sur l'afflux portal et favoriser la constitution d'un thrombus [82].

3.5. Présentation clinique :

La localisation de la thrombose joue un rôle majeur dans l'expression clinique.

3.5.1. Les hémorragies digestives

Une hémorragie digestive haute est dans la majorité des cas engendré par une hémorragie variqueuse, cette dernière peut se manifester par une hématomèse, méléna, rectorragie ou par une anémie chronique [83].

3.5.2. La splénomégalie

Souvent asymptomatique, elle peut être responsable d'hypersplénisme lié à des phénomènes de stase, et qui se caractérise par une pancytopénie [84].

3.5.3. Ascite

L'ascite est capable de rendre complexe une TVPo chronique, apparaît généralement de manière momentanée au déclin d'une hémorragie ou d'une infection, chez des malades généralement âgés ou qui présentent une cirrhose.

3.5.4. Syndrome hépto-pulmonaire

Le syndrome hépto pulmonaire est caractérisé par une hypoxémie artérielle chez des patients présentant une maladie hépatique chronique, en lien avec la dilatation des vaisseaux intrapulmonaires. [85].

Ce syndrome a été décrit dans quelques rares observations chez des malades ayant uniquement une TVPo chronique sans cirrhose [86].

3.5.5. La biliopathie portale

La biliopathie portale est représentée par l'ensemble des pathologies touchant les conduits, la vésicule biliaire, les voies biliaires intra et extra hépatique chez des patients ayant un cavernome portal.

La biliopathie se manifeste progressivement, silencieusement surtout à l'âge adulte par une cholécystite, angiocholites [87].

3.5.6. Le retard staturo-pondéral

Ce retard a été expliqué par deux hypothèses physiopathologiques : diminution de flux portal hépatique et/ou une résistance à l'hormone de croissance [88].

3.5.7. Troubles de l'hémostase

En dehors des pathologies de l'hémostase qui sont derrière une hypercoagulabilité et donc l'arrivée d'une TVPo, l'HTP extra- hépatique est lié à une baisse du TP et à des anomalies fonctionnelles des plaquettes [89].

Il y aurait aussi des réactions sur la synthèse hépatique concernant les facteurs de coagulation, ainsi que les inhibiteurs de coagulation.

3.5.8. La thrombopénie

La définition biologique d'une thrombopénie se traduit par un taux des plaquettes inférieur à 150 Giga par litre. Elle peut être de source centrale ou périphérique.

Sa gravité dépend de son étiologie et du degré du syndrome hémorragique. [90]

4. Le diagnostic

4.1. Le diagnostic biologique

Les examens biologiques ordinaires sont habituellement sans anomalie notable. Mais chez des patients présentant une évolution étendue de la maladie, des perturbations biologiques hépatiques peuvent être trouvées.

❖ Hémogramme:

Devant une hémorragie aigue l'hémogramme est systématiquement demandé, afin d'évaluer le niveau de l'anémie en fonction du taux d'hémoglobine, une transfusion serait indiquée suivant la tolérance clinique.

La recherche d'une thrombocytose, polyglobulie, une leucocytose et/ou la présence de cellules immatures au niveau du frottis sanguin ou détectés par l'automate.

❖ Le bilan global de l'hémostase (TP et TCA/INR) :

Le taux de prothrombine TP est un excellent indicateur du niveau de l'atteinte hépatique.

Chez les patients ayant une hypertension portale extra hépatique, le TP et l'INR peuvent être allongés, le taux de fibrinogène et l'agrégation plaquettaire sont abaissés et une hausse des éléments de la dégradation de fibrinogène, ce qui entraîne une CIVD activée au niveau parois thrombosées des veines, des capillaires et petits vaisseaux formant le cavernome portal.

❖ Le bilan hépatique :

La perturbation du bilan hépatique qui comporte : ASAT, ALAT, PAL, GGT, peut être due à la diminution prolongée du flux sanguin dans la veine porte ou au développement de la biliopathie portale qui se traduit par une augmentation de la phosphatase alcaline des gammaglutamyl transférase [98].

❖ **Le bilan de la thrombophilie :**

La Société britannique d'hématologie a défini 3 groupes de patients chez qui la recherche de thrombophilie est discutée (Tableau) [91].

Tableau 3 : Les indications du bilan de thrombophilie [91]

Bilan recommandé	Bilan à discuter	Bilan non recommandé
MTEV récidivante	Sujet asymptomatique parent d'un patient index ayant un déficit en protéine C, S ou AT ou une mutation facteur V Leiden	Dépistage systématique de la population générale
MTEV avant 45 ans (y compris avec FDR transitoire)	Femme asymptomatique apparentée au premier degré à un sujet ayant une thrombophilie ou de nombreux Antécédents de MTEV, ET envisageant un traitement hormonal ou une grossesse	Avant la prescription de traitement hormonal
Localisation insolite de la thrombose (cérébrale, mésentérique, portale)	Thrombose artérielle chez un sujet jeune sans athérosclérose ni thrombophilie acquise	Chez le nouveau-né
Complications gestationnelles au moins deux pertes fœtales précoces inexplicées Eclampsie, prééclampsie sévère		

4.2. Le diagnostic radiologique

Le diagnostic radiologique de la pathologie de la veine porte a connu une progression allant des techniques d'imagerie invasives aux méthodes non invasives comme l'échographie couplée au doppler, la tomодensitométrie ,et l'imagerie par résonance magnétique, qui ont permis de préciser l'extension de la thrombose en plus rechercher une cause locale.

4.2.1. Moyens d'exploration radiologiques

a) Echographie associée au doppler couleur

L'échographie couplée au doppler est un examen non invasif, non irradiant et pas couteux, utilisé en première intention dans le diagnostic et le suivi des patients et la surveillance de l'efficacité du traitement des TVPo [92].

b) La tomодensitométrie (TDM) hélicoïdale multi détecteur

La TDM est l'examen de référence dans le diagnostic d'expansion de la thrombose porte, il contribue à l'évaluation de sa forme et ses changements, mais aussi à l'échelle du réseau veineux mésentérique [93].

Les performances de la TDM ont été améliorées par le mode hélicoïdale qui permet d'obtenir une série de coupes fines en un temps très court dans les 3 plans de l'espace, 3D-volumique. [94]

c) L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM permet une visualisation en 3 dimensions l'anatomie du système porte, et du parenchyme hépatique. [94]

d) Endoscopie

- Fibroscopie œsogastroduodénale : FOGD

La FOGD est un examen relativement invasif utilisé en première devant une hémorragie haute afin de préciser son étiologie, il permet de déceler les varices œsophagiennes ou gastriques et de spécifier ses caractères et leur classification, donc un examen indispensable dans l'hypertension portale.

- La coloscopie :

En cas de rectorragies liées à une hémorragie digestive haute très importante ou à des varices anorectales et coliques, voir aux lésions colopathies portales, une coloscopie serait envisagée.

- L'écho endoscopie :

Elle permet une excellente visualisation de la paroi digestive et des organes de voisinage. [95]

5. Prise en charge thérapeutique et suivi des patients

L'attitude thérapeutique comporte 2 étapes : la première étape a pour but de régresser le thrombus et ses conséquences cliniques en termes de mortalité et de morbidité, puis la deuxième étape dont l'objectif est de prévenir une récurrence thrombotique veineuse.

5.1. Traitement de la thrombose porte aiguë

Une anticoagulation rapidement débutée est recommandée, afin de re-canaliser les vaisseaux thrombosés, et de prévenir l'apparition d'un infarctus intestinal. La durée recommandée de traitement anticoagulant est au moins de 6 mois. [96]

❖ Héparinothérapie

L'Héparine est utilisée en première intention car elle est dotée d'une action rapide. Peut-être administrée par voie sous cutanée ou intraveineuse IV continue, selon une posologie ajustée en fonction du poids corporel, du TCA ou à l'activité antiF X activé [97]

Les HBPM sont habituellement favorisées en raison de leur faible risque d'hémorragie ou de thrombopénie allergique.

Tableau 4 : Les recommandations à propos la durée de l'anticoagulation en fonction du type de la TVP [97]

Thrombophilie sévère ou NMP et/ou antécédent de MTEV non provoquée		
	Présent	Absent
Thrombose porte aiguë	Au long cours	Arrêt possible après 6 à 12 mois
Cavernome	Au long cours	Pas de consensus sauf si antécédent d'infarctus intestinal : anticoagulation au long cours

❖ **Thrombolytiques :**

Ne doivent pas être utilisés en première intention durant la phase aiguë.

Utilisés devant un syndrome obstructif sévère ou phlébite en cas de sauvetage de membre.

❖ **Le relais par les AVK :**

Quand le diagnostic est confirmé les AVK peuvent prendre le relais, avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3.

L'héparine non fractionnée et l'héparine de bas poids moléculaire ou le fondaparinux peuvent être suspendus en l'espace de 5 jours conditionné par 2 INR successifs à un jour d'intervalle soient supérieurs à 2.

Le control du traitement par les AVK est assuré par le calcul de l'INR. [98] Sa formule est la suivante :

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{Temps de thromboplastine du plasma patient}}{\text{Temps de Thromboplastine d'un plasma}} \right]^{\text{ISI}}$$

Avec ISI : l'indice de sensibilité international spécifique de la réactive thromboplastine.

5.2. Traitement de la thrombose porte chronique :

A court terme le traitement a pour objectif de refluidifier les vaisseaux pour la prévention de l'ischémie intestinale, l'infarctus mésentérique et, à long terme, les complications de l'HTP. [99]

❖ Traitement de l'hémorragie digestive :

Le traitement des varices œsophagiennes doit être mis en place au plus vite car elles sont la première cause de mortalité.

D Transfusion :

La transfusion est administrée en fonction de l'abondance du saignement et du taux d'hémoglobine et d'hématocrite,

D La somatostatine :

Utilisée autant qu'hémostatique. La somatostatine possède une demi-vie dans la circulation sanguine qui est assez courte de 1 à 3 minutes. Efficace pour contrôler l'hémorragie variqueuse aiguë. [100]

D Inhibiteurs de la pompe à proton :

Peuvent être administrés par voie IV ou par voie orale pour minimiser le risque de saignement par érosions gastriques.

D Le traitement par endoscopie :

On peut utiliser 2 méthodes endoscopiques dans la thrombose des varices œsophagiennes : - la sclérothérapie (prévention de la récurrence hémorragique et d'hémostase en urgence) et - la ligature élastique (stoppe l'hémorragie par une constriction physique de la varice). [101]

D Les Béta-bloquants :

De nombreuses études ont pu prouver que les béta-bloquants non cardiosélectifs réduisent de manière significative la pression portale grâce à leur double action sur les récepteurs b1 et b2 adrénergiques. [102]

D Le traitement chirurgical du CP :

Pour pallier au risque de thrombose et d'échec chirurgical, des progrès techniques permettent d'effectuer des anastomoses veineuses à partir de veines très de petites tailles.

❖ Antibiothérapie :

En cas de pyléphlébite septique, une antibiothérapie à large spectre est instaurée. En cas d'association d'un abcès hépatique la durée du traitement est maintenue pendant six semaines [103].

5.3. Evolution et pronostic :

Une association du traitement par endoscopie et le traitement médicamenteux est indiquée en première intention pour le contrôle de l'hémorragie et des signes d'HTP qui sont soit inchangés, présentant un aplatissement des varices et ou l'effacement de la congestion de la muqueuse oesophagienne, soit la disparition totale des varices oesophagiennes.



DISCUSSION DES RESULTATS

❖ Les données épidémiologiques

Dans les 726 bilans de thrombophilie réalisés au sein du laboratoire central d'hématologie au centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat dans la période qui s'étale du 1 Mars 2016 et le 31 Décembre 2021, nous avons recensé 109 patients ayant présenté une thrombose veineuse porte soit 15%, et nous avons étudié analyser leur bilan de thrombophilie.

D Les tranches d'âge

La moyenne d'âge de nos patients était de 43 ans avec des âges inclus dans un intervalle entre 1 et 91 ans. La fourchette d'âge entre [20 et 60] représente le cas de 67% nos patients au moment du diagnostic.

Le nombre de patients âgés de plus de 60 ans ne dépasse pas les 20%, contrairement aux observations des autres études qui affirment que cette tranche d'âge est la plus exposé au risque de développement de thrombose porte.

D En fonction du Sexe

La distribution des patients selon le sexe montre un nombre plus important de femmes que d'hommes, pour un total de 67 femmes contre 42 hommes (61 % femmes et 39% hommes).

D Services prescripteurs

La majorité des demandes de bilan (68%) provenaient du service Hépatogastro-entérologie.

D Les antécédents

L'existence d'ATCD familial de thrombose est trouvée chez 49 patients ce qui correspond à 45% du nombre total des patients.

❖ les profils du bilan de thrombophilie

D Taux Prothrombine – Temps de Céphaline avec Activateur

Le TP est dans les normes (de 70% à 100%) chez 74 patients ce qui représente donc 68%, les 35 patients restants (soit 32%) présentent un TP relativement bas (moins de 70%).

Les patients ayant un ratio TCA normal sont au total de 70 patients ce qui représente un pourcentage de 64% des 109 cas étudiés. Le reste des 39 patients ont un ratio TCA $> 1,2$ ce qui représente donc un pourcentage de 36% des 109 cas étudiés

D Le taux de fibrinogène

26% de nos patients présentaient des taux de fibrinogène diminués (inférieur à 2 g/l). Cependant, 55% des taux se situaient dans les normes (entre 2 et 4 g/l). Les 19 % des patients restants ont des valeurs plus élevés que les normes.

D Activité de l'Antithrombine

9 personnes parmi nos patients présentent une activité antithrombine basse (inférieur à 70%) soit un pourcentage de 8% par rapports à nos 109 cas.

Les patients présentant un déficit en AT, avaient un déficit par rapport à d'autres inhibiteurs physiologiques de la coagulation Vitamino K dépendants chez 9 patients (AT, PS et PC).

D L'activité du PC

Le nombre de patients qui représentaient un déficit en PC (valeur inférieur à 70%) était de 55 patients, représentant 51% des 109 cas étudiés.

La répartition de l'activité en PC inférieur à 70% se présente comme suit :

- Un déficit isolé en Protéine C chez 49% des nos patients.
- Un déficit en Protéine C associé à un déficit en Protéine S est trouvé chez 38% de nos patients. Seul un patient présentait une association entre le déficit en Protéine C et le déficit en AT soit 7%.
- Déficit associé aux inhibiteurs physiologiques de la coagulation chez 6% (PC, PS et en AT)

D L'activité de la PS

Les patients avec un déficit en activité Protéine S étaient au nombre de 54 patients ce qui représente environ 49%, contre 51% qui présentaient des activités PS dans les normes.

Pour des valeurs inférieures à 65% en activité en PS, ce déficit est isolé chez 52%.

D Résistance à la Protéine C activée APCR

Dans notre étude qui touche 109 cas, 10 patients ont montré une résistance positive à la Protéine C activée, donc un pourcentage de 9%. Les 10 cas positifs ont été répartis comme suit :

- APCR associé au déficit en AT chez 8%.
- APCR associé au déficit en PS chez 42%.
- APCR associé au déficit en PC chez 50%.

D Le taux d'anticorps anti-phospholipides

Seuls 3 patients avaient un taux des anticorps anti-phospholipides supérieur à 1,6. Le RNLA était dans les normes chez la majorité des cas, représentant un pourcentage de 83%.

Un taux des anticorps anti-phospholipides était très positif chez un seul patient à 2,46, et douteux dans la zone grise chez 15 patients, soit 14%.

D Thrombopénie

Parmi les cas présentant une TVPo, plus que la moitié avait un taux en plaquettes inférieur à 150 G/L. 35 patients (32%) avaient des taux normaux se situant entre 150 et 400 G/L. Le reste des patients (17patients) présentent un taux élevé.

Concernant ce bilan étiologique, le rendement du diagnostic est excellent vu que la totalité de nos patients ont eu au minimum 1 facteur prothrombotique.

Ce tableau ci-dessous regroupe les données de la littérature sur les TVPo sans cancer ni cirrhose pour des recherches semblables :

Tableau 5 : Les différentes étiologies de TVPo de notre étude par rapport aux données de la littérature [56] [100]

Etude	de Année	AT	PC	PS	APCR	APL
Thrombophilie						
Leebeek et al	2012	De 0 à 5%	0-7%	0 - 30%	3 - 9%	5 - 15%
Smalberg et Al.						
N = 105						
Brah S. et al	N = 2017	14 %	14 %	4%	19 %	28 %
21						
Notre série	N = 2016	8 %	49 %	52 %	9 %	14 %
109						
- 2021						

Deux grandes études européennes (En-Vie study), (**Leebeek et al Smalberg et Al**), ont trouvés que 163 patients sont atteints du sd de Budd Chiari BSC primaire et 105 patients ont une thrombose veineuse portale ni maligne ni cirrhotique avec un bilan quasi complet des facteurs étiologiques, ont rapporté des facteurs prothrombotiques atteignant les 84% et 42%, respectivement.

Au niveau de ces études, la prévalence du déficit en AT est variable de 0 à 5% à la fois en BCS et en TVPo, concernant le déficit en PC, il est d'une valeur comprise entre 4 et 20% en BCS et 0 à 7% en TVPo, et pour le déficit en PS c'est entre 0 et 7% en BCS et 0 à 30% en TVPo. La prévalence de la mutation du facteur V Leiden, varie entre 3% et 9%. [56].

Dans les études de **Brah S**, les anomalies moléculaires prothrombotiques identifiées sont : trois cas de manque en AT, trois cas de manque en PC, 4 cas de FV Leyden hétérozygote. [100]

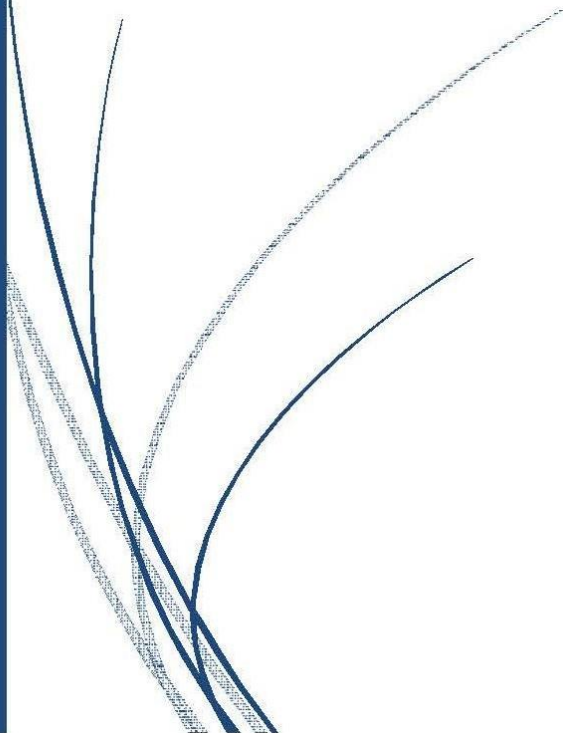
Les résultats de notre étude sont en harmonie avec ceux présentés dans la littérature, qui montre qu'une étiologie prothrombotique est dans plus de 71% génératrice d'une TVPo. Ainsi cette corrélation confirme la distribution et les différents profils du bilan de thrombophilie.

L'objectif du bilan étiologique durant la TVPo n'est bien estimé dans la littérature. Les recherches effectuées sont rétrospectives fondées sur de succinctes cohortes.

En conséquence, il a une hétérogénéité au sein des bilans étiologiques effectués, les plus récents marqueurs de thrombophilies n'ayant pas toujours été exploré. En revanche, les résultats sont tributaires du type de sélection des patients, selon que l'étude soit établie par des gastro-entérologues ou des hématologues.



CONCLUSION



La thrombophilie d'étiologie constitutionnelle ou acquise se définit par une susceptibilité à la thrombose qui se nomme autant qu'une situation d'hypercoagulabilité ou pro-thrombotique chez les cliniciens avec expression clinique très hétérogène.

Notre étude rétrospective et descriptive, réalisée au niveau du Laboratoire central d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat, qui s'étale sur une période de 5 ans, allant de Mars 2016 à Décembre 2021, nous a permis d'identifier 109 patients ayant présenté une thrombose veineuse porte TVP.

Le but de cette étude est d'identifier et analyser les cas diagnostiqués de thrombophilie dans les thromboses portes, examiner les prévalences des paramètres biologiques, et disséquer ses résultats.

Notre échantillon de patients étudiés originaire majoritairement de la région Rabat-Salé-Zemmour- Zaer-Kenitra, La moyenne d'âge était de 43 ans et une prédominance importante du sexe féminin.

Les résultats de notre série étudiée ont prouvé que : 7% des patients sont déficitaires en protéine à 8%, en PS à 52%, en PC à 49%, une APCR retrouvée chez 9%, les anticorps anti-phospholipides était considérablement présent chez 3 patients (3%) et douteux chez 15 patients avec une thrombopénie importante chez plus de 50% des patients. A ça on peut ajouter plusieurs associations en manque de ces facteurs essentiellement en inhibiteurs physiologique de la coagulation.

Devant toutes ces complexités, il est de plus en plus confirmé que la pathologie thrombotique a une étiologie polygénique, c'est-à-dire que des anomalies constitutionnelles pourraient mieux expliquer l'implication de facteurs génétiques dans la thrombose. En plus de ces caractéristiques génétiques, des facteurs environnementaux (facteurs prédisposant et déclenchant) doivent également être pris en compte.



RESUMES

RESUME

Mots clés : Antithrombine - Thrombose porte - Protéine C – Thrombophilie - Résistance à la Protéine C activée - Protéine S - Anticorps anti phospholipides.

Introduction : La thrombophilie est une anomalie multifactorielle qui se caractérise par une susceptibilité aux thromboses éventuellement gravissimes. Le principal but de cette étude étant d'examiner les cas de thrombophilie dans les thromboses portes.

Matériels et méthodes : C'est une recherche rétrospective et descriptive de l'ensemble des demandes du bilan de thrombophilie concernant 109 patients touchés par une TVPo, effectuée au laboratoire central d'hématologie du CHU Ibn Sina de Rabat, sur une durée de 5 ans, allant de Mars 2016 à Décembre 2021. Le bilan de thrombophilie qui a été fait est établi par dosage de TCA, DD, Fg, TP, AT, PS, et PC, et la recherche des anticorps anti phospholipides.

Résultats : La recherche a été effectuée sur 109 cas, avec un âge moyen de 43 ans avec une présence importante du sexe féminin, nos résultats ont prouvé que plus de 71% des cas de thrombose porte ont une anomalie prothrombotique : 7% des patients ont une manque en protéine antithrombine, 8% en protéine S, 52% en protéine C, 49%, une résistance à la protéine C activée chez 9%, le taux des anticorps lupiques était vivement présent chez 3 patients (3%).

Conclusion : On peut dire que les résultats obtenus sont cohérents avec ceux de la littérature, et affirme que les anomalies constitutionnelles peuvent mieux justifier l'implication du facteur général prothrombotique héréditaire dans la l'apparition d'une thrombose porte.

SUMMARY

Keywords: Antithrombin - Portal thrombosis - Protein C - Thrombophilia - Resistance to activated Protein C - Protein S - Anti phospholipid antibodies.

Introduction: Thrombophilia is a multifactorial abnormality characterized by susceptibility to possibly severe thrombosis. The main purpose of this study is to examine cases of thrombophilia in portal thrombosis.

Materials and methods: This is a retrospective and descriptive search of all the requests for the thrombophilia assessment concerning 109 patients affected by a TVPo, carried out at the central laboratory of hematology of the Ibn Sina University Hospital in Rabat, over a period of 5 years, from March 2016 to December 2021. The thrombophilia assessment that has been done is established by assay of TCA, DD, Fg, TP, AT, PS, and PC, and the search for anti-phospholipid antibodies.

Results: The research was carried out on 109 cases, with an average age of 43 years with a significant presence of the female sex, our results proved that more than 71% of cases of portal thrombosis have a prothrombotic abnormality: 7% of patients have a lack of antithrombin protein, 8% of S protein, 52% of C protein, 49%, resistance to activated protein C in 9%, lupus antibody levels were strongly present in 3 patients (3%).

Conclusion: It can be said that the results obtained are consistent with those of the literature, and states that constitutional abnormalities may better justify the involvement of the hereditary general prothrombotic factor in the onset of portal thrombosis.

ملخص

الكلمات المفتاحية: التخثر – تجلط البوابة – مضاد الثرومبين – البروتين – C البروتين – S مقاومة البروتين المنشط – C الأجسام المضادة للفوسفوليبيد.

مقدمة: التخثر هو مرض متعدد العوامل يتميز بالاستعداد للتخثر الحاد المحتمل. كان الهدف من عملنا هو دراسة الحالات المشخصة من التخثر في تجلط الباب .

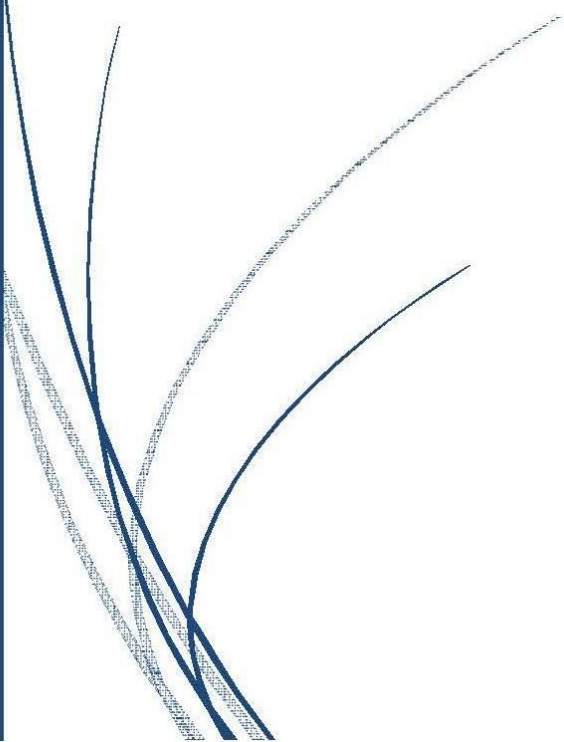
المواد والأساليب: هذه دراسة وصفية بأثر رجعي لطلبات تقييم التخثر ل 109 مرضى قدموا عرضاً تليفزيونياً، أجريت في المختبر المركزي لأمراض الدم بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط، على مدى 6 سنوات، من مارس 2016 إلى ديسمبر 2021. يتكون تقييم التخثر الذي تم إجراؤه من فحص TCA و TP و Fib و DD و AT و ASSay لل CP وفحص PS والبحث عن الأجسام المضادة لمرض الذئبة.

النتائج: على مجموعة سكانية من 109 حالات، بمتوسط عمر 43 عامًا مع غلبة للإناث، أظهرت النتائج البيولوجية لسلسلتنا أن أكثر من 71٪ من حالات تجلط الدم تعاني من اضطراب تخثر الدم: 7٪ من مرضانا يعانون من اضطراب تخثر الدم. عوز البروتين AT، 8٪ في PS، 52٪ في الكمبيوتر، 49٪ ، APCR في 9٪ ، كان معدل الأجسام المضادة المضادة للفوسفوليبيد إيجابياً بقوة في 3 مرضى (3٪).


الاستنتاج: تؤكد نتائجنا، بما يتفق مع نتائج الأدبيات، أن التشوهات الدستورية يمكن أن تفسر بشكل أفضل تورط العامل البروثرومباتي العام الوراثي في حدوث تجلط الدم الباني.



ANNEXES



ANNEXE 1


Centre Hospitalier Ibn Sina

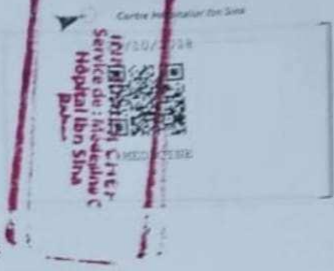
Royaume du Maroc
Ministère de la santé
المملكة المغربية
وزارة الصحة

Hôpital Ibn Sina Rabat
Laboratoire Central d'Hématologie

Contacts : Tél/Flotte +212661257458 Ligne interne 6461 Courriel: hematologie.chis@gmail.com

Pr Azlarab MASRAR
Chef de service

Pr Souad BENKIRANE
Dr Asma LAMRABET



BILAN DE THROMBOPHILIE

Nom prénom _____ Date de naissance _____ Origine _____
N° d'entrée _____ Service _____ Nom du préleveur _____
Date de prélèvement _____

- Antécédents personnels de thrombose :

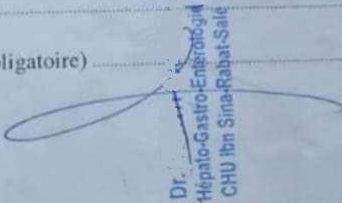
- Antécédents familiaux de thrombose :

- Type et localisations de la thrombose :

- Consanguinité (préciser le degré si oui) _____

- Bilan d'extension: Hémopathie maligne ou autre cancer, lupus, diabète, autre

- Traitement anticoagulant ou autre (type de traitement et posologie) :

Signature et cachet du praticien (obligatoire)

Dr. Hépato-Gastro-Entérologie
CHU Ibn Sina-Rabat-Sale

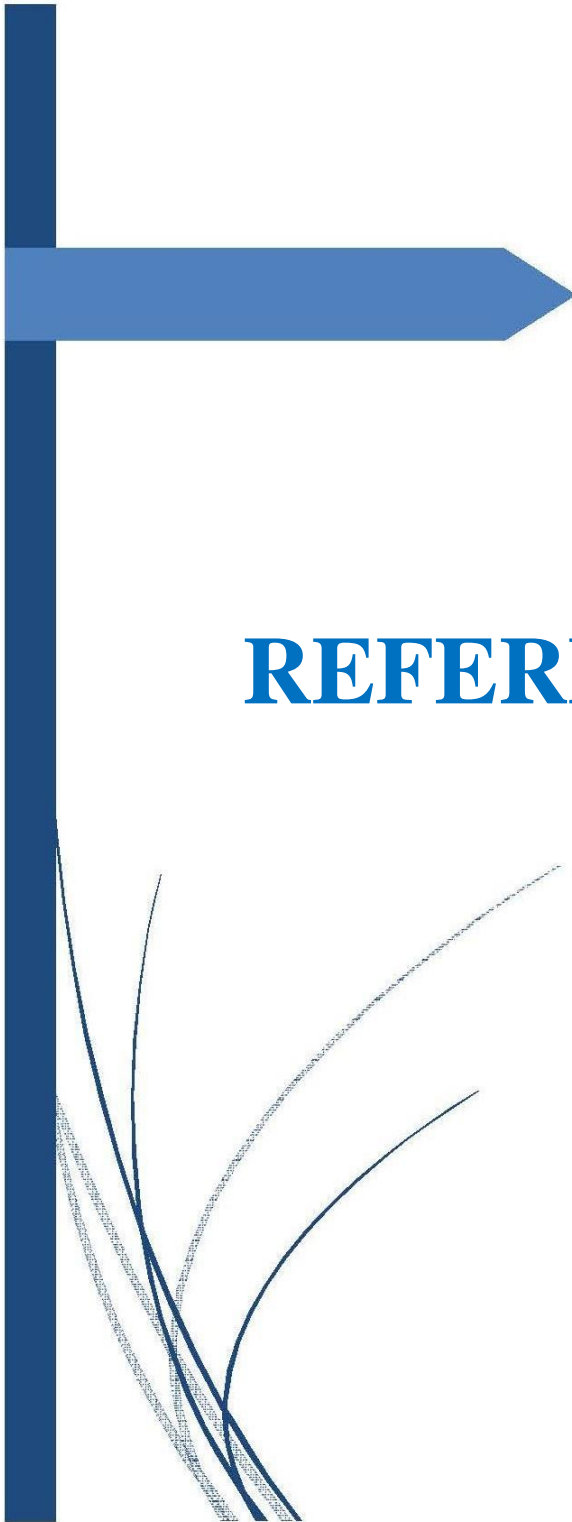
NB: Veuillez joindre avec la demande de bilan d'hémostase spécialisée deux prélèvements d'hémostase de 5ml chacun et un prélèvement pour hémogramme.

Annexe 2

TABLEAU DES DONNEES RECOLTEES

Model de Fichier Excel d'exploitation des tests biologiques :

Patients	Sexe	Age	Région	Service	ATCD p	ATCD f	Bilan d'extantion	Traitement	TP (%)	TQ (sec)
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										



REFERENCES

- [1]. Pinjala RK, Reddy LRC, Nihar RP et al. Thrombophilia – How Far and How Much to Investigate?. Indian Journal of Surgery. Vol. 74, issue n° 2. P : 157-16. 2012.
- [2]. Bilodeau C, Montella KR. Thrombophilia and Thrombosis. Medical Management of the Pregnant Patient. 2014. P : 133-148.
- [3] Constans J, Boulon C, Sollanila A, Conri C, Conséquences thérapeutiques de la mise en évidence d'une thrombophilie. La Revue de Médecine interne 2008; 29 : 486-490.
- [4]. A. Heurgué, A. Payancé, D. Habes, S. Franchi-Abella, RECOMMANDATIONS AFEF 2018 MVF HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive vol. 25 n8 supplément 2, septembre 2018
- [5]. Conditions de réalisation du bilan biologique, bilan de thrombose. [6]. Notice du kit INNOVANCE Antithrombin, Catalogue n°OPFH03,
- [7]. Notice du kit Réactif Protéine C, Catalogue n° OQYG11, Edition Mai 2010 [8]. Notice du kit Protein S Ac, catalogue n°OPAP03, Edition Mai 2008
- [9]. Notice du kit ProC® Global, catalogue n° OQLS13, Edition Mai 2008
- [10]. Notice du kit Plasma exempt de facteur V de la coagulation, catalogue n° ORSMG19, Edition 2007
- [11]. Notice du kit LA1 Réactif de dépistage / LA2 Réactif de confirmation, catalogue n° 10446063G, Edition 2008
- [12]. Exner T., Triplett D.A; Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. Thromb. Haemostas. 991, 65, 320-322
- [13]. Exploration de l'hémostase primaire Trzeciak MC, Bordet JC EMC-Hématologie, 2002.
- [14]. Exploration de l'hémostase primaire Huisse MG, Faille D, Ajzenberg N EMC-Hématologie 2015 ; 10 (1) : 1-7.
- [15]. Virchow, Rudolf. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. 1856.
- [16]. Coagulation and fibrinolysis Mariasanta N Henry's Clinical Diagnosis and management by laboratory methods. 2017 (1):794-811.

- [17]. *PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE* Dr JP Cambus 2002 Module Cardiovasculaire PCEM II Rangueil
- [18]. Système du plasminogène et son exploration Lebrazi J, Samama MM, Bachmann F *EMC-Hématologie*, 2003.
- [19] Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, Hadengue A. Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. *Rev Med Suisse*. 2012; 8(352): 1652-1656.
- [20]. BENKIRANE, S., BENJELLOUN, I., NAJIMI, H., et al. Concept actuel de la coagulation. *Maroc Médical*, 2009, vol. 31, no 4, p. 287.
- [21]. Wikipédia, l'encyclopédie libre. Coagulation sanguine. URL :http://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine
- [22]. Giansily-Blaizot JFS. Les facteurs de risque génétiques de la maladie thromboembolique veineuse. *La Lettre du Pneumologue - Volume V* –
- [23]. Samama M M, Elalamy I, Depasse F, Gerotziafas G. Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. 2009. P : 3-25.
- [43] Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. Vol. 11. P : 140-156. 2014.
- [25]. M. Alhenc-Gelas, M. Aiach. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. *EMC - Hématologie*, 2007. 1-18. [13-022-B-60].
- [26]. Ismail ELALAMY, François DEPASSE, Gregoris GEROTZIAFAS, Meyer-Michel SAMAMA. Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Samama M. hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. *ELSEVIER MASSON*, 2009.
- [27]. M. Alhenc-Gelas, M. Aillaud, B. Delahousse, G. Freyburger, A. Le Querrec, G. Reber. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2009. Vol. 21, 12-39.

- [28]. Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin. Physiologie de la coagulation. EMC - Hématologie. 2001. 1-7. [13019-A-20].
- [29]. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, January 2014. Vol. 11, 140–156.
- [30]. Gameiro L, Pariente EA, Dupuis E, Gervais T, Viala JF, Trinh DH. Thrombose portale et déficit héréditaire en protéine C. Présentation d'un cas et revue de la littérature. *Gastroenterol Clin Biol*. 1992;16(2):177-81.
- [31]. Dahlbäck B, Villoutreix B. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway : novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2005. Vol. 25(7), 1311-20.
- [32]. Castoldi E, Hackeng TM. Regulation of coagulation by protein S. *Curr Opin Hematol* , 2008. Vol. 15(5), 529-36
- [33]. Djordjevic V et coll.: A novel prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia: the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost.*, 2013;11: 1936-1939. doi: 10.1111/jth.12367.
- [34]. Roux A, Sanchez O, Meyer G. Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease? *Société de réanimation de langue française* 2008,17 : 355-362.
- [35]. Roux, A., Sanchez, O., & Meyer, G. Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ? *Réanimation*, 17(4), 355–362. doi : 10.1016/j.reaurg.2008.03.011.
- [36]. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med*. 1992 Feb;92(2):173-82.
- [37]. Balfour Gw, Stewart TG. Case of enlarged spleen complicated with ascites, both depending upon varicose dilatation and thrombosis of the portal vein. *Edinburgh Med J* 1869; 14: 589-98.

- [38]. Elliot JW. II. The Operative Relief of Gangrene of Intestine Due to Occlusion of the Mesenteric Vessels. *Ann Surg.* 1895 Jan;21(1):9-23.
- [39]. FRASER J, BROWN AK. Aclinical syndrome associated with a rare anomaly of the vena portae system. *Surg Gynecol Obstet* 1944, 78 :520-4.
- [40]. Cavernous Transformation of the Portal Vein following Umbilical Sepsis; *Br Med J.* 1957 Aug 10; 2(5040): 335
- [41]. Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2006 May-Jun; 82(3):171-8.
- [42]. Gray, Henry. *Anatomy of the Human Body.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1918. (<http://education.yahoo.com/reference/gray/subjects/subject/174>).
- [43]. Lahlaidi A, *Anatomie topographique, tome II : glandes annexes du tube digestif, le foie : vascularisation du foie.* 1998, page 569
- [44]. Netter, F.H. *The CIBA Collection of Medical Illustrations, Volume 3: Digestive System, Part III.* CIBA-Geigy, Summit, 1957
- [45]. Alvarez F, Bernard O, Alagille D. Les obstructions portes de l'enfant. *Gastroenterol ClinBiol* 1984, 8 : 330-335.
- [46]. De Leve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009 May;49(5):1729-64.
- [47]. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32: 865-871.
- [48]. Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T, et al. Formation of hilar collaterals or cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma. Observations in ten patients. *Gastroenterology* 1984 ; 87(5) : 1150-3.
- [49]. Vibert E, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Cavernome portal: diagnostic, étiologies et conséquences. *Ann Chir* 2002 ; 127 : 745-50.

- [50]. Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 May-Jun; 82(3):171-8.
- [51]. Jamieson NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation *Transplantation* 2000; 69 (9): 1772 – 4.
- [52]. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51(1): 210–8
- [53]. Thompson EN, Williams R, Sherlock S. Liver function in extrahepatic portal hypertension. *Lancet* 1964; II: 1352-6.
- [54]. Ide T. Early development of cavernomatous vasculatures in portal venous thrombosis: morphometric kinetics in rabbit model. *Hepatology Research* 2003; 27:136-142.
- [55]. Condat B, Valla D. Thrombose de la veine porte. *Presse Med* 2003; 32(31): 1460-5.
- [56]. F.W.G. Leebeek¹, J.H. Smalberg, H.L.A. Janssen. Prothrombotic disorders in abdominal vein thrombosis. Departments of 1 Haematology and 2 Gastroenterology & Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands. November 2012, vol. 70, no 9. Page 400 - 405]
- [57]. M. Berruyer, M. Hanss, P. Ffrench, M. Dechavanne. Anomalies constitutionnelles de l'hémostase ; *Revue Française des Laboratoires*, janvier 2002, N// 339 n°2. 2002 :47-51.
- [58]. Alhenc-Glas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et consequences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2009 Oct ; 21 num spécial : 12-39 Chapitre II.
- [59]. J. Emmerich. Thrombophilies rares. *La Revue de médecine interne* 29. 2008 ; 482–485.
- [60]. Moussaoui S. Etude des facteurs de risque génétiques de la maladie thromboembolique veineuse chez une population de l'Est-Algérien [Doctorat 3ème cycle] : Université Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie 2016.

- [61]. M. Alhenc-Gelas, M. Aillaud, B. Delahousse, G. Freyburger, A. Le Querrec, G. Reber. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2009. Vol. 21, 12-39.
- [62]. Lurquin P, Mendes da Costa P. Infarcissement veineux mésentérique et déficit en antithrombine III: description de deux observations et revue de la littérature. *Rev Med Brux*. 1993 Sep;14(7):203-6.
- [63]. Valla D., Denninger M.H., Delvigne J.M., Rueff B., Benhamou J.P. 1988. Portal vein thrombosis with ruptured esophageal varices as presenting manifestation of hereditary protein C deficiency. *Gut* 29 : 856-859.
- [64]. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, et al. Protein C deficiency: A database of mutations, 1995 update. *Thromb Haemost* .1995;73:876-89.
- [65]. Cazenave JP., Pathologie des thromboses. Item 339
- [66]. Rogers J H, Bakdash S, Nakashima M O. Laboratory Analysis of Coagulation. *The Coagulation Consult*. 2013. P: 1-37.
- [67] : Alhenc-Glas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2009 Oct ; 21 num spécial : 12-39 Chapitre II. (m 39 thes 138 et 39 UBM)
- [68]. Kraiem I., Evaluation des résultats du bilan de thrombophilie constitutionnelle au cours des thromboses veineuses. Laboratoire d'Hématologie (LCBM)–Institut Pasteur de Tunis. Laboratoire Central de Biologie Médicale – Institut Pasteur de Tunis
- [69]. Kraiem I., Guermazi S, Hela Ben A., Meddeb B., Association dysfibrinogénémie et thrombose. A propos d'un cas, *La Tunisie Médicale* - 2010 ; Vol 88 (n°010) : 757 - 760
- [70]. HANSS M., Anomalies Du Fibrinogène, Une Thrombophilie D'actualité.
- [71]. Hayes T, Dysfibrinogenemia and thrombosis, *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Nov;126(11):1387-90

- [72]. nicolaes ga, dahlbäck b. Factor V and thrombotic disease: description of a janus-faced protein. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2002 ;1,22(4), 530-538.
- [73]. Manuel du Résident. Hématologie II, Edition tsunami. Exclusivité 2009 ;13-000-M-56.p6.
- [74]. g.freyburger, s.labrouche. Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques, SPECTRA BIOLOGIE n° 162 • Novembre 2007.
- [75]. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasmaprothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 ; 88: 3698-703
- [76]. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, Gaub MP, Goetz J, Baumann R, Uring-Lambert B, Levy S, Dufour P, Hauptmann G, Oudet P. Frequent factor II G20210A
- [77]. M. A. Gelas, M. Aiach. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. EMC. 2007 ; 13-022-B-60.
- [78]. A. Roux, O. Sanchez, G. Meyer. Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ? *Réanimation* .2008.17, 355—362.
- [79]. Gaustadnes M, Rüdiger N, Rasmussen K, Ingerslev J. Familial thrombophilia associated with homozygosity for the cystathionine b-synthase 833TC mutation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* .2000 ;20 : 1392-5.
- [80]. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, Erlinger S, Briere J, Valla D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults : the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000 Mar ;31(3):587-91.
- [81]. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis*. 2010 Mar;42(3):163-70.
- [82]. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, Guilmin F, Kiladjian JJ, Plessier A, Denninger MH, Casadevall N, Valla D, Brière JB. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with. splanchnic

vein thrombosis. *Br J Haematol*

[83]. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007Jan ;5(1) :55-61.

[84]. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology.* 2006 ;44 : 1528-1534.

[85]. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis. A report on 241 cases. *Blood* 2008 ;111 : 4022-4029.

[86]. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, Sica S, Leone G. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost.* 2007. Apr ;5(4) :708-14. 2005 ;129 :553-560.

[87]. S. Miyakis, M. D. Lockshin, T. Atsumi, D. W. Branch, R. L. Brey, R. Cervera, R. H. W. M. Derksen, P. G. De Groot, T. Koike, P. L. Meroni, G. Reber, Y. Shoenfeld, A. Tincani, P. G. Vlachoyiannopoulos, and S. A. Krilis, "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 2, pp. 295–306, 2006.

[88]. A. Tripodi, P. G. de Groot, and V. Pengo, "Antiphospholipid syndrome : laboratory detection, mechanisms of action and treatment," *J. Intern. Med.*, vol. 270, no. 2, pp. 110– 122, août 2011.

[89]. J. T. Brandt, D. A. Triplett, B. Alving, and I. Scharrer, "Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants : an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH," *Thromb. Haemost.*, vol. 74, no. 4, pp. 1185–1190, Oct. 1995.

- [90]. M. L. Bertolaccini, O. Amengual, L. Andreoli, T. Atsumi, C. B. Chighizola, R. Forastiero, P. de Groot, G. Lakos, M. Lambert, P. Meroni, T. L. Ortel, M. Petri, A. Rahman, R. Roubey, S. Sciascia, M. Snyder, A. E. Tebo, A. Tincani, and R. Willis, "14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends," *Autoimmun. Rev.*
- [91]. Tomizuka H, Hatake K, Kitagawa S, Yamashita K, Arai H, Miura Y. Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Acta Haematol* 1999 ; 101(3) : 149-52.
- [92]. D. Debray, J. Soret, F. Sicre de Fontbrune, E. De Raucourt, *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive* vol. 25 n8 supplément 2, septembre 2018.
- [93]. Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, Jafri W, Kumar A, Kudo M, Lesmana LA, Sharma BC, Shiha G, Janaka de Silva H; Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Consensus on extra-hepatic portal vein. Obstruction. *Liver Int* 2006 ; 26 : 512-519.
- [94]. Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg.* 1996 Nov;172(5):449-52; discussion 452-3.
- [95]. Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis) : diagnosis and management in the modern era. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21(5) : 1114-20.
- [96]. Trum J.W., et al. 1993. *Bacteroides bacteriemia* of undetermined origin : strong association with portal vein thrombosis and cryptogenic pylephlebitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 5 : 655-659.
- [97]. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg.* Jul 2006;141(7):663-9.
- [98]. Kunin N, Desjardins JF, Letoquart JP, La Gamma A, Lebois E, Mambrini A. Thrombose mésentérico-portale après splénectomie hématologique. *J Chir (Paris).* 1996;133(9-10):453-8.

- [99]. M. Hafid, N. Kaddouri, M. Abdelhak, M.N. Benhmamouch, M. Barahioui ; Thrombose portale après splénectomie chez l'enfant : à propos de 4 observations, Archives de pédiatrie.
- [100]. Bureau C, Vinel JP, Otal P et Rousseau H. Pathologie de la veine porte. Malformations traitement, exploration. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Hépatologie, 7-042-A-10, 1998,7 p.
- [101]. James AW, Rabl C, Westphalen AC, et al. Portomesenteric venous thrombosis after laparoscopic surgery : a systematic literature review. Arch Surg. Jun 2009 ;144(6) :520- 6. Volume 16, n° 11 pages 1477-1480 (novembre 2009)
- [102]. Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2006 May-Jun ; 82(3):171-8.
- [103]. Savastano S., Feltrin G.P., Morelli I., Miotto D., Chiesura-Corona M., Le Khatib A.B. Aneurysm of the extrahepatic portal vein associated with segmental portal hypertension and spontaneous porto-caval shunting through the inferior mesenteric vein. J Belge Radiol 1992 ; 75: 194-196