

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**  
**ANNÉE: 2015** **THÈSE N°:**

**BILAN DE THROMBOPHILIE :**  
**EXPÉRIENCE DU LABORATOIRE CENTRAL**  
**D'HÉMATOLOGIE DE L'HÔPITAL IBN SINA-RABAT**  
**(À PROPOS DE 81 DEMANDES)**

*THÈSE*

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mlle. Rosemonde Abideh GNANZIM**

*Né le 24 Août 1992 à Lomé (TOGO)*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLÉS :** MTEV- Age – ATCD de thrombose – ATCD de chirurgie ou traumatisme – ATCD de cancer – Grossesse et post partum- CO- Antithrombine - Protéine C – Protéine S- Résistance à la Protéine C activée - Facteur VIII – Anticorps anti phospholipides - Homocystéine - Thrombophilie.

**JURY**

**Mr. A. BELMEKKI**

*Professeur d'Hématologie-Biologique*

**Mme. S. BENKIRANE**

*Professeur d'Hématologie-Biologique*

**Mr. A. MASRAR**

*Professeur d'Hématologie-Biologique*

**Mme. M. NAZIH**

*Professeur d'Hématologie-Biologique*

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

Royaume du Maroc  
Université Mohammed V de Rabat

FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE DE RABAT



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

### **DOYENS HONORAIRES :**

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

### **ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

## **1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

### **PROFESSEURS:**

#### **Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih : Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* : Chirurgie Thoracique

#### **Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif : Chirurgie Thoracique

#### **Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI : Rhumatologie

#### **Décembre 1984**

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

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADNANOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie Inspecteur du SS  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. EL ABBADI Najia

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie

Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said

Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire



Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*

Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie

Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima

Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie

Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ezzohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*

Hématologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne

Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind

Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques

Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

***\*Enseignants Militaires***

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



*« Cherchez premièrement le royaume et la justice de Dieu ; et toutes ces choses vous seront données par-dessus » Matt 6 :33*



# ***DÉDICACES***

## **À feu mon père,**

*Ce travail aurait été une fierté pour toi. Repose en paix !*

## **A feu ma grande mère,**

*Tu m'as toujours encouragé dans ma vie estudiantine. Tu m'as défendu dès que l'occasion s'est présentée. Tes conseils, ton soutien inconditionnel m'ont permis de me surpasser. Repose en paix !*

## **À ma maman,**

*Tu es un modèle de femme dynamique, de mère attentionnée, prête à s'oublier chaque fois pour mon bonheur. Malgré la distance qui nous a séparés ces dernières années, tes encouragements et tes prières ne m'ont jamais fait défaut. En tant que mère, conseillère et meilleure amie, ta confiance en moi a été et continue d'être ma source de motivation. Je te dédie ce travail. Puisse-t-il, te récompenser un tant soit peu de tous tes innombrables sacrifices.*

## **À Papa et à Maman ASSIH,**

*Précieux ont été vos conseils, votre soutien et vos prières dont j'ai toujours bénéficié. Que Dieu vous le rende au centuple ! Puisse ces quelques mots témoigner de ma profonde reconnaissance.*

## **À ma tante Louise,**

*Tu as toujours été disponible pour m'apporter ton soutien à chaque fois que le besoin s'est présenté. Ces quelques mots ne suffiront pas pour exprimer toute ma reconnaissance envers toi. Puisse-tu trouver, au travers de ce travail, tous mes remerciements.*


## **À mon oncle Darius,**

*Tes conseils et prières m'ont permis de pouvoir atteindre cet objectif. Grâce à toi, j'ai pu dominer mes incertitudes. À travers ces quelques lignes, reçois l'expression de toute ma gratitude. Merci pour ta disponibilité ! Puisse ce travail te faire honneur.*

## **À mon oncle Cyrille,**

*Tu m'as toujours soutenu et encouragé à donner le meilleur de moi. Je saisis ainsi cette occasion pour te témoigner toute ma gratitude. Puisse Dieu te rendre au centuple, tous tes efforts.*

# ***REMERCIEMENTS***



*À notre maître et président de thèse*  
**Monsieur le professeur A. BELMEKKI**  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

Nous sommes très honorés de votre présence en tant que président du Jury de cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre. Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre haute considération.

*À notre maître et rapporteur de thèse*  
**Madame le professeur S. BENKIRANE**  
*Professeur d'Hématologie Biologique*


Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos précieux conseils, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Ce fut pour nous un grand honneur de travailler avec vous. Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

*À notre maître et juge de thèse*  
**Monsieur le professeur A. MASRAR**  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi notre jury de thèse, veuillez trouver, en cette quelque ligne, l'expression de notre profonde gratitude.

*À notre maître et juge de thèse*  
**Mme le professeur M. NAZIH**  
*Professeur d'Hématologie Biologique*

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse. Nous vous infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre grand respect.



**À tous les membres de la famille TCHESSOTAGBA :**

- **Mes oncles : Nicolas, Ernest Piyabalo, Olivier, Mazama Ezzo et leurs familles**

-

- **Mes tantes : Julienne, Yvette, Agnès, Prudencienne et leurs familles**

Vous m'avez conseillé, vous m'avez encouragé. Je saisis donc cette occasion pour vous présenter mes sincères remerciements.

**À mon bien aimé**

Pour le soutien inconditionnel et les encouragements dont je n'ai pas manqué lors de la réalisation de ce travail, merci !

**À Monsieur Kpatcha et sa famille**

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et me la ps remerciements les plus sincères.

**Au grand frère LALLE et à sa famille**

Merci pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté. Puisse notre Seigneur vous le rendre au centuple !

**À mes amis et promotionnaires Fahima, Messifa, Généviève, Christiana, Inès, Skévie, Isabelle, Kokou, Dodji, Pascal, Wadjid, Mantala, Déborah, L'Heureuse ...**

Grand est le plaisir que j'ai eu de pouvoir vous connaître et de partager des moments inoubliables. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

**À mes frères et sœurs de la MMS,**

Les moments passés en votre compagnie sont ancrés dans mon cœur. Merci pour l'ambiance chaleureuse qui y a régné. Que la paix et la grâce vous soient multipliées.

**À toutes les personnes qui ont été au moins une fois ma source de soutien durant toutes ces années d'études, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance.**

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	5
LISTE DES FIGURES .....	6
LISTE DES TABLEAUX .....	7
INTRODUCTION .....	8
I.PATIENTS ET MÉTHODES.....	11
1. Lieu et durée de l'étude.....	12
1.1. Lieu de l'étude .....	12
1.2. Durée de l'étude.....	12
2. La collecte des renseignements concernant les patients .....	12
3. Critères d'inclusion et critères d'exclusion .....	12
3.1. Critères d'inclusion.....	12
3.2. Critères d'exclusion .....	12
4. Méthodes.....	13
4.1. Phase pré-analytique.....	13
4.2. Phase analytique .....	13
4.2.1. Dosage de l'antithrombine .....	14
4.2.2. Dosage de la protéine C .....	14
4.2.3. Dosage de la protéine S .....	15
4.2.4. Recherche de la résistance à la protéine C .....	15
4.2.5. Recherche des anticorps lupiques .....	16
4.2.6. Dosage du facteur VIII, IX et XI.....	17
4.3. Phase post-analytique .....	17
4.4. Analyse statistique des données .....	18
II.RÉSULTATS .....	19

1.	Données épidémiologiques.....	20
1.1.	Nombre de patients.....	20
1.2.	Répartition en fonction du sexe.....	20
1.3.	Répartition en fonction de l'âge.....	21
1.4.	Répartition géographique de la population étudiée.....	22
1.5.1.	Antécédents de thrombose.....	23
1.5.2.	Antécédents de chirurgie.....	24
1.5.3.	Antécédents de traumatisme.....	25
1.5.4.	Prise de contraceptifs oraux.....	25
1.5.5.	Antécédents de cancer.....	26
1.6.	Répartition en fonction du service de provenance.....	26
2.	Données symptomatologiques.....	27
3.1.	Déficit en antithrombine.....	28
3.2.	Déficit en PC.....	29
3.3.	Déficit en PS.....	30
3.4.	Résistance à la PCa.....	31
3.5.	Anticorps Lupiques.....	32
3.6.	Taux élevé de FVIII.....	33
1.	Répartition générale en fonction des facteurs de risque retrouvés dans les renseignements cliniques.....	34
4.	Répartition en fonction du nombre de facteurs de risque par patient.....	35
5.	Traitement.....	35
III.	DISCUSSION.....	36
1.	Rappel : Hémostase et thrombose.....	37
2.	Facteurs de risque impliqués dans la survenue d'une MTEV.....	41
2.1.	Facteurs de risques acquis.....	45



2.1.1.	Age .....	45
2.1.2.	Syndrome des antiphospholipides .....	46
2.1.3.	Antécédent de thrombose .....	48
2.1.4.	Cancers et hémopathies .....	49
2.1.5.	Immobilisation prolongée .....	51
2.1.6.	Chirurgie et traumatismes .....	51
2.1.7.	Contraception orale .....	52
2.1.8.	Grossesse et post-partum.....	52
2.1.9.	Cathéter central .....	53
2.1.10.	Maladie de Behçet.....	54
2.1.11.	TV médicamenteuses .....	54
2.2.	Facteurs génétiques.....	55
2.2.1.	Déficits en inhibiteurs des facteurs de la coagulation .....	55
2.2.2.	Résistance à la Protéine C activée.....	60
2.2.3.	Mutations des facteurs de la coagulation .....	62
2.2.4.	Déficit en protéine Z .....	65
2.3.	Facteurs mixtes .....	65
2.3.1.	Augmentation du taux de certains facteurs .....	65
2.3.2.	Anomalies du fibrinogène et de la fibrinolyse .....	66
2.3.3.	Autres facteurs.....	67
2.4.	Limites de notre étude .....	69
3.	Traitement .....	70
4.	Suivi[87,89].....	72
	CONCLUSION.....	75
	ANNEXES.....	77

RÉSUMÉ .....	90
ملخص.....	91
ABSTRACT .....	92
REFERENCES.....	93

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**AT** : Antithrombine.  
**AVCI** : Accident Vasculaire Cérébral Ischémique  
**CP** : Cavernome Portale  
**EP** : Embolie Pulmonaire  
**EPCR** : Récepteur endothélial de la protéine C.  
**FV** : Facteur V.  
**FVa** : Facteur V activé.  
**HAS** : Haute Autorité de Santé.  
**MTEV** : La maladie thromboembolique veineuse.  
**MTHFR** : 5,10-méthylène tétra hydrofolate réductase.  
**PC** : Protéine C.  
**PCa** : Protéine C activée.  
**PS** : Protéine S.  
**PZ** : La protéine Z.  
**RPCA** : La résistance à la protéine C activée.  
**SAPL** : Syndrome des Anti-Phospholipides Lupiques  
**TCA** : Temps de céphaline activateur  
**TFAV** : Thrombose de fistule Artério-veineuse.  
**TP** : Thrombose Portale  
**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde  
**ZPI** : protéase inhibitrice protéine Z dépendante.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Répartition de l'échantillon en fonction du sexe.....	20
<b>Figure 2</b> : Répartition de l'échantillon en fonction de l'âge.....	21
<b>Figure 3</b> : Répartition des patients en fonction de la région d'origine .....	22
<b>Figure 4</b> : Répartition des patients présentant des antécédents de thrombose .....	23
<b>Figure 5</b> : Répartition des patients présentant des antécédents de chirurgie .....	24
<b>Figure 6</b> : Répartition des patients présentant un antécédent de prise de contraceptifs oraux.....	25
<b>Figure 7</b> : Répartition de l'échantillon en fonction du service.....	26
<b>Figure 8</b> : Répartition de l'échantillon en fonction du type de thrombose.....	27
<b>Figure 9</b> : Répartition des patients présentant un déficit en antithrombine.....	28
<b>Figure 10</b> : Répartition des patients présentant un déficit en PC .....	29
<b>Figure 11</b> : Répartition des patients présentant un déficit en PS.....	30
<b>Figure 12</b> : Répartition des patients présentant une résistance à la PCa.....	31
<b>Figure 13</b> : Répartition des patients présentant des anticorps lupiques.....	32
<b>Figure 14</b> : Répartition des patients présentant un taux élevé en FVIII.....	33
<b>Figure 15</b> : Répartition de l'échantillon en fonction des facteurs de risque détectés .....	34
<b>Figure 16</b> : Répartition de l'échantillon en fonction du nombre de facteurs de risque .....	35
<b>Figure 17</b> : Schémas expliquant l'hémostase primaire.....	37
<b>Figure 18</b> : Schéma de la cascade de coagulation .....	38
<b>Figure 19</b> : Schéma de la fibrinolyse.....	39
<b>Figure 20</b> : Incidence des MTEV en fonction de l'âge et du sexe.....	46
<b>Figure 21</b> : Incidence de MTEV durant la grossesse et le post-partum.....	53

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Classification des différents facteurs de risque de la thrombophilie.....	42
<b>Tableau II</b> : Facteurs de risque et niveaux de risque.....	43
<b>Tableau III</b> : Données épidémiologiques des anticorps dans la population générale en 2010.....	48
<b>Tableau IV</b> : Déficiets constitutionnels en AT.....	56
<b>Tableau V</b> : Fréquence de la Résistance à la PCa dans les thromboses inexplicées.....	61
<b>Tableau VI</b> : Prévalence du facteur V Leiden.....	63
<b>Tableau VII</b> : Durée de traitement en fonction du contexte clinique.....	70
<b>Tableau VIII</b> : Médicaments indiqués dans la prévention et/ou le traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine (données issues des rcp et des rbp).....	74

# **INTRODUCTION**

Le terme de thrombophilie biologique, selon la HAS (Haute Autorité de Santé), désigne les anomalies ou particularités de la coagulation, identifiables par des tests de laboratoires, qui prédisposent à la maladie thromboembolique veineuse. Ces anomalies ou particularités, ou encore facteurs de risque biologiques de la Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV), peuvent être héréditaires (génétiques) ou acquis. [1]

Génétiquement, la thrombophilie peut être due en premier lieu au déficit en inhibiteurs de la coagulation tels que : l'antithrombine, la protéine C ou la protéine S. En deuxième lieu, on note les anomalies telles que la résistance à la protéine C activée (lié le plus souvent à la mutation du facteur V Leiden), la mutation du facteur II Leiden, un excès en facteur VIII et l'hyperhomocystéinémie.

Le syndrome des antiphospholipides constitue aussi l'un des facteurs principaux acquis de risque de thrombose.[2]

Le bilan de thrombophilie regroupe alors une batterie d'analyses visant à rechercher la présence d'anomalie biologique pouvant être à l'origine d'une thrombose dans le but :

- de dépister chez un sujet non atteint : une prévention primaire,
- d'adapter un traitement à un épisode aigu à l'anomalie rencontrée,
- d'éviter les récurrences en continuant un traitement à long cours,
- dépister de nouveaux cas dans la famille du sujet atteint.

La MTEV constitue un problème crucial dans le monde. [3]

L'histoire de la thrombophilie a été et continue d'être marquée par différentes découvertes.

En 1856, Rudolf Virchow décrivait la triade des déterminants majeurs d'une MTEV :

- Stase sanguine

- modification de la paroi vasculaire
- Hypercoagulabilité [4]

Les principales découvertes concernent les facteurs de risque. Ainsi, le déficit en antithrombine a été découvert, par Olav EGEBERG, un hématologue norvégien en 1965 à partir d'une famille scandinave dont plusieurs membres présentaient des TVP. [5,6]

Le déficit en protéine C (1981) et le déficit en protéine S(1984) ont été découverts. [7,8]

En 1986, le SAPL a été associé à la survenue d'une hypercoagulabilité par G.Hughes.[9]

La mutation du facteur V Leiden a été mise en évidence comme facteur de risque des MTEV en 1993 par Dahlack.[10]

En 1996, Poort SR découvre la mutation du facteur II Leiden, un facteur de risque des MTEV. [11]

L'objectif de notre travail de thèse est de présenter dans un premier temps l'état des lieux des connaissances en matière de thrombophilie. Nous évoquerons ensuite les nouveaux apports de la science en la matière.

Ce travail vise enfin à analyser les données cliniques, épidémiologiques et étiologiques des cas de patients atteints de MTEV au sein de la population marocaine. Les patients dont les demandes de bilan de thrombophilie ont été adressées au Laboratoire Centrale d'Hématologie du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat ont fait l'objet de notre travail.



## **I. PATIENTS ET MÉTHODES**

## **1. Lieu et durée de l'étude**

### **1.1.Lieu de l'étude**

Notre étude a concerné les bilans de thrombophilie réalisés au sein du laboratoire central d'Hématologie du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat. Ce laboratoire reçoit des demandes provenant principalement des divers services de tous les hôpitaux.

### **1.2.Durée de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective. Nous nous sommes intéressés aux bilans de thrombophilie réalisés sur une période de deux ans, à savoir, du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 Décembre 2014.

## **2. La collecte des renseignements concernant les patients**

Nous avons consulté les dossiers des patients, selon une fiche (voir annexes), afin d'obtenir les renseignements de manière structurée. Nous avons retenu : le sexe, l'âge, l'origine, la symptomatologie du patient ainsi que les facteurs de risque présents et le traitement.

Les données obtenues sont consignées dans les tableaux en annexe.

## **3. Critères d'inclusion et critères d'exclusion**

### **3.1. Critères d'inclusion**

Notre sélection concernait les patients ayant présenté une MTEV et dont le bilan de thrombophilie a été réalisé au laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat, sans distinction d'âge, de sexe, ou de service.

### **3.2. Critères d'exclusion**

Tous les patients dont les renseignements recueillis sont incomplets ont été exclus de notre étude.

#### **4. Méthodes**

Au cours de la réalisation du bilan de thrombophilie au laboratoire, on peut distinguer trois phases : la phase pré-analytique, la phase analytique et la phase post-analytique.

##### **4.1.Phase pré-analytique**

Le prélèvement se fait sur deux tubes citrate trisodique 0,109 mole comme anticoagulant (pour recueil du plasma sous garrot moins serré pendant moins d'une minute et en quantité nécessaire pour les analyses : 1 volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang) et un tube EDTA (pour l'hémogramme).

Une demande de bilan de thrombophilie ainsi que le formulaire du bilan de thrombophilie (voir annexes) sont remplis et acheminés au laboratoire avec les tubes de prélèvement.[12]

*NB* : Si le malade est sous AVK, les dosages sont réalisés pour tous les paramètres biologiques à l'exception de la PC et de la PS. Si le malade est sous héparine, on réalise le bilan hormis le dosage de l'antithrombine.

Une fois au laboratoire, les échantillons en tubes citratés sont enregistrés puis centrifugés en jet.

Le plasma est ensuite recueilli, mis en aliquotes puis mis au congélateur jusqu'au jour des analyses.

##### **4.2.Phase analytique**

Le bilan de thrombophilie est réalisé sur un automate Sysmex CS 5100. Après réalisation de l'hémogramme sur un automate XE 5000, les analyses réalisées dans le bilan de thrombophilie au laboratoire Central d'Hématologie de l'HIS sont :

- dosage de l'AT
- dosage de la PC
- dosage de la PS

- Recherche de la résistance à la PCa
- recherche des anticorps lupiques
- dosage des facteurs VIII, IX et XI

#### **4.2.1. Dosage de l'antithrombine**

L'automate utilise une méthode colorimétrique pour doser l'antithrombine. Un excès de FXa est ajouté au plasma citraté. En présence d'héparine, une partie du FXa forme un complexe et est inactivée par l'antithrombine présente dans l'échantillon. Le FXa en excès, non inhibé, clive un substrat chromogène spécifique, entraînant la libération d'un colorant. La quantité de produit libérée est déterminée par l'augmentation de la valeur de l'absorbance à 405 nm.

antithrombine + héparine  $\longrightarrow$  [antithrom. hépar]

[antithrom.hépar]+FXa  $\longrightarrow$  [antithrom.hépar.FXa]+(FXa résiduel)

Substrat chromogène FXa+ FXarésiduel  $\longrightarrow$  tripeptide+colorant

La libération du colorant est inversement proportionnelle à l'activité inhibitrice de l'antithrombine présente dans l'échantillon du plasma : plus la concentration d'antithrombine active fonctionnelle est faible, plus le signal d'absorbance par unité de temps est élevé.

Les valeurs normales se situent entre 83 et 118%. [13]

#### **4.2.2. Dosage de la protéine C**

La PC est dosée par une méthode coagulométrique. La PC contenue dans l'échantillon de patient est activée par un activateur spécifique de venin de serpent qui est contenu dans le réactif Protéine C Activateur. La PC activée inhibe les facteurs V et VIII du plasma déficitaire en PC ajouté. Cette inhibition allonge le TCA effectué ultérieurement. L'allongement du TCA est donc un indicateur du taux de PC de l'échantillon du patient. Une courbe d'étalonnage est

effectuée au préalable à partir d'une série de dilutions d'un plasma d'étalonnage, qui permet de lire directement le taux de PC des échantillons de patients en pourcentage de la normale.

Les valeurs normales se situent entre 70 et 135 %. [14]

#### **4.2.3. Dosage de la protéine S**

L'automate dose la protéine S sur la base du principe d'une méthode coagulante. En effet, en présence du VVR (Venin de *Vipera russelli*), la PCa protéolyse le FVa formé dans la cascade de la coagulation. La PS agit alors comme cofacteur de la PC, en accélérant la vitesse de dégradation du FVa. Par conséquent, le temps de coagulation est proportionnel à la quantité de PS présente dans l'échantillon. L'addition de plasma exempt de PS permet d'obtenir un mélange contenant assez de facteur de coagulation.

En effet, le VVR contient le FX-activateur qui active le FX et élimine ainsi l'influence des autres facteurs de la voie endogène. Le FXa, en présence du FVa, transforme la prothrombine en thrombine qui, à son tour, agit sur le fibrinogène.

Les patients ayant un déficit en protéine S auront des temps de coagulation raccourcis comparés à des patients ayant une protéine S fonctionnelle normale. Le temps de coagulation peut être quantifié en utilisant une courbe de calibration.

Valeurs normales du taux de PS :75% à 130%. [15]

#### **4.2.4. Recherche de la résistance à la protéine C**

Le plasma du patient est mis en présence d'un plasma exempt de facteur V est réalisée en premier lieu. Ceci entraîne l'activation des facteurs de la voie extrinsèque de la coagulation. Ensuite, on réalise l'incubation du mélange précédent avec l'activateur de la PC (venin d'*Agkistrodon contortrix*) et un activateur de contact entraîne l'activation de la PC endogène et de la voie intrinsèque de la cascade de la coagulation. La coagulation est déclenchée par l'addition d'ions calcium. La présence de la protéine C activée, conjuguée à celle de la

protéine S endogène, entraîne l'activation des cofacteurs procoagulants VIIIa et Va. Ceci ralentit la formation du caillot. On mesure alors le temps d'apparition du caillot lié à l'activité de la PC(PCAT). Dans le cas de plasmas ayant une capacité du système de la protéine C diminué, l'allongement du temps de coagulation est moins prononcé. Le résultat est exprimé en ratio normalisé.

$$NR = (PCAT/PCAT_0) \times FC$$

Avec

$$PCAT_0 = PCAT \text{ tampon}$$

FC = facteur de calibration

Les valeurs normales de la résistance à la protéine C activée sont comprises entre 120 et 300 secondes.[16,17]

#### **4.2.5. Recherche des anticorps lupiques**

L'automate réalise un test simplifié de mesure du Temps de Venin de Vipère Russel dilué (dRVVT, activateur de venin de serpent), pour le dépistage des anticoagulants lupiques. A cet effet, on dispose de deux types de réactif :

- LA 1 Réactif de dépistage : réactif dRVV simplifié
- LA 2 Réactif de confirmation : réactif dRVV riche en phospholipides pour la correction spécifique des anticoagulants lupiques

Le venin de vipère de Russel contenu dans le réactif LA 1 déclenche la coagulation du plasma par activation du facteur X. Les anticorps antiphospholipides allongent le temps de coagulation du réactif LA 1.

Les phospholipides supplémentaires présents dans le réactif de confirmation LA 2, contrecarrent l'action des antiphospholipides et corrigent ainsi largement le temps de coagulation.

Le dRVVT contourne le facteur VII de la voie extrinsèque de la coagulation ainsi que les facteurs de la phase de contact et les facteurs anti-hémophiliques de la voie intrinsèque. Aussi, le réactif de dépistage LA 1 est-il plus adapté pour la mise en évidence spécifiques des Laque le TCA, parce qu'il n'est pas influencé ni par les anomalies des facteurs de la phase contact, ni par les déficits en facteurs, ni par les anticorps.

Pour exclure un déficit en facteur II, V ou X, qui pourrait allonger le résultat obtenu avec les réactifs LA 1 et LA 2, la réalisation d'un test de mélange pourrait être utile. Ce test consiste à mélanger le plasma du patient avec un plasma témoin, dans le but de réintroduire les facteurs manquants dans le plasma testé. Si le mélange donne toujours un temps allongé, ceci signifie que le plasma testé contient un inhibiteur circulant de la coagulation.

Le résultat est donné sous forme de ratio (ratio normalisée lupique). Ce dernier est normal s'il est inférieur à 1,2. [18,19]

#### **4.2.6. Dosage du facteur VIII, IX et XI**

Le TCA est mesuré sur mélange composé du plasma exempt du facteur de coagulation recherché et du plasma du patient. Le résultat est interprété à l'aide d'une courbe d'étalonnage établie avec des dilutions de plasma standard humain mélangé au plasma exempt du facteur de la coagulation. [20]

#### **4.3.Phase post-analytique**

Après dosage, les résultats sont interprétés puis mis à la disposition des prescripteurs.

#### **4.4. Analyse statistique des données**

Après sélections des fiches de renseignements complets, nous avons traité les données sur l'office Excel 2010. Nous avons consigné les renseignements dans un tableau afin de faciliter l'analyse et l'interprétation.

Nous avons exprimé les résultats sous forme d'histogramme, de camemberts ou de courbes.



## **II. RÉSULTATS**

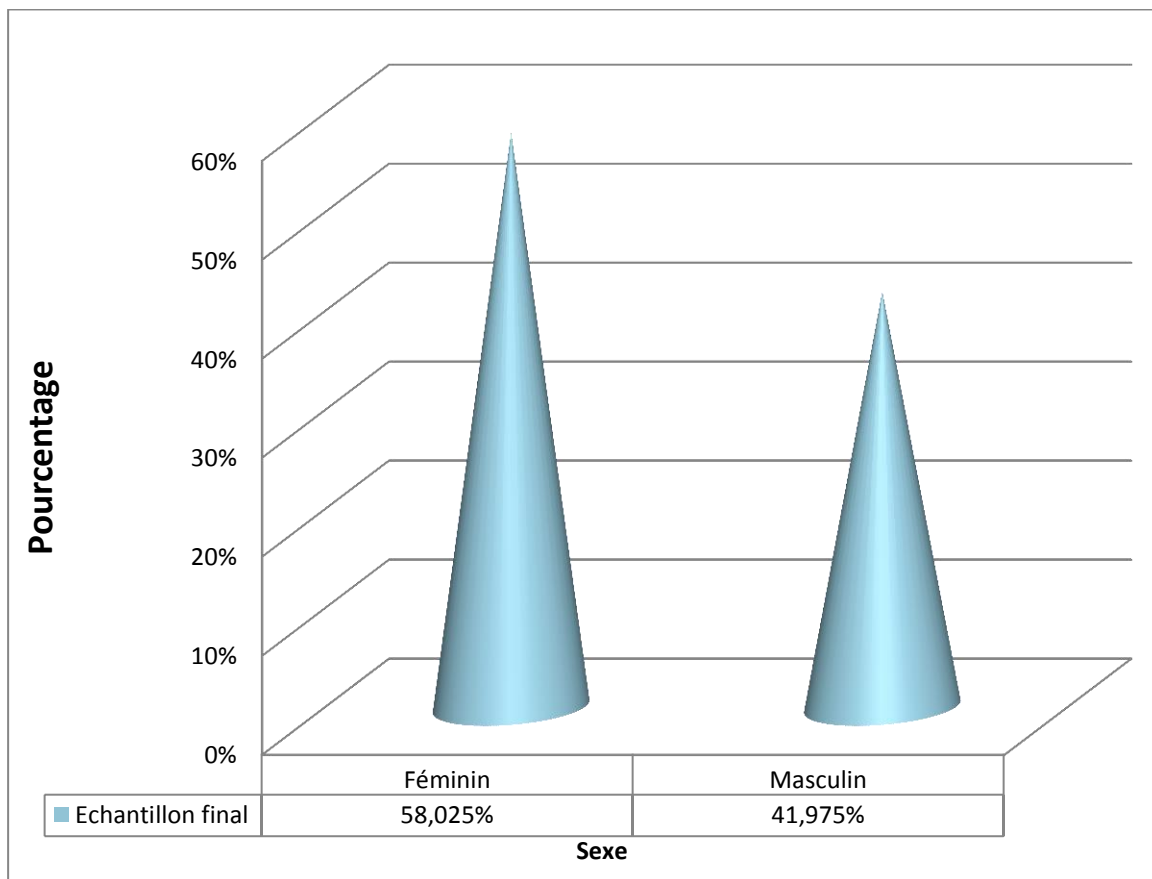
## 1. Données épidémiologiques

### 1.1. Nombre de patients

Du 1<sup>er</sup> Janvier 2013 au 31 Décembre 2014, 135 demandes de bilan de thrombophilie ont été honorées. Nous avons retenu 81 cas.

### 1.2. Répartition en fonction du sexe

Sur les 81 demandes retenues, nous notons 47 sujets de sexe féminin et 34 sujets de sexe masculin, soit finalement un sexe ratio de 0,72.



**Figure 1** : Répartition de l'échantillon en fonction du sexe

### 1.3.Répartition en fonction de l'âge

Notre échantillon est réparti selon l'âge comme suit :

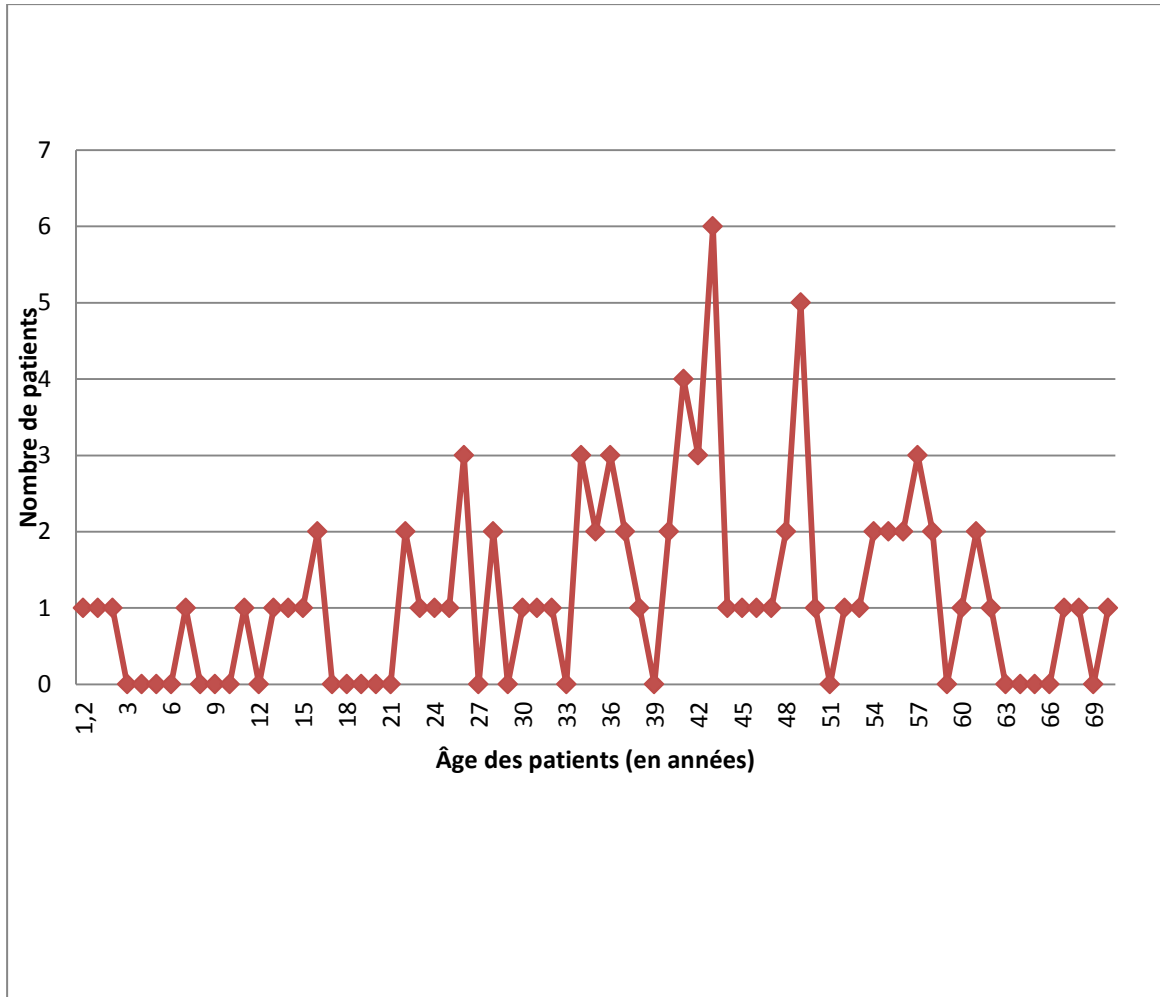
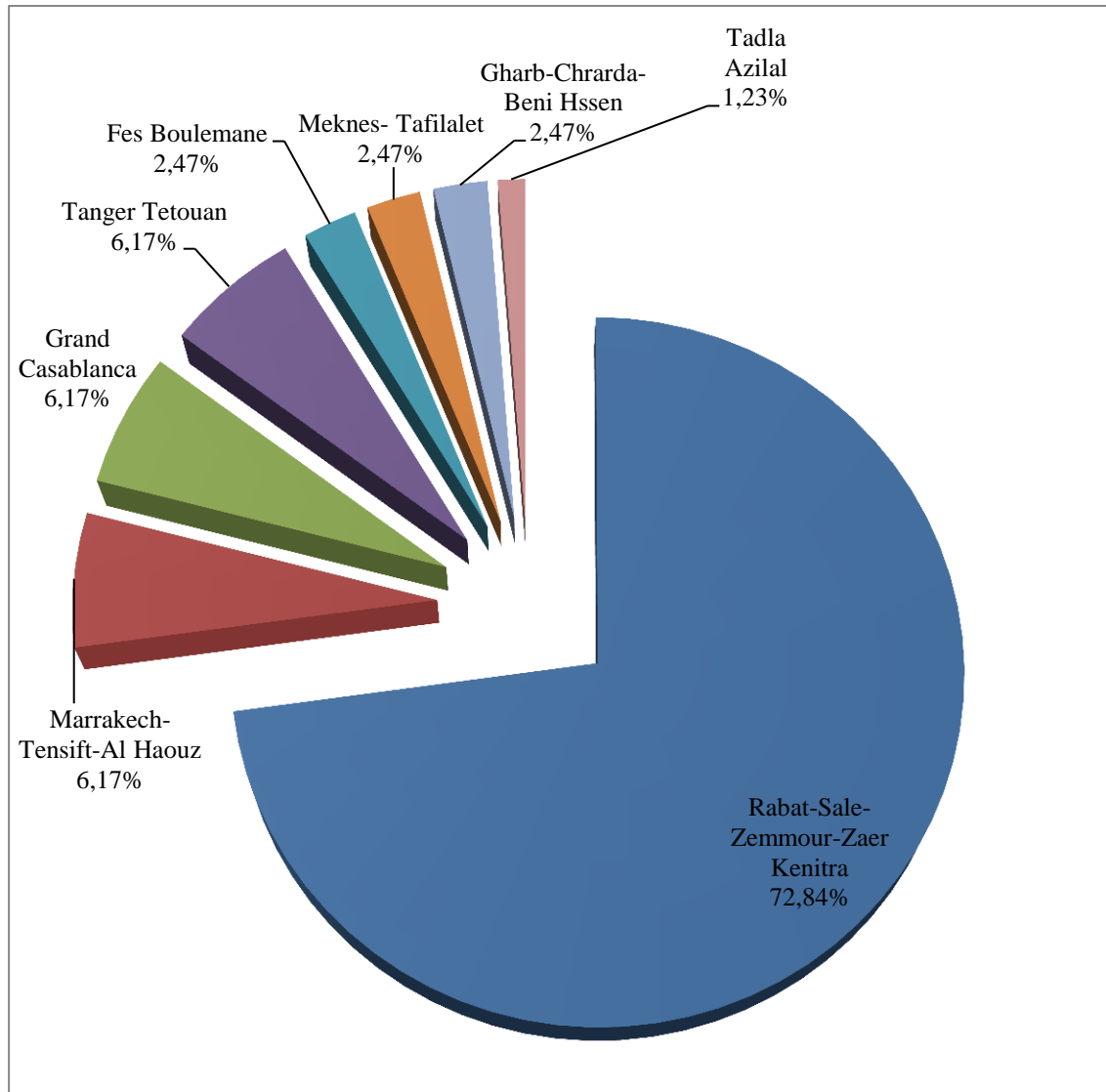


Figure 2 : Répartition de l'échantillon en fonction de l'âge

### 1.4. Répartition géographique de la population étudiée

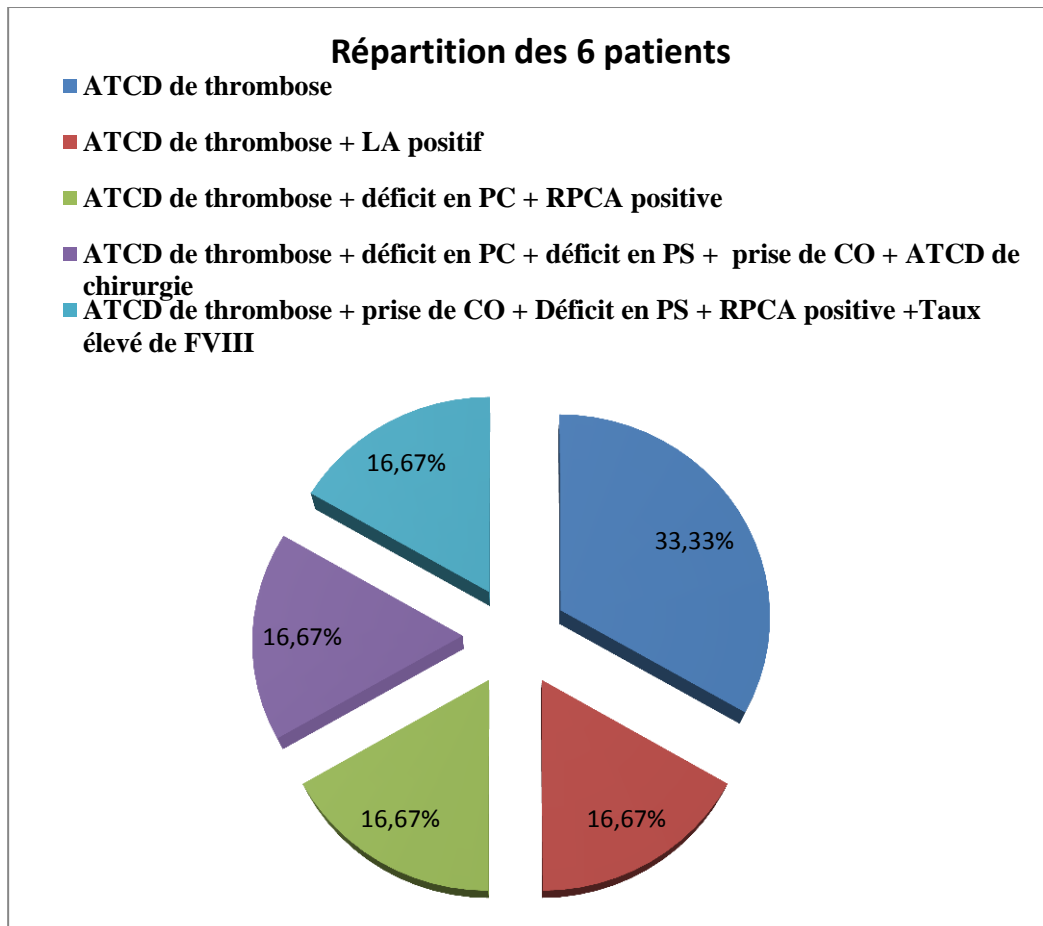


**Figure 3** : Répartition des patients en fonction de la région d'origine

## 1.5. Répartition en fonction des antécédents des patients

### 1.5.1. Antécédents de thrombose

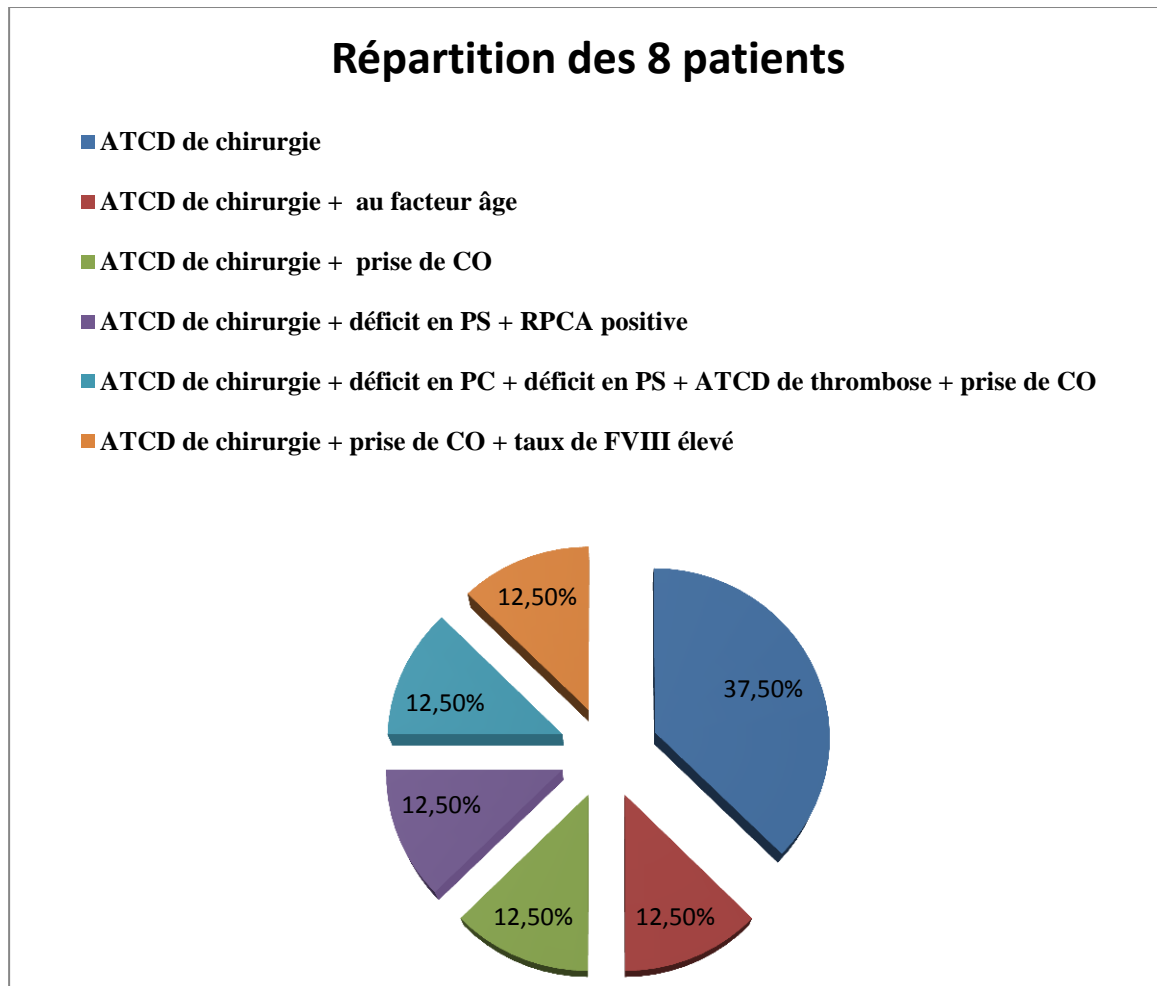
Nous avons noté la présence d'antécédents de thrombose au niveau de 6 patients (7,4%).



**Figure 4** : Répartition des patients présentant des antécédents de thrombose

### 1.5.2. Antécédents de chirurgie

Nous avons retrouvé un antécédent de chirurgie au niveau de 8 patients soit un pourcentage de 9,876%.



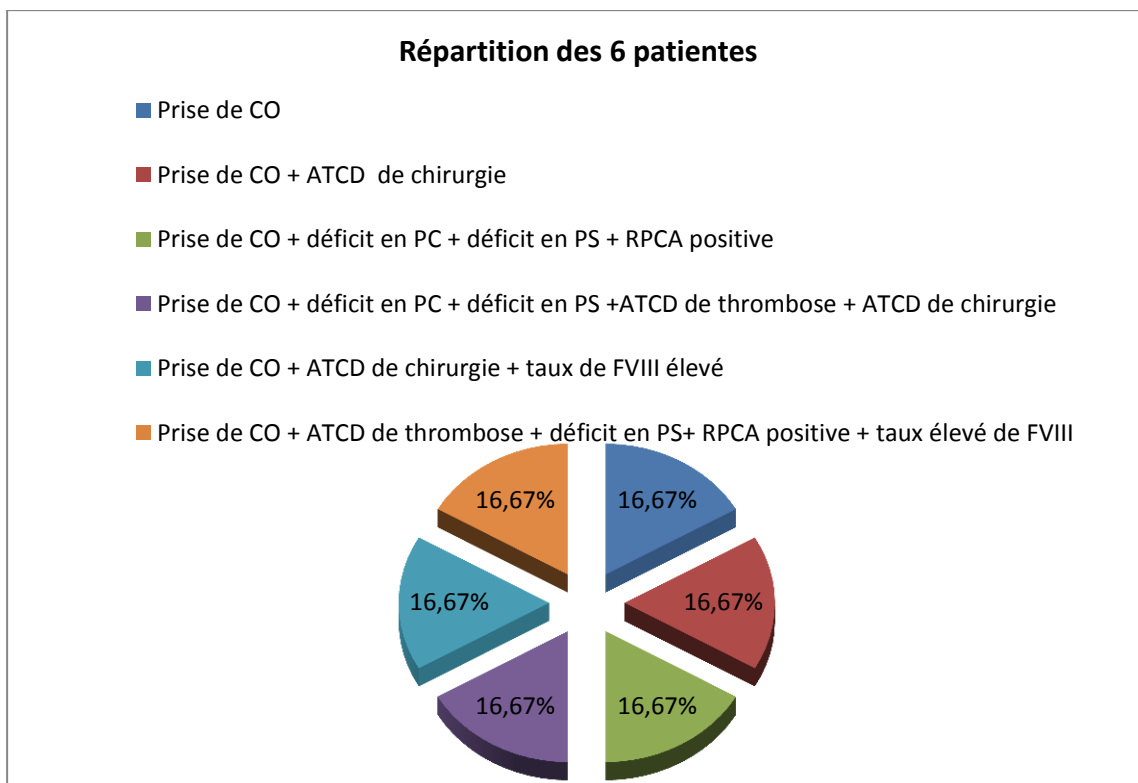
**Figure 5** : Répartition des patients présentant des antécédents de chirurgie

### 1.5.3. Antécédents de traumatisme

Un patient sur 81 (1,23%) a présenté un antécédent de traumatisme comme facteur de risque de thrombose.

### 1.5.4. Prise de contraceptifs oraux

Notre collecte de données a révélé la prise de contraceptifs oraux (CO) chez six patientes soit un pourcentage de (7,4%).



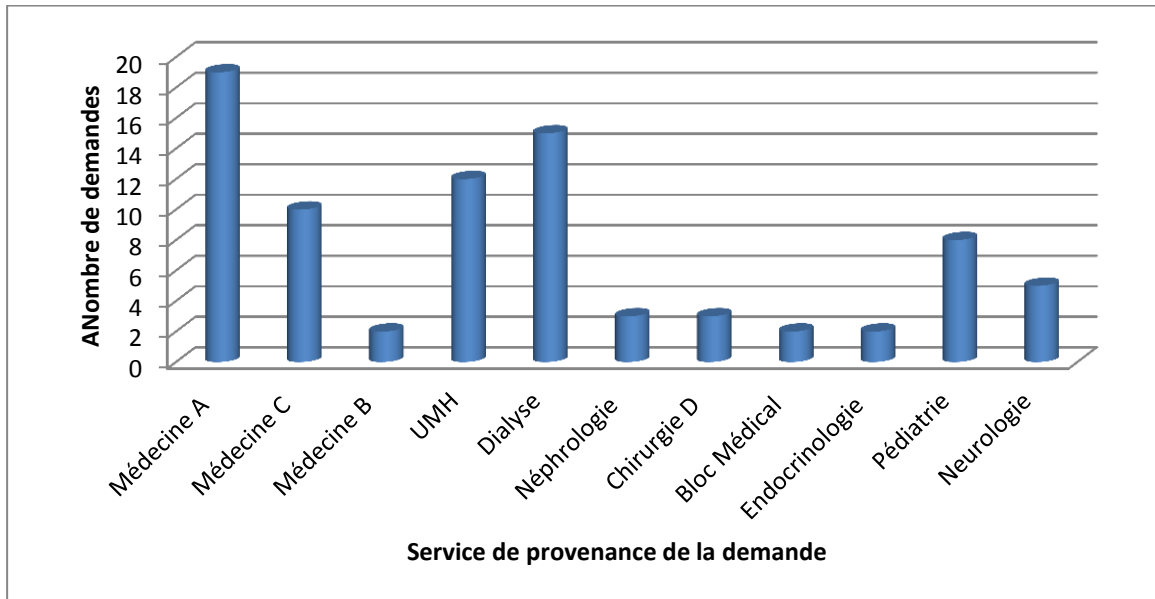
**Figure 6** : Répartition des patients présentant un antécédent de prise de contraceptifs oraux

### **1.5.5. Antécédents de cancer**

Un patient (1,23%) a présenté un antécédent de carcinome. Il a été retrouvé chez ce dernier, une recherche d'anticorps lupique positive.

### **1.6. Répartition en fonction du service de provenance**

Les demandes de bilans de thrombophilie provenaient des services du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat, de l'Hôpital des Spécialités de Rabat, de l'Hôpital d'Enfants de Rabat et de d'autres Hôpitaux de Rabat. La répartition des demandes qui ont fait l'objet de notre étude sont consignées dans le tableau suivant.

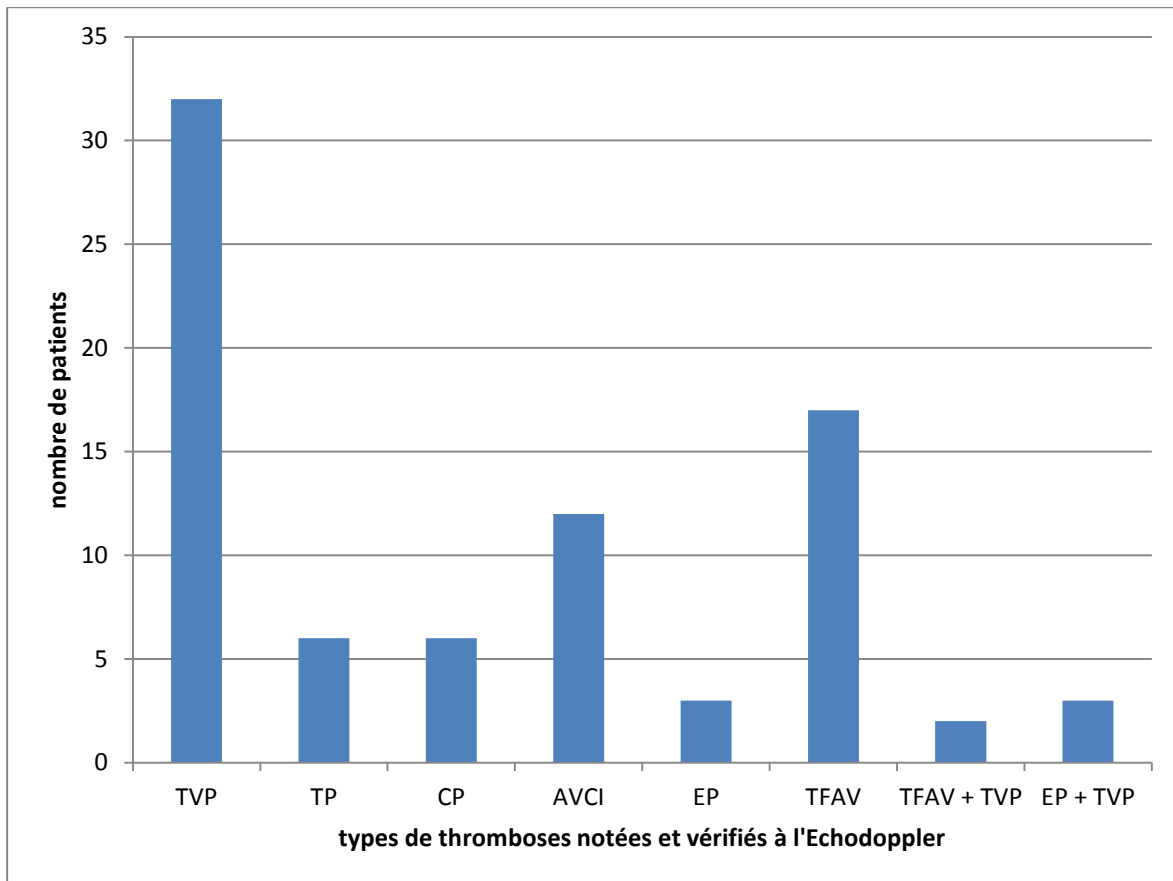


**Figure 7 :** Répartition de l'échantillon en fonction du service



## 2. Données symptomatologiques

Les renseignements cliniques des patients nous ont permis de tracer la répartition de ceux-ci selon le type de thrombose.

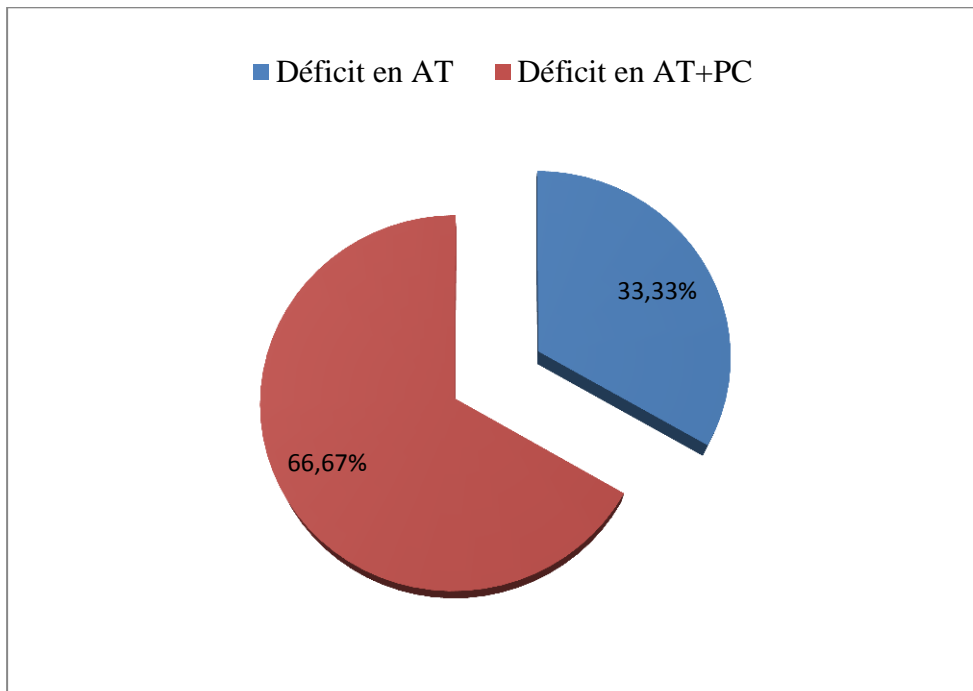


**Figure 8** : Répartition de l'échantillon en fonction du type de thrombose

### **3. Résultats des bilans au laboratoire**

#### **3.1. Déficit en antithrombine**

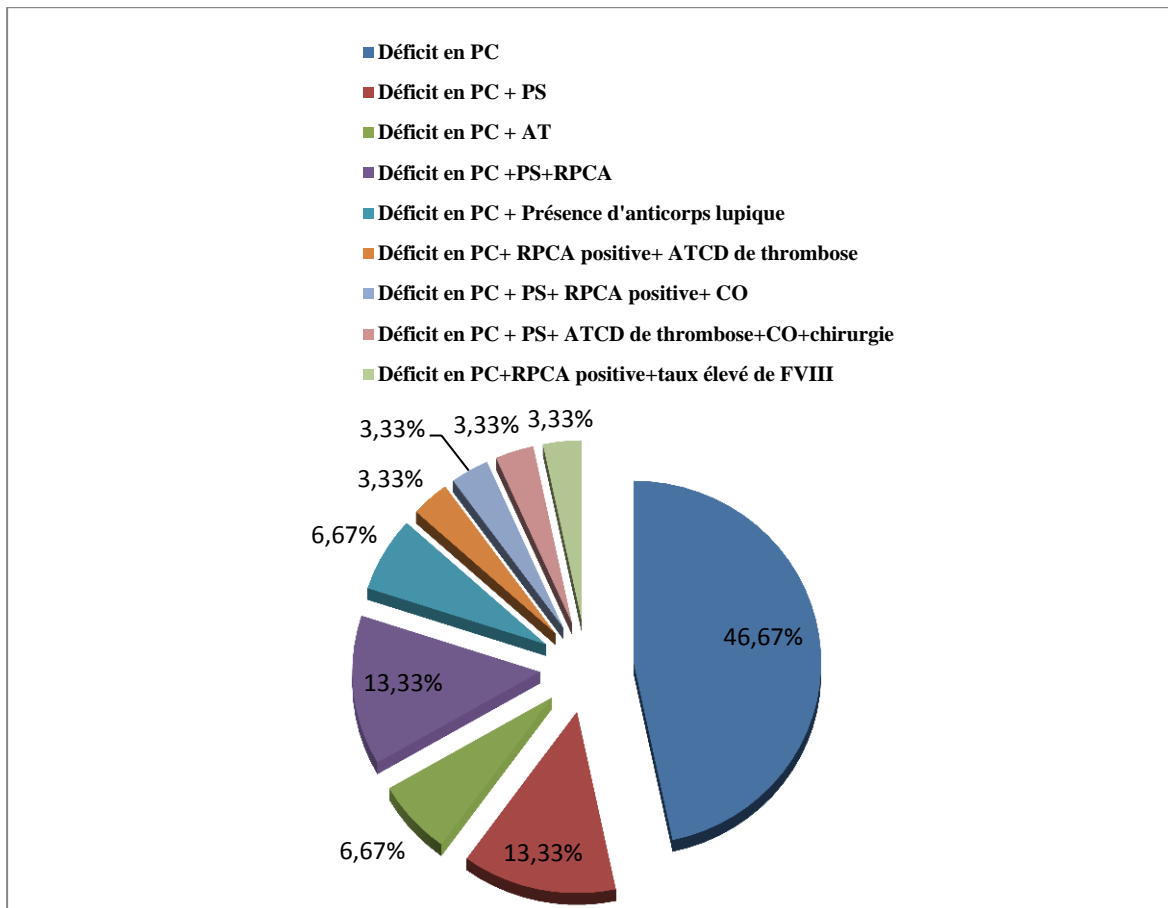
Trois cas de présence d'un déficit en antithrombine ont été retrouvés. Pour l'un d'entre eux, c'était le seul facteur de risque de thrombose. Pour les autres, ce déficit était associé à d'autres facteurs.



**Figure 9** : Répartition des patients présentant un déficit en antithrombine

### 3.2. Déficit en PC

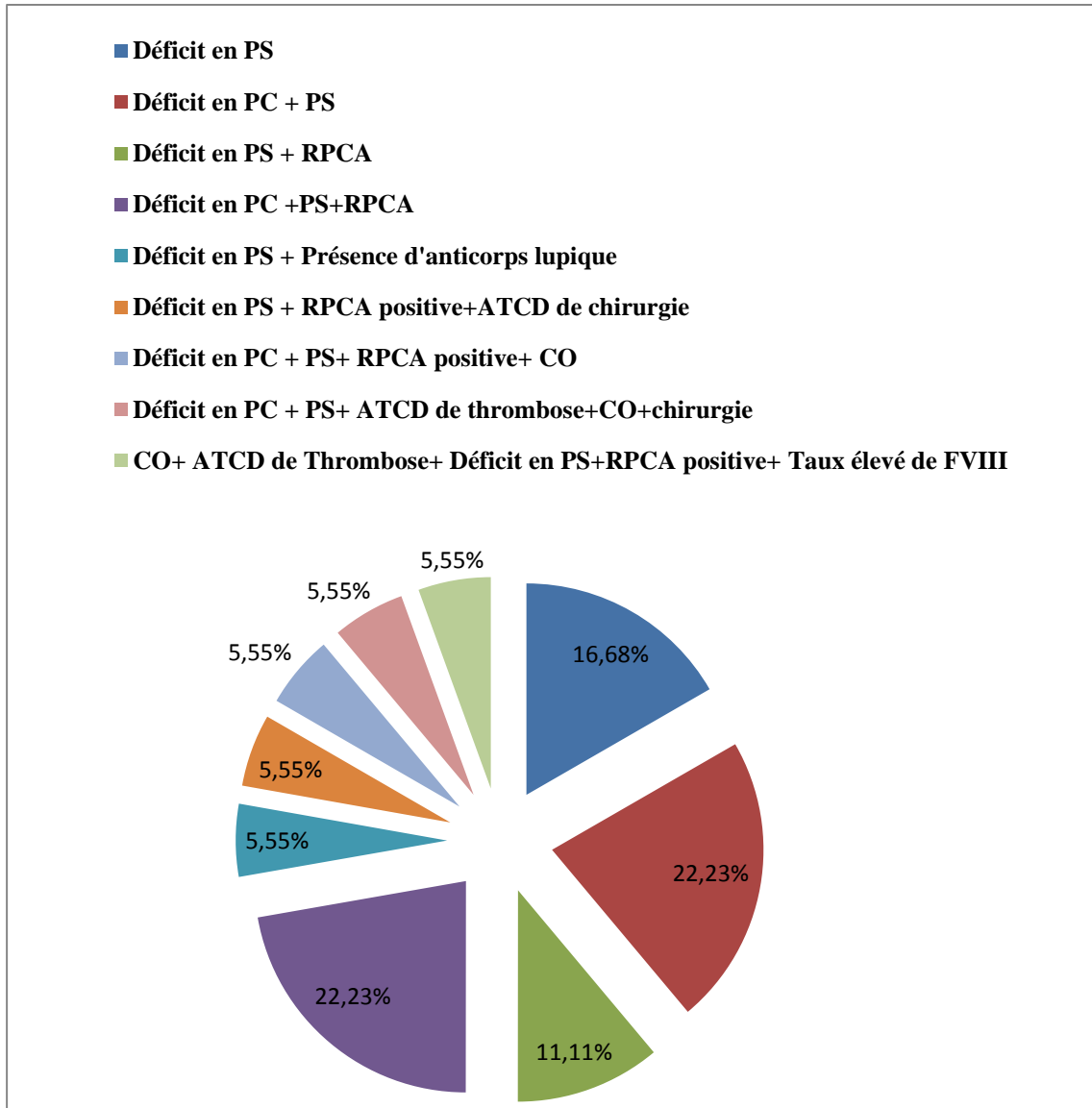
30 patients sur 81 présentaient un déficit en PC. Ceci équivaut à un pourcentage de 37,037%.  
La répartition de ces patients est la suivante



**Figure 10** : Répartition des patients présentant un déficit en PC

### 3.3. Déficit en PS

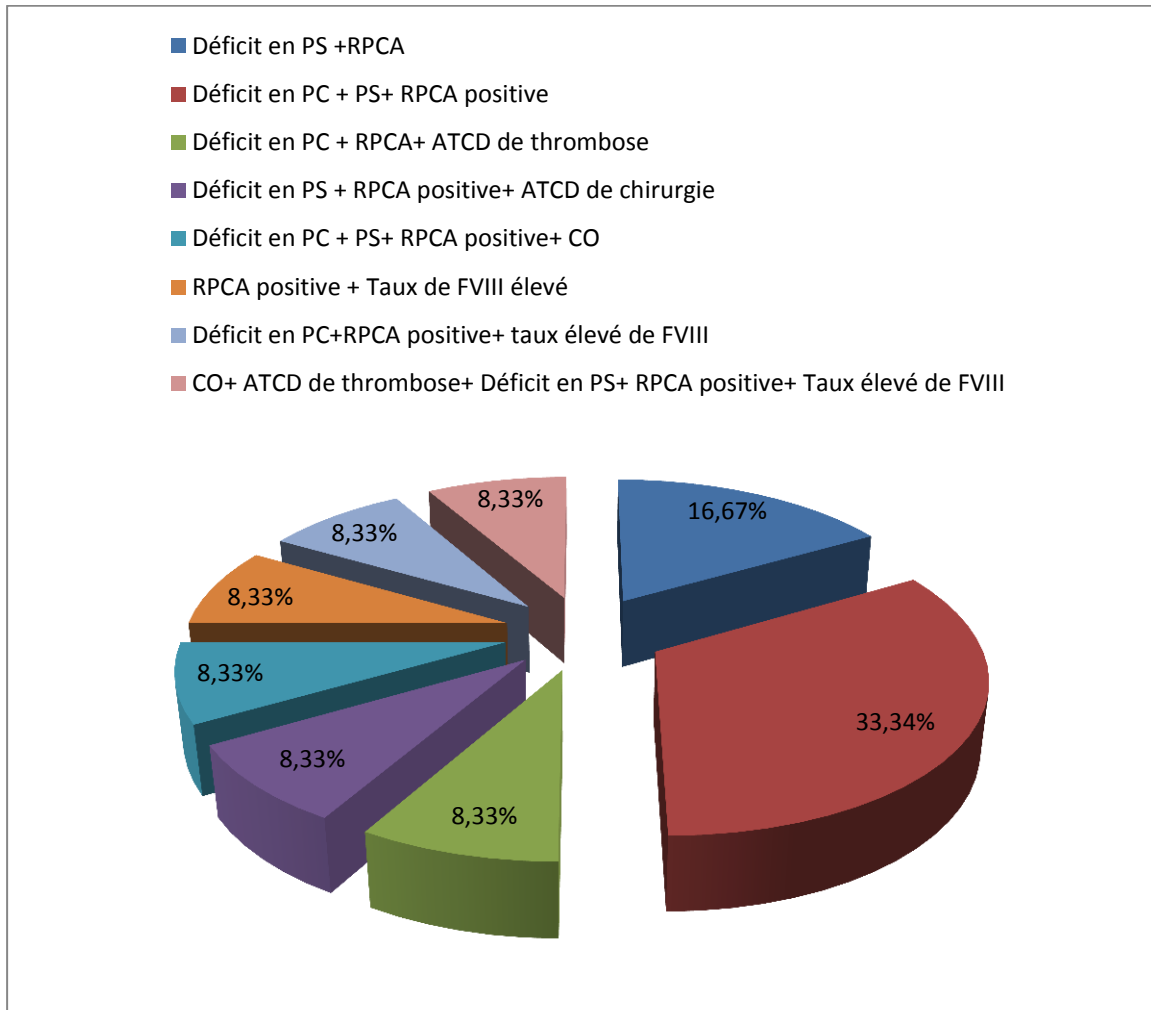
La recherche du déficit en PS a été positive pour 18 patients soit un pourcentage de 22,22%.



**Figure 11** : Répartition des patients présentant un déficit en PS

### 3.4.Résistance à la PCa

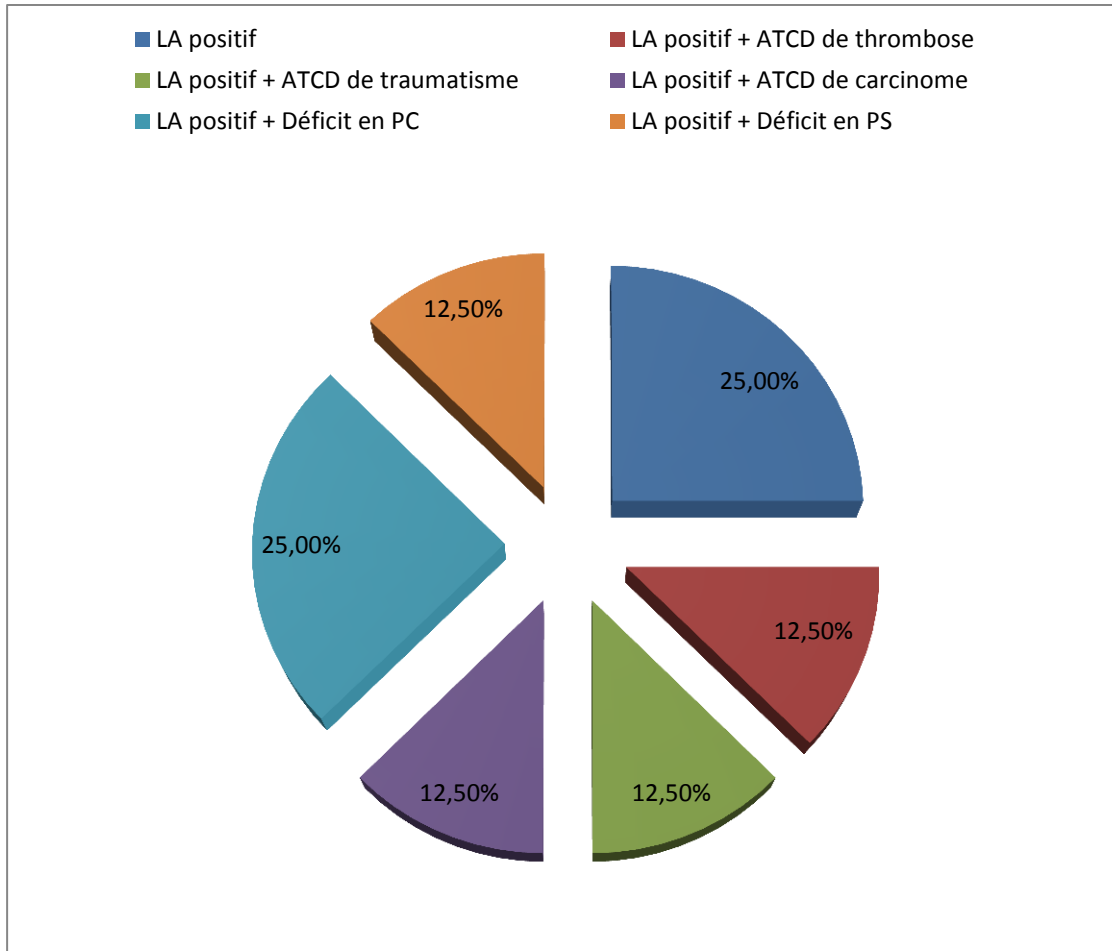
La Résistance à la PCa a été testée positive au niveau de 12 patients.



**Figure 12** : Répartition des patients présentant une résistance à la PCa

### 3.5. Anticorps Lupiques

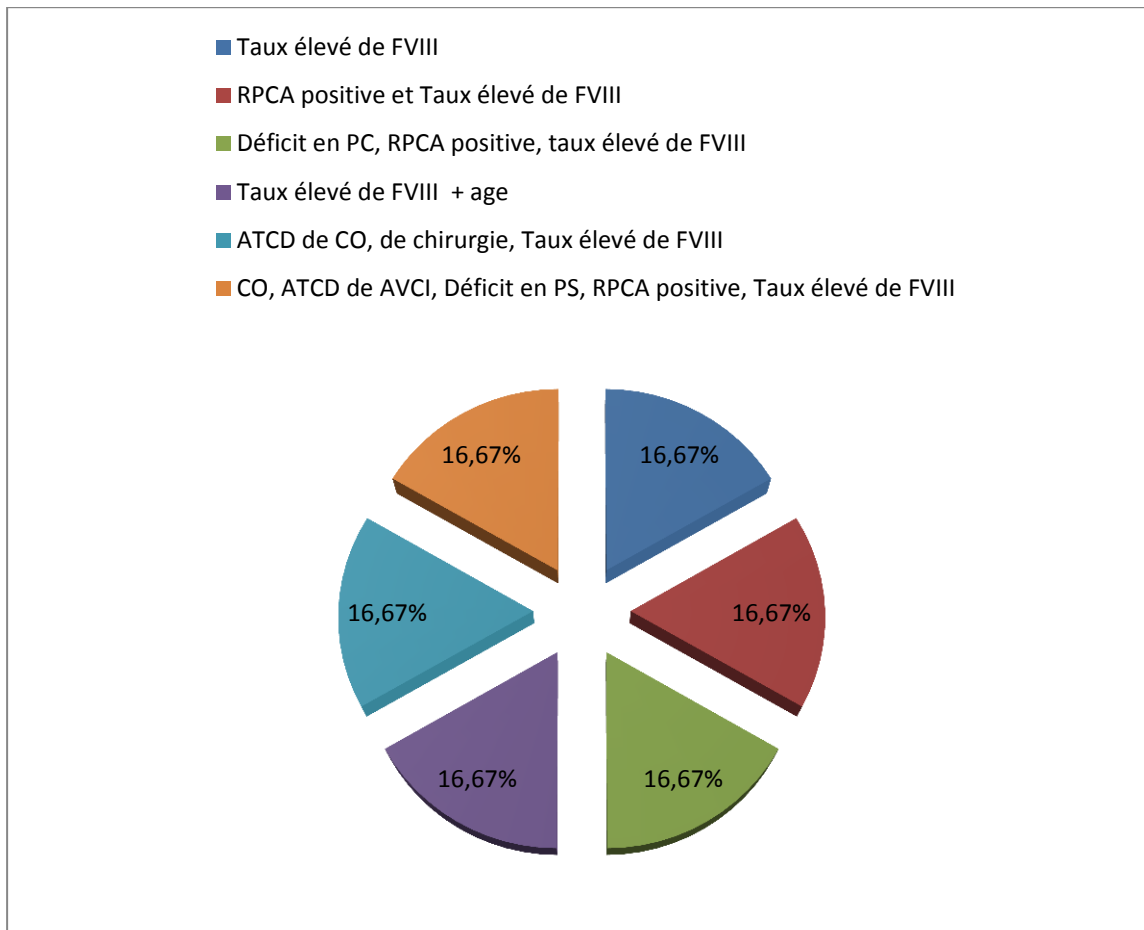
Les anticorps lupiques ont été découverts pour 8 patients soit 9,877% .



**Figure 13** : Répartition des patients présentant des anticorps lupiques

### 3.6. Taux élevé de FVIII

Le taux élevé de FVIII a été retrouvé dans 7,4% (6 cas sur 81) des cas étudiés selon la répartition suivante :



**Figure 14** : Répartition des patients présentant un taux élevé en FVIII

### 1. Répartition générale en fonction des facteurs de risque retrouvés dans les renseignements cliniques

Notre échantillon est reparti comme suit en fonction des divers facteurs de risque détectés.

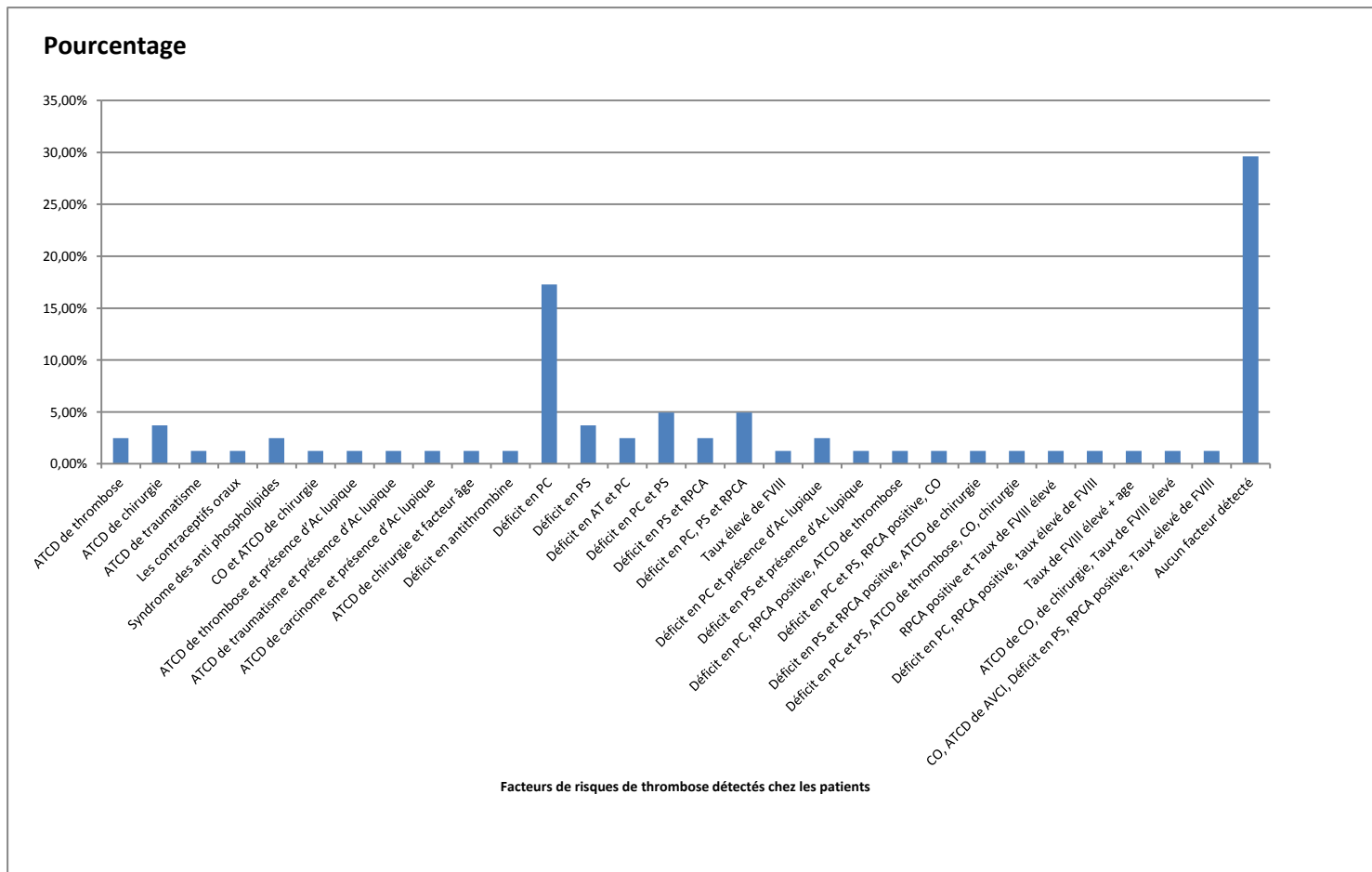
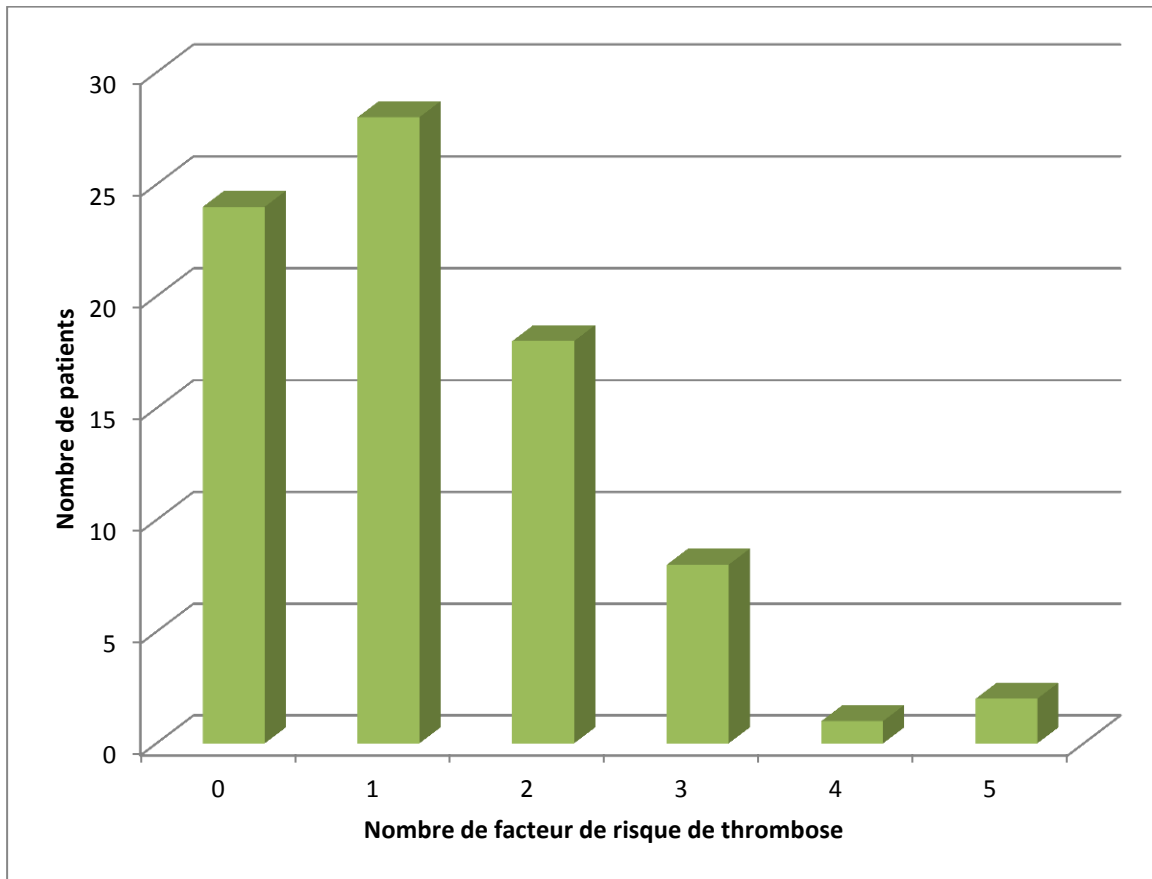


Figure 15 : Répartition de l'échantillon en fonction des facteurs de risque détectés



#### 4. Répartition en fonction du nombre de facteurs de risque par patient



*Figure 16:* Répartition de l'échantillon en fonction du nombre de facteurs de risque

#### 5. Traitement

L'étude des dossiers médicaux des patients a montré que le traitement reposait essentiellement sur une héparinothérapie avec relais par AVK.

## **III.DISCUSSION**

## 1. Rappel : 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 afin de prévenir et d'arrêter l'hémorragie ou de prévenir la thrombose. L'hémostase est, ainsi, composée de trois phases non dissociables : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire est l'ensemble des interactions plaquettes-vaisseau qui aboutissent à la formation du clou plaquettaire. En effet, suite à une brèche dans un vaisseau de petit calibre, ces interactions permettent d'arrêter le saignement. Quatre facteurs sont principalement impliqués : deux cellulaires (la plaquette et la cellule endothéliale) et deux plasmatiques (le fibrinogène et le facteur de Von Willebrand). [21]

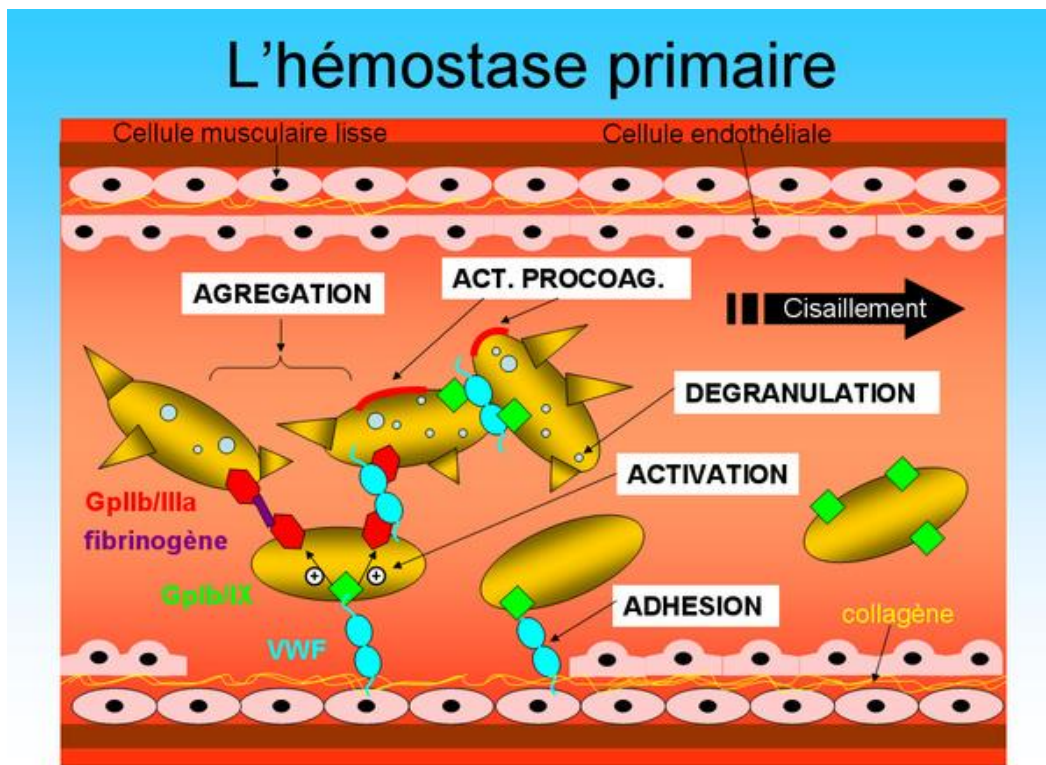


Figure 17 : Schémas expliquant l'hémostase primaire[22]

- La coagulation plasmatique est une cascade de réactions protéolytiques permettant de consolider le clou plaquettaire.

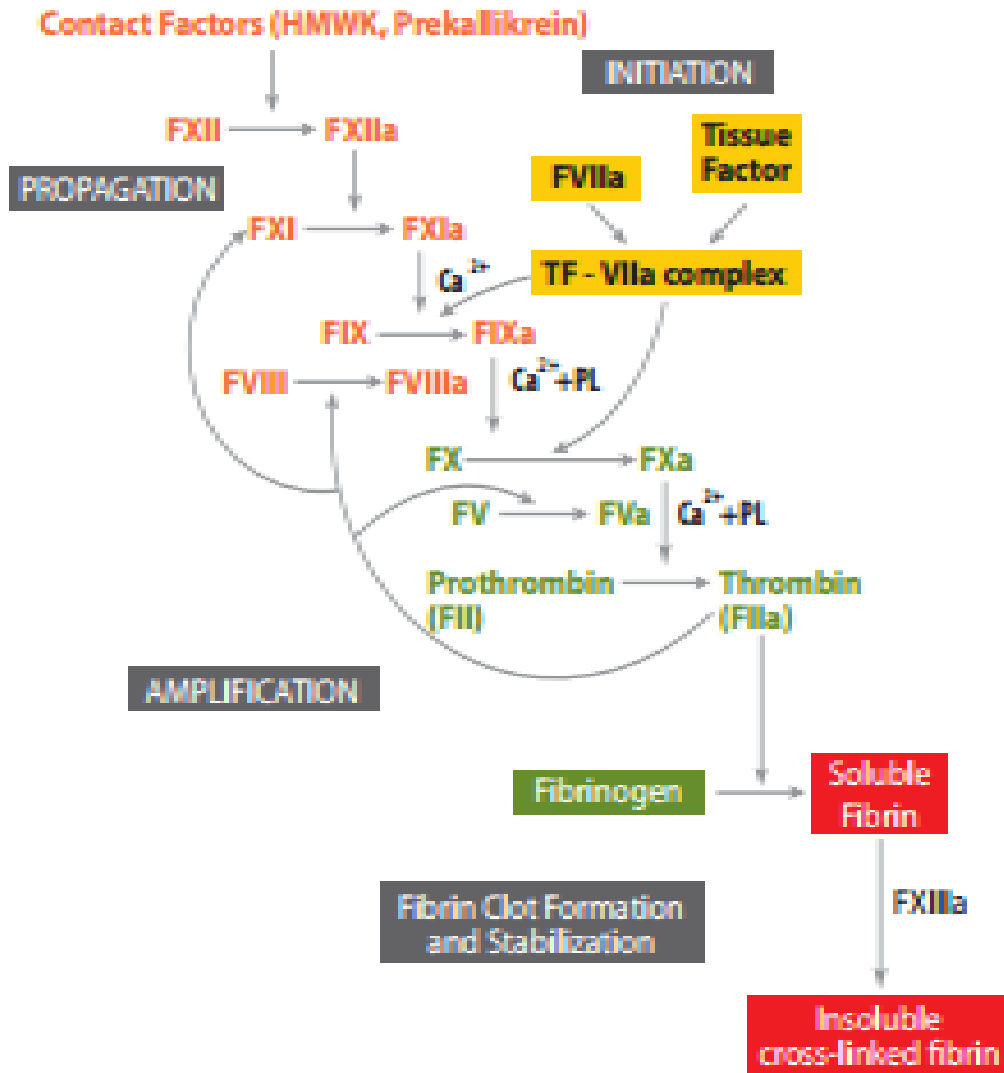
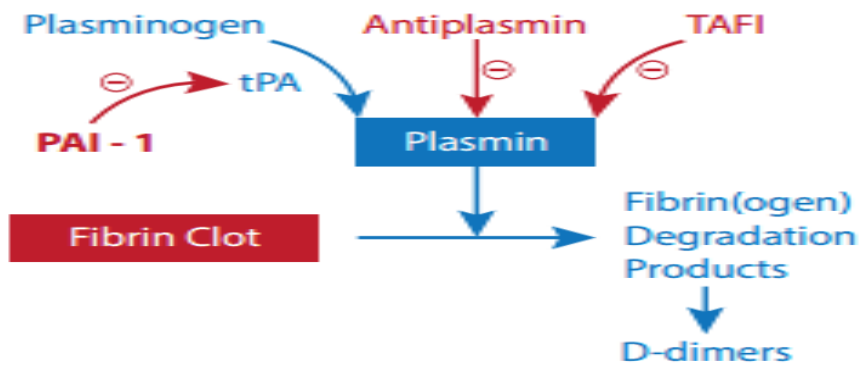


Figure 18 : Schéma de la cascade de coagulation[23]

- La fibrinolyse est un processus physiologique qui permet la dissolution du caillot formé et la reperméabilisation du vaisseau.



**Figure 19 : Schéma de la fibrinolyse[23]**

Une thrombose résulte d'une activation anormale de l'hémostase au sein d'un vaisseau. Il en résulte la formation d'un caillot sanguin entraînant une obstruction du vaisseau sanguin.

La MTEV constitue un problème crucial dans le monde et fait l'objet d'un nombre non négligeable de demande de bilan de thrombophilie au sein des laboratoires d'hématologie.

Du 1<sup>er</sup> Janvier 2013 au 31 Décembre 2014, le laboratoire central d'hématologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat a reçu 135 demandes de bilan de thrombophilie dont 84 en 2013 et 51 en 2014.

Dans le cadre de notre étude, nous avons retenu 81 cas dont nous possédons effectivement des renseignements complets. En termes de pourcentage, nous avons eu des renseignements complets pour 60% des patients concernés.

Une étude rétrospective a été réalisée sur une période comprise entre le 01/02/1997 et le 31/01/2007 au service de cardiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès au Maroc pour 100 patients admis pour embolie pulmonaire aiguë et/ou thrombose veineuse profonde. L'incidence des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse représente 2%. [24]

Sur le plan international, en Mai 2000, l'incidence de la MTEV était estimée à 1,83 pour 1000 personnes en France. [25]

En 2005, l'incidence annuelle de la thrombose veineuse profonde serait de 120 pour 100 000 en France et de 60 à 100 pour 100 000 au niveau international ; l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire, qui en est la conséquence principale, se situerait entre 60 et 111 pour 100 000 en France et entre 23 et 107 pour 100 000 sur le plan international. La MTEV serait responsable d'une mortalité déclarée en France de 7,2 pour 100 000 mais, selon les estimations issues des séries autopsiques internationales, entre 0,8 et 1% des patients hospitalisés seraient concernés par une EP. [5]

En 2010, l'incidence annuelle des patients hospitalisés avec un diagnostic principal de MTEV était de 85,5 cas pour 100 000 habitants et de 186,6 pour 100 000 en diagnostic principal et/ou diagnostic associé. [26]

La MTEV se présente le plus souvent sous forme de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP).

Dans notre étude, les patients présentant les thromboses veineuses profondes constituent 39,5% de notre échantillon. Ils représentent donc une part importante.

Une étude rétrospective allant du 1er janvier 2006 au 10 juin 2012 a ciblé les patients hospitalisés pour une MTEV au sein du service de cardiologie du CHU de Sidi Bel Abbes en Algérie. Sur 183 patients, 79,7% présentaient une TVP isolée, alors que 20,2% étaient atteints d'EP, dont 16 cas de TVP associée. [27]

La fréquence des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs serait de 70 000 cas/an [3]. Les TVP seraient plus fréquentes que les autres types de MTEV

Dans notre étude, nous avons au début, 61,48% de femmes et 38,52% d'hommes. Après élimination des cas dont nous ne possédions pas assez de renseignements cliniques, nous avons obtenu un pourcentage de 58,025% pour les femmes et 41,975% pour les hommes. Il en découle une prédominance féminine au sein de notre échantillon.

Selon les sources, la MTEV est plus fréquente chez la femme surtout avant 46 ans. Ceci peut être expliqué par la grossesse qui expose au risque de MTEV [28]. Une étude française réalisée sur une période de 6 ans (entre 2005 et 2011) a permis d'estimer la prévalence de MTEV à 43,4% chez des hommes et 56,6% chez des femmes. [29].

La répartition géographique de notre échantillon montre que la région Rabat-Sale-Zemmour-Zaer-Kenitra constitue le principal lieu de provenance des patients. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces villes se situent dans la périphérie de Rabat. Ainsi, les patients provenant de ces villes ont un accès plus facile à l'Hôpital Ibn Sina.

L'étude de notre échantillon a permis de déduire que la majorité des demandes de bilan proviennent des services tels que la médecine A, la dialyse, l'UMH, la médecine C et la pédiatrie. En effet, les patients y présentant des signes de thrombophilie ne présentent pas souvent une cause directement déductible. Par contre dans les autres services, les patients sont des sujets âgés. Ainsi, on impute généralement la survenue d'évènements thrombotiques au facteur âge.

## **2. Facteurs de risque impliqués dans la survenue d'une MTEV**

La thrombophilie peut se manifester en présence de ces cas de figure ci-après :

**Tableau I** : Classification des différents facteurs de risque de la thrombophilie [12]

Facteurs héréditaires ou génétiques	Facteurs acquis ou environnementaux	Facteurs mixtes ou non établis
Déficit en antithrombine Déficit en protéine C Déficit en protéine S Résistance à la protéine C activée (Facteur V Leiden) Mutation du gène de la prothrombine (G20210A) Groupe sanguin non 0 Déficit en Protéine Z	Age Obésité Varices Chirurgie Traumatisme Immobilisation prolongée Grossesse et post partum Contraceptifs oraux Hormonothérapie Cancer Antécédent de thrombose Hémopathies Maladie de Behçet Syndrome des antiphospholipides Cardiopathie Maladies inflammatoires du tube digestif Cathéter central TV médicamenteuses	Hyperhomocys-téïnémie Taux élevé de fibrinogène Taux élevé de F VIII Taux élevé de F IX Taux élevé de F XI RPCA sans Facteur V Leiden Dysfibrinogéné-mies

Le déficit en protéine Z semble être associé à un phénotype thrombotique particulier incluant des pertes fœtales précoces et expliquant le caractère récidivant et précoce des thromboses veineuses profondes chez des patients porteurs de la mutation du facteur V de Leiden. De nombreuses incertitudes demeurent cependant sur son rôle exact en tant que facteur thrombophilique notamment dans le domaine artériel.[80]

Le niveau de risque varie en fonction du facteur.



**Tableau II** : Facteurs de risque et niveaux de risque [30,31]

<b>Facteurs Medicaux</b>	<b>Odd ratio</b>	<b>IC 95 %</b>
Anémie de Biermer	NC	
Antécédent de MTEV	15.6	[ 6.77 – 35.89]
Arthérosclérose	1.4	[ 1.3 – 1.5]
BPCO	2.43	[ 1.49 – 3.94]
Brûlures	1.2	[ 6.0 – 15.0]
Cancers, syndromes myéloprolifératifs	6.7	[ 5.2 – 8.6]
Cœur pulmonaire chronique	NC	
Entéropathies inflammatoires	1.85	[ 1.70 – 2.01]
Diabète	1.42	[ 1.12 – 1.77]
Hémoglobinurie nocturne paroxystique	NC	
HTA	1.51	[ 1.23 – 1.85]
Infarctus du myocarde	NC	
Infections	1.47	[ 1.47 – 2.14]
Insuffisance cardiaque	0.72	[ 0.47 – 1.11]
Insuffisance respiratoire	0.60	[ 0.42 – 0.88]
Insuffisance veineuse chronique	4.45	[ 3.10 – 6.38]
Lupus, auto-immunité	2.01	[ 0.74 – 4.37]
Maladie de Behçet	NC	
Maladie de Buerger	NC	
Malformations vasculaires	NC	
Obésité	2.10	
Paralysie des membres inférieurs	3	[ 1.39 – 3.16]
Syndrome d'apnée du sommeil	NC	[ 1.3 – 7.4]
Syndrome néphrotique	1.02	
Thrombopénie induite par l'héparine	40.8	[ 0.68 – 1.46]
Varices	4.3	[ 5.2 – 162.8] [ 1.8 – 10.5]
<b>Facteurs Chirurgicaux</b>		
Chirurgies	21.7	[ 9.4 – 49.9]
Plâtres	12.7	[ 4.1 – 39.7]
Traumatismes	12.7	[ 4.1 – 39.7]
Orthopédie	Entre 4 et 22	

<b>Facteurs Médicamenteux</b>		
Chimiothérapies	6.5	[ 2.1 – 20.2]
Hormonothérapie	4.1	[ 1.04– 2.75]
Antipsychotiques	7.1	[ 2.3 – 21.9]
<b>Facteurs Biologiques</b>		
Déficit en antithrombine III	42.8	[ 10.2 – 18.03]
Déficit en protéine C	31.3	[ 7 – 138.8]
Déficit en protéine S	35.7	[7.9 – 160.1]
Dysfibrinogénémies	NC	
Hyperhomocystéinémie	3.4	[ 1.6 – 7.3]
Elévation des facteurs VII, VIII, IX, XI	1.9 à 3.8	
Dyslipidémie	1.16	[ 0.67 – 2.02]
<b>Facteurs Génétiques</b>		
Facteur II 20210A	3.8	[3.0 –4.9]
Facteur V Leiden	4.9	[ 4.1 – 5.9]
MTHFR	1.2	[1.08 – 1.54]
Groupe non O	1.79	[ 1.56 – 2.05]
Polymorphisme de l'ACE	NC	
<b>Facteurs Divers</b>		
Age	1.5/10 ans	
Grossesse	11.41	[ 1.40 – 93.29]
Immobilisation	8	[ 4.5 – 14.2]
Post- partum	Risque x 20	
Saisons	0.6	[0.4 – 0.8]
Sexe masculin	3.6	[ 2.3 – 5.5]
Tabac	1.52	[ 1.15 – 2.01]
Toxicomanies	NC	
Voyages prolongés	2.35	[ 1.45 – 3.80]

## **2.1. Facteurs de risques acquis**

### **2.1.1. Age**

Les patients ont un âge compris entre 1,2 et 70 ans. La moyenne des âges de notre population est de  $39,5685 \pm 15,96$  ans. La tranche d'âge comprise entre 40 et 50 ans regroupe le plus de patients. Dans les cinq premières décennies, le nombre de patients présentant une thrombose augmente avec l'âge de manière régulière. Le nombre de patient atteints de thrombose, lors du passage de la quatrième décennie à la cinquième, augmente d'un facteur de 1,66.

Au-delà de 50 ans, on note une diminution du pourcentage de patients alors que les données de la littérature rapportent une augmentation exponentielle du risque au cours de ces tranches d'âge.

Selon les sources, le risque de MTEV est multiplié par 2 après chaque décennie. Au-delà de 65 ans, le risque augmente de façon exponentielle. [31]. En effet, ce risque est estimé à 1/10 000 avant l'âge de 40 ans, à 1/1 000 après 40 ans et 1/100 au-delà de 75 ans. On note une augmentation exponentielle de l'ordre d'un facteur de 1,9 par décade. Ceci serait dû à la limitation de la mobilité physique, à la stase sanguine accrue, à la comorbidité (cancer, inflammation chronique) ou au vieillissement de l'endothélium, ou encore à une augmentation des taux de FVIII, de fibrinogène, de PAI1. [32]

W. Coon dans une étude épidémiologique portant sur plus de 4 000 patients a établi que le risque de MTEV était arbitrairement fixé à 1 pour un sujet de 35 ans, il s'élevait à 2,2 à 50 ans et augmentait considérablement au-delà. [33]

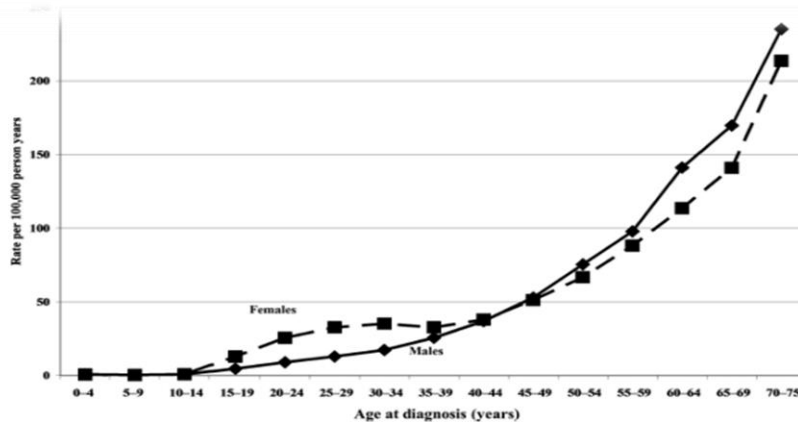


Figure 1. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism in siblings.

Registre suédois  
Registre des CR d'hospitalisation

1986-2007: 45362 patients + MTEV  
1393 apparentés

Zoller et al Circulation 2011

**Figure 20** : Incidence des MTEV en fonction de l'âge et du sexe

La divergence constatée dans notre étude par rapport aux données de la littérature pourrait être expliquée par le fait que le bilan de thrombophilie n'est, en général, pas demandé dans les cas où les sujets âgés présentent des thromboses. Il y aurait effectivement une fréquence très élevée de sujets âgés présentant des thromboses. L'âge serait effectivement un facteur de risque important dans la survenue d'un évènement thrombotique.

Par contre, le risque de récurrence d'évènements thrombotique serait plus élevé chez l'homme que chez la femme. [34]

**2.1.2. Syndrome des antiphospholipides**

Le syndrome des antiphospholipides se traduit par la présence persistante d'anticorps antiphospholipides de type : lupus anticoagulants (LA), les anticorps anti-cardiolipine (ACL) et les anti-β2 glycoprotéine I (aβ2GPI).

Les hypothèses expliquant l'implication des APL dans la survenue d'une thrombose sont :

- L'activation des cellules endothéliales, présentant la β2GPI par liaison des APL. En effet, en présence d'APL, il se produit une augmentation de l'expression de

- molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, une inflation de la sécrétion cytokinique et du métabolisme des PGI<sub>2</sub> ;
- La formation du complexe APL-LDL oxydé entraînant une activation macrophagique après phagocytose du complexe, avec libération de radicaux oxygénés lésant la paroi vasculaire ;
  - L'altération de la fonction régulatrice anticoagulante des protéines liées aux phospholipides par liaison des anticorps. La  $\beta$ 2GPI serait un anticoagulant naturel.
  - Les phospholipides anioniques sont absents à la surface des cellules endothéliales intactes. Ceci suppose que la liaison des anticorps à l'endothélium a lieu après une perturbation membranaire. Les APL réagissent avec les plaquettes activées et les cellules en apoptose qui exposent les phospholipides après la perte de leur conformation membranaire native. [32]

Les anticorps anti-cardiolipine (ACL) et les anti- $\beta$ 2 glycoprotéine I ( $\alpha\beta$ 2GPI) sont détectés par les techniques ELISA. [35]

Au laboratoire Central d'Hématologie de l'HIS, seule la recherche des anticorps lupiques est réalisée. Dans notre échantillon, la recherche d'anticoagulants lupiques était positive pour 9,87% des patients. Pour 25% de ces patients, la présence d'anticorps lupiques est le seul facteur de risque détecté. Les autres patients présentent d'autres facteurs de risque associés. Ces résultats correspondent aux données de la littérature.

Le tableau suivant nous montre les données épidémiologiques des anticorps dans la population générale. 2010 [36]

**Tableau III** : Données épidémiologiques des anticorps dans la population générale en 2010

	Anticoagulant lupique	Anticorps anticardiopine	Anticorps anti-b2- glycoprotéine I
Prévalence dans la population générale	1 – 8 %	5%	3,4%
Risque relatif pour un premier événement	2-3	3-10	0,7
Risque relatif pour une récidive	1,4	2-6	1-6

Une étude américaine en 2001 a montré la présence d'anticoagulant lupique chez 8 à 14% des patients présentant une MTEV. [37]

### **2.1.3. Antécédent de thrombose**

Dans notre étude, deux patients sur 81 (2,47%) ont présenté une thrombose dont le seul facteur de risque détecté était l'antécédent de thrombose. Au niveau de quatre autres patients, ce facteur de risque est associé à d'autres facteurs. Les patients atteints de thrombose nécessiterait une attention particulière face au risque de récides.

Il a été démontré que la fréquence des récides est bien plus grande pour les thromboses spontanées, sans causes retrouvées, dites idiopathiques que pour les accidents liés à une cause déclenchante. [32]

Une étude d'Anderson a évalué à plus d'un quart (26 %), le pourcentage de patient présentant des antécédents de MTEV sur 1 231 cas de MTEV. Dans l'étude cas contrôle Sirius, portant sur des patients non hospitalisés présentant une TVP, l'existence d'antécédents de MTEV multiplie par 15,6 le risque de TVP. [38;39]

Dans l'étude de Schulman comparant six semaines versus six mois de traitement après un premier épisode de MTEV et suivi pendant deux ans, une analyse de sous-groupe savait révélé que le risque de récurrence était plus faible dans le groupe de patients ayant présenté un épisode de MTEV au cours d'une circonstance déclenchante identifiée et réversible (4,8 %) que dans le groupe ayant présenté une MTEV idiopathique (12,1 % après 6 mois de traitement) [40]. Plusieurs études prospectives ont confirmé ces données, en identifiant le caractère non provoqué de la MTEV comme facteur de risque de récurrence (RR :2,8, [1,5–5] [41] ; RR : 2,75, [1,24–6,12] [42]).

Dans une étude prospective de cohorte de patients non sélectionnés ( $n = 570$ ) traités en moyenne six mois et suivi pendant deux ans, le taux de récurrence de MTEV après un premier épisode post chirurgical était de 0 %. Ce risque était de 8,8 % dans le cas de MTEV survenue dans un contexte favorisant non chirurgical (CO, immobilisation, voyage...) et de 19,4 % en cas de MTEV idiopathique ( $p < 0,001$ ) [43].

Nos résultats ainsi que ceux obtenus dans les études citées ci-dessus montreraient que les récurrences en thromboses sont assez fréquentes.

#### **2.1.4. Cancers et hémopathies**

Le cancer augmenterait le risque de survenue de thrombose. L'activation de la coagulation est fréquente dans les états cancéreux comme témoigne l'élévation des marqueurs F1+ 2 des complexes thrombine-antithrombine. En revanche, les mécanismes de cette hypercoagulabilité sont multiples, complexes et imparfaitement élucidés.

Un petit nombre de travaux ont bien démontré que le risque d'accidents thromboemboliques postopératoires est au moins deux fois plus élevé chez un malade porteur de cancer.

Des hémopathies telles que : les syndromes myéloprolifératifs chroniques (<10 % des patients), la maladie de Hodgkiniens ou les lymphomes non hodgkiniens peuvent être à la

base d'un accident thrombotique. Par exemple, la polyglobulie entraîne une hyperviscosité et multiplie le risque de TV par 12.

Chez les patients âgés de plus de 50 ans et ayant une MTEV, la recherche d'un cancer occulte a toujours été la préoccupation importante.

La fréquence de cancer occulte est significativement plus élevée lorsqu'il s'agit d'une TV a priori non provoquée, sans cause reconnue, que lorsque la TV survient après un facteur précipitant [32].

Dans une étude portant sur 1694 patients cancéreux, la MTEV apparaît comme le syndrome paranéoplasique le plus fréquent après les manifestations rhumatologiques. Il ne s'agit toutefois que de 33 patients (1,9%) [44].

Notre échantillon comporte un patient (1,23%) présentant un carcinome associé à une présence des anticorps lupiques.

Cependant, dans une autre étude en Isère, portant sur 1250 patients ayant présenté un épisode de MTEV certain, 249 ont eu ou auront un cancer (20 %). Ce premier chiffre par son ampleur même confirme l'importance clinique de cette relation. Si l'on étudie le délai entre le diagnostic de MTEV et le diagnostic de cancer, on constate qu'il s'agit surtout de MTEV venant compliquer un cancer connu (171 cas (13,7 %) [45].

Nous en retrouvons une faible proportion dans notre étude. Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que le bilan de thrombophilie n'est, en général, pas demandé quand il s'agit de sujet atteint de cancer.

Aucun patient de notre échantillon n'a présenté une thrombose suite à une hémopathie

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une cause de TV des veines hépatiques, rénales, cérébrales, ou de la veine cave inférieure.



Toutefois, ce facteur de risque serait mieux estimé sur un échantillon de taille plus grande.

### **2.1.5. Immobilisation prolongée**

Aucun patient de notre échantillon n'a présenté une thrombose suite à une immobilisation prolongée.

Une paralysie, un port de plâtre, un voyage prolongé en avion (> 6h), des importants embouteillages citadins peuvent favoriser la survenue d'un accident thrombotique. [32]

Nous déduisons alors que l'immobilisation prolongée a une faible incidence et constitue un risque relativement faible. Toutefois, ce facteur de risque serait mieux estimé sur un échantillon de taille plus grande.

### **2.1.6. Chirurgie et traumatismes**

Quatre patients ont présenté une thrombose suite à un ATCD de chirurgie ou de traumatisme soit 4,94%. Parmi les quatre patients, 1 présente un ATCD de traumatisme (soit 1,23% de l'échantillon total) et 3 présentent un ATCD de chirurgie (soit 3,7% de l'échantillon total). Ce pourcentage est faible en comparaison avec les résultats des études précédentes.

La chirurgie générale, en l'absence de toute prophylaxie, entraîne la survenue de thromboses chez 15 à 30% de patients. En cas de prothèse de genou ou de hanche, dans les mêmes conditions, on retrouve 40 à 70% de patients atteints de thrombose. Les chirurgies gynécologiques et urologiques sont aussi thrombogènes avec 30% de cas de TVP proximales. La fréquence de thromboses est élevée après un traumatisme pelvien ou une fracture du fémur. Cette situation serait liée au passage, dans le sang circulant, du matériel médullaire procoagulant, particulièrement riche en phospholipides, et aux lésions combinées avec la stase sanguine. [32]

La chirurgie et les traumatismes représentent un facteur de risque non négligeable. Toutefois, une meilleure estimation de ce risque serait obtenue sur un échantillon de plus grande taille.

### **2.1.7. Contraception orale**

En 1961, le premier cas de TVP associé à la prise d'oestroprogestatif a été mis en évidence. Dans notre échantillon, six personnes (soit 7,4% de l'échantillon ou 12,77% des femmes atteintes de MTEV dans notre échantillon) ont présenté un antécédent de prise de contraceptifs oraux. [32]

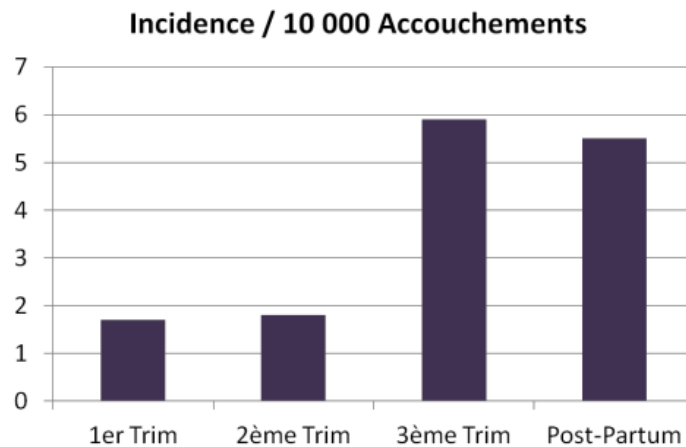
Il s'agit donc d'un risque important dans la population féminine. Selon les sources, pour les utilisatrices de contraceptifs oraux, ce risque est de 50 à 70 cas pour 100 000 femmes par an pour les pilules de 2<sup>ème</sup> Génération et de 90 à 120 pour 100 000 femmes par an pour les pilules de 3<sup>ème</sup> Génération.[46]

La contraception orale ainsi que le traitement hormonal substitutif favorise la survenue d'un accident thrombotique.

### **2.1.8. Grossesse et post-partum**

Ce facteur de risque n'a pas été retrouvé dans notre étude.

Par contre, l'incidence des TVP et EP pendant la grossesse et le post-partum est comprise entre 0,06% et 0,85%. La prévalence de TVP est de 1/1000 grossesses. Chez les femmes âgées de moins de 40 ans, la moitié des MTEV serait liée à la grossesse ou au post-partum. L'EP constitue la cause la plus fréquente de la mortalité maternelle. Ce facteur de risque n'est donc pas négligeable.



Rova K Fertil Steril 2012

**Figure 21** : Incidence de MTEV durant la grossesse et le post-partum

Une étude a montré aussi que 60% des femmes enceintes ayant une TVP sont porteuses du FVL.

Des épisodes thrombotiques peuvent survenir dans les 2 à 8 semaines suivant l'induction d'une grossesse après fécondation *in vitro*. [32]

Ces deux derniers facteurs de risque expliqueraient la grande proportion de femme dans la population des personnes atteintes de MTEV.

### 2.1.9. Cathéter central

Aucun patient de notre échantillon n'a présenté une thrombose suite à une implantation de cathéter. Ce facteur de risque serait rare, ce qui est contraire aux données de la littérature.

La prévalence des thromboses chez les malades porteurs de cathéter est comprise entre 5 et 66%. Les facteurs de risque dépendent du site d'implantation du cathéter, de la position de l'extrémité du cathéter, du type de matériel utilisé (silicone ou polyuréthane), de la nature du

médicament administré dans le cathéter (mélange nutritif, chimiothérapie modifiant les propriétés du cathéter), du terrain (enfant, état du patient ...)[32].

Toutefois, ce facteur de risque serait mieux estimé sur un échantillon de taille plus grande.

#### **2.1.10. Maladie de Behçet**

Il s'agit d'une vascularite systémique qui touche principalement les populations méditerranéennes et asiatiques. Elle se manifeste entre autre par une atteinte macro vasculaire. On retrouve des lésions des gros troncs artériels dans 7 à 38 % des cas, ou des lésions des troncs veineux.[32]

Aucun patient de notre échantillon n'a présenté une thrombose suite à une maladie de Behçet. La maladie de Behçet constitue tout de même un facteur de risque non négligeable de la MTEV. Une étude s'étendant sur une période de cinq ans à compter de janvier 2003 à décembre 2007 à Fès, a montré que la TVP constituait la première manifestation de la maladie de Behçet chez 71% des patients.[47]

Toutefois, ce facteur de risque serait mieux estimé sur un échantillon de taille plus grande.

#### **2.1.11. TV médicamenteuses**

Les chimiothérapies sont responsables d'une hypercoagulabilité systémique. Les antioestrogènes favorisent la survenue de thromboses. La Thalidomide associée à la dexaméthasone constitue un facteur thrombogène. L'héparine peut entraîner une diminution du taux des plaquettes et ainsi favoriser les thromboses. Ces complications sont rares et de l'ordre de 3 à 5% en cas de traitements par héparine non fractionnée et de 0,1% en cas de traitements par héparine de bas poids moléculaire.[32]

Aucun patient de notre échantillon n'a présenté une thrombose suite à un traitement médicamenteux.

Ce facteur de risque serait mieux estimé sur un échantillon de taille plus grande.

## 2.2.Facteurs génétiques

### 2.2.1. Déficits en inhibiteurs des facteurs de la coagulation

#### 2.2.1.1.Déficit en antithrombine

L'antithrombine (AT) est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par les hépatocytes. Son gène est situé sur le chromosome 1 et comporte 6 exons.[48] Elle appartient à la famille des serpins (*serin* *protase* *inhibitor*). En effet, l'inhibition des sérines protéases se fait en deux temps :

- La protéase cible clive la liaison Arg 393-Ser394 sur l'AT, lui permettant de former un complexe stable avec l'enzyme
- L'héparine vient se fixer sur son site de fixation présent sur l'antithrombine. En effet, les glycosaminoglycanes (héparine et sulfate d'héparane des cellules endothéliales) accélèrent d'un facteur de 1000, la vitesse de l'inhibition réalisée par l'antithrombine.

Elle inhibe principalement (à 75%) la thrombine, mais aussi, les facteurs Xa, IXa, XIa et XIIa et la kallikréine. [21]. Ainsi, un déficit en antithrombine provoque un défaut d'inhibition des facteurs de coagulation sus-cités et donc expose à un risque de thrombose. Dans ce cas, le traitement héparinique est inefficace.

Les déficits constitutionnels en AT peuvent être dûs à des mutations ponctuelles, microdélétions ou insertions, quelques délétions partielles ou totales (déficit de type I) ; mutations ponctuelles affectant le site réactif (exon VI dans les types II RS) ou le site de fixation à l'héparine (exons II et III dans les types II HBS).

**Tableau IV** : Déficiences constitutionnelles en AT

	Antigène	Activité cofacteur de l'héparine	Activité antithrombique progressive
Déficiences quantitatives type I	↓	↓	↓
Déficiences qualitatives type II			
II RS	<b>Normal</b>	↓	↓
II HBS		↓	Normale
II PE	Présente en petite quantité d'une protéine non fonctionnelle		

**RS** : réactive site

**HBS** : Heparin binding site. **PE** : pléiotropique[6]

La transmission est autosomique dominante. L'homozygotie est exceptionnelle et grave.[49]

Par ailleurs, le déficit en antithrombine peut être dû à des troubles acquis tels que : l'insuffisance hépatocellulaire (lieu de synthèse de l'AT III), une CIVD, syndrome néphrotique (perte urinaire). Dans ces cas, dès que les troubles sont traités, le déficit en antithrombine disparaît.

Sur 81 patients, un seul présente un déficit en antithrombine soit 1, 23%. Nos résultats correspondent à ceux contenus dans les rapports d'études précédentes.

Un déficit en antithrombine est retrouvé dans 0,5 à 4,9% des cas, parmi les sujets qui présentent un tableau de thrombophilie, selon le degré de sélection des patients. Sa prévalence est de 0,02% dans la population générale et entre 0,5 et 2% chez les sujets aux antécédents thrombotiques[32,50]

Toutefois, une étude tunisienne a obtenue 13,9% de patients ayant un déficit en AT.[51]

### **2.2.1.2. Déficit en Protéine C**

La protéine C, glycoprotéine bicaténaire est synthétisée par les hépatocytes, en présence de vitamine K. Cette dernière agit en  $\gamma$ -carboxylant plusieurs résidus d'acides glutamiques proches de l'extrémité N-terminale. En fait, la protéine C est un zymogène que la thrombine liée à la thrombomoduline active en protéine Ca. En présence de ses cofacteurs : la protéine S et le facteur V, la protéine Ca joue son rôle d'inhibiteur des facteurs Va et VIIIa en les protéolysant.

Le gène de la protéine C est situé sur le chromosome 2 et comporte 9 exons. La transmission du déficit en PC est autosomique dominante.

Sur le plan moléculaire, on distingue aussi deux types de déficit :

- les déficits quantitatifs ou de type I (90 %) : le dosage immunologique de la protéine et le dosage de son activité biologique sont tous les deux abaissés.
- les déficits qualitatifs de type II, beaucoup plus rares (10 %) : le dosage immunologique est normal tandis que le dosage de l'activité est diminué. Les anomalies moléculaires peuvent affecter soit le site enzymatique de la protéine, soit son extrémité N-terminale proche des résidus  $\gamma$ -carboxyglutamiques.

Dans les déficits de type II affectant le site enzymatique, les dosages dont la méthode repose sur une technique de coagulation et une technique amidolytique sont perturbés.

Dans les déficits de type II affectant l'extrémité N-terminale, les dosages amidolytiques donnent des résultats normaux tandis que ceux dont la méthode repose sur une technique de coagulation sont anormaux. Par conséquent, la méthode de coagulation est mieux placée pour mesurer la protéine C.

La protéine C est un facteur de l'hémostase dont la demi-vie est courte, environ 6h. Chez un malade atteint d'un déficit hétérozygote en protéine C, l'introduction d'un traitement anticoagulant par antivitamine K abaisse considérablement le taux de la protéine C à un niveau comparable à celui qui est observé chez un homozygote (< 5 %) avant que le taux des autres facteurs vitamine K dépendants ne soit abaissé (facteur II,X,IX). Ceci peut expliquer l'apparition de nécrose cutanée à l'introduction d'un traitement AVK.

Par ailleurs, un déficit en PC peut être observé suite à :

- une insuffisance hépatocellulaire
- une CIVD
- traitement par AVK

37,037% (30) des patients de notre étude présentent un déficit en PC. Pour 14 patients, il s'agissait d'un déficit isolé en PC. Ce déficit est le plus fréquent dans notre échantillon.

L'étude tunisienne a montré que 20,1% des patients avaient un déficit en PC.[51]

Par contre, sa prévalence est d'environ 0,3% dans la population générale et d'environ 3% chez les groupes de patients symptomatiques

La prévalence du déficit sévère (formes homozygotes ou hétérozygotes composites) est estimée à 1/ 500 000. Les déficits partiels (formes hétérozygotes) sont beaucoup plus fréquents(1/200 - 1/500) que les déficits en antithrombine dans la population générale[49].

Cet écart entre nos résultats et les données de littérature peut être dû à un pourcentage élevé de personnes déficitaires en PC dans la population marocaine.



### **2.2.1.3. Déficit en Protéine S**

La protéine S, glycoprotéine monocaténaire est synthétisée principalement par le foie en présence de vitamine K et aussi par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales. La protéine S circule dans le plasma, soit liée de façon réversible à la C4b-binding protein qui est une protéine du système du complément ou soit libre. La fraction libre (40% environ) forme avec la protéine C activée un complexe qui inactive les facteurs Va et VIIIa. Le facteur V est un cofacteur qui permet d'augmenter l'activité du complexe formé.

En effet, le déficit de type I est caractérisé par une diminution de la protéine S totale et sa fraction libre. Dans le type II, le taux de la protéine S totale est normal alors que le taux de la fraction libre est diminué. Le type II est subdivisé en deux sous-types :

- IIa : le dosage immunologique et le dosage de l'activité biologique sont diminués
- IIb : le dosage immunologique est normal tandis que le dosage de l'activité biologique est diminué

La transmission de ces déficits est autosomique dominante. L'homozygotie est rare et se manifeste par un purpura fulminans et une maladie thromboembolique très sévère.

La grossesse, les carences en vitamine K, le traitement anticoagulant antivitamine K, et l'insuffisance hépatocellulaire diminuent le taux de protéine S.

Au cours des syndromes inflammatoires, le taux de la C4b-binding protein augmente ce qui réduit la fraction libre de la protéine S.

3 patients (3,7%) ont eu des thromboses suite à un déficit en PS uniquement. Nos résultats correspondent à certaines données de la littérature.

Il est à noter que la prévalence d'un déficit en PS serait de l'ordre de 1% dans la population générale, de 5% dans un contexte de thrombophilie familiale et de 2 à 3 % des patients thrombophiliques. [52]

Toutefois, la majorité des patients soit 33,8% de l'étude tunisienne avaient un déficit en PS. [51]

### **2.2.2. Résistance à la Protéine C activée**

La résistance à la protéine C activée, est une anomalie caractérisée par la résistance au clivage par le FVa. En effet, la protéine C activée par la protéine S inactive le FVa en le clivant. Le plus souvent, cette résistance est due à une mutation du facteur V appelé facteur V Leiden.

L'une des autres mutations du facteur V responsables de la RPCa, est la mutation de Cambridge. Elle se traduit par un remplacement de l'Arg en position 506 par la Thr.[54]

Par ailleurs, une autre mutation a été décrite au même locus. Il s'agit de la mutation Hong Kong qui se traduit par le remplacement de l'Arg en position 306 par la Gly.[55] Ces dernières sont rares et elles entraîneraient un faible risque de thrombose. [56]

Il est aussi à noter qu'il existe une autre anomalie, allèle R2. Cette mutation est due à une substitution de l'adénine en 4070 par une guanine au niveau du gène du FV (exon13). Cette anomalie peut être à l'origine d'un risque de thrombose plus élevé surtout quand il est associé avec la mutation Leiden FV hétérozygote. [57]

La recherche de la résistance à la Protéine C activée chez un patient constitue un test phénotypique. Dans l'objectif de détecter la mutation à l'origine de cette RPCA, un test génotypique s'avère nécessaire (voir la rubrique 2.2.3.1.).

Aucun patient de notre échantillon n'a eu de thrombose suite à une RPCA isolée. 12 patients soit 14,81% ont présentés une RPCA associée à d'autres facteurs de risques. Nos résultats se rapprochent de ceux de l'étude tunisienne qui a obtenu un pourcentage de 13,9%. Ce facteur de risque ne serait pas le plus fréquent dans la population marocaine et tunisienne.

Les données épidémiologiques montrent plutôt une fréquence plus élevée de la résistance à la PCa dans les thromboses veineuses primitives.

Une étude a rapporté que 4,4% d'Européens, 7% de Grecs présentent une résistance à la PCa alors qu'en Afrique, cette anomalie est rare. [58]

En effet, toutes les études publiées jusqu'à ce jour confirment que la résistance à la PCa est de loin l'anomalie la plus fréquente et la mutation Arg 506 \* Gln un facteur génétique majeur de prédisposition à la thrombose veineuse. Il n'existe pour l'instant aucune donnée publiée sur un éventuel risque artériel.

**Tableau V** : Fréquence de la Résistance à la PCa dans les thromboses inexplicées[59]

Tableau Fréquence de la Résistance à la PCa dans les thromboses inexplicées				
Références bibliographiques	Études prospectives			
	Patients		Témoins	
	n	Fréquence RPCa %	n	Fréquence RPCa %
<b>Svensson et al.</b>	104	33	130	7
<b>Koster et al.</b>	345	21	285	5
Études rétrospectives				
<b>Griffin et al.</b>	25	52		
<b>Cadroy et al.</b>	48	19		
<b>Legnani et al.</b>	228	21.5		

Le tableau ci-dessus résume les principales études publiées sur la fréquence de la résistance à la PCa recherchée par un test plasmatique dans des populations sélectionnées selon différents critères : patients consécutifs avec thrombose inexplicée dans les études de Bertina et de Svensson qui sont prospectives ; patients appartenant à des familles thrombophiliques ne présentant aucune des autres anomalies héréditaires dans les études rétrospectives [60].

### **2.2.3. Mutations des facteurs de la coagulation**

#### **2.2.3.1. Mutations du facteur V**

Dans l'exon X du gène du facteur V, cette mutation est à l'origine du remplacement de l'Arg en position 506 par le Gln sur la molécule de facteur V (facteur V Leiden), modifiant ainsi l'un des sites de clivage du FVa par la PCa. Cette situation provient d'une substitution d'une guanine par une adénine en position 1691 au niveau du gène.[53]

La transmission est autosomique dominante.[49]

La recherche génotypique de cette mutation n'est pas réalisée au Laboratoire Central d'Hématologie du CHIS. Ainsi aucun patient de notre échantillon n'a été soumis à cette analyse.

Les études de la fréquence de la mutation du gène du facteur V prédisant la substitution de l'Arg 506 par une Gln sont encore peu nombreuses. Dans les trois études prospectives publiées, la mutation Arg 506 \* Gln chez les patients adressés pour un bilan étiologique de thrombose inexplicée est observée dans 56 cas sur 301 (18,6 %) [61], 10 cas sur 27 (37 %) [62] et 14 cas sur 87 (16 %) [63]. Les cas homozygotes ne sont pas rares : 10 % des patients ont la mutation dans la série de Bertina. La mutation est observée avec une fréquence allélique de l'ordre de 2 % dans la population hollandaise [61].

**Tableau VI** : Prévalence du facteur V Leiden [64]

Pays	Individus	Hétérozygotes	Homozygotes	Fréquence
<i>Europe</i>				
Grèce	187	24	1	7.9
Suède	101	10	1	5.9
Allemagne	1043	72	2	3.6
Royaume-Uni	381	26		3.4
Island	96	3	0	2.6
Autriche	104	5	1	2.4
Espagne	50	2	0	2
France	51	2	0	2
Hollande	474	14	0	1.5
Finlande	137	4	0	1.5
Italie	1207	33	0	1.4
Groenland	133	0	0	0
Basques	28	0	0	0
<i>Afrique</i>				
Sénégal	96	0	0	0
Zambie	95	0	0	0
Kenya	308	0	0	0
<i>Amérique du Nord</i>				
Blancs	704	42	0	3
Noirs	307	4	0	0.65
Ashkénazea	91	2	0	1.1
Jamaïcains	91	0	0	0
<i>Amérique du Sud</i>				
Indiens du	19	0	0	0
Indiens du	83	0	0	0
Noirs	137	1	0	0.4
<i>Asie et Moyen-Orient</i>				
Russie	156	10	2	4.5
Inde	203	5	0	1.2
Arabie	255	5	0	0.98
Chine	254	0	0	0
Indonésie	105	0	0	0
Japon	270	0	0	0
Corée	93	0	0	0
Mongolie	36	0	0	0
Sri lanka	47	0	0	0

<i>Océanie</i>				
Australie	73	0	0	0
Autralie	126	5	0	2
Papouasie	95	0	0	0

### **2.2.3.2.Mutations du facteur II**

La mutation du facteur II, la plus fréquente, est celle qui se manifeste par le facteur II Leiden. En effet, cette mutation est située dans la région 3'UTR (3'untranslated région) à la position la plus extrême où le pré-ARNm est clivé et polyadénylé. Elle est due à un remplacement en position 20210 d'une guanine par une adénine (G 20210 A). Elle entraîne aussi une augmentation du facteur II circulant, tout en maintenant ses fonctions. Par conséquent, le risque de thrombose est plus élevé.[65]

La transmission est autosomique dominante. L'homozygotie ainsi que l'hétérozygotie sont possibles. Sa mise en évidence ne peut se faire que par analyse de l'ADN. [66].

Par ailleurs, le polymorphisme A19911Ga également été décrit et est associé à une légère augmentation de l'activité de la prothrombine et un risque élevé de thrombose. [67,68]. Il aurait un rôle du risque de l'allèle 20210A. Ce polymorphisme est associé avec un risque de thrombose veineuse profonde (TVP) multiplié par 1.5 en général et par 2 chez ceux qui présentent la mutation du FV Leiden.[69]

Cette mutation est mise en évidence par biologie moléculaire pour un sujet qui ne présente aucun facteur de risque détectable au niveau du bilan. Cet examen est demandé très rarement. Elle n'est pas pratiquée au laboratoire. Par conséquent, nous n'avons pas une estimation de ce facteur de risque.

La prévalence des mutations homozygotes est 2 fois plus élevée dans le sud que dans le nord de l'Europe. Cette particularité génétique est également absente dans les populations africaines et asiatiques.

Dans la Leiden Thrombophilia study (LETS), cette mutation a une prévalence de 2.3% dans la population normale et 6.2% chez les patients.[70]

#### **2.2.4. Déficit en protéine Z**

La protéine Z (PZ) est une protéine vitamine K dépendante. Elle a été isolée et caractérisée dans le plasma humain par Broze et Miletich en 1984.[79]

La protéine Z forme un complexe avec l'inhibiteur dépendant de la protéine Z (ZPI) dont elle est le cofacteur.[80] En effet, le ZPI inhibe le FX de la coagulation en présence de phospholipides et de calcium. La présence de la protéine Z multiplie par 1000 la vitesse d'inhibition du FX par le ZPI.[81]

Par ailleurs, quelques mutations de la protéine Z ont été mises en évidence :

- mutation A13G située dans le promoteur du gène de la PZ ; [82]
- délétion de 41 paires de bases(Pb) qui génère une autre mutation G42A dans l'intron C du gène de la PZ ; [83]
- mutation G79A située dans l'intron F du gène de la PZ. [84]

Par conséquent, un déficit en protéine Z constitue une cause de survenue d'une MTEV.

Cette protéine n'est pas recherchée au laboratoire.

### **2.3.Facteurs mixtes**

#### **2.3.1. Augmentation du taux de certains facteurs**

##### **2.3.1.1.Augmentation du taux du facteur VIII circulant**

Le FVIII est une glycoprotéine codée par un gène localisé sur le chromosome X. Il a été rapporté que certains patients présentaient une élévation du taux de FVIII (>150%) et que cette situation serait l'une des causes de survenue d'une MTEV.[23] Les taux de FVIII varient en fonction de l'âge, du sexe, du groupe sanguin.[71]

Sur 81 patients, six présentent un taux de FVIII élevé soit 7,4%. Nos résultats confirment que ce facteur de risque est bien présent dans la population marocaine.

Dans la LETS, 25% des patients avaient un taux élevé de FVIII[70].

Une étude sur un échantillon plus grand permettrait de mieux estimer ce facteur de risque.

### **2.3.1.2. Augmentation de l'activité du facteur IX circulant**

Une étude récente en 2009, a permis de constater qu'une augmentation de l'activité du FIX constituerait un facteur de risque héréditaire de la thrombophilie. Cette hyper fonctionnalité du FIX serait due à une mutation au niveau du gène de ce facteur : une substitution d'une arginine par une leucine en position 338 (FIX-R338L). En effet, ce facteur a été mis en évidence par les Italiens, qui l'ont nommé : FIX Padoue. Ce facteur serait 8 fois plus actif que le FIX normal.[72]

Aucun patient de notre échantillon ne présente ce facteur de risque. L'étude d'un échantillon plus grand serait souhaitable.

### **2.3.1.3. Augmentation du taux du facteur XI circulant**

Une élévation du taux de XI augmente de 1,7 fois le risque de survenue de thrombose.[73]

Aucun patient de notre échantillon ne présente ce facteur de risque. L'étude d'un échantillon plus grand serait souhaitable.

## **2.3.2. Anomalies du fibrinogène et de la fibrinolyse**

### **2.3.2.1. Fibrinogène : dysfibrinogénémie**

Le fibrinogène est formé par l'assemblage de 6 chaînes  $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$ , deux à deux identiques. Des variants constitutionnels ou dysfibrinogènes peuvent entraîner un risque thrombotique. Les dysfibrinogénémies congénitales sont rares. [74]. Ces anomalies sont dues à des mutations des gènes codant pour chacune des chaînes du fibrinogène. En effet, le risque de thrombose aurait été associé surtout aux variantes  $A\alpha$  en position 554 et  $B\beta$  en position 14. La mutation en position  $\gamma$  275 serait une bonne piste de recherche dans ce domaine. Elles peuvent être responsables de troubles de la formation de fibrine, de perturbations de la fibrinolyse ou d'anomalies de l'agrégation plaquettaire. [75]



Neuf études dans 7 pays sur 2376 patients ont permis de déduire que la prévalence de dysfibrinogénémie chez les patients ayant des antécédents de thrombose veineuse est faible, soit 0,8 %. [76] La dysfibrinogénémie est un facteur de risque rare mais reconnu de la thrombophilie. [77]

### **2.3.2.2.Fibrinolyse : anomalie au niveau du plasminogène, Histidine-riche glycoprotéine, PAI 4G/5G, TAFI, déficit en facteur XII[78]**

L'hypofibrinolyse a longtemps été considérée comme un facteur de risque de thrombose veineuse parce qu'elle était retrouvée chez 20 % à 30 % des malades qui présentent une thrombose veineuse. Rarement elle est liée à un défaut de libération de l'activateur du plasminogène, le plus souvent, il s'agit d'une augmentation du taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène ou PAI-1. Le PAI-1 est une protéine qui augmente dans des états inflammatoires, donc au cours des phases aiguës de la maladie thromboembolique.

Aucun patient de notre échantillon ne présente une dysfibrinogénémie. En fait, cet examen n'est pas effectué dans le cadre du bilan de thrombophilie. Une étude plus affinée serait souhaitable pour mieux explorer l'influence des dysfibrinogénémies sur la survenue d'une MTEV.

### **2.3.3. Autres facteurs**

#### **2.3.3.1.Hyperhomocystéinémie**

Dans le plasma, l'homocystéine est oxydée en disulfures d'homocystéine (homocystine) et d'homocystéine-cystéine.

L'hyperhomocystéinémie est due à des causes variables en fonction de son degré.

- Hyperhomocystéinémie forte ( $>45\mu\text{mol}$ ) : elle peut provenir, en premier lieu, d'une homocystinurie classique qui se traduit par un déficit homozygote en cystathionine- $\beta$ -synthase. En deuxième lieu, elle peut être causée par une homocystinurie par déficit en

MTHFR, un enzyme impliqué dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Dans ce cas, la méthionine plasmatique est abaissée tandis qu'elle est élevée dans l'homocystinurie classique.

Par ailleurs, une autre anomalie fréquente est la présence d'un variant thermolabile de la MTHFR qui possède 50 % de l'activité enzymatique normale. Ce variant résulte d'une substitution C>T du nucléotide 677 du gène transformant une alanine en valine. Lorsqu'il est présent à l'état homozygote, et surtout en présence d'une carence en folates, il peut expliquer des hyperhomocystéinémies très modérées. 10 % des Caucasiens sont porteurs de la mutation C677T du gène de la MTHFR et ont une homocystéine environ 25% supérieure à celle des porteurs de phénotype sauvage. L'hétérozygotie pour la mutation du gène est 4 fois plus présente que l'homozygotie

- Hyperhomocystéinémie modérée peut être secondaire à une insuffisance rénale, à un cancer, à une LAL, à un LED, à une hypothyroïdie, à la maladie cœliaque, à la maladie de Biermer ou à l'alcoolisme.
- Les traitements à base de folates et de vitamines B6 peuvent favoriser la survenue d'une hyperhomocystéinémie.

Les mécanismes impliqués dans le rôle athérogène et thrombogène de l'hyperhomocystéinémie sont partiellement connus.

L'hyperhomocystéinémie est une anomalie fréquente dans la population, susceptible de s'associer à d'autres facteurs de risques tels que la résistance à la protéine C activée. [52]

Nous n'avons pas retrouvé de cas d'hyperhomocystéinémie lors de notre étude.

### **2.3.3.2. Récepteur endothélial de la protéine C (EPCR)**

L'EPCR est une protéine transmembranaire sur laquelle se fixe la PC. Ceci permet d'accélérer la vitesse d'activation de la PC par le complexe thrombine-thrombomoduline. L'EPCR existe dans le plasma sous forme soluble circulante. Le gène de l'EPCR est situé sur le chromosome 20. Une augmentation de l'EPCR circulante entraîne une réduction de la PCa capable d'inactiver le FV. Par conséquent, cette anomalie peut augmenter le risque de thrombose. [85]

Cet examen n'est pas réalisé au laboratoire.

### **2.3.3.3. Thrombomoduline**

La thrombomoduline est un autre récepteur membranaire. Elle forme un complexe avec la thrombine pour activer la PC. Il a donc été postulé qu'une diminution du taux de thrombomoduline soluble pourrait être à l'origine d'un risque élevé de thrombose. Des études ont permis de mettre en évidence certaines mutations bien que rares. Aucune de ces mutations n'est un facteur de risque établi de thrombose. [86]

Aucun de ces autres facteurs n'est analysé au laboratoire d'Hématologie de HIS. Ceci est dû à la faible incidence de ces anomalies dans la population et aussi au coût important de ces analyses.

## **2.4. Limites de notre étude**

Sur les 81 cas étudiés, nous avons retenu 24 patients soit 29,63% pour lesquels nous n'avons pas retrouvé de facteur de risque. Les analyses biologiques étaient négatives et les renseignements cliniques ne montraient aucun facteur de risque détectable.

Sachant que les examens génotypiques et phénotypiques rentrant dans la biologie moléculaires n'ont pas été réalisés, nous ne pouvons pas déduire avec assurance une absence totale de facteur de risque.

### 3. Traitement

Le traitement repose en général sur une héparinothérapie suivie d'un relais par un AVK.

La durée du traitement est le plus souvent très longue.[87,88]

**Tableau VII** : Durée de traitement en fonction du contexte clinique

Facteurs	Risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée	Grade de recommandation	
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	- Chirurgie - Immobilisation prolongée $\geq 3$ jours, - Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3%)	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	- Cancer en cours de traitement, - Syndrome des antiphospholipides	Élevé (9%)	$\geq 6$ mois, prolongé tant que le facteur persiste	Accord professionnel
MTEV idiopathique	- Absence de facteur déclenchant majeur - Absence de facteur de risque persistant majeur	Élevé (9%)	$\geq 6$ mois	Grade B

✓ **L'héparinothérapie est basée sur l'utilisation de l'HNF ou des HBPM.**

- **Héparine non fractionnée (HNF)** est indiquée pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

- **Le Fondaparinux et les HBPM** (enoxaparine, nadroparine, dalteparine, logiparine, tinzaparine) constituent les traitements standards de la TVP car ils sont aussi efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que l'Héparine non fractionnée (HNF)
- ✓ **Les anti-vitamines K (AVK)** principaux sont l'acénocoumarol (Sintrom®), et le Phenprocoumone (Marcoumar®). Le traitement par AVK nécessite plusieurs jours pour être efficace.

Le traitement parentéral est donc à continuer au minimum 5 jours, jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique (entre 2 et 3) lors de deux dosages successifs à un intervalle de 24h ou plus.

- ✓ **Nouveaux anticoagulants oraux (AOD)** sont l'Apixaban (Eliquis®), le Dabigatran (Pradaxa®) et le Rivaroxaban (Xarelto®) et ont des modes d'action différents.
  - Dabigatran aussi efficace et sûr que warfarine avec moins de saignements
  - Rivaroxaban est aussi efficace et sûr que HBPM/AVK avec significativement moins d'hémorragies majeures
  - Apixaban : Les études sont en cours

Arrivés sur le marché en France en 2008 dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche et du genou, leurs indications ont été élargies en 2011 et 2012 à la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire ayant un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire associés.

Concrètement, les AOD sont à réserver aux situations suivantes :

- les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR (International Normalized Ratio) désiré dans la zone cible n'est pas assuré malgré une observance correcte;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR

#### 4. Suivi[87,89]

Les patients étant mis sous AVK durant une longue période, il s'avère important de faire un suivi de l'INR.

La formule de l'INR est la suivante :

$$\text{INR} = \frac{\text{Temps de Thromboplastine du plasma patient}}{\text{Temps de Thromboplastine d'un plasma normal}} \text{ ISI}$$

**Avec :**

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

L'ISI est mesuré par le fabricant en comparant son réactif à la thromboplastine de référence de l'OMS correspondante (humaine, bovine, de lapin). Pour un même lot de thromboplastine l'ISI peut varier d'un type d'appareil à un autre. L'utilisation d'un ISI incorrect est une source d'erreur non négligeable, surtout pour les thromboplastines à ISI élevé.

Le Temps de Thromboplastine d'un plasma normal s'obtient en faisant la moyenne géométrique des temps obtenus chez au moins vingt personnes en bonne santé. Les calibrateurs du commerce indiquent la valeur du Temps de Thromboplastine d'un plasma

normal (en secondes) pour des couples thromboplastine/appareil. Il est indispensable de s'assurer que les valeurs fournies s'appliquent à l'appareil utilisé.

Par ailleurs, les AVK interagissent avec plusieurs autres médicaments qui peuvent être des inhibiteurs ou des inducteurs de leur métabolisme.

Au cours de ce traitement, les aliments à haute teneur en vitamine K tels que les choux verts et blancs, les choux de Bruxelles, les brocolis, les choux fleurs, les épinards, la laitue, le persil, le jaune d'œuf, le foie, les abats, les lentilles, les algues sèches, le thé vert, les tomates et les avocats.

**TABLEAU VIII : MEDICAMENTS INDIQUES DANS LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN MEDECINE (données issues des RCP ET DES RBP) [87 ]**

	<b>DCI</b>	<b>INDICATIONS (seules les indications entrant dans le cadre du RBP sont présentées)</b>	<b>POSOLOGIES (pour la rubrique complète, se référer au Vidal)</b>
<b>AVK</b>	Acénocoumarol Warfarine Fluindione	Traitement des Thromboses Veineuses Profondes (TVP) et de l'Embolie Pulmonaire (EP) et prévention de leurs récurrences, en relais par l'héparine	En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'AVK par voie orale est strictement individuelle. Elle est adaptée en fonction de l'INR
<b>HNF</b>	Héparine calcique	Préventions des accidents thromboemboliques veineux chez les patients alités présentant une affection médicale aiguë Traitement curatif des TVP constituées et de l'EP, à sa phase aiguë	La posologie habituelle est de 5000 UI toutes les 12 heures par voie SC La dose initiale est de 5000UV Kg par 24 heures par voie SC, répartie en 2 ou 3 injections par jour, en fonction du volume à injecter. La dose sera ensuite adaptée en fonction du TCA
	Héparine sodique	Traitement curatif des TVP constituées et de l'EP, à sa phase aiguë	La dose initiale est de 20 UI/Kg /heure par voie IV. La dose sera ensuite adaptée en fonction du TCA.
<b>HBPM</b>	Enoxaparine	Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë	4000 UI anti-Xa / 0,4 ml à raison d'une injection par voie SC par jour
		Traitement curatif des TVP constituées, avec ou sans EP sans signe de gravité clinique	2 injections par jour espacées de 12 heures. La dose par injection est de 100 UI anti-Xa / Kg par voie SC
		Cancérologie : relais du traitement initial de la TVP proximale et de l'EP	150 UI/Kg par voie SC, une fois par jour
	Daltéparine	Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë	5000 UI anti-Xa / 0,2 ml à raison d'une injection par voie SC par jour
		Traitement curatif des TVP constituées	2 injections par voie SC par jour, espacées de 12 heures. La dose par injection est de 100 UI anti-Xa / Kg par voie SC
		Cancérologie : relais du traitement initial de la TVP proximale et de l'EP	200 UI/Kg par voie SC, une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/Kg une fois par jour
	Tinzaparine	Traitement curatif des TVP constituées et des EP sans signes de gravité	1 injection SC par jour. La dose pour injection est de 175 UI anti-Xa /kg
		Cancérologie : relais du traitement initial de la TVP proximale et de l'EP	175 UI/kg par voie SC, une fois par jour
Nadroparine	Traitement curatif des TVP constituées	Fraxiparine® : 2injections par voie SC par jour espacées de 12 heures ; la dose par injection est de 85 UI anti-Xa /kg. Fraxodi® : 1 injection de 171 Ui anti-Xa / Kg par jour	
<b>Anti-thrombique</b>	Fondaparinux	Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë	La posologie recommandée est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection SC
		Traitement des TVP aiguës et des EP aiguës	La posologie recommandée est de 7,5 mg une fois par jour, administrée par injection SC



## **CONCLUSION**

La thrombophilie désigne l'état d'un patient présentant une prédisposition aux thromboses. Plusieurs facteurs de risque d'origine héréditaire, acquis et mixtes sont à priori recherchés devant une MTEV. Notre étude sur un échantillon de la population marocaine nous a permis d'évaluer l'importance de ces divers facteurs de risque en vue d'une comparaison avec les données de littérature.

Originaires en majorité de la région Rabat-Salé-Zemmour-Zaer-Kenitra, les patients ayant présenté une thrombose et dont les bilans de thrombophilie ont été réalisés au LCH du CHIS Rabat, ont présenté une prédominance féminine.

Les patients qui présentaient un seul facteur de risque étaient plus nombreux avec un pourcentage de 34,57%

Le facteur de risque le plus fréquent était le déficit en PC estimé à 37,037%.

Par ailleurs, l'absence de réalisation de certaines analyses entrant dans le cadre de la biologie moléculaire constituait une limite à notre étude. Ainsi, pour 29,63% des patients de notre étude, aucun facteur de risque de thrombophilie n'a été retrouvé.

## **ANNEXES**

**FICHE DES RENSEIGNEMENTS**

SERVICE : ..... Nom et Prénom .....

Age : ..... Sexe ..... Origine : .....

Antécédents familiaux de thrombose : .....

Localisation de la thrombose : .....

Examen ECHO-DOPPLER ..... Consanguinité : .....

**TP** : ..... **TCA** : .....

<b>Facteurs de risque acquis</b>	<b>Présent / Absent</b>
Age	
Obésité	
Varices	
Chirurgie	
Traumatisme	
Immobilisation prolongée	
Grossesse et post partum	
Contraceptifs oraux	
Hormonothérapie	
Cancer	
Antécédent de thrombose	
Hémopathies	
Maladie de Behçet	
Syndrome des antiphospholipides	
Cardiopathie	
Maladies inflammatoires du tube digestif	
Cathéter central	
TV médicamenteuse	

<b>Facteurs de risque héréditaires</b>	<b>Oui ou Non</b>	<b>Résultat du bilan</b>
Déficit en antithrombine		
Déficit en protéine C		
Déficit en protéine S		
Résistance à la protéine C activée (Facteur V Leiden)		
<b>Facteurs de risque mixtes ou non</b>	<b>Oui ou non</b>	<b>Résultat des analyses</b>
Hyperhomocystéinémie		
Taux élevé de fibrinogène		
Taux élevé de F VIII		
Taux élevé de F IX		
Taux élevé de F XI		
FVW		

**Traitement :**

**Royaume du Maroc**  
**Ministère de la Santé**  
**Centre Hospitalier Ibn Sina**  
**Hôpital Ibn Sina**



المملكة المغربية  
وزارة الصحة  
المركز الاستشفائي ابن سينا  
مستشفى ابن سينا

**Laboratoire Central d'Hématologie**

Flotte Laboratoire : +212661257458  
Secrétariat : 6641

Pr Azlarab MASRAR  
Chef de service

Pr Souad BENKIRANE  
Dr Larbi DOUKKALI KHALFI  
Dr Asma LAMRABET

**BILAN DE THROMBOPHILIE**

Nom prénom..... Age..... Origine.....

N° d'entrée..... Service..... Date.....

- **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.....

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

**TABLEAU DES DONNEES RECOLTEES**

<sup>a</sup>: Type de thrombose/<sup>b</sup>: Taux de Prothrombine/<sup>c</sup>: Taux de Céphaline avec Activateur/<sup>d</sup>: Facteurs de risque acquis/<sup>e</sup>: Ratio Normalisé Lupique/<sup>f</sup>: Autres Facteurs de Risque Acquis/<sup>g</sup>: Facteurs de Risque Hérititaires/<sup>h</sup>: Autres Facteurs de risque

N°	Sexe	Age	Service	TT <sup>a</sup>	Résultats du bilan de thrombophilie								Observations	
					TP <sup>b</sup> (%)	TCA <sup>c</sup> (sec)	FRA <sup>d</sup>		FRH <sup>g</sup>					AFR <sup>h</sup>
							RNL <sup>e</sup>	AFRA <sup>f</sup>	AT(%)	PC(%)	PS(%)	RPCA(sec)		
1	F	11	CHOP	Infarctus splénique	48	30,8	1,79		74,2	32,8	117,6	129,7		Déficit en PC et présence d'Ac lupique
2	M	48	Med A	Thrombose porte avec HTP	38	52	0,9	ATCD de chirurgie	87	75	111	180,3		ATCD de chirurgie
3	F	40	Med A	TVP	100	30	0,89		71	62	73	192		Déficit en PC
4	M	43	Med A	TP	63	33	1,09		89	32	65	139		Déficit en PC
5	F	37	Med A	TVP	88		1,13		99	77	81	147		RAS
6	F	16	Med A	TVP	61	31	1,07		75	74	99	138		RAS
7	M	67	Med A	TVP	37	43			105			182	Taux de FVIII élevé	Taux de FVIII élevé + age

8	F	16	Med A	TP + HTP	77	32	1,02		86	77	86	163		RAS
9	F	23	Med A	TVP	100	31	0,89	ATCD de chirurgie	78	78	109	145		ATCD de chirurgie
10	F	43	Med A	TVP	75	31	1,11		94	126	82	181	Taux de FVIII élevé	Taux de FVIII élevé
11	F	32	Med A	TVP	100	30	0,88	CO + 2 césariennes	99	75	77	123		CO + 2 césariennes
12	F	37	Med A	EP	85	30	1,41	ATCD de TVP	108	87	95	133		ATCD de thrombose et Présence d'Ac lupique
13	M	56	Med A	Thrombophl. Du MIG	68	36	1		77	54	300	268		Déficit en PC
14	M	24	Med A	EP bilatérale + TVP	78	34	0,9		88	43	98	171		Déficit en PC
15	M	25	Med A	TVP	100	24	1,15		114,6	80	150	141,2		RAS
16	M	49	Med C	ThrombPortal	99	32	1,15		91	87	96	147		RAS
17	M	48	Med A	TVP	100	26,2	1,36		164,2	68,7	87,9	164,2		Présence d'Ac lupique



18	F	26	Med A	TVP	77,7	27,4	1,17	ATCD de chirurgie et CO	96	25,5	66,3	122,5	FVIII à 314 %	ATCD de CO, de chirurgie Taux de FVIII élevé
19	M	49	Med A	TVP	83,8	24	1,2	ATCD de thrombose	101,9	61,6	66,8	88,5		Déficit en PC, RPCA positive, ATCD de thrombose
20	M	26	Med A	TVP	94	24	1,1		112,5	86,3	89,8	140,6		RAS
21	F	49	Med C	CP	100	24,2	1,07	4 AVT spontanée	105,7	71,5	76,2	156		RAS
22	M	38	Med C	CP	93	33	0,89	ATCD de splenectomie	97	80	91	119		RAS
23	F	60	Med C	CP	92	26	1,01	ATCD de chirurgie	91,3	69,7	61,6	107,4		Déficit en PS, RPCA positive
24	F	40	Med C	TP	69	35,3	1	chirurgie, thrombose CO	95	50,4	45,2	125,8		Déficit en PC et PS, ATCD de thrombose, CO, chirurgie
25	M	28	Med C	TP	100	27,2	1,1		104,3	58,3	51,3	157,6		Déficit en PC et PS
26	F	35	Med C	TVP	81	27,9	1,02	-	104,3	91,5	58,3	168		Déficit en PS

27	F	55	Med B	CP	100	24	1,02	-	88	102,9	76,5	124		RAS
28	M	57	UMH	TVP	65	33	0,9	-	110	73	73,8	134		RAS
29	M	35	UMH	TVP	63	34	1,27	ATCD de traumatisme	104	72	68	195		ATCD de traumatisme Présence d'Ac lupique
30	M	26	UMH	TVP	70	34	1,01		111	88	76	156		RAS
31	F	61	UMH	TVP	77	31	1	ATCD de varices	121	79	71	144		RAS - Age
32	M	41	UMH	T du FAV	85	34	1,28		70	78	10	300		Présence d'Ac lupique Déficit en PS
33	F	54	UMH	TVP	87	26	1,14		90,3	61,5	94	157,7		Déficit en PC
34	F	43	UMH	TVP	100	30	1,01	Immobilisation prol.	99	79	85	155		RAS
35	F	36	UMH	EP	100	24	0,9	2 AVT	84,2	77,8	15	96,2		Déficit en PS et RPCA positive
36	M	68	UMH	EP + TVP du MSG	100	24	1,13	ATCD de chirurgie	107	68,9	107	141		ATCD de chirurgie, age
37	F	43	UMH	T du VFC	100	29,5	1,02		84,9	36,1	69,1	146,5		Déficit en PC
38	M	36	UMH	EP	56,9	29,8	1,05		75,6	40,7	108	138,4		Déficit en PC

39	F	62	UMH	TVP	100	28,7	1,08	HTA	68,9	38,5	52	116,4	Déficit en PC, PS, RPCA, âge
40	F	50	Dialyse	T du FAV	89	27	0,98		78	87	99	141	RAS
41	F	57	Dialyse	T du FAV	99	36	1,08		55	46	68	300	Déficit en AT et PC
42	F	57	Dialyse	T du FAV	100	31	1,03		103	61	76	198	Déficit en PC
43	M	42	Néphro	T du FAV	100	33	0,89		99	101	77	129	RAS
44	M	58	ChD	T fémoro poplite	100	26,7	0,92	ATCD de chirurgie	77,9	78,8	68,1	148,1	ATCD de chirurgie
45	F	54	ChD	T de FAV	80	31	0,9		118	98	89,8	151,7	RAS
46	F	49	BM	TVP	100	26,4	0,8	ATCD de thrombose	109	88	76,9	155	ATCD de thrombose
47	M	61	BM	TVP	80,6	30,4	0,88	ATCD de chirurgie	102,6	78,4	33,2	107,1	Déficit en PS et RPCA positive, ATCD de chirurgie
48	M	58	Med B	CP	100	29,8	1,02		97,9	103,5	43,8	155	Déficit en PS
49	M	36	Endo	Thrombophlébite	75	43	1,34		83	78	160	300	Présence d'Ac lupique

50	F	34	Endo	EP	85,4	24	1,14	CO	80,5	52	37	106,6	Déficit en PC et PS RPCA positive
51	F	46	Dialyse	Thrombose du FAV	91	30	1,03		87	88	300	134	RAS
52	F	42	Néphro	Thrombose du FAV	100	31	0,9		101	56	77	122	Déficit en PC
53	F	34	Dialyse	Thrombose du FAV	75	26,5	1		33	45	134	188	Déficit en AT et en PC
54	F	47	Néphro	Thrombose du FAV	100	30	0,89	ATCD de thrombose	72	87,7	98	199	ATCD de thrombose
55	F	42	Dialyse	Thrombose du FAV	93	33	1,02		83	93	300	187	RAS
56	M	45	Dialyse	Thrombose du FAV	100	32	1,88	ATCD de carcinome	99	93	93	176	ATCD de carcinome et présence d'Ac lupique
57	M	43	Dialyse	Thrombose du FAV	89	33	1,01		105	78	87	145	RAS
58	M	34	Dialyse	Thrombose du FAV	97	33	1,13		95	72	117	190	RAS

59	F	55	Dialyse	Thrombose du FAV	100	33	1,05		93	69	145	143		RAS
60	F	44	Dialyse	Thrombose du FAV	100	32	1,09		80	90	132	134		RAS
61	F	52	Med A	TVP	100	24	0,96		79,5	83,8	81,9	106,5	Taux de FVII à 383,6 %	RPCA positive et Taux de FVIII élevé
62	F	70	Ch D	T du cathé	50	168	1,2		71,9	41,5	63,7	144,9		Déficit en PC, âge
63	M	30	Dialyse	Sténose à proximité du FAV	100	32	1,1		109	51	78	144		Déficit en PC
64	F	41	Dialyse	T de FAV T de MI	68	32	1,03		97	36	83	291		Déficit en PC
65	F	49	Dialyse	T du FAV	72	34	0,96		68	79	65	300		Déficit en AT
66	F	43	Dialyse	T du FAV	100	33	1,06		106	152	300	182		RAS
67	M	13	Péd II	AVCI	76	34	0,89		82,3	57	63,1	156		Déficit en PC et PS
68	F	7	Ped II	AVCI	87	31,8	1,16	ATCD de	114,1	102,3	67	175,1		ATCD de traumatisme crânien

								traumatisme cranien						
69	M	2,25	Ped I	thrombophlébite	52	33			132	26	103	180		Déficit en PC
70	M	15	Ped IV	AVCI	92,4	29,8	1,14		96	68,1	57	105,8		Déficit en PC, PS et RPCA positive
71	M	14	Ped IV	AVCI	92,4	26,7	1,09		97,5	63,9	81,9	81,9	FVIII à 193 %	Déficit en PC, RPCA positive, taux élevé de FVIII
72	M	2,6	Ped IV	AVCI	96,2	27	1,58		110,5	48,2	66,2	121,5		Présence d'Ac lupique et déficit en PC
73	M	1,2	Ped IV	AVCI	100	24	1,08		113	60,4	62,2	115,4		Déficit en PC, en PS et RPCA positive
74	F	41	Med C	TVP	97	34	0,92		83	110	79	167		RAS
75	M	56	Med C	TVP	63	35	0,96		76	39	105	332		Déficit en PC
76	F	53	Med C	TVP	98	29	1,06		104,8	41	32	197		Déficit en PC et PS
77	F	22	Neuro A	AVCI	33	26	1,08	CO	103	31,7	12,6	116		déficit en PC et PS, RPCA positive, CO
78	F	31	Neuro A	AVCI	100	24	1,03		95,4	73,9	42,1	124,3		déficit en PS

79	F	41	Neuro A	AVCI	94	33	0,97	CO	89	81	104	138		co
80	F	22	Neuro A	AVCI	100	24	1,05	CO, ATCD de AVCI	76	70,7	52,9	63,7	Taux de FVIII à 363,6	CO, ATCD de AVCI, Déficit en PS, RPCA positive, Taux élevé de FVIII
81	F	28	Neuro B	thrombophlébite cérébrale	40	34,5	1,2		72,2	33,1	51,9	196,2		Déficit en PC et PS

## RÉSUMÉ

**Titre** : Bilan de thrombophilie : Expérience du laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina-rabat (À propos de 81 demandes)

**Auteur** : GNANZIM Abideh Rosemonde

**Mots clés** : MTEV- ATCD de thrombose – ATCD de chirurgie ou traumatisme – ATCD de cancer – Grossesse et post partum- CO- Antithrombine - PC – PS- RPCA - Facteur VIII – Anticorps anti phospholipides.

### **Introduction** :

Notre travail s'inscrit dans le cadre d'une étude rétrospective s'étendant sur une période de deux ans. Notre objectif était d'analyser au sein d'un échantillon de la population marocaine, les données cliniques, épidémiologiques et étiologiques de la MTEV.

### **Patients et Méthodes** :

Cette étude a concerné 81 patients ayant présenté une thrombose et dont les bilans de thrombophilie ont été réalisés au Laboratoire Centrale d'Hématologie (LCH) du CHIS de Rabat. Le bilan de thrombophilie réalisée au sein du LCH du CHIS est constitué du dosage de l'AT, du dosage de la PC, du dosage de la PS, de la recherche des anticorps lupiques, et secondairement du dosage des facteurs VIII, IX et XI.

### **Résultats** :

Le pourcentage des facteurs de risques sont : 7,4% pour l'ATCD de thrombose ; 9,876% pour l'ATCD de chirurgie ; 1,23 % pour l'ATCD de traumatisme ; 7,4% pour la prise de CO ; 1,23% pour ATCD de carcinome ; 3,7% de déficit en AT ; 37,037% de déficit en PC ; 22,22% de déficit en PS ; 14,81% de RPCA ; 9,877% de recherche d'anticorps lupiques positive ; 7,4% de taux élevé de FVIII. Le traitement reposait essentiellement sur une héparinothérapie avec relais par AVK.

### **Discussion** :

La symptomatologie la plus fréquente est la TVP. Le facteur de risque prédominant est le déficit en PC contrairement aux données littéraires dans les autres pays occidentaux qui notent la RPCA comme facteur de risque le plus fréquent.



## ملخص

العنوان: بيان أهبة التخثر: تجربة المختبر المركزي لأمراض الدم بمستشفى ابن سينا بالرباط (الدراسة شملت 81 مريضا)

الكاتب: GNANZIMAbidehRosemonde

كلمات البحث:داءالتخثرالوريدي-العمر-سابق الجلطة- سابقالجراحة أو الصدمة-سابقالسرطان-الحمل و ما بعد الولادة- حيويمنعالحمل-مضاد الثرومبين-PC-PS-RPCA-العامل VIII-مضاد الأجسام مضادة الفوسفوليبيد-هيموسيتين-أهبة التخثر.

مقدمة: مع كل هذه العوامل,تبقيداءالتخثرالوريديالأكثر شيوعا في العالم. عملنا يتضمن دراسة رجعية امتدت لسنتين, من يناير 2013 إلى دجنبر 2014. هدفنا يتمحور حول تحليل معطيات سريرية, ووبائية لعينات أخذت من سكان المغرب.

مرضى و طرق : شملت الدراسة 81 مريضا بالجلطة و الذين قاموا بتحليل أهبة التخثر بالمختبر المركزي لأمراض الدم بمستشفى ابن سينا بالرباط.مكنت دراسة سجلات المرضى من تقديم معلومات حول جنس, عمر, أصل و أعراض كل مريض إضافة إلى الأخطار و العلاج.

نتائج : العينات السائدة هي من جنس نسوي بنسبة72.840.72%.من المرضى القادمين من جهة سلا زمر زعير . متوسط أعمار ساكنتنا هو  $39.568 \pm 15.96$  سنة. 39.5% من المرضى مصابون بالتهابالوريديالخرثيمقابل 20.99% حالة مصابة ب. تعرف الأنواع الأخرى من الجلطات انخفاضا في النسب.نسب الأخطار سابقالجلطة 7.4%سابقالجراحة 9.876%سابقالصدمة 1.23%; أخذحيويمنعالحمل7.4%

السرطان 1.23%;نقص AT 3.7%;نقص PC 37.037%;نقص PS 22.22%

9.877% هي نسبة البحث عن مضاد الأجسام للذئبة موجبة, 4, 7% هي نسبة العامل VIII. مختلف هذه العوامل وجدت مدمجة عند 35.8% من المرضى. يركز العلاج أساسا على الهيياغين و AVK.

نقاش: المرضى القاطنون قرب الرباط هم الأكثر; أعراض التهابالوريديالخرثيبي الأكثر شيوعا, الخطر السائد يتجلى في نقص PC عكس معطيات الدول الغربية حيث نجد أنRPCAأكثر ترددا

## ABSTRACT

**Title:** thrombophilia Appraisal: Experience of the Central Laboratory of Hematology of Ibn SinaHospital (About 81 requests)

**Author:**Rosemonde GNANZIM Abideh

**Keywords:**MTEV- previous history of thrombosis - previous history of surgery or trauma - previous history of cancer - Pregnancy and post partum- OC- Antithrombin - PC - PS - RAPC - factor VIII - anti phospholipid antibodies .

### **Introduction:**

VTE is quite common in the world population. Our work is a retrospective study extending over a period of two years. Our objective was to analyze in a sample of the Moroccan population, clinical, epidemiological and etiological data of VTE.

### **Patients and Methods:**

This study involved 81 patients with thrombosis and thrombophilia whose check-ups were done at the Central Laboratory of Hematology (CLH) of HCIS.. Thrombophilia appraisal performed within CLH of CHIS consists of the assay of AT, the assay of the PC, the assay of PS, the research of lupus antibodies, and secondarily the assay of factor VIII, IX and XI.

### **Results:**

Patients with other types of thrombosis are small proportion. The percentage of risk factors are: 7.4% for the previous history of thrombosis; 9.876% for previous history of surgery ; 1.23% for the previous history of trauma; 7.4% for OC use; 1.23% for previous history of carcinoma; 3.7% for deficit in AT; 37.037% for PC deficiency; 22.22% for PS deficiency; 14.81%forRAPC; 9.877% of positive seeking of lupus antibodies; 7,4%for high FVIII. The treatment was based primarily on a heparin relay with AVK.

### **Discussion:**

The most common symptoms are DVT. The predominant risk factor is the PC deficiency in contrast to literary data in other Western countries who note RAPC as the most common risk factor.

## REFERENCES

1. HAS, *Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée*; Recommandations en santé publique ; juillet 2014.
2. Schved J-F, *Définition de la thrombophilie*; Annales de Médecine Interne Vol 154, N° 5-6 - octobre 2003 pp. 279-282
3. Bénard É., Lafuma A., et Ravaud P. , *Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse*. La presse médicale Vol 34 - N° 6 - mars 2005 P. 411-481
4. N. Ben Romdhane, *La thrombophilie*. Société Tunisienne de Médecine Interne, 2009.
5. Micheline Berruyer, French P. et Dechavanne M., *Anomalies constitutionnelles de l'hémostase impliquées dans la thrombose veineuse*. Revue Française des Laboratoires; Volume 2002, n° 339; pages 45-52 (janvier 2002).
6. Egeberg O., *Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia* ; Thromb Diath Haemorrh. 1965 Jun 15;13:516-530
7. Griffin JH. Evatt B, Zimmerman T., *Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease*. J Clin Invest 1981 ; 68 : 1370-3.
8. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT, *Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis*. J Clin Invest 1984 ; 74 : 2082-8
9. Asherson R., Merry A., Acheson J.F., Harris E N, et Hughes G R V. *Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the 'primary' antiphospholipid syndrome* In Annals of the Rheumatic Diseases, 1989; 48, 358-361
10. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ., *Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C : prediction of a cofactor to activated protein C*. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 1004-8.

11. 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 plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis.* Blood 1996 ; 88 : 3698-703
12. Pernod G., Morange P.-E., Boehlen F., Constance J., Couturaud F., Drouet L. et al. *Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline.* Journal des Maladies Vasculaires (2009) 34, 156—203
13. Notice du kit INNOVANCE Antithrombin, Catalogue n°OPFH03,
14. Notice du kit Réactif Protéine C, Catalogue n° OQYG11, Edition Mai 2010
15. Notice du kit Protein S Ac, catalogue n°OPAP03, Edition Mai 2008
16. Notice du kit ProC® Global, catalogue n° OQLS13, Edition Mai 2008
17. Notice du kit Plasma exempt de facteur V de la coagulation, catalogue n° ORSMG19, Edition 2007
18. Notice du kit LA1 Réactif de dépistage / LA2 Réactif de confirmation, catalogue n° 10446063G, Edition 2008
19. Exner T., Triplett D.A; Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. *Thromb.Haemostas.* 991, 65, 320-322
20. Notice du kit Plasma exempt de facteur VIII, IX, XI et XII de la coagulation, catalogue n° OTXWG17, Edition Novembre 2012
21. Bachy, E. et Houot. R. *L'ecr En Fiches, Essentiel Bilan De Thrombophilie.* Collection dirigée par Sébastien Couraud & Jean-Sébastien Hulot Hématologie édition 2007
22. Zawadzki, C., *Physiologie De L'hémostase Primaire* , in Séminaire n° 3 « Hémostase Physiologique », C.d.L. Institut d'Hématologie- Transfusion, Editor. 2006
23. Black L., Brnjac E., Lin Y., James P. , Moffat K., Schollzberg M. *Bloody Easy Coagulation Simplified.* Ontario Regional Blood Coordinating Network 2001
24. Boukili K., *Maladie thromboembolique veineuse Expérience du service de cardiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès étude rétrospective a propos de 100 cas ;* thèse 2008

25. Oger E *Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France*. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale ;Thromb Haemost. 2000 May;83(5):657-60.
26. Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, De Peretti C, *La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010*. Bull Epidémiol Hebd. 2013;(33-34):417-24.
27. Chalal N., Demmouche A.,*Maladie thromboembolique veineuse dans la région de Sidi Bel Abbes, Algérie: fréquence et facteurs de risque*,Département de biologie, Faculté des sciences, Université Djillali Liabes, Sidi Bel Abbes, Algérie Septembre 2005
28. Zouheir Jerbi,,*la maladie thrombo embolique veineuse : « physiopathologie et facteurs de risque »* Physio-pathogenie et niveaux de risque,2009
29. Allaert F .A, et al.,*Prévalence hospitalière des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires constituant le motif d'admission ou survenues au cours du séjour hospitalier*. Chaire d'évaluation
30. Plu-BureauG., *Maladie Thrombo-embolique veineuse, Thrombophilie,La consultation préconceptionnelle*, Unité de gynécologie endocrinienne, Port-Royal Laboratoire d'Hémostase, Cochin Dec 2011
31. Sevestre M. A., *Réactualisation de modèles épidémiologiques et application à la maladie thromboembolique veineuse*, Life Sciences. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2010. French.
32. Samama M.M. et collaborateurs, *Thromboses*, In *abregeshemorragies et thromboses du diagnostic au traitement* edition 2002 elsevier masson
33. Coon W. *Epidemiology of venous thrombo-embolism*. Ann Surg 1977 ; 186 : 149-64.
34. McRae S, Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. Lancet. 2006 Jul 29;368(9533):371-8.
35. Hervé Dupont; *Les Anticoagulants circulants de type lupique (LA)*; Informations destinés aux professionnels de santé, Laboratoire BIOXA 2006

36. Adapté de : Middeltorp S, et al. *Br J Haematol* 2008 ; Van der Griend R, et al. *Neth J Med* 2000 ; Meinardi JR, et al. *Br j Haematol* 2002 ; Lijfering WM, et al. *Br J Haematol* 2010.
37. Bontempo F. A. *The Lupus Anticoagulant - An Update* May, 2001; *Transfusion Medicine Updates*
38. Anderson FA, *A population based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study.* *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 933-8.
39. Samama MM, et collaborateurs . *SIRIUS study : epidemiology of risk factors of deep vein thrombosis of the lower limbs in community practice.* *Thromb Haemostas* 1993 ; 69 : 763 ; (ABS 797).
40. Schulman S, Riiedin AN, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. *A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism.* *N Engl J Med* 1995;332:1661–5.
41. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S *Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped.* *Thromb Haemost* 2002;87: 7–12
42. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdre L, Lunghi B, Bernardi F, et al. *Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia.* *Circulation* 2003;108:313–8
43. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C, *Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study.* *Lancet* 2003;362:523–6.
44. Zuffa M. Kubancok J; Rusnák I; Mensatoris K; Horváth A, *Early paraneoplastic syndrome in medical oncology: clinicopathological analysis of 1694 patients treated over 20 years.* *Neoplasma*, 31: 2, 1984, 231-6
45. Bosson JL. Lurel D., LutzJM, BrachetA., Carpentier.P., *Maladie thromboembolique veineuse et cancer : quelques questions.a propos d'une enquête épidémiologique en Isère, Septembre 2009*

46. Kemmeren J M, et al., *Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis*. British Medical Journal, 2001;323:131-134.
47. Khammar Z., Algra A, Grobbee D E., *La thrombose veineuse profonde au cours de la maladie de Behçet : à propos de 27 cas*. La revue de médecine interne Volume 29, n° S3 page 396 (décembre 2008)
48. Lane DA, *Antithrombin III: summary of first database update*. 1994 Sep.
49. Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire d'hémostase* ed. octobre 2006, Médecine-Sciences Flammarion.
50. Jude B., Susen, S., Trillot N., Zawadzki C., *les thrombophilies constitutionnelles*, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Cardiologique, CHRU, Lille.
51. 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
52. Cazenave JP., *Pathologie des thromboses*. Item 339
53. Bertina RM, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, *Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C*. Nature. 369, 1994, 64-67
54. Williamson D, Luddington R, Baglin C, Baglin T, *Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-->Thr) associated with resistance to activated protein C*. Blood. 1998 Feb 15;91(4):1140-4
55. Chan WP, Kwong YL, Lam CK, Liang R. *A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese*. Blood. 1998 Feb 15;91(4):1135-9.
56. Norstrøm E, Dahlbäck B., *Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge*. Blood. 2002;100:524–530
57. Folsom AR, Tsai MY, Aleksic N, Heckbert SR, Boland LL, Tsai AW., *A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors*. Blood. 2002; 99: 2720-5

58. Rees DC, *World distribution of factor V Leiden*, PMID:7475606, [PubMed - indexed for MEDLINE], Lancet. 1995 Oct 28;346(8983):1133-4
59. Pottier P., Planchon B. , Pistorius M.-A. , Grolleau J.-Y., *Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez des malades hospitalisés en médecine interne : une enquête cas-témoins sur 150 patients*, La Revue de Médecine Interne (Impact Factor: 1.32). 12/2001; 22.
60. Aiach M., *Facteur V et risque thrombotique* Volume 1, numéro 1, Janvier - Février 1995, Laboratoire d'hémostase, Hôpital Broussais,
61. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, *Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C*. Nature 1994 ; 369 : 64-7
62. Voorberg J, Roelse J, Koopman R, *Association of idiopathic venous thromboembolism with single point mutation at Arg 506 of factor V*. Lancet 1994 ;343 :1535-6
63. Alhenc-Gelas M, Gandrille S, Aubry ML, Emmerich J, Fiessinger JN, Aiach M., *Unexplained thrombosis and factor V Leiden mutation*. Lancet 1994 ; 344 : 555-6.
64. Manuel du Résident. *Hématologie II* , Edition tsunami. Exclusivité 2009;13-000-M-56.p6.
65. P.E Morange : Maître de conférences, Praticien hospitalier, *Mutation 20210 A du facteur II*, laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5 France [90-20-0110]
66. Poort SR, Reitsma PH, Bertina RM. *A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis*.
67. Chinthammitr Y, V.H., Rosendaal FR, Doggen CJ. *The association of prothrombin A19911G polymorphism with plasma prothrombin activity and venous thrombosis: results of the MEGA study, a large population-based case-control study*.
68. Pérez-Ceballos E, Alberca I, Vayá A, Llamas P, Montes R, González-Conejero R, Vicente V. *Prothrombin A19911G and G20210A polymorphisms' role in thrombosis*. Octobre 2003



69. Martinelli I., Tosetto A, Legnani C, Sottile L, Ghiotto R, Mannucci PM *Prothrombin A19911G polymorphism and the risk of venous thromboembolism*. 2007.
70. Felix Ü.M. Van der Meer<sup>1</sup> ,The Leiden Thrombophilia Study (LETS) Thrombosis and HaemostasisF. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart) 78(1) 631-635 (1997)
71. Koster T, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. *Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis*.
72. Simioni P.,Tormene D., Tognin G., Gavasso S., Bulato C., IacobellisN., et al. *Evidence of the first X-linked thrombophilia due to a novel mutation in clotting factor IX gene resulting in hyperfunctional F IX: factor IX arginine 338 leucine (Factor IX Padua) [Session Plénière PL-TU-004]*. 2004
73. Libourel EJ, Meinardi I.B., Balje –Volkers CP, K Hamulyak, MiddeldorpS, KoopmanMM, Van Pampus EC, PrinsMH, BullerHR, Van der Meer J, *Co-Segregation Of Thrombophilic Disorders In Factor V Leiden Carriers; The Contributions Of Factor VIII, Factor XI, Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor And Lipoprotein(A) To The Absolute Risk Of Venous Thromboembolism*. Janvier 2000
74. Kraiem I., Guerhazi S, Hela Ben A., Meddeb B., *Association dysfibrinogénémie et thrombose. A propos d'un cas*,La tunisie Medicale - 2010 ; Vol 88 ( n°010 ) : 757 - 760
75. HANSS M.,*Anomalies Du Fibrinogène, Une Thrombophilie D'actualité*.
76. Haverkate F, Samama M., *Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen*, Thromb Haemost. 1995 Jan;73(1):151-61.
77. Hayes T, *Dysfibrinogenemia and thrombosis*, Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov;126(11):1387-90
78. Conard J., *Nouveaux Facteurs De L'hemostase Impliqués Dans La Thrombose Veineuse*.Unité Hémostase-Thrombose, Hôtel-Dieu, P.,Aug2012
79. BrozeG J., *Human Protein Z*, Blood 1998

80. Magy, N. *La protéine Z : un nouvel élément du bilan de thrombophilie ?* revmed.2005.07.006
81. Broze G. *Protein Z-dependent regulation of coagulation.* *Blood*;2006
82. Lichy C, K.S., Dong-Si T, Genius J, Dolan T, Hampe T, Stoll F, Reuner K, Grond-Ginsbach C, Grau A. *A common polymorphism of the protein Z gene is associated with protein Z plasma levels and with risk of cerebral ischemia in the young.* *Stroke*. 2004 Jan;35(1):40-5. Epub 2003 Dec 11.
83. Grandone E., Cappucci F, D'Ambrosio RL, Vecchione G, Margaglione M. *An unreported mutation within protein Z gene is associated with very low protein levels in women with fetal loss.*
84. Dossenbach-Glaninger A., Helmer H, Oberkanins C, Hopmeier P. *Association of the protein Z intron F G79A gene polymorphism with recurrent pregnancy loss.* *PZ intron A G79A polymorphism and RPL* ;Vol. 90, No. 4, October 2008
85. Sophie Gandrille, B.S., Martine Aiach ., *The endothelial cell protein receptor: a two-faced receptor, between coagulation and inflammation*, Volume 7, issue 6, Novembre - Décembre 2001. Inserm U. 428, UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris
86. Faioni EM., Castaman G, Biguzzi E, Rodeghiero F., *Mutations in the thrombomodulin gene are rare in patients with severe thrombophilia*, *Br J Haematol* 2002 Aug;118(2):595-9
87. AFSSAPS. *Prevention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine*, In *Recommandations de bonne pratique*, Décembre 2009
88. HAS, *Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité*, Mis en ligne le 26 janv. 2015
89. Guido R., Mauris A ., Deom A.; *Quelques données théoriques et pratiques sur l'INR et le Temps de Quick en % (TP %)* Septembre 2005

## ***SERMENT DE GALIEN***

JE JURE EN PRESENCE DES MAITRES DE CETTE FACULTE :

- D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRECEPTES DE MON ART ET DE LEUR TEMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDELE À LEUR RENSEIGNEMENT.

- D'EXERCER MA PROFESSION AVEC CONSCIENCE, DANS L'INTERET DE LA SANTE PUBLIC, SANS JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITE ET MES DEVOIRS ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITE HUMAINE.

- D'ETRE FIDELE DANS L'EXERCICE DE LA PHARMACIE À LA LEGISLATION EN VIGUEUR, AUX REGLES DE L'HONNEUR, DE LA PROBITE ET DU DESINTERESSEMENT.

- DE NE DEVOILER À PERSONNE LES SECRETS QUI M'AURAIENT ETE CONFIES OU DONT J'AURAIS EU CONNAISSANCE DANS L'EXERCICE DE MA PROFESSION, DE NE JAMAIS CONSENTIR À UTILISER MES CONNAISSANCES ET MON ETAT POUR CORROMPRE LES MŒURS ET FAVORISER LES ACTES CRIMINELS.

- QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDELE À MES PROMESSES, QUE JE SOIS MEPRISE DE MES CONFRERES SI JE MANQUAIS À MES ENGAGEMENTS.

جامعة محمد الخامس السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة قم: 69

سنة: 2015

بيان أهبة التخر:   
تجربة المختبر المركزي لأمراض الدم  
بمستشفى ابن سينا بالرباط  
(الدراسة شملت 81 مريضا)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

منطرف

السيد (ة): كنوزيم أبيدي غوزموند  
المزداد (ة) في: 1992/08/24 بألومي (طوكو)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب أو الصيدلة.

الكلمات الأساسية: البحث:داءالتخرالوريدي -العمر-سابق الجلطة- سابق الجراحة أو الصدمة-سابق السرطان-الحمل و ما بعد الولادة-حبوب منع الحمل-مضاد الثرومبين-PC-PS-RPCA-العامل VIII-مضاد الأجسام مضادة الفوسفوليبيد-هيموسيستين-أهبة التخر

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

الرئيس

السيد (ة): عبد القادر بلمكي

أستاذ أمراض الدم العضوية

منسق

السيد(ة): سعاد بنكيران

أستاذ أمراض الدم العضوية

السيد(ة): عز العرب مسرار

أستاذ أمراض الدم العضوية

عضو

السيد(ة): منى نزيه

أستاذ أمراض الدم العضوية