



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



Année : 2023

Thèse N° : 054

FACTEUR V DE COAGULATION, PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIES LIÉS

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Monsieur Ismail REGRAGUI

Né le 02 Décembre 1996 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Facteur V, Leiden, Hémorragie, Thrombose, Déficit

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR
Professeur d'hématologie biologique
Madame Souad BENKIRANE
Professeur d'hématologie biologique
Monsieur Anass JEAIDI
Professeur d'hématologie biologique
Monsieur Zahid HAFID
Professeur d'hématologie biologique

Président du jury
Directeur de thèse
Juge
Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

[Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
[la FMPA](#)

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
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. 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. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la FMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilal
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [*Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
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. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

l'UM6SS

Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de*

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 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 JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 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

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali*

Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

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

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

PROFESSEURS HABILITES :

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

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen

DEDICACES

A ALLAH le tout puissant

Le tout miséricordieux, le tout puissant qui m'a inspiré et guidé vers le droit chemin. Je lui dois ce que je deviens et ce que je serais. Louanges et gratitude pour sa clémence et miséricorde.

A ma très chère mère LALLA BOUCHRA EL ATRASSI

Tous les mots du monde ne sauraient témoigner l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que n'as cessé de consentir depuis mon premier cri au monde. Tu as toujours su donner sans compter.

Tu m'as donné la vie et l'envie de vivre et à travers ton éducation et ton amour que tu m'as transmis je deviens l'homme que je suis. Tu incarnes la bonté et la joie de vivre. Merci pour ta présence rassurante, tous mes aboutissement dans la vie te sont redevables.

Chère maman je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini . Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude d'esprit et te protège de tout mal.

A mon adorable père REGRAGUI CHOVAIB

A celui qui a tant donné sans compter, à celui qui a été mon premier exemple pendant mes vingt-six ans d'existence tu as su m'inculper les valeurs de responsabilité et de souciance envers les autres m'aidant à affronter les difficultés de mon quotidien. C'est à travers tes enseignements que j'ai choisis cette profession et à travers tes critiques je n'ai jamais cessé de corriger mes lacunes. J'espère rester toujours digne de ton estime.

Que ce travail soit le témoignage de mon appréciation et de ma gratitude. Puisse Dieu tout-puissant te protéger du mal, t'entretenir en bonne santé et te conférer longévité et bonheur inégalés.

"وقل رب ارحمهما كما ربياني صغيرا"

A mon cher frère REGRAGUI GHALI

A celui qui a toujours été le flambeau de la famille, sache que tu ne cesses de susciter la fierté et l'admiration de tes parents et de ton grand frère. Ces quelques mots ne suffisent pas à exprimer toute mon estime.

Je te dédie ce travail avec tous mes souhaits de bonheur, de santé et de réussite.

A ma chère tante EL ATRASSI LALLA NEZHA

A ma deuxième maman qui a toujours répondu présente, un grand merci pour ton affection, ton engagement et tes encouragements tout au long de mon parcours.

***A mes chers amis : AIT EL KHAL WADIE, BELLABDA SAAD, TAOUSS
YASSINE***

A la mémoire des grands moments que nous avons vécus et des liens profonds qui nous rassemblent. Nous n'avons jamais cessé de nous soutenir et de nous encourager les uns les autres pendant toutes nos années d'études. Puisse l'amitié et la fraternité nous unissent à jamais.

A la brillante association qui nous unis l'APIRR

Être membre d'une telle association est un honneur et une responsabilité, y appartenir fut et sera toujours un réel plaisir. J'espère être un APIRRRIEN digne de ce nom. Je tiens à remercier chaque membre un à un pour leurs encouragement, souciance et affection.

Vive l'internat, vive l'APIRR.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Azlarab MASRAR

Professeur d'hématologie biologique

Votre grande gentillesse, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension envers les étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Par la présidence de ce jury, vous nous honorez et nous tenons à vous remercier. Que ce travail puisse témoigner de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame le Professeur Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie biologique

Les mots ne sauraient témoigner la profonde admiration que je vous porte. Travailler à vos côtés et bénéficier de votre expérience fut un honneur et un réel plaisir. Vos remarques ont été d'une grande aide pour la clarification de mes idées et la mise en forme de mes arguments. Je suis également reconnaissant envers vous pour votre disponibilité et votre patience tout au long de mes échanges avec vous. Je vous prie d'accepter, Madame, l'expression de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements pour votre support, vos encouragements et vos orientations pendant toute la durée de ce travail.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Monsieur le professeur Anass JEAI

Professeur d'hématologie biologique

Nous nous réjouissons de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Votre présence est pour nous l'occasion de vous témoigner notre admiration pour votre grande compétence professionnelle et votre généreuse sympathie. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Monsieur le professeur Zahid HAFID

Professeur d'hématologie biologique

Nous sommes infiniment touchés par le grand honneur que vous nous faites de bien vouloir faire partie du jury de notre thèse. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de notre admiration et de nos sincères remerciements.

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acide aminé

AC: Anti-corps

ADN: Acide désoxyribonucléique

Ag: Antigène

AG: Appareil de Golgi

Ala : Alanine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

Arg: Arginine

ARMS: Amplification refractory mutation system

ARNm : Acide ribonucléique messager

Asp : Asparagine

AT: Antithrombine

AVCI : Accident vasculaire cérébral ischémique

AVK: Anti-vitamine K

Ca²⁺: Ions calcium

CCP : Concentrés de complexe prothrombique

CHC : Contraception hormonale combinée

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CO : contraception orale

COP2 : Coat protein complex-2

COPI : Coat protein complex-1

CVC : Cathéter veineux centraux

ECTIM : Étude cas-témoins sur l'infarctus du myocarde

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

ELISA : Enzyme linked immuno-assay

EMA: European medicines agency

EN-RBD: European Network of Rare Bleeding Disorders

EP : Embolie pulmonaire
EPCR : Récepteur endothélial de la protéine C
ERGIC: Endoplasmic Reticulum Golgi Intremediate Compartment
F5F8D : Déficit combine en FV et en FVIII
FII : Facteur II : Prothrombine
FIIa : Facteur II activé : Thrombine
FIX : Facteur anti hémophilique B
FIXa : Facteur anti hémophilique B activé
FRET: Fluorescence resonance energy transfer
FT : Facteur tissulaire
FV : Facteur V : Proaccélérine
FVa : Facteur V activé
FVD: Factor V deficiency
FVII: Facteur VII
FVIIa : Facteur VII activé
FVIII : Facteur anti hémophilique A
FVIIIa : Facteur anti hémophilique A activé
FVL : Facteur V de Leiden
FX : Facteur X
FXa : Facteur X activé
FXI : Facteur XI
FXIa : Facteur XI activé
FXII : Facteur XII
FXIII :Facteur XIII
FXIIIa : Facteur XIII activé
F5F8D : Déficit combine en FV et en FVIII
GEHT :Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose
GGCX : Gamma Glutamyl Carboxylase
Gln : glutamine
HAS : La Haute Autorité de santé

Hb: Hémoglobine
HELLP: Hemolysis elevated liver enzymes and low platelets
HRP : Hématome retroplacentaire
IVIG: Immunoglobuline intraveineuse
IC : Intervalle de confiance
Kb: Kilobase
kDa: Kilodalton
LMAN1: Lectin Mannose binding 1
Lys: lysine
MCFD2: Multiple Coagulation Factor Deficiency 2
Mm: Millimetre
MMRN1: FV Binding protein multimerin 1
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
PAI-1 : L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1
PAI-2 : L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 2
Pc: Protéine C
PCa : Protéine C activé
PCR : Polymérase chain reaction
PDF : Produits de dégradation de la fibrine
PET : Polyéthylène téréphtalate
PFC : Plasma frais congelé
pH: Potentiel d'hydrogène
Phe: Phenylalanine
PHS: Physician Health Study
PP : Polypropylène
PPP : Plasma pauvre en plaquette
Ps : Protéine S
QPD : Trouble plaquettaire du Québec
RE : Réticulum endoplasmique
RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism

RPCa : Résistance à la protéine C activé
RR: Risque relatif
SISSET: Italian society of hemostasis and thrombosis
TCA : Temps de céphaline active
TEV: Thrombo-embolie veineuse
TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor
Thr : Thréonine
TQ : Temps de quick
TSR : Région sensible à la thrombine
TVP : Thrombose veineuse profonde
UI : Unité internationale
Vaint : Facteur V active intermédiaire
Val : Valine
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VKORC1 : Vitamine K Époxyde Réductase Complex Subunit 1
vWF : Facteur de Von Willebrand

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Hémostase secondaire : réactions en chaîne menant à la formation du caillot.....	8
Figure 2: Schéma illustrant le nouveau concept de la coagulation.	10
Figure 3: Mécanisme d'action du système protéine C - protéine S.....	11
Figure 4: Cible des différents inhibiteurs des facteurs de coagulation.	12
Figure 5 : Disposition des 25 exons du gène du FV.....	15
Figure 6: Protéine du FV avec ces différents domaines.....	15
Figure 7: Les trois domaines qui composent le FV.....	16
Figure 8: Mécanisme d'action du complexe LMAN1/MCFD2	18
Figure 9: Les étapes de transport du FV entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.	19
Figure 10: Transport et sécrétion du FV via le complexe LMAN1-MCFD2.....	20
Figure 11: Différence de structure entre le pro-facteur V et le facteur V activé.....	23
Figure 12: Structure schématique du FV activée et inactivée	25
Figure 13: Inactivation du facteur Va par l' α -thrombine suite au clivage de la chaîne lourde en Arg643.....	25
Figure 14: Role du facteur V dans la cascade de coagulation.....	26
Figure 15: Équilibre entre l'activité pro coagulante et anticoagulante du FV.	27
Figure 16: Les différents états du FV.....	28
Figure 17: Exemple de courbe de calibration d'un plasma ayant 100% d'activité FV.....	32
Figure 18: Structure du gène LMAN1 avec ces différentes mutations.	36
Figure 19: Structure du gène MCFD2 avec ces différentes mutations.	37
Figure 20: Transmission génétique de la déficience en FV.	38
Figure 21: Arbre décisionnel devant un allongement du TCA.	42
Figure 22: Titrage des anticorps anti-FV par la méthode Bethesda.....	49
Figure 23: Schéma montrant la différence d'affinité du TFPI- α vis le FV et le FV court.....	52
Figure 24: Structure et fonctions du facteur V de la coagulation.....	59
Figure 25: Schéma montrant le rôle pivot de la thrombine dans la cascade de coagulation....	60
Figure 26: Intervention de la PCa dans la dégradation des FV et FVIII.....	61

Figure 27: Structure de la protéine c activé et inactivé avec ses différents entités.	63
Figure 28: Schéma illustrant les différents étapes de l'activation de la protéine c	64
Figure 29: Distribution géographique de la mutation FV Leiden en Europe. Les chiffres représentent les fréquences alléliques.	66
Figure 30: Croisement entre une personne saine et une personne porteuse hétérozygote.	69
Figure 31: Action de l'enzyme digestive MnlI sur le FV et le FVL.	84
Figure 32: Profil des résultats après analyse génotypique du FVL.....	84
Figure 33: Détection de la mutation par la technique d'amplification spécifique d'allèle	86
Figure 34:transfert d'énergie entre molécules fluorescentes par la méthode lightcycler.....	87
Figure 35: Résultat de la technique light cycler dans la détermination du caractère génotypique de la mutation du FVL	88
Figure 36: Transfert d'énergie entre molécules fluorescentes par la méthode TaqMan.	89
Figure 37: Principe des essais basés sur les sondes TaqMan.	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Facteurs de la coagulation plasmatique.	6
Tableau II : Préparation des dilutions du plasma à tester et du plasma étalon.....	31
Tableau III : Répartitions des mutations responsables du déficit congénitale isolé en FV.....	36
Tableau IV : Les modalités du traitement en fonction de l'indication chirurgicale.....	57
Tableau V : Prévalence de la mutation FVL dans le monde.....	67
Tableau VI : Les indications de la recherche de la mutation FVL.....	71
Tableau VII : Risque de MTEV suite à la prise de CHC selon l'EMA et l'ANSM.....	79
Tableau VIII : Contraception et FVL : risques relatifs de MTEV.	80
Tableau IX : Déficit constitutionnels en AT.	92
Tableau X : Données épidémiologiques des anticorps dans la population générale en 2010..	95
Tableau XI : Variant du gène du FV associés à la résistance à la PC.....	98

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION.....	4
1. Facteurs de la coagulation.....	5
2. Coagulation.....	6
2.1. Concept classique (in vitro).....	7
2.2. Concept actuel (in vivo):.....	8
3. Régulation de la coagulation : rôle des inhibiteurs.....	10
3.1. Le système des antithrombines.....	10
3.2. Le système protéine C-protéine S.....	11
3.3. Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor).....	12
PARTIE II : PHYSIOLOGIE ET EXPLORATION DU FV.....	13
1. Origine et synthèse.....	14
2. Aspect génétique.....	15
3. Aspect moléculaire.....	16
3.1. Structure.....	16
3.2. Maturation.....	17
3.3. Sécrétion.....	20
3.4. Propriétés physico chimiques du facteur.....	21
3.4.1. Stabilité.....	21
3.4.2. Poids moléculaire:.....	21
3.4.3. Concentration et demi vie du facteur V :.....	22
4. Activation et inactivation du FV.....	22
4.1. Activation du FV.....	22
4.2. Inactivation du FV.....	24
5. Activité procoagulante du facteur V.....	25
6. Activité anticoagulante du facteur V.....	26
7. Équilibre entre l'activité procoagulante et anticoagulante du FV.....	27
8. Dosage.....	28

8.1. Phase pré analytique	28
8.1.1. Prélèvement	28
8.1.2. Matériel.....	29
8.1.3. Traitement de l'échantillon.....	29
8.1.4. Congélation.....	30
8.2. Phase analytique : Dosage proprement dit	30
8.2.1. Principe	30
8.2.2. Réactifs	30
8.2.3. Mode opératoire.....	31
8.2.4. Dosage	32
PARTIEIII : PATHOLOGIES LIES AU FACTEUR V	33
A. PATHOLOGIES LIES AU DEFICIT	34
1. Déficit congénital du facteur V	34
1.1. Épidémiologie	34
1.2. Aspect moléculaire	35
1.3. Transmission génétique.....	37
1.4. Physiopathologie de l'hémorragie.....	39
1.5. Manifestation clinique du déficit.....	39
1.6. Diagnostic biologique du déficit	41
1.6.1. Diagnostic d'orientation	41
1.6.2. Diagnostic de confirmation	42
1.6.3. Diagnostic prénatal.....	43
1.6.4. Diagnostic différentiel	44
2. Déficit acquis	45
2.1. Inhibiteurs du facteur V.....	46
2.1.1. Diagnostic biologique des inhibiteurs du FV	48
2.1.2. Titrage.....	48
2.2. Pathologie du foie.....	50
2.3. Coagulation intravasculaire disséminée	50
3. Autres déficits du facteur V	51

3.1. Le « FV court » ou maladie hémorragique « East Texas »	51
3.2. Le FV New Brunswick.....	52
3.3. Déficit en FV plaquettaire	53
3.3.1. Le déficit en FV Québec.....	53
3.3.2. FV New York	53
4. Prise en charge thérapeutique du déficit.	54
4.1. Produits disponibles pour le traitement du déficit.....	54
4.2. Schéma thérapeutique	54
4.3. Prise en charge des cas particuliers :	55
4.3.1. La femme avec ménorragie :	55
4.3.2. Femme enceinte et en post partum	56
4.3.3. Intervention chirurgicale.....	56
B. FACTEUR V DE LEIDEN	58
1. Rôle du système protéine-c protéine-s dans l'inhibition de la cascade de coagulation	59
1.1. Structure et activation de la protéine C	62
1.2. Structure de la protéine S	64
2. Épidémiologie et origine ethnique	65
3. Aspect génétique et moléculaire	68
4. Indications de la recherche de la mutation.....	69
5. Accidents thrombotiques	72
5.1. Thromboses veineuses.....	73
5.2. Thromboses artérielles	74
5.3. Thrombose sur matériel.....	75
5.4. Thrombose et cancers.....	76
5.5. Thrombose chez la femme enceinte	76
5.6. Thrombose chez la femme sous contraceptifs oraux	78
6. Méthodes de détection	80
6.1. Méthodes chronométriques	80
6.1.1. La méthode globale	80
6.1.2. Méthode avec pré-dilution dans du plasma déficient en FV	81

6.2. La recherche du facteur v de Leiden par différentes techniques de biologie moléculaire	83
6.2.1. Techniques sur gel	83
6.2.2. Techniques en temps réel fondées sur le transfert d'énergie entre molécules fluorescentes	87
7. Diagnostic différentiel de la mutation de Leiden.....	90
7.1. Déficit en antithrombine (AT).....	90
7.2. Déficit en PC	92
7.3. Déficit en PS.....	93
7.4. Taux élevé en facteur VIII	94
7.5. Présence d'anticoagulant lupique.....	94
8. Autre mutation du facteur V	95
8.1. Mutation de Cambridge.....	95
8.2. Mutation de Hong Kong.....	96
8.3. Mutation de Liverpool.....	97
8.4. L'haplotype FV R2	97
9. Prise en charge des accidents thrombotiques à l'origine de la mutation du facteur V .	98
9.1. Prise en charge des porteurs du FVL ayant des antécédents thrombotiques.....	98
9.2. Prise en charge des porteurs du FVL sans antécédents thrombotiques.....	99
CONCLUSION.....	100
RESUMES.....	102
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	106

INTRODUCTION

Le facteur V de coagulation ou proaccéléline, est une protéine plasmatique impliquée dans la cascade de la coagulation sanguine. Il est synthétisé dans le foie et circule dans le sang sous sa forme inactive appelée facteur V. Lorsqu'une lésion tissulaire se produit et que le sang est exposé aux tissus sous-jacents la cascade de la coagulation est activée. Le facteur V est alors activé et se transforme en facteur V actif. Ce dernier agit comme un cofacteur pour le facteur X de coagulation qui convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine à son tour est nécessaire pour transformer le fibrinogène en fibrine ce qui forme un caillot sanguin permettant d'arrêter les saignements.

L'activité du facteur de coagulation FV est régulée par plusieurs mécanismes de contrôle qui maintiennent un équilibre notamment la protéine C qui a pour rôle d'inactiver le FVa limitant ainsi la production de thrombine pour éviter une coagulation excessive et prévenir la formation de thromboses.

Les mutations du gène FV peuvent entraîner divers troubles de la coagulation, dont la déficience en facteur V et le facteur V Leiden. La mutation du facteur V de Leiden, est une altération génétique qui affecte le site d'inactivation de la protéine C au niveau du FV ; on parle alors de résistance à la protéine C. Cette mutation est relativement courante, en particulier chez les personnes d'origine européenne, puisqu'on estime que 5 % de la population est porteuse d'au moins une copie du gène.

Les symptômes de la déficience en facteur V peuvent varier en fonction de la gravité de la déficience. Les cas légers peuvent ne pas provoquer de symptômes notables, tandis que les cas plus graves peuvent entraîner, des ecchymoses faciles des saignements prolongés après des blessures, des saignements menstruels abondants chez les femmes et des épistaxis, tandis que les personnes porteuses de la mutation Leiden ont un risque plus élevé de développer des caillots sanguins pouvant entraîner des pathologies graves telles que la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire .

Le but de notre travail est de :

- Présenter le rôle physiologique du facteur V dans la cascade de coagulation.
- Décrire les mécanismes moléculaires impliqués dans ses différents états procoagulantes et anticoagulantes.
- Rapporter les pathologies liées au facteur V.
- Tirer au clair les techniques biologiques pouvant orienter vers chaque pathologie liée au facteur V.

PARTIE I : PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION

L'hémostase correspond à l'ensemble des phénomènes qui participent au maintien du sang dans son état fluide à l'intérieur des vaisseaux de manière à prévenir et arrêter une hémorragie ou une thrombose. Ainsi, l'hémostase est le résultat de trois phases indissociables : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase fait suite à une brèche au niveau de l'endothélium vasculaire. Elle commence par la formation du thrombus blanc qui tend à arrêter le saignement c'est l'hémostase primaire, cet événement se poursuit par la solidification du thrombus blanc grâce à des protéines plasmatiques qui sont des facteurs de coagulation capables de réagir dans une cascade de coagulation aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine ce qui définit la coagulation.

1. Facteurs de la coagulation

Les facteurs de coagulation correspondent à des glycoprotéines que le foie synthétise, avec ou sans la participation de la vitamine K (tableau I). Les facteurs de coagulation (F) sont désignés en chiffres romains, accompagnés de la lettre "a" quand ils sont rendus actifs.(1)

Tableau I : Facteurs de la coagulation plasmatique. (1)

Facteur	Nom	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	Foie	Non
II	Prothrombine	Foie	Oui
V	Proaccéléline	Foie-SRH	Non
VII	Proconvertine	Foie	Oui
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	Non
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie	Oui
X	Facteur Stuart	Foie	Oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Non
XII	Facteur Hageman	Foie	Non
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	Non

VI : accéléline ou Va, III : thromboplastine tissulaire ; IV : calcium (ces trois chiffres romains ne sont pas utilisés) . SRH : système réticulo-endothélial.

2. Coagulation

L'enjeu principale du système de coagulation est de stabiliser le clou plaquettaire (thrombus blanc) récemment formé à la fin de l'hémostase primaire grâce à la formation de la thrombine. Cette dernière convertit le fibrinogène en fibrine. Le réseau de fibrine ainsi formé permet de consolider le thrombus. Ce thrombus sera par la suite excisé lors de la fibrinolyse une fois l'hémorragie contrôlée.(2)

En théorie, le système de coagulation est subdivisée en 2 voies : une voie extrinsèque qui nécessite un traumatisme tissulaire et la présence d'un facteur tissulaire, une voie intrinsèque qui est déclenchée en contact du sang avec des surfaces mouillables. La subdivision des 2 voies intrinsèques et extrinsèques n'est pas respecté in vivo, cette conception duelle est applicable pour l'exploration de la voie ex vivo de la coagulation. La voie intrinsèque est explorée par le temps de céphaline active (TCA), la voie extrinsèque est explorée par le temps de quick (TQ). (3)

Le schéma classique de la cascade de coagulation impliquant deux voies indépendantes, extrinsèque et intrinsèque, a été récemment remplacé par un concept actualisé comportant trois phases : l'initiation, suivie de l'amplification et de la propagation.(4)

2.1. Concept classique (in vitro)

- **La voie intrinsèque** : Tous les éléments aboutissant à la stabilisation du clou plaquettaire sont présents au niveau du plasma. L'initiation de cette voie nécessite le contact de ces éléments plasmatiques avec la paroi lésée.

La présence d'une surface chargée négativement entraîne des changements de la conformation du facteur XII qui permettent son activation. Ce dernier va lui-même activer le FXI en présence d'ions Ca^{2+} . Une fois activé en FXIa, il intervient dans l'activation du FIX en FIXa. Il s'ajoute au FIXa le FVIIIa et les ions calcium au niveau de la surface plaquettaire formant un complexe appelé tenase permettant la transformation du facteur X en facteur Xa.

- **La voie extrinsèque** : Cette voie fait intervenir un élément tissulaire : le facteur tissulaire libéré par les tissus lésés. Une fois libéré il active le FVII et forme avec lui un complexe [FVII activé - FT]. A partir de ce complexe deux voies d'activation du FX sont possibles:
 - Lorsque le FT est en excès le complexe formé active directement le FX .
 - Lorsque le FT est en faible quantité le complexe formé auparavant active le FIX en FIXa, ce dernier en présence du FVIIIa , d'ions calcium et de phospholipides constituent le complexe tenase qui permet une activation secondaire du facteur X.(5)

Ces deux circuits représentent des successions de réactions enzymatiques, autrement dit une suite de transformations de pro-enzymes en enzymes actives, qui aboutissent à la transformation du facteur X en facteur X activé, ce dernier transforme la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). Cette même thrombine convertit le fibrinogène en fibrine qui solidifie le caillot. Ce dernier est finalement stabilisé par l'action du FXIII.

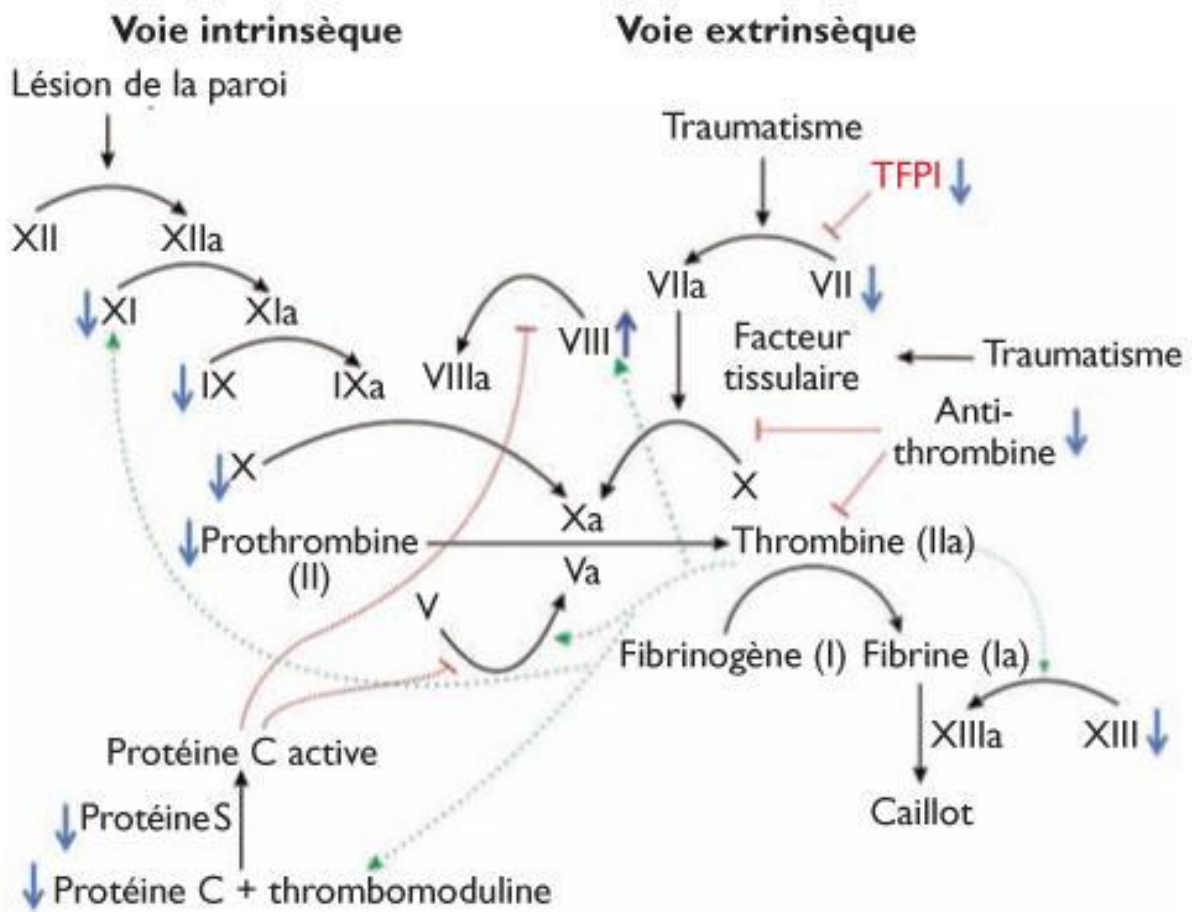


Figure 1: Hémostase secondaire : réactions en chaîne menant à la formation du caillot.
(4)

2.2. Concept actuel (in vivo):(4)

Le concept actualisé de la cascade de coagulation compte trois phases : initiation, amplification et propagation. Au cours de la phase d'initiation, de faibles traces de thrombine sont produites à la surface des cellules qui expriment le facteur tissulaire. Par la suite, la phase d'amplification aboutit à la concentration des facteurs activés à la surface des plaquettes . Pour finir la phase de propagation consiste en un rassemblement de plusieurs complexes enzymatiques à la surface des plaquettes aboutissant à la génération de quantités importantes de thrombine (thrombin burst).

La phase d'initiation : cette phase débute par l'interaction entre le facteur tissulaire et le FVII. Il en résulte un complexe [FT-FVIIa], ce dernier est capable d'activer le FIX et le FX. L'activation directe du FX est réduite car elle est freinée par l'intervention d'un inhibiteur appelé inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI). De même, l'activation indirecte du FX via le FIXa est également limitée car elle requiert la participation d'un cofacteur absent à ce stade : FVIIIa. Par conséquent, cette phase d'initiation se limite à la production des traces de thrombine. Ces traces ne suffisent pas à la synthèse de la fibrine requise pour la formation du caillot, mais sont suffisante pour déclencher les deux phases qui suivent.

La phase d'amplification : La thrombine générée en trace pendant la phase d'initiation clive le dimère FVIII en un hétérotrimère FVIIIa qui se lie après être séparé du vWF aux phospholipides plaquettaires sur lesquels il est concentré. Il s'ajoute au FVIII lié aux plaquettes le FIX généré lors de la phase d'initiation pour former le complexe [IXa-VIIIa] appelé aussi complexe ténase, ce dernier permet la génération du FXa à forte concentration. Par ailleurs, la thrombine exerce un autre effet : elle est chargée d'activer le facteur V (FV) pour le transformer en facteur V activé (FVa), qui est également fixé à la surface des plaquettes. Un autre complexe est formé [FXa-FVa], il est appelé complexe prothrombinase. L'intérêt de cette phase est donc d'aboutir à des fortes concentrations en facteurs activés à la surface des plaquettes activés.

La phase de propagation : À la surface des plaquettes, le complexe ténase génère des quantités importantes de FXa. L'activation du FX en FXa par le complexe ténase est 50 fois plus importante que celle du FX par le complexe [FT-FVIIa]. Le complexe prothrombinase clive la prothrombine en thrombine. Cette phase se définit par la présence de fortes concentrations en facteurs activés à la surface des plaquettes permettant la génération explosive de grandes quantités de thrombine (thrombin burst), aux effets multiples : activation en boucle du facteur FXI, du FVIII et du FV, activation des plaquettes et essentiellement la protéolyse du fibrinogène en fibrine. La polymérisation de ces monomères constitue l'armature du réseau de fibrine qui structure le caillot. Celui-ci est consolidé sous l'action du FXIII, lui-même activé par la thrombine.

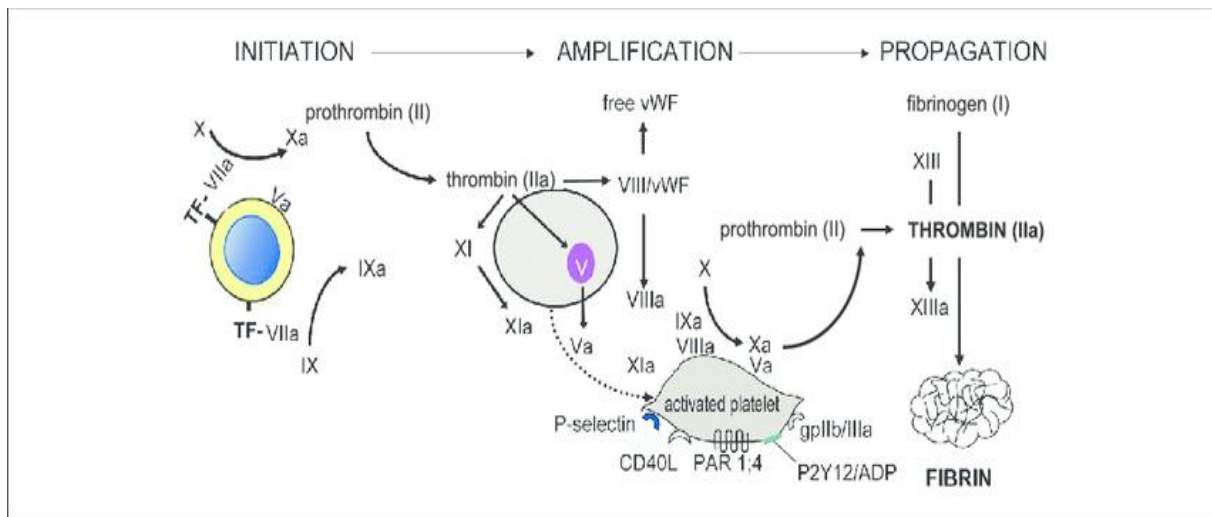


Figure 2: Schéma illustrant le nouveau concept de la coagulation.(6)

3. Régulation de la coagulation : rôle des inhibiteurs

- Le système inhibiteur a une grande importance physiologique dans la conservation de la fluidité du sang. Le système inhibiteur tend à inhiber les facteurs ayant nécessité leur activation lors du processus de coagulation, leur persistance à l'état activé dans le plasma pourrait être à l'origine d'une coagulation disséminée.
- Parmi les systèmes inhibiteurs on distingue : le système de l'antithrombine, le système Protéine C - Protéine S, et le TFPI.

3.1. Le système des antithrombines

Il inclut l'antithrombine (AT) qui est une glycoprotéine synthétisée par le foie non vit K dépendante. L'AT neutralise l'activité de la thrombine en s'y liant de façon équimolaire mais aussi l'activité d'autres facteurs de coagulation (FIXa, FXIa, FXa). Ces réactions sont accélérées lorsque l'antithrombine est liée aux sulfates d'héparane de la surface des cellules endothéliales.

L'antithrombine est inactive au niveau plaquettaire ; lieu de formulation du caillot sanguin mais elle inhibe les facteurs dès qu'ils diffusent.(7)

3.2. Le système protéine C-protéine S

La protéine C qui circule sous la forme inactivée au niveau plasmatique (pro enzyme) sera activée par la thrombine après s'être apparié à la thrombomoduline qui se trouve sur la membrane endothéliale.

La protéine C activée (PCa) en présence de la protéine S (qui sont tous les deux des protéines vit K dépendants) inhibe les FVa et FVIIIa retentissant sur la production de la thrombine.(7)

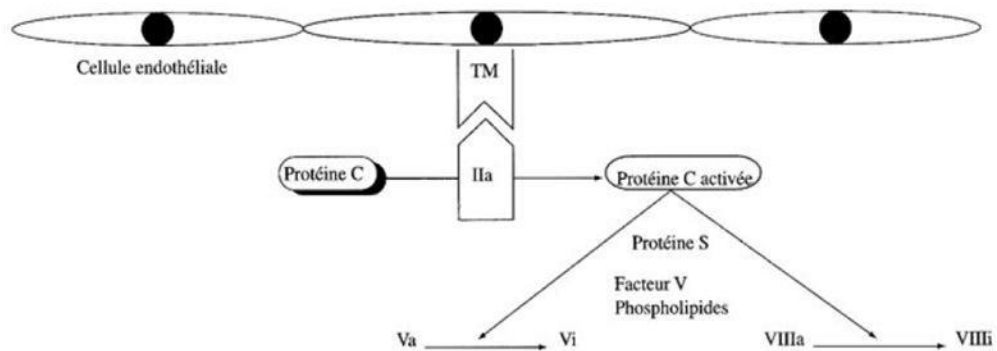


Figure 3: Mécanisme d'action du système protéine C - protéine S.(8)

3.3. Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

Il s'agit d'un inhibiteur plasmatique de l'activation du FX par voie extrinsèque. Il a pour action la création d'un complexe quaternaire Xa-TFPI-VIIa-FT, permettant d'inhiber le complexe FT-VIIa et donc l'arrêt de production du FX par la voie du facteur tissulaire.

Le TFPI se rencontre aussi bien dans le sang circulant que dans la paroi des vaisseaux, où il adhère aux glycosaminoglycanes. Cette dernière est sans doute la fraction la plus intéressante, à la fois sur le plan quantitatif et qualitatif. Par ailleurs, elle peut être expulsée de la paroi vasculaire par l'héparine.(9)

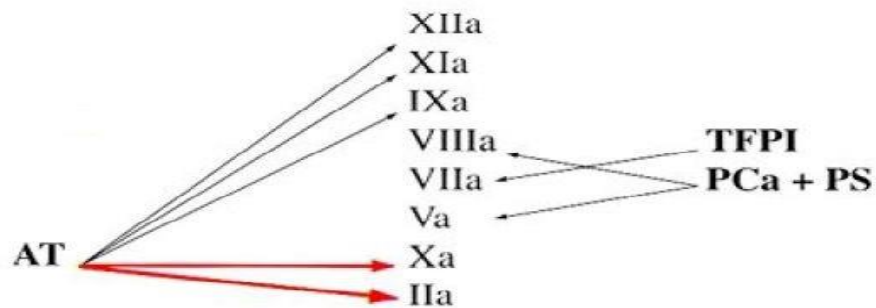


Figure 4: Cible des différents inhibiteurs des facteurs de coagulation.(8)

PARTIE II : PHYSIOLOGIE ET EXPLORATION DU FV

1. Origine et synthèse

Le FV est principalement synthétisé par le foie, ses taux sont susceptibles de diminuer si la fonction hépatique est altérée. Le FV plasmatique circule sous la forme d'un polypeptide à chaîne unique de 330 qui est le procoagulant inactif. Environ 80 % du FV sanguin circule dans le plasma à une concentration d'environ 20 nM, les 20 % restants sont stockés dans les α -granules plaquettaires. La source du FV plaquettaire n'a pas été définitivement établie, mais il existe des preuves que les plaquettes ou les mégacaryocytes peuvent à la fois endocyter et synthétiser le FV. Le FV plaquettaire est partiellement protéolysé et est stocké lié à la protéine multiméridienne dans les α -granules.(10,11)

La caractérisation du FV plaquettaire de patients ayant reçu des greffes de moelle osseuse ou de foie de donneurs ayant un génotype de FV différent a prouvé de manière concluante que la synthèse endogène contribue peu au pool du FV plaquettaire et que la grande majorité du FV plaquettaire est en fait d'origine plasmatique (hépatique). Il a été démontré que la capture du FV plasmatiques par les mégacaryocytes de la moelle osseuse met en jeu deux récepteurs distincts et une endocytose dépendante de la clathrine.(12)

Le FV plaquettaire aura une activité procoagulante plus importante que le FV plasmatique en raison de leur protection contre les inhibiteurs du FV mais sera en revanche résistant à l'action de la protéine C. L'importance du facteur plaquettaire V est soulignée soit par les patients présentant un déficit en facteur V plaquettaire (Facteur V Québec) qui présentent une diathèse hémorragique, ou par les individus asymptomatiques avec de puissants anticorps anti-facteur V circulant qui n'ont pas accès au facteur V plaquettaire. .(13,14)

2. Aspect génétique

Le gène du facteur V se situe au niveau du bras long du chromosome 1, plus précisément dans la région 1q 21-25, sa taille est de 80kb. Il contient 25 exons et 24 introns.(13)

Ce gène transcrit en ARNm de 6,8 kb, sera traduit en un pro-peptide de 330kd et de 2224 acides aminés avant d'obtenir une protéine mature de 2196 acides aminés subdivisées en plusieurs domaines.(15,16)

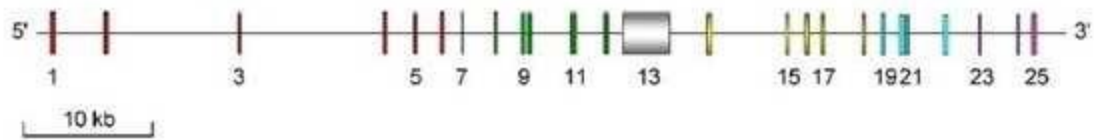


Figure 5 : Disposition des 25 exons du gène du FV.(16)

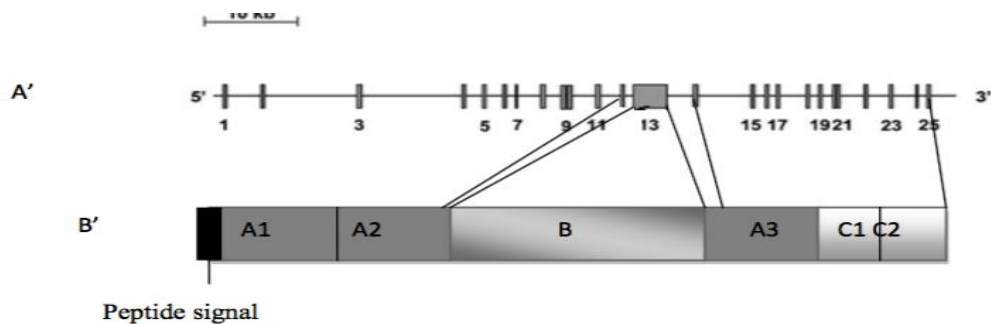


Figure 6: Protéine du FV avec ces différents domaines.(17)

3. Aspect moléculaire

3.1. Structure

Le facteur V (FV) appelé encore proaccélélerine est une glycoprotéine de 330 kDa qui prend naissance au niveau du foie et des plaquettes.(12)

Il existe une similitude de structure entre le FV et le F FVIII , tous les deux comprennent trois domaines A, un domaine B et deux domaines C :

- Trois domaines A : A1,A2,A3 de 330 acides aminés (Ces 3 domaines sont identiques à ceux du FVIII, ce qui nous laisse penser à une éventuelle origine commune des 2 Co-facteurs), les domaines A du FV sont les suivants : A1 (1-303), A2 (317-656), A3 (1546-1877) .(18)
- Un domaine B : de 836 acides aminés (710-1545) totalement codé par l'exon 13 ; il comprend 31 répétitions de 9 acides aminés et 2 répétitions de 17 acides aminés . Il renferme notamment des sites de clivage par la thrombine et 25 sites de glycosylation. Ce domaine, connu comme étant un connecteur, est relargué au moment de la phase d'activation du facteur V après la scission de 3 liaisons peptidiques en Arg 709, Arg 1018 et Arg 1545. Les études biochimiques récentes ont démontré que le domaine B n'était pas nécessaire pour l'activité coagulante.(15,19)
- Deux domaines C : constitués par la répétition de deux séquences C1(18578-2036), C2(2037-2196).(20)



Figure 7: Les trois domaines qui composent le FV.(21)

3.2. Maturation

La protéine FV néoformé est obligé de subir des modifications post traductionnelles avant d'être excrété vers l'espace extracellulaire tout en passant par le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de golgi (AG).(22)

Ces modifications seront réalisées au niveau de trois compartiments cellulaires à savoir le Réticulum endoplasmique(RE), le compartiment intermédiaire (ERGIC) et l'appareil de golgi (AG).

- a/ Le réticulum endoplasmique (RE)

1. Clivage du peptide signal comprenant 28 AA.(23)
2. Une N-glycosylation première sur des résidus asparagines se trouvant essentiellement au niveau du domaine B de la protéine.(24,25)
3. Intervention de la calreticuline qui est une protéine chaperonne ayant des domaines lectines et dont la tâche est de sélectionner les protéines correctement pliés afin d'être transporter vers l'AG.(25)
4. Pliés assemblés et glycolés correctement, le FV alors se fixe a une protéine réceptrice ERGIC-53 ou LMAN1 par l'intermédiaire de leurs résidus mannose. Il s'y ajoutera une protéine appelé MCFD2 pour former un complexe LMAN1-MCFD2+ FV dépendant du calcium. (26)
5. Le complexe formé est orienté vers des vésicules de transport types COP II grâce aux séquences di-aromatiques (Diphényles) présentes au niveau du LMAN1 qui doivent servir de signal de circulation du complexe entre le RE vers l'espace intermédiaire (ERGIC) ce qui définit le transport antérograde (du RE vers l'AG) tout en passant par le compartiment intermédiaire . (27)

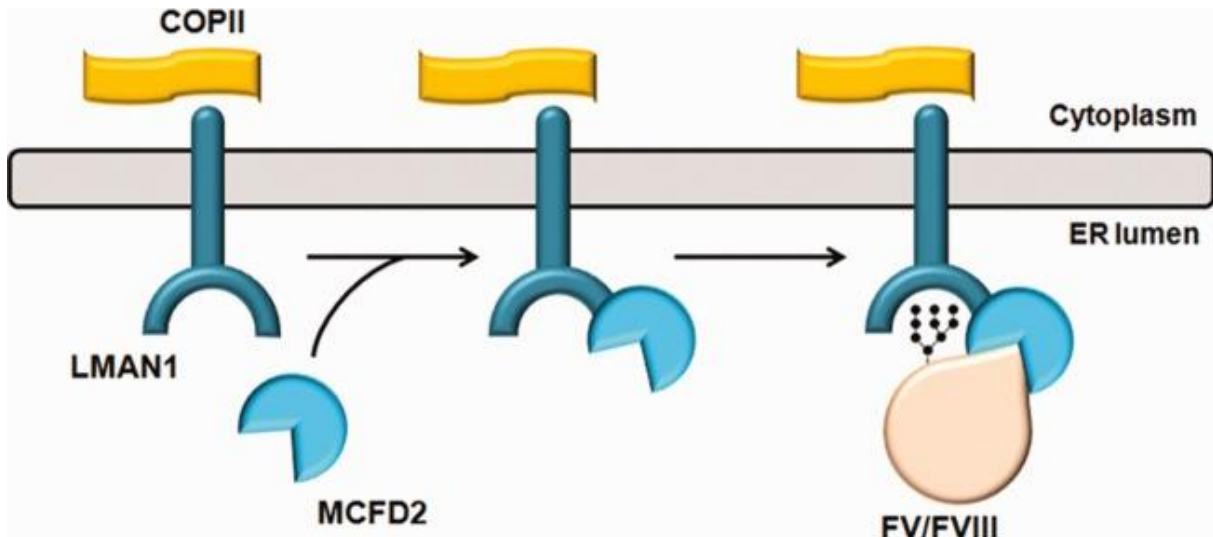


Figure 8: Mécanisme d'action du complexe LMAN1/MCFD2. (22)

○ **b/ Le compartiment intermédiaire (ERGIC)**

1. Les vésicules COP II se joignent entre elles pour constituer le compartiment intermédiaire ERGIC.
2. Le complexe LMAN1-MCFD2-facteur V se dissocie des COPII, la théorie de libération du facteur V doit être due à l'action de MCFD2, la dissociation de COPII et à la diminution du calcium et du pH au niveau de l'ERGIC. (28,29)
3. Afin de transporter d'autres molécules de FV le complexe LMAN1-MCFD2 doit être régénéré grâce à sa fixation par son motif dilysine à des protéines de surface des vésicules COPI (Coat protein complex-1) permettant un transport rétrograde (de l'AG vers le RE). (30,31)

Le complexe tetrapeptidique à savoir lys-lys-phe-phe sert de signal de circulation du complexe LMAN1-MCFD2 entre le RE et l'ERGIC.

• **c/ L appareil de golgi (AG)**

A ce niveau le facteur V subit les modifications suivantes :

1. Une O-glycosylation (qui est une liaison par une alpha N-acetylglucosamine à une sérine ou une thréonine).

2. Poursuite des N-glycosylations.
3. Sulfatation des résidus tyrosine.
4. Phosphorylation .(13,24)

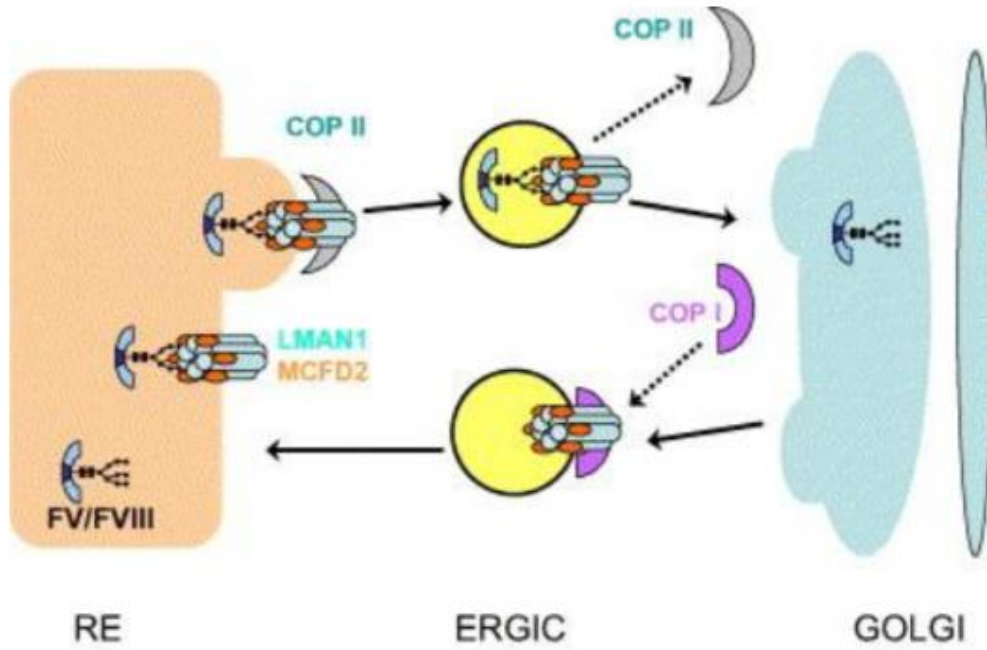


Figure 9: Les étapes de transport du FV entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.(32)

3.3. Sécrétion

Une fois ces modifications post traductionnelles subies, le facteur V est libéré dans la circulation sanguine sous forme d'une seule chaîne d'acides aminés riches en groupements hydrophobe, par ailleurs une fraction de celle-ci (20 a 25%) sera stockée au niveau des

α -granules des mégacaryocytes complexé a une protéine polymérique MMRN1 (FV binding protein multimerin 1)(33,34).

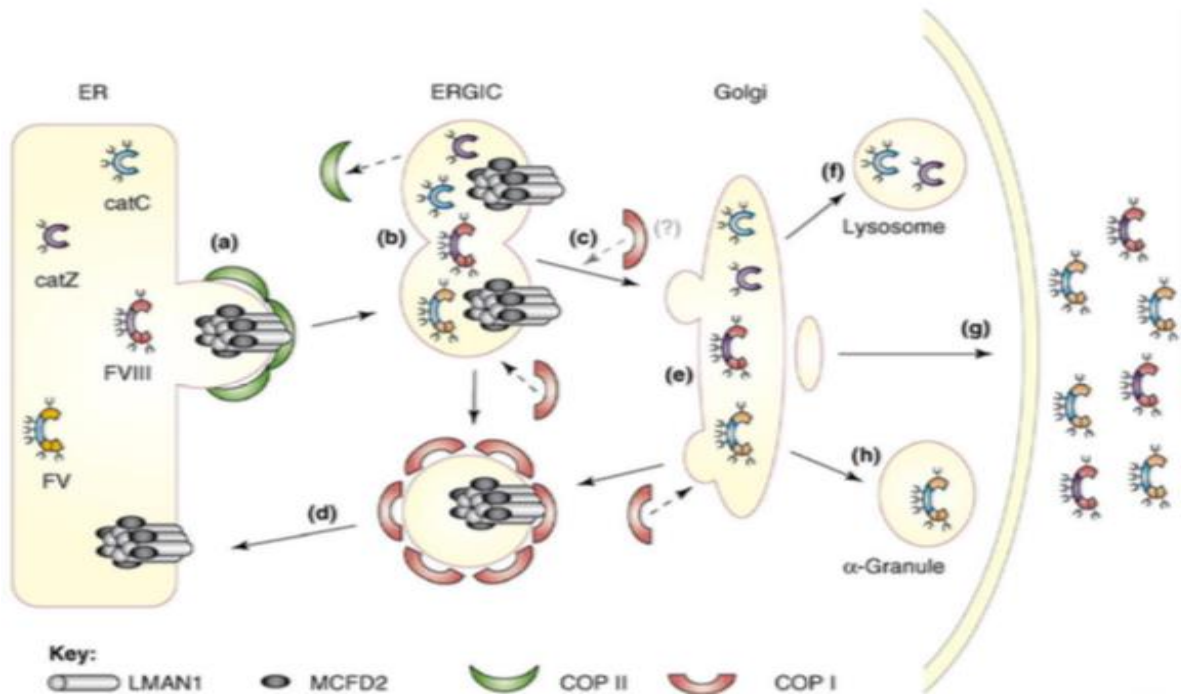


Figure 10: Transport et sécrétion du FV via le complexe LMAN1-MCFD2.(35)

3.4. Propriétés physico chimiques du FV

3.4.1. Stabilité (13,36)

- Les mesures pré-analytiques sont d'une importance capitale dans l'évaluation de l'hémostase en laboratoire. Une multitude de paramètres, tels que le système de collecte du sang, le type et la concentration d'anticoagulant, l'hématocrite, le transport, la centrifugation et le stockage de l'échantillon de sang, ont une incidence sur les résultats des tests de coagulation.
- Dans l'étude menée par Zürcher et al. publiée en 2008, visant à étudier la stabilité du FV vis-à-vis le temps et la température de conservation. Les échantillons ont été acheminés par pneumatique pour le tube de référence et par une personne pour les 4 tubes utilisés pour l'étude. Pas de variation de stabilité notifiée que ce soit en hiver ou en été.
- Les échantillons ont ensuite été stockés à une température contrôlée (entre +20°C et +25°C) avant de subir une double centrifugation après différents temps de stockage (<1h=initial, 4-6h, 8-12h, 24-28h, 48-52h).
- Les plasmas ont ensuite subi une congélation en flash à -80°C avant d'être analysés.
- La diminution observée du taux de FV est significative :>10% par rapport à la valeur initiale après 24 heures de stockage du plasma (-12,4% après 24 heures et -27% après 48 heures).
- L'inactivation du FV est freinée en présence de cations divalents, ainsi le FV est davantage stable dans le plasma en présence de citrate de sodium qu'en présence d'EDTA ou d'oxalate.
- Le FV est thermolabile puisqu'il est détruit quand la température augmente de +4°C à 37°C en l'absence de calcium, et quand on effectue un chauffage à 50°C durant une heure.
- Il conserve son activité pendant plusieurs semaines à -60°C, et sa stabilité optimale est assurée à un pH situé entre 6,2 et 7,3.

3.4.2. Poids moléculaire:

- L'activation du FV nécessite une action protéolytique enzymatique responsable de la diminution du poids moléculaire de 330 kDa à 110 kDa.(20)

3.4.3. Concentration et demi vie du facteur V :

- Le FV circule dans le sang à une concentration de 20 nM (10 µg/ml) et son temps de demi-vie plasmatique est de 12 a 36 heures.(37,38)

4. Activation et inactivation du FV

4.1. Activation du FV

Sur le plan physiologique le pro-facteur V ne présente aucune activité coagulante et donc ne peut pas s'intégrer au niveau du complexe prothrombinase. L'expression de son activité coagulante nécessite un traitement protéolytique de la région B par un certain nombre de protéases, dont la thrombine, le facteur Xa et (transitoirement) la plasmine. L'action de la thrombine est la plus significative en ce qui concerne les effets biologiques de la molécule et intervient à un moment précoce du phénomène de coagulation sanguine.(13)

La thrombine clive successivement au niveau de l'Arg709, l'Arg1018 et l'Arg1545, ce qui entraîne un réarrangement des domaines : la zone B est éliminé du cofacteur et la chaîne lourde (domaines A1-A2) se combine à la chaîne légère (A3-C2-C3) par des liaisons non covalentes.(39)

Le cofacteur résultant FVa ou accélélerine est un hétéromère formé d'une chaîne lourde de 105 kda (comportant les domaines A1-A2) et d'une chaîne légère de 71kda (comportant les domaines A3-C1 et C2) qui seront reliés par des ions calciques et des liaisons hydrophobes.

Les deux domaines A1 et A2 permettent la liaison au facteur Xa, les deux domaines C1 et C2 permettent la liaison aux phospholipides et le domaine A3 intervient dans la liaison à la fois au facteur Xa et aux phospholipides.(13)

Après avoir subi son activation, le FVa alors fonctionnel se trouve sous deux isomères FV1 et FV2 à l'origine d'une différence de glycosylation du domaine C2. Cette distinction au niveau de la maturation retentit sur leur activité puisque le FV2 possède une affinité supérieure aux phospholipides anioniques et produit donc plus de thrombine que le FV1.(13,15)

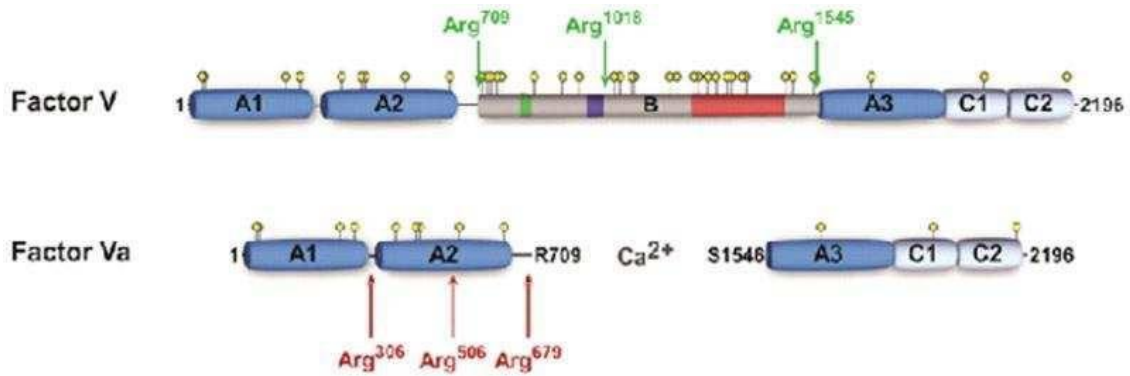


Figure 11: Différence de structure entre le pro-facteur V et le facteur V activé (36).

4.2. Inactivation du FV

La protéine C (PC) est une enzyme de synthèse hépatique vit k dépendante ayant des propriétés anticoagulantes, cytoprotectives, anti-apoptotiques et anti-inflammatoires. Ce chapitre se concentre sur la fonction anticoagulante de la protéine C activé (PCa), qui consiste en l'inactivation protéolytique du FVa.(40,41)

La protéine C circule sous forme inactive, son activation fait intervenir la thrombine et la thrombomoduline qui est un récepteur membranaire exprimé à la surface des cellules endothéliales.(42,43)

Une fois fixé sur la thrombomoduline, la thrombine modifie ces propriétés enzymatiques puisqu'elle devient activatrice de la protéine C et incapable de coaguler le fibrinogène ou d'activer les facteurs V et VIII.(42)

L'action protéolytique de la protéine C activée avec son cofacteur la protéine S (PS) provoque le clivage du facteur V au niveau de la chaîne lourde, plus précisément au niveau de l'ARG 506, l'ARG 306 et l'ARG 679 en suivant cet ordre. Le premier clivage qui touche l'ARG 506 diminue l'activité du FV et son affinité au FXa de 25 à 40%, le deuxième clivage qui touche l'ARG 306 est responsable d'une inhibition totale du FV, tandis que le dernier clivage est le plus lent et d'une importance réduite pour l'inactivation du FV. Cependant, le FVa peut aussi être inactivé par un clivage direct et lent au niveau de l'Arg306, ce qui aboutit à une perte intégrale de son activité cofacteur.(16,43,44)

Il en résulte de l'action protéolytique du FV le dégagement complet du domaine A2

et la perte de l'activité du facteur V dans la cascade de coagulation, cependant le FV plaquettaire est insensible à l'action de la PCa.(13)

Dans le complexe prothrombinase, le FVa est par ailleurs protégé de l'effet anticoagulant de la PCa par ses interférences avec le FXa (protège Arg506) et la prothrombine (protège Arg306 et Arg506), le rôle de la PS réside dans l'annulation de ces protections. (45)

Une autre variante d'inactivation du FVa qui fait appel directement à la thrombine qui est responsable d'un clivage après l'ARG643 qui a comme pour effet une diminution d'affinité entre la chaîne lourde et la chaîne légère. (13)

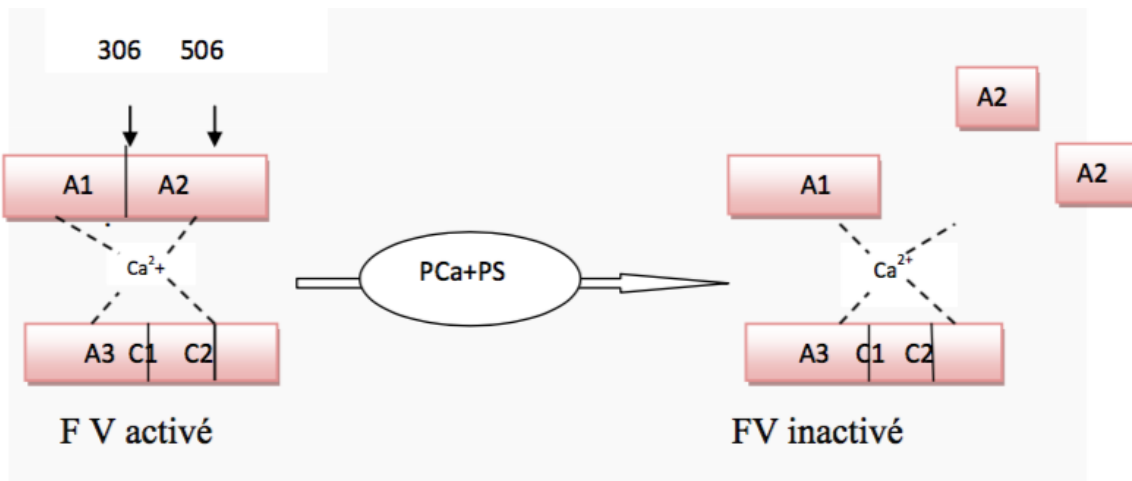


Figure 12: Structure schématique du FV activée et inactivée.(17)

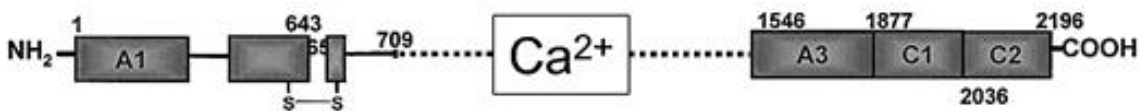


Figure 13: Inactivation du facteur Va par l' α -thrombine suite au clivage de la chaîne lourde en Arg643.(13)

5. Activité procoagulante du facteur V

Le facteur V ou proaccélélerine est un cofacteur ; il n'est donc pas doté d'activité enzymatique, son action consiste à accélérer l'interaction de l'enzyme avec son substrat. L'expression de son activité procoagulante nécessite une activation qui fait intervenir la thrombine ou le FXa permettant de divulguer les sites de liaison du FV à l'enzyme et au substrat.(46)

Le facteur Va est le cofacteur enzymatique du facteur Xa avec lequel il forme un complexe, ce dernier avec l'adjonction du calcium et des phospholipides forment un complexe appelé complexe prothrombinase qui catalyse la synthèse de la thrombine à partir de la prothrombine.

La vitesse de conversion de la prothrombine en thrombine grâce au complexe prothrombinase est supérieur de 300000 fois la vitesse du FX agissant seul.(47)

La thrombine qui est la clé maîtresse du processus de coagulation va transformer le fibrinogène en fibrine et amplifier sa propre régénération en activant constamment le FV et le FVIII.(48)

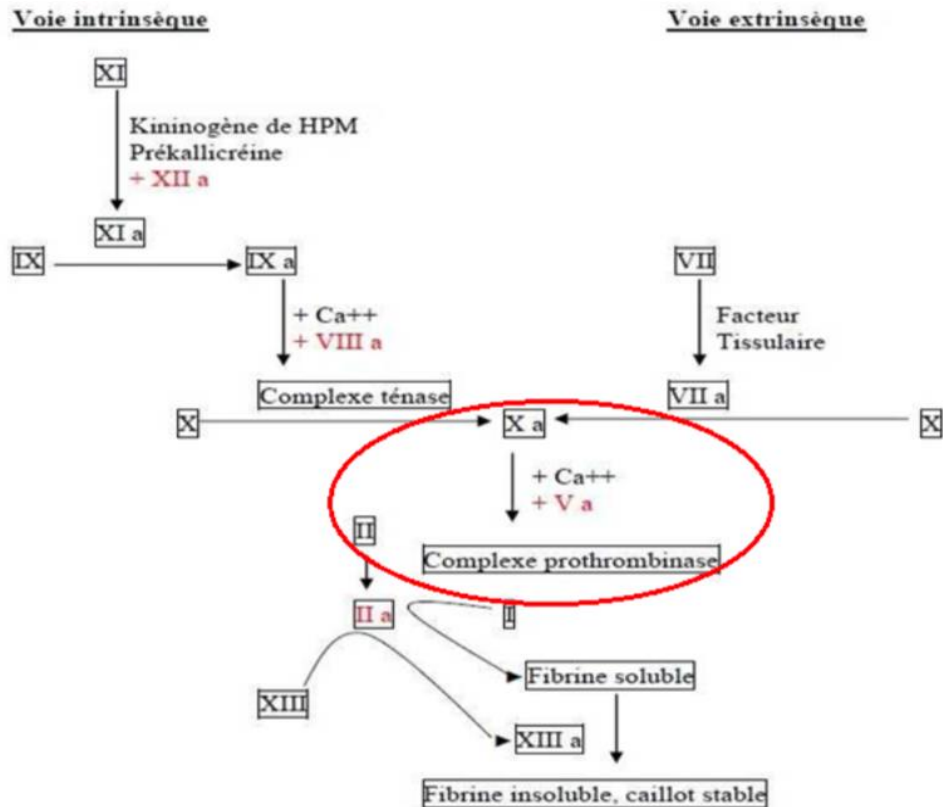


Figure 14: Role du facteur V dans la cascade de coagulation. (46)

6. Activité anticoagulante du facteur V

L'activité anticoagulante du FV réside sur le fait qu'il agit en tant que cofacteur de la protéine C activée lors de la dégradation du facteur VIIIa. L'activité de cofacteur du FV est renforcée par le clivage à l'Arg506 dans la molécule de FV intacte. Elle nécessite l'extrémité C-terminale du domaine B et, par conséquent, l'activité de cofacteur de l'APC est perdue lorsque le FV au cours de son activation en FVa est clivé à l'Arg1545, ce qui libère le domaine B du domaine A3 du FV. (49)

Dans le cadre d'une étude réalisée par Shen et Dahlbäck, il a été rapporté que le facteur V lié à la membrane traité par la PCa tout comme le facteur Va activé par l' α -thrombine (incluant le domaine B) ont généré une accélération de la vitesse d'inactivation du facteur VIII par le complexe PCa/Ps. En revanche, le facteur Va ayant expulsé le domaine B de sa structure (sans le domaine B), et malgré que les concentrations soient importantes, ne présente pas de contribution comme cofacteur sur la vitesse d'inactivation du facteur VIII. (50)

7. Équilibre entre l'activité procoagulante et anticoagulante du FV

Les différents statuts du FV ne se résument pas aux formes basales (activée et inactivée), mais aussi aux états intermédiaires de la molécule.

Ce FV anticoagulant (ayant subi le clivage au niveau de l'ARG506) peut ensuite soit subir l'action du PCa et se trouver dans un état inactif par la coupure de l'arginine 306, soit rejoindre un statut partiellement pro-coagulant par la scission des arginines 709, 1018 et surtout 1545 (Facteur V active intermédiaire : FV_{aint}). Parallèlement, le FV_a (activé par la thrombine ou le FXa après coupure sur les arginines 709, 1018 et 1545), peut soit être en partie inactivé par le PCa au niveau de l'arginine 506, débouchant à un FV partiellement pro-coagulant comme précédemment, ou être totalement inactivé une fois que le PCa attaque l'arginine 306. Le devenir des différents états du FV est donc conditionné par les concentrations relatives en FIIa, FXa et PCa.(51)

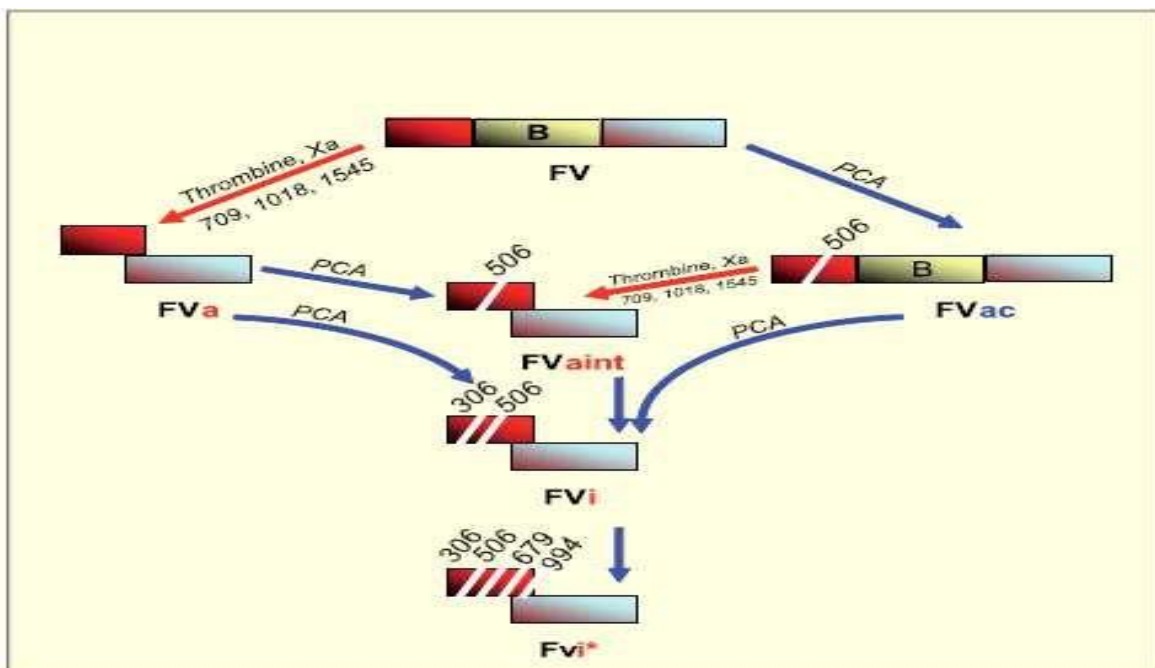


Figure 15: Équilibre entre l'activité pro coagulante et anticoagulante du FV. (49)

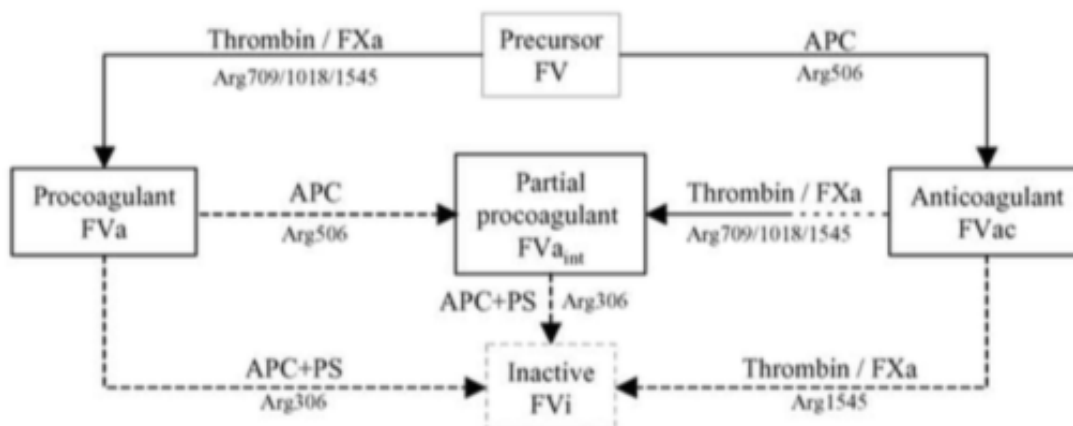


Figure 16: Les différents états du FV. (16)

8. Dosage

La méthode utilisée en routine est une méthode chromométrique qui mesure le temps de Quick d'un mélange à volume égale du plasma du malade dilué au 1/10 et du plasma déplété en FV. Le temps mesuré est transformé en pourcentage d'activité en se référant à une courbe d'étalonnage ayant 100% d'activité.

Il subsiste d'autres méthodes qui dosent l'antigène par méthode immunologique, ils visent à différencier le déficit quantitatif du qualitatif. La recherche de la mutation responsable du déficit constitutionnel est également possible. Ce ne sont pas des méthodes de routine et sont exclusifs au laboratoire de recherche spécialisé.(37)

8.1. Phase pré analytique (37)

Cette phase est primordiale pour assurer la validité des résultats. Elle inclut le prélèvement, le matériel, le traitement et la congélation des spécimens.

8.1.1. Prélèvement

- Le mieux serait de le réaliser à jeun, au repos (10 minutes en étant allongé), en effectuant une simple ponction veineuse, avec un garrot peu serré laissé en place moins d'une minute.
- Le tube d'hémostase doit être rempli en deuxième position après un tube de purge afin d'éviter toute souillure par la libération du facteur tissulaire provoquée par l'aiguille.

- Pour le tube citraté, le citrate devra être tamponné à pH 5,1 à 5,3 de manière à obtenir un pH entre 7,3 et 7,45 dans l'échantillon de plasma.
- Effectuer un remplissage adéquat du tube (le tube doit être idéalement rempli à plus de 90 %, et tout remplissage inférieur à 80 % doit faire refuser l'échantillon) et agiter le tube en le retournant 2 à 5 fois tout en évitant de mousser le spécimen.
- Ce tube doit être acheminé vers le laboratoire dans un bref délai (moins de 2 heures).

8.1.2. Matériel

- Type de tube : en verre siliconé ou en matière plastique à base de polyéthylène téréphtalate (PET) ou de polypropylène (PP) revêtu de PET.
- Aiguille : 19 à 22 G soit 0,7 à 1mm.
- Anticoagulant : la solution de référence est le citrate trisodique 0,105 ou 0,109 M . Il est employé dans un ratio anticoagulant/sang total de 1:9 volume à volume ; 9NC : codification européenne.
- De telles volumes sont valides pour un taux d'hématocrite variant entre 0,30 et 0,55 l/l, autrement le volume d'anticoagulant devra être ajusté à l'hématocrite conformément à la formule suivante :

Volume d anticoagulant(ml)=volume sang(ml)X(100-hematocrite%)/595-hematocrite%

8.1.3. Traitement de l'échantillon

- Délai de réalisation du dosage : un maximum de 2 à 4 heures.
- Température ambiante : 15-25 ° C.
- Effectuer une centrifugation 15 minutes, 2 000-2 500 g, entre 10-20 ° C en vue d'obtenir un plasma citraté pauvre en plaquette.
- Éviter de conserver le plasma à +4°C car il existe un risque d'activation du facteur VII.

8.1.4. Congélation

- Elle peut être effectuée en vue de la réalisation d'un dosage différé en veillant à remplir certaines conditions :
 - Une double centrifugation deux fois 15 minutes (2000 à 2500g) avec décantation du plasma issu de la première centrifugation dans un tube en plastique polypropylène ou PET.
 - Congélation rapide du plasma pauvre en plaquette (PPP) en utilisant un tube en polypropylène, scellé hermétiquement et rempli au moins au tiers.
- Durée de Conservation : 1 mois à -20 ° C ; allant à plusieurs mois à -80 ° C .
- Décongélation rapide au bain marie à 37°C, entre 5 à 10 minutes.

8.2. Phase analytique : Dosage proprement dit

8.2.1. Principe

- Il s'agit d'une méthode chromométrique basée sur la détermination, en présence de thromboplastine tissulaire et calcium du temps de coagulation d'une entité comprenant tous les facteurs de coagulation en excès, à l'exception du FV qui sera apporté par le plasma du patient supposé déficient. Le facteur V est alors le facteur limitant. Le temps mesuré est converti en pourcentage d'activité selon une droite d'étalonnage préétablie à partir d'un plasma de référence ayant 100% d'activité.(52)
- Le dosage consiste essentiellement sur la comparaison entre la capacité des dilutions d'un plasma étalon et celle du plasma à tester(plasma du patient) à corriger le temps de quick d'un plasma contenant tous les facteurs de coagulation sauf le facteur V.(53)

8.2.2. Réactifs

- Thromboplastine commerciale contenant le facteur tissulaire, ions calcium et phospholipides.
- Plasma humain lyophilisé artificiellement déplété en Facteur V.
- Plasma citraté pauvre en plaquette : à savoir le plasma à tester et le plasma étalon.
- Solution saline en tampon d'Owren.(52)

8.2.3. Mode opératoire

- La dilution du plasma par le tampon d'Owren rend l'effet d'anticoagulant éventuellement présent comme l'héparine négligeable.
- Le tracé de la courbe du patient doit être parallèle à celui du témoin ayant 100% d'activité, le cas contraire pourrait évoquer la présence d'anticorps anti facteur V.(52)
- On commence tout d'abord par la préparation des dilutions du plasma étalon et du plasma test.

Tableau II : Préparation des dilutions du plasma à tester et du plasma étalon. (54)

Dilution	Plasma (ml)	Solution saline tampon d'Owren (ml)
1/5	0,1	0,4
1/10	0,1	0,9
1/20	0,5 (1/10)	0,5
1/40	0,5 (1/20)	0,5

- Mélanger un volume du plasma dilué (plasma test et plasma référence) avec un volume équivalent du plasma déficient en FV.
- Incuber pendant 2 min à 37°C, puis rajouter la thromboplastine calcique.
- Enclencher le chronomètre et noter le temps de coagulation des différentes dilutions pour les deux plasmas (plasma référence et le plasma à tester)
- Tracer les courbes des temps de coagulations des plasmas à tester et référence en fonction des concentrations du FV. La valeur de 100% est arbitrairement donnée à la dilution de 1/10 donc une dilution de 1/5 équivaut à 200 %
- Afin de s'assurer de la qualité du plasma déficient en facteur V, un échantillon tampon doit être réalisé contenant le plasma déficient en FV, la solution saline d'Owren et la thromboplastine commerciale. Le temps de coagulation permet d'avoir une idée sur la qualité du plasma déficient en FV(le taux en FV doit être inférieur à 1%).

8.2.4. Dosage

- Tracer la droite d'étalonnage sur un papier semi logarithmique en portant le temps de coagulation sur les ordonnées (sec) et la concentration en FV (% en log) sur les abscisses.

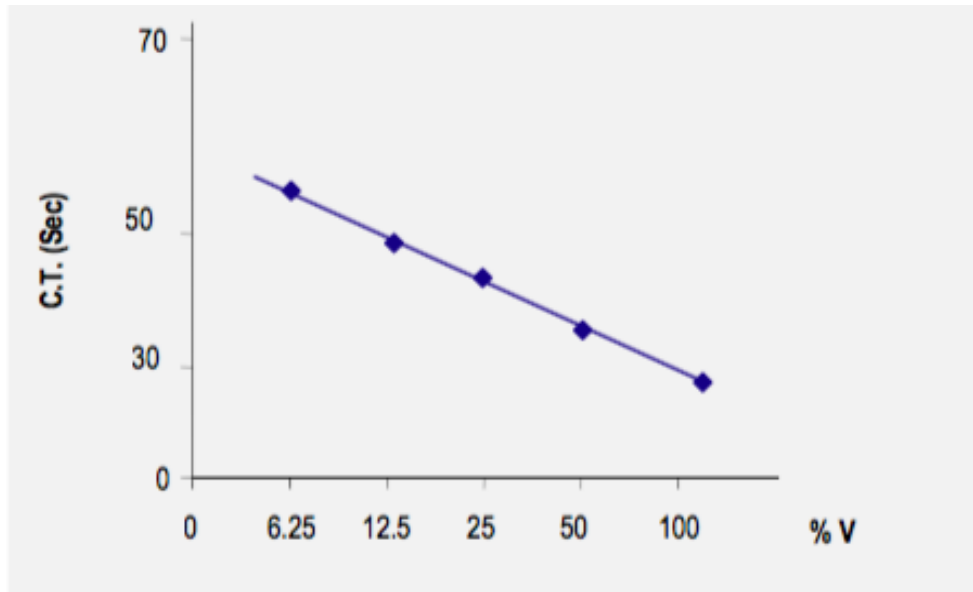


Figure 17: Exemple de courbe de calibration d'un plasma ayant 100% d'activité FV.(54)

- Le taux en facteur V dans le plasma du patient par rapport au plasma de référence est extrapolé à partir des graphiques.
- Le pourcentage d'activité normale varie entre 70% et 120%.(55)
- Le dosage peut aussi être fait par des automates d'hémostase.

PARTIE III : PATHOLOGIES LIES AU FACTEUR V

A. Pathologies liés au déficit

1. Déficit congénital du facteur V

1.1. Épidémiologie

Déecté pour la toute première fois par Owren en 1947, le déficit constitutionnel en FV est désormais connu sous la dénomination de maladie d'Owren ou de parahémophilie. Ce déficit congénital est observé dans les pays avec un taux élevé de mariages consanguins (pays du Moyen-Orient, Iran, chez les Juifs sépharades et en Inde ainsi que dans le bassin méditerranéen Tunisie, Turquie, Italie). Il se décrit comme étant une maladie autosomique récessive extrêmement rare avec une prévalence 1/1 000 000 habitants. Approximativement 200 cas ont été décrits dans la littérature, cependant ce nombre est sans aucun doute sous-évalué du fait des manifestations hémorragiques souvent peu sévères.(14) (10)

Aucune prédisposition ethnique n'a été rapportée, en revanche le déficit en facteur V est 10 fois plus fréquent dans les pays à consanguinité élevée.(11,56)

On ne note aucune différence significative des taux de FV entre les hommes et les femmes, ou entre les patients de groupe sanguin O et ceux de groupe sanguin non O.(57)

En Iran, où un registre des troubles rares de la coagulation est établi depuis le début des années 1970, on a recensé 35 patients atteints de déficience en FV sur une population de 65 millions d'habitants depuis 1998. De même, un registre italien similaire (population totale de 55 millions d'habitants) a recensé 35 patients atteints de ce trouble depuis 1980 (15). En France, cinquante-quatre cas ont été répertoriés dans le registre FranceCoag en 2020 (critère d'inclusion FV < 10 %). Au Maroc, nous ne disposons pas de chiffres statistiques concernant le déficit constitutionnel en FV.(14,57–59)

A noter que la plupart des déficits sont quantitatifs ou de type I avec une baisse parallèle à la fois de l'antigène et de l'activité et 25% des déficiences en FV sont des déficiences qualitatives ou de type II. Par ailleurs, un seul cas de déficit qualitatif en FV a été explicitement étudié, il s'agit du FV New Brunswick, où le déficit qualitatif a été attribué à un défaut de stabilité du FV.(60)

1.2. Aspect moléculaire

Le déficit en facteur V peut être congénital ou acquis, cependant ce déficit congénital peut prendre son origine d'une mutation du gène du FV lui-même ou bien des gènes responsables de son transport et son stockage ; il s'agit des deux gènes LMAN1 ou MCFD2 dont la mutation induit un déficit combiné en FV et en FVIII. (14)

Pour le déficit isolé ,plus de 200 cas ont été décrits jusqu'à présent et plus de 100 altérations d'ADN ont été signalées, notamment des mutations non-sens et faux-sens, des insertions, des délétions et des mutations du site d'épissage, et plus 700 polymorphismes décrits n'ont pas de phénotype clinique. (61,62)

Les mutations a l'origine du déficit isolé en facteur V peuvent être non-sens (diminuant principalement l'expression du FV) ce qui représente les 2/3 de l'ensemble des mutations, ou bien des petites insertions ou des mutations faux sens soit le 1/3 de l'ensemble des mutations généralement altérant la sécrétion du FV. Jusqu'à présent aucune relation entre les différents génotypes et les phénotypes cliniques n'a été établie. (63,64)

Le déficit combiné en FV et FVIII est due dans 70% des cas a des mutations du gène LMAN1. Les mutations qui touchent le gène MCFD2 peuvent être à l'origine de taux inférieurs en FV et FVIII par rapport aux mutations du gène LMAN1 et donc un risque plus élevé de saignements. (22,65)

Il a été décrit jusqu'à présent 38 mutations du gène LMAN1 et 20 mutations MCFD2 pouvant toucher n'importe quelle partie du gène. (66,67)

Tableau III : Répartitions des mutations responsables du déficit congénitale isolé en FV. (68)

Type de mutation	Nombres de mutation
Faux-sens ou non-sens	71
Anomalies d'épissage	12
Petites délétions	23
Petites insertions	8
Grosses délétions	1
Réarrangements complexes	1
	116

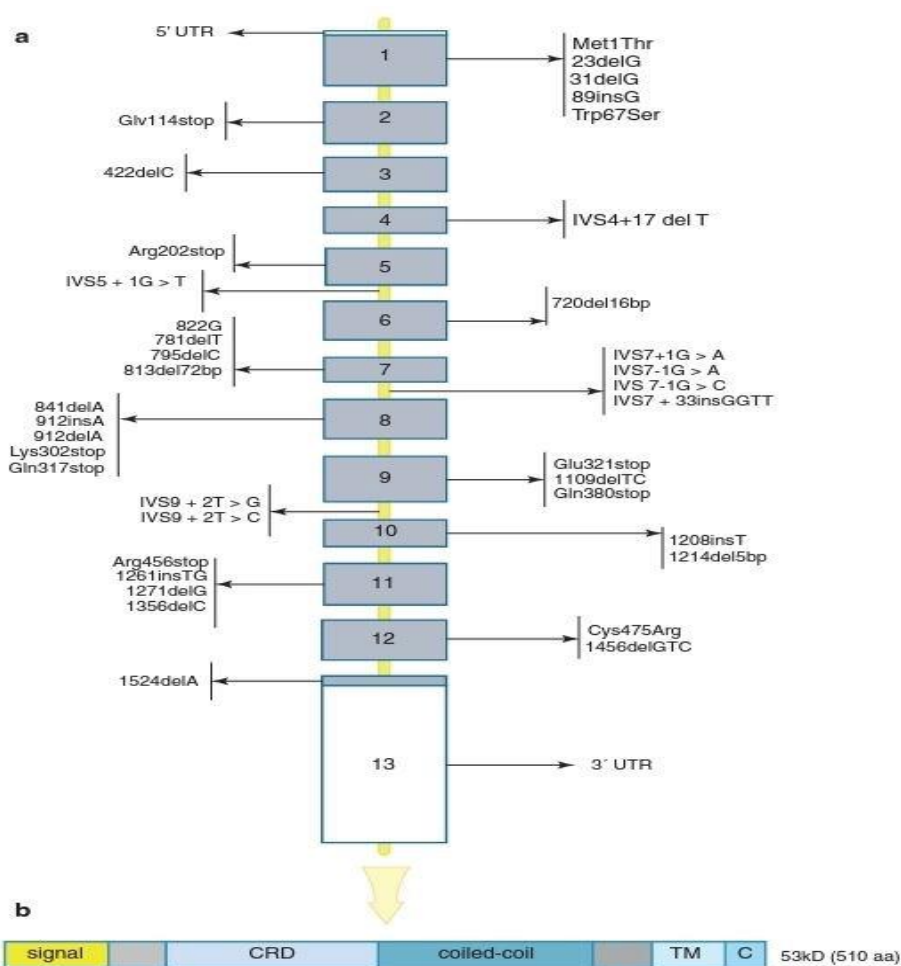


Figure 18: Structure du gène LMAN1 avec ces différentes mutations. (62)

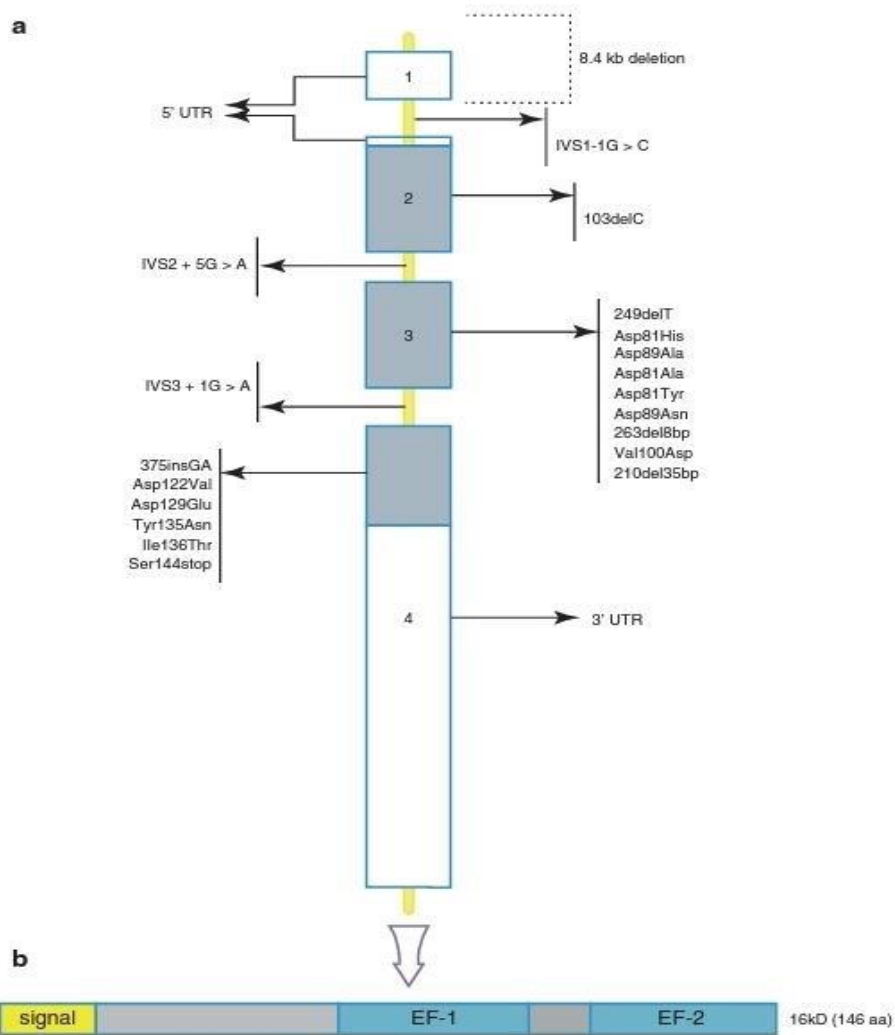


Figure 19: Structure du gène MCFD2 avec ces différentes mutations. (62)

1.3. Transmission génétique

La déficience en facteur V est une maladie héréditaire de la coagulation qui se transmet sur le mode autosomique récessif.(65)

Pour qu'une personne soit atteinte de la déficience en FV elle doit hériter de deux gènes défectueux , l'un de sa mère et l'autre de son père. Les parents doivent être dans ce cas atteints de la déficience en facteur V (tous les deux homozygotes) ou des porteurs asymptomatiques (tous les deux hétérozygotes). Si l'un des parents est déficient et l'autre est porteur ; 50% de la descendance sera déficiente et 50% sera porteuse.

La personne porteuse aura un taux de facteur V plus faible que la normale, les signes de maladie peuvent être absents ou se manifester légèrement. Les personnes atteints de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites (doubles hétérozygotes) expriment un déficit inférieurs à 15%, les hétérozygotes eux expriment des déficits avec des valeurs supérieurs a 30%.(68)

Récemment, un patient a été décrit avec un taux de FV de 9 %, qui présente une délétion complète d'un allèle FV en association a une mutation ponctuelle dans l'autre allèle FV.(69)

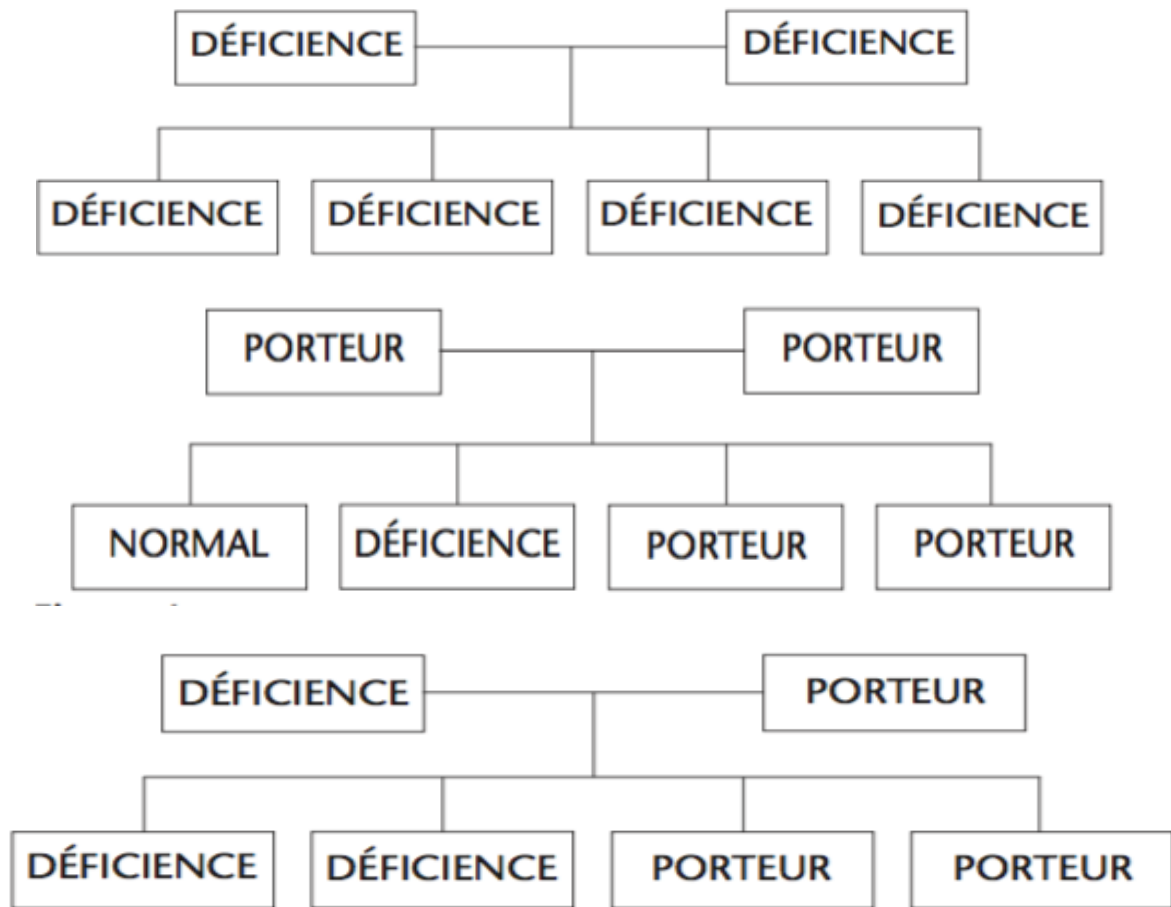


Figure 20: Transmission génétique de la déficience en FV.(70)

1.4. Physiopathologie de l'hémorragie

Les déficits congénitaux en FV sont subdivisés en 2 types : le type 1 qui est un déficit quantitatif avec un taux indétectable en FV fonctionnel et le type 2 qui est un déficit qualitatif avec un taux normal en FV ou légèrement diminué mais qui est non fonctionnel(71). En effet la majorité des cas de déficit en FV sont de type I, mais on estime qu'environ 25 % sont de type II. Cependant, à ce jour, seule une variante de type II, Ala221Val (FV New Brunswick) a été caractérisée en détail. La plupart des autres mutations signalées, y compris de nombreuses mutations faux-sens, ont été systématiquement décrites comme des mutations de type I.(60)

Une fois activé, le facteur V (qui est cofacteur enzymatique du facteur X de la coagulation) forme en présence du FXa, de phospholipides et d'ion calcium un complexe appelé complexe prothrombinase qui a pour action l'activation du prothrombine en thrombine. La thrombine formée va être responsable de la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.(72)

Quel que soit le type de déficit affectant le facteur V (qualitatif ou quantitatif), la formation du complexe prothrombinase ne se produira pas chose qui empêchera de transformer la prothrombine en thrombine et donc de synthétiser la fibrine. La cascade de coagulation n'aboutira pas donc à la formation du caillot sanguin donnant place à une éventuelle hémorragie.

1.5. Manifestation clinique du déficit

Le syndrome hémorragique résultant du déficit est de sévérité variable et peut se manifester à tout âge. Les manifestations hémorragiques qui résultent du déficit en FV sont majoritairement bénignes par rapport aux autres déficits en facteurs de coagulation. La symptomatologie peut aller de simples ecchymoses, épistaxis ou de ménorrhagies chez la fille ou la femme à des hémorragies après acte invasif comme la circoncision ou l'extraction dentaire, en post opératoire ou après un traumatisme. (65,71,73) Les événements hémorragiques les plus répandus sont les hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis : 25-68%, ménorrhagies : 8-50%, gingivorragies : 23-48%) et les hémorragies postopératoires ou post-traumatiques. Hématomes, hémarthroses et hémorragies cérébrales demeurent très rares voir exceptionnelles.(73,74)

En fonction du taux mesuré en FV on distingue entre un déficit modérée, mineur et majeur :

- Entre 0,2 et 0,4 UI/ML : Déficit modérée
- Entre 0,01 et 0,2 UI/ML : Déficit mineur
- <0,01 UI/ML : Déficit majeur(52)

Les individus affectés à l'état homozygote ou les hétérozygotes composés ont généralement des taux plasmatiques de facteur V inférieurs à 10 %, cependant les individus hétérozygotes souffrant de déficiences légères ou modérées en facteur V ont des taux plasmatiques de facteur V avoisinant généralement 50 %.(14)

Toutefois, la diversité des événements hémorragiques des sujets demeure contradictoire avec une mortalité in utero des souris déficientes en FV et suppose la participation d'autres paramètres qui influencent le degré d'atteinte.(75)Un des principaux régulateurs est le FV plaquettaire. En effet, un taux fonctionnel en FV plaquettaire suffit pour une production optimale de thrombine permettant de minimiser les événements hémorragiques des sujets . En résumé, les patients dont les complications hémorragiques sont les plus significatives ont des concentrations de FV plasmatique et en particulier plaquettaire nuls . Le deuxième régulateur est l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI). Des travaux ont révélé que chez des sujets déficients en FV, le niveau de TFPI est diminué. Cette réduction du TFPI entraîne une baisse du taux de FV requis pour la synthèse de thrombine. En conséquence, la normalisation des niveaux de TFPI chez les personnes déficientes en FV fait obstacle à la production de la thrombine. Le fait de mesurer le FV plaquettaire et le TFPI devrait ainsi permettre de prédire le phénotype des patients.(64,76)

Si on reconnaît depuis quelques années la contribution du FV plaquettaire dans le maintien d'une hémostase normale, ce n'est que récemment que l'on a étudié sa participation à la stabilisation du phénotype hémorragique dans les cas de déficit grave en FV. Dans le cadre d'une étude particulière, trois patients ayant des manifestations hémorragiques assez légères mais possédant une activité FV indétectable dans le plasma en conséquence de mutations faux-sens.(76) En recourant au test de génération de thrombine, le plasma pauvre en plaquettes de chacun des patients a été incapable de produire de la thrombine, tandis que le plasma qui contenait des plaquettes a généré un signal de thrombine robuste. Ces résultats indiquent que

chez les sujets souffrant de légères tendances hémorragiques et ayant un taux de FV plasmatique inexistant, il semblerait que les plaquettes détiennent suffisamment de FV fonctionnel pouvant garantir la production de thrombine.(76) Néanmoins, il subsiste des sous-groupes de patients déficients en FV avec des conséquences hémorragiques graves. Chez ces personnes, les niveaux d'activité du FV plasmatique et plaquettaire sont non détectables et ont habituellement une altération génétique plus sévère.(77)

En Iran et en Italie des registres ont été établies en vue de notifier les déficits en FV. Parmi les cas décrits dans ce registre iranien (35 patients) un seul patient qui avait saigné du cordon ombilical ,les autres accidents hémorragiques qui sont survenus comprennent en grande partie des saignements des muqueuses, des épistaxis, des ménorragies et des hémorragies de la cavité buccal. Les hématomes et les hémarthroses ne sont survenus que chez un quart des patients, et les épisodes de saignement mettant en danger la vie du patient dans le système nerveux central et dans le tractus gastro-intestinal étaient extrêmement rares. (57,78)

Une confirmation claire de ce spectre clinique provient du registre américain, qui a également décrit 19 sujets présentant un déficit modéré en FV. Ceux qui sont symptomatiques présentent des saignements de la peau et des muqueuses (62 %), tandis que les épisodes musculo-squelettiques et génito-urinaires représentent le reste (19 % chacun).(79)

1.6. Diagnostic biologique du déficit

1.6.1. Diagnostic d'orientation

- Comme le FV fait partie de la voie commune de la coagulation, un déficit prolonge à la fois le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activée (TCA).
- Le diagnostic doit être suspecté devant un allongement du temps de quick ($TQ > 15$ sec) concomitant avec un allongement du temps de céphaline activé ($TCA > 1,2$ sec) .
- Le TCA corrigé par l'addition du plasma normal et la valeur de l'indice de rosner inférieur à 12 ; sont tous les deux en faveur d'un déficit en facteur de coagulation.(80)
- La numération plaquettaire et le temps de saignement (méthode Ivy incision 3 points) sont normaux.(57)
- Le taux de fibrinogène et le bilan hépatique sont normaux.(14)

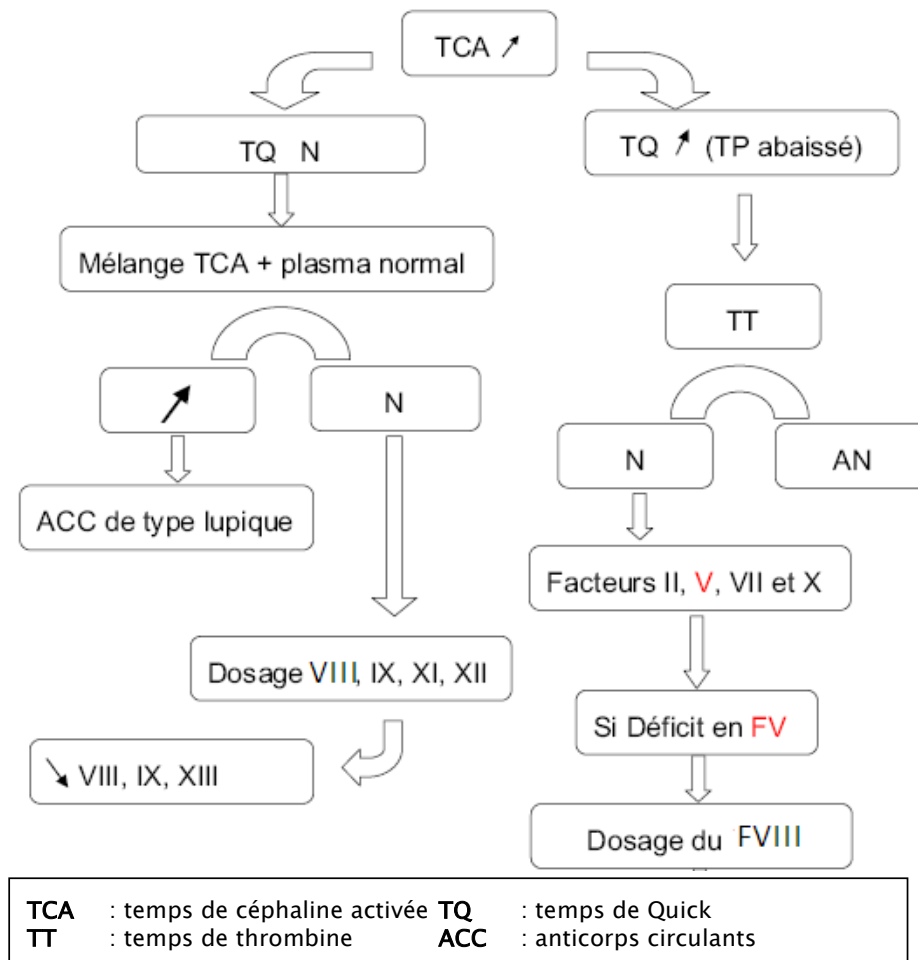


Figure 21: Arbre décisionnel devant un allongement du TCA.(81)

1.6.2. Diagnostic de confirmation

- Suite à l’allongement associé du TQ et du TCA , la détermination de l’activité FV est réalisé au laboratoire.(85)
- Le déficit en facteur V est retenue si le taux de FV est inférieur à la normale ; un taux plasmatique inferieur à 70% en dehors de toute autre origine secondaire de ce déficit.(82)
- Le diagnostic biologique du déficit en FV repose sur la mesure de son activité fonctionnelle. La détermination de son activité se fait par méthode chronométrique qui a été détaillé dans la partie analytique du dosage du FV, cette dernière est désormais automatisée dans les différents laboratoires de biologie médicale. Des essais spécifiques

de dosages des FII, FVII et FX et du fibrinogène doivent être réalisés à fin de s'assurer de leur normalité.(68)

- Il faut garder à l'esprit que les personnes ayant un taux de FV réduit doivent également être testées pour le FVIII afin d'exclure la présence d'une déficience combinée en FV et en FVIII.(57)
- Les antécédents du patient sont nécessaire pour distinguer entre un déficit congénital et acquis. Ce dernier est généralement dû à l'inhibition du FV provoqué par les anticorps anti FV secrété lors de pathologie auto immune ou néoplasiques. Si l'inhibiteur est suspecté il doit être confirmé et titré.(14)
- La détermination du niveau d'activité du FV peut être complété par la quantification antigénique du FV par méthode ELISA. Dans le type I du FVD (déficience en FV), l'activité du FV et l'antigène sont diminués, tandis que dans le type II l'activité du FV est diminuée mais le niveau d'antigène est normal ou proche de la normale.(64,83)
- Concernant l'approche biologie moléculaire, plus de 100 mutations ont été décrites chez les patients souffrant du déficit y compris des mutations non-sens et faux-sens, des insertions, des délétions et des mutations de sites d'épissage.(16) Étant donné la complexité du gène FV5 (25exons) et l'absence de récurrence des mutations ; le diagnostic moléculaire du FVD n'est pas entré dans le laboratoire clinique .Il est limité au laboratoire de recherche.(14,84)

1.6.3. Diagnostic prénatal

- Le diagnostic prénatal qui se fait couramment dans d'autres pathologies hémorragiques (l'hémophilie A, l'hémophilie B, le déficit en facteur VII, le déficit en facteur X et la maladie de Von Willebrand) commence à être effectué pour la déficience en FV par biopsie des villosités choriales et analyse par enzyme de restriction spécifique de l'allèle. En fonction du cadre, ce diagnostic prénatal peut aussi être effectué à partir de cellules amniotiques.(85)
- Le recours au diagnostic prénatal ne peut être conseillé que dans les familles présentant des antécédents hémorragiques graves et dont certains membres qui ont déjà été atteints. (14)

- Les taux de FV mesurés avant la naissance doivent être interprétés avec vigilance, car les taux de FV sont soumis à une certaine régulation du développement. A 19-23 semaines d'aménorrhée, le taux moyen de FV est de 32,1%, alors qu'il est de 48,9% à 30-38 semaines d'aménorrhée et 89,9% à terme.(86)

1.6.4. Diagnostic différentiel

- **Déficit combine en FV et en FVIII (F5F8D)**
- La F5F8D est une maladie autosomique récessive décrite pour la première fois par Oeri et al en 1954.(87)
- Dans le cas de la F5F8D, les niveaux d'antigène et d'activité de coagulation du FV et du FVIII sont diminués de manière concordante, ce qui entraîne un allongement du temps de Quick et du temps de céphaline activée. Les taux de facteur sont généralement compris entre 5 % et 30 % bien que des taux aussi bas que 1 % à 2 % aient été signalés. La profondeur du syndrome hémorragique est en corrélation avec le taux en FVIII.(57,88,89)
- La grande majorité des patients atteints de ce déficit ne présentent généralement pas ou peu de symptômes hémorragiques à savoir des épistaxis, des ménorragies et des saignements suite à une extraction dentaire, une intervention chirurgicale ou un accouchement. Les hémarthroses et hémorragies profondes tels les hémorragies gastro-intestinales et ceux du système nerveux centrale demeurent rares.(89,90)
- Le DF5F8 est considérablement sous-repéré, du fait de ses événements hémorragiques généralement légers, ou est confondu avec un déficit isolé en facteur V ou VIII.(29,31,91)
- Les épisodes hémorragiques sont traités par l'introduction du plasma frais congelé à la place du FV et des concentrés spéciaux en Facteur VIII à la place du FVIII. La desmopressine peut être administré en cas de saignement léger.(87)
- **Déficit en facteurs vit K dépendant**
- Le déficit combine en facteur vit K dépendant est une maladie autosomique récessive due à des mutation des gènes codant pour les protéines du système de carboxylation vitamine k dépendant qui sont : la Gamma Glutamyl Carboxylase (GGCX) ; qui est une carboxylase qui utilise la vit K réduite comme cofacteur et la Vitamine K Époxyde Réductase Complex

Subunit 1 (VKORC1) responsable de la génération de la vit K réduite.(82)

- Chez les personnes souffrant d'une carence en vitamine K, les facteurs de coagulation vitamine K dépendant sont produits correctement par le foie, mais sont partiellement ou entièrement décarboxylés et perdent donc leur fonctionnalité.(92) La vit K intervient donc dans la carboxylation des facteurs pro-coagulants (facteur II, VII, IX, X) afin de les convertir en composés biologiquement actifs.(93) Lorsque il n'a pas lieu à la carboxylation le processus de coagulation est bloqué et n'aboutit pas à la formation du caillot sanguin.
- Le diagnostic nécessite la différenciation des formes acquises de la maladie qui peuvent être causées par un faible apport alimentaire, une malabsorption intestinale de la vit K, un dysfonctionnement hépatique et rénal ou un traitement par coumarine.(94)
- En cas de déficit en vit K l'examen au laboratoire révèle une numération plaquettaire normale avec TP et TCA allongés.(94)
- Bien qu'ils soient en corrélation avec les taux de facteurs les symptômes cliniques due au déficit en vit K sont très variables.(95) Les symptômes hémorragiques du déficit en vit K semblent aller du léger au sévère et concerne généralement la peau et les muqueuses. En passant en revue la littérature scientifique de cette maladie on trouve que les ecchymoses sont courantes, les saignements gastro-intestinaux peuvent apparaître spontanément ou après antibiothérapie suite à la diminution de synthèse de la vit K par les bactéries intestinales. Une hémorragie du cordon ombilical a été déjà signalée l'hémarthrose est rarement décrite.(96,97)

2. Déficit acquis

Bien que certaines pathologies comme les affections hépatiques sévères ou la coagulation intravasculaire disséminée, soient responsables d'une détérioration transitoire de l'activité du FV, la variante la plus commune de la déficience acquise en FV est attribuable à l'apparition d'inhibiteurs du FV, c'est-à-dire des anticorps qui se fixent au FV et bloquent son activité.(12)

ORTEL a identifié trois scénarios distincts de déclenchement des inhibiteurs du FV :

- Les allo-anticorps dirigés contre le FV chez les sujets atteints d'une déficience constitutive en FV à la suite d'une transfusion de plasma frais ;
- Les anticorps anti-FV bovin des préparations topiques de thrombine bovine (contenant des traces de FV bovin) au cours d'une chirurgie ;
- Les auto-anticorps spontanés anti-FV chez les patients dont l'état hémostatique est normal et qui ont récemment subi une chirurgie, victimes de troubles auto-immun ou ayant reçue une antibiothérapie.(98)

2.1. Inhibiteurs du facteur V

Plus méconnus que les anticorps anti phospholipides, qui sont susceptibles d'être rattachés à des manifestations thrombotiques, les anticorps acquis visant les facteurs de coagulation engendrent des événements hémorragiques.(99,100)

Les inhibiteurs du FV sont des anticorps qui se lient au FV et favorisent sa dégradation et/ou l'empêchent de participer à la coagulation normale, cependant il s'agit d'un phénomène rare (environ 150 cas seulement ont été décrits dans la littérature actuelle jusqu'à présent).

Pouvant apparaître à tout âge, leur symptomatologie clinique est très variable allant de simples anomalies de laboratoires asymptomatiques à des troubles hémorragiques potentiellement mortelles.(101)

La plupart des inhibiteurs dirigés contre le facteur V rapportés dans la littérature se produisent en présence d'un facteur de risque associé, notamment les interventions chirurgicales, l'administration d'antibiotiques (en particulier du groupe des lactames), les transfusions sanguines, troubles auto-immuns et événements tumoraux.(102,103)

Nombre d'entre eux décrits dans la littérature se sont révélés après exposition à la thrombine bovine lors des interventions chirurgicales qui sert de base d'agent hémostatique dans les interventions vasculaires, orthopédiques et neurochirurgicales, cette dernière contient des protéines bovines supplémentaire notamment le facteur V.(104,105) Le FV bovin exerce un stimulus immunologique responsable au développement d'inhibiteurs anti-FV bovin, ces derniers peuvent réagir contre le FV humain.(106)

Dans le cadre d'une étude prospective, Ortel et al ont évalué la réaction immunologique des patients exposés à la thrombine bovine au cours d'une chirurgie cardiovasculaire. Les résultats montrent que > 95 % des patients manifestent une réaction séropositive aux protéines de coagulation bovines et que 51 % d'entre eux affichent des taux d'anticorps importants contre les protéines de coagulation humaines correspondantes après une exposition à la thrombine bovine.(107) Suite au développement d'agents de thrombine d'origine humaine, la thrombine bovine topique est désormais moins sollicitée lors des interventions chirurgicales.

Dans la revue de la littérature, au moins cinq cas d'inhibiteurs du FV sont attribués aux céphalosporines de première génération, un cas est attribué à la deuxième génération (cefmetazole), et un cas à la troisième génération (ceftriaxone).(108,109) Contrairement à l'hypoprothrombinémie induite par les céphalosporines, qui est attribuée à la libération in vivo d'un groupe partant, le 1- méthyltétrazole-5-thiol, qui inhibe l'activation des facteurs de coagulation dépendante de la vitamine K, aucune expérience ou étude n'a jusqu'à présent démontré quelle partie de la fraction chimique des céphalosporines est censée déclencher la formation d'anticorps anti-FV.(110)

Au niveau bibliographique l'ensemble des patients ayant développés des anticorps anti FV sans association d'utilisation de la thrombine topique sont en nombre de 78 , les pathologies auto-immunes étaient constatées dans 10 des 78 cas (13%), alors que 17 cas (22%) étaient en rapport d'un cancer. Deux cas présentaient des hémopathies (1 lymphome non hodgkinien, 1 syndrome myélodysplasique), tandis que 15 autres cas correspondaient à des tumeurs solides (5 tractus gastro-intestinal, 2 prostate, 3 tractus génito-urinaire, 1 astrocytome, 1 poumon, 1 pancréas, 1 sarcome de Kaposi, 1 foie, 1 buccal). Cependant, la principale cause était la consommation d'antibiotiques tels que les b-lactames, les aminoglycosides (surtout la streptomycine), les tétracyclines et les quinolones (surtout la ciprofloxacine), qui constituaient 42 % des cas (33/78). Les interventions chirurgicales et les infections ont été signalées dans 24 (31%) et 18 (23%) des cas, respectivement. Sur les 18 infections, 13 étaient bactériennes et cinq étaient virales (VIH, VHB ou VHC)(111).

Les allo-anticorps anti-facteur V qui se déclarent chez les sujets ayant une déficience en facteur V sont exceptionnels, seulement trois cas ont été recensés dans la littérature. Chez deux de ces cas, le sujet était atteint d'une déficience grave en facteur V avec absence total d'antigène FV détectable. Pour les trois cas, les anticorps anti-facteur V sont apparus suite au traitement par plasma frais congelé.(112,113)

2.1.1. Diagnostic biologique des inhibiteurs du FV

Le déficit en FV ou de présence d'AC anti FV s'accompagne par une diminution du TP et un allongement du TCA. Afin de distinguer entre un déficit constitutionnel en FV et la présence d'AC neutralisant le FV, un test de mélange appelé Indice de Rosner est utile pour distinguer entre un déficit en facteurs de coagulation et la présence d'un inhibiteur comme cause de la coagulopathie. Dans un test de mélange, le plasma du patient est mélangé à du plasma normal et les tests de coagulation notamment le TP et le TCA, sont répétés. La correction de toute anomalie dans le test de coagulation implique généralement un déficit en facteur de coagulation. Par contre, l'incapacité à corriger les anomalies du test de coagulation suggère la présence d'un inhibiteur.(114) Une autre méthode permet de rechercher les AC neutralisant , il s'agit de la méthode des dilutions successives : le plasma du malade subit des dilutions successives(en conséquent l'inhibiteur est lui-même dilué) une fois on multiplie la dilution par le taux de FV quantifié on note une augmentation du FV, au contraire du plasma témoin qui subit les mêmes étapes donne un taux stable de FV pour les différentes dilutions.(115)

2.1.2. Titrage

L'inhibiteur est confirmé et titré selon la méthode traditionnelle de Bethesda utilisée pour détecter les inhibiteurs du facteur VIII. Une unité Bethesda a été définie comme la quantité d'inhibiteur (AC) contenue dans 1ml de plasma qui neutralise 50 % des facteurs de coagulation (Ag). La moindre dilution du plasma du patient qui inactive exactement ou presque exactement la moitié du facteur de coagulation dans le mélange d'incubation est utilisée dans le calcul de l'unité Bethesda.(116)

La méthode Bethesda consiste à réaliser une série de mesures avec des dilutions croissantes du plasma contenant l'anticorps inhibiteur. (117) Le titrage de l'inhibiteur du facteur V est réalisé en incubant à parties égales différentes dilutions du plasma du malade avec un plasma témoin contenant 1 UI/ml de facteur V pendant 1 heure à 20°C ; le facteur V résiduel est ensuite déterminé.(118)

Un mélange 1:1 du pool normal avec un tampon imidazole est utilisé comme référence : mélange contrôle.

Le titre de l'inhibiteur est exprimé en unité Bethesda qui est la quantité d'AC capable d'inhiber 50 % du FV dans 1 ml de plasma, en pratique le titre de l'inhibiteur est l'inverse de la dilution du plasma du malade qui neutralise 50 % du facteur V apporté par le plasma. (117,118)

Le taux de FV résiduel=(FV mélange test /FV mélange contrôle)X 100.

Concernant le titrage , il suffira de repérer la dilution du plasma à tester qui nous permet d'avoir un taux résiduel en FV aux alentours de 50%. Il conviendra ensuite de lire la correspondance en unités Bethesda/ml sur courbe préétablie avec en ordonnée le pourcentage d'activité résiduelle en FV et en abscisse l'unité Bethesda/ml tout en sachant que 1 unité Bethesda équivaut à 50% de FV résiduel.(119)

Une fois l'AC titré , l'interprétation des résultats se fait comme suit :

- < 5 unités Bethesda : Anti facteur à taux faible.
- 5-10 unités Bethesda : Anti facteur à taux modéré.
- >10 unités Bethesda : Anti facteur à taux fort.(119)

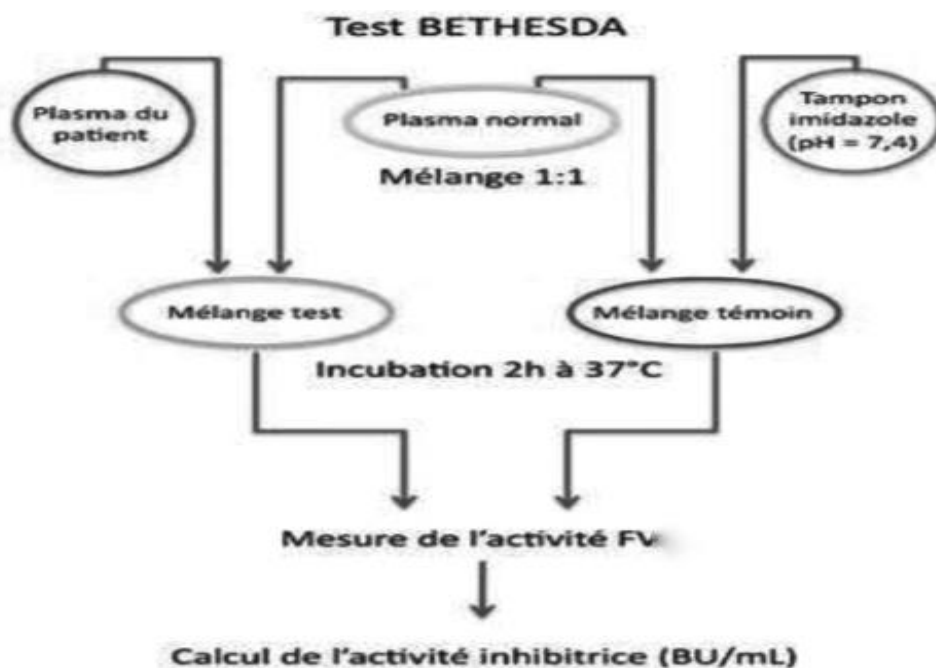


Figure 22: Titrage des anticorps anti-FV par la méthode Bethesda.(120)

Contrairement aux inhibiteurs du FVIII les plus fréquents, qui nécessitent 1 à 2 heures d'incubation pour inactiver complètement le FVIII in vitro, les inhibiteurs du FV neutralisent l'activité du FV presque immédiatement.(98)

Étant donné le phénotype clinique variable des patients atteints d'inhibiteurs du FV, l'approche thérapeutique doit être flexible et guidée par la gravité des symptômes. Les patients asymptomatiques ne doivent pas être traités. Les patients présentant des saignements légers à modérés doivent bénéficier d'un essai initial de corticothérapie avec un traitement transfusionnel de soutien. En cas d'échec, d'autres agents (agents chimiothérapeutiques, IVIG, cyclosporine A ou plasmaphérèse) doivent être utilisés. Les patients présentant une hémorragie grave ou menaçant le pronostic vital doivent recevoir une thérapie multimodale.(105)

2.2. Pathologie du foie

Le foie constitue le siège de la synthèse de la majorité des protéines participant aux mécanismes de l'hémostase et à leur régulation, ainsi en cas d'insuffisance hépatique il est observé une diminution des facteurs de coagulation.(121)

Le retentissement de l'insuffisance hépatique sur les processus physiologiques de la coagulation et de la fibrinolyse dépend directement de la profondeur de la destruction du parenchyme hépatique.

Par ailleurs, un cas de survenue d'inhibiteur du facteur V suite à une greffe de foie chez un enfant de 3 ans a été notifié.(122)

2.3. Coagulation intravasculaire disséminée

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis consécutif à une activation généralisée et excessive de la coagulation observée dans multiples contextes cliniques.

La CIVD qui est une pathologie de consommation des plaquettes et des facteurs de coagulation V, VIII, VII, II, XIII, des protéines C et S, de l'antithrombine III, du plasminogène et de l'alpha2-AP. On assiste donc à une diminution du taux de FV quand le diagnostic de CIVD est confirmé.(121)

3. Autres déficits du facteur V

3.1. Le « FV court » ou maladie hémorragique « East Texas »

- Une nouvelle maladie hémorragique de transmission autosomique dominante a dernièrement été recensée dans une grande famille du Texas. Les personnes touchées ont une prédisposition élevée aux ecchymoses, et aux ménorragies chez les femmes. On a également décrit des hémorragies pouvant être graves après une intervention chirurgicale ou un traumatisme.(123)
- Il a été constaté récemment que le FV présent dans le plasma interagit avec l'inhibiteur- α de la voie du facteur tissulaire (TFPI α) et que cette interaction affecte les concentrations plasmatiques de TFPI α , les niveaux de TFPI α étant abaissés d'environ 70 % dans le plasma des sujets déficients en FV par rapport à celui des sujets normaux.(124)
- Le terme FV court prend son origine suite à une mutation A \rightarrow G en position 2440 dans l'exon 13 du gène du FV qui a comme pour effet la substitution de la serine par une glycine au niveau du domaine B. La mutation A2440G entraîne un phénomène d'épissage au niveau de l'exon 13 qui provoque une suppression de 2106 paires de base qui se traduit par une perte de 702 acides aminés du domaine B.(123)
- La mutation telle quelle est n'est pas responsable tout à fait d'accidents hémorragiques car les tests de coagulation du FV restent normaux et le domaine B ne fait pas partie du FV actif. Le FV-short freine la coagulation par un processus indirect en créant un complexe avec le TFPI α (tissue factor pathway inhibitor- α) aboutissant à une élévation d'environ 10 fois du TFPI α plasmatique ; nous laissant penser que les complexes TFPI α -FV-short sont conservés dans la circulation.(123)

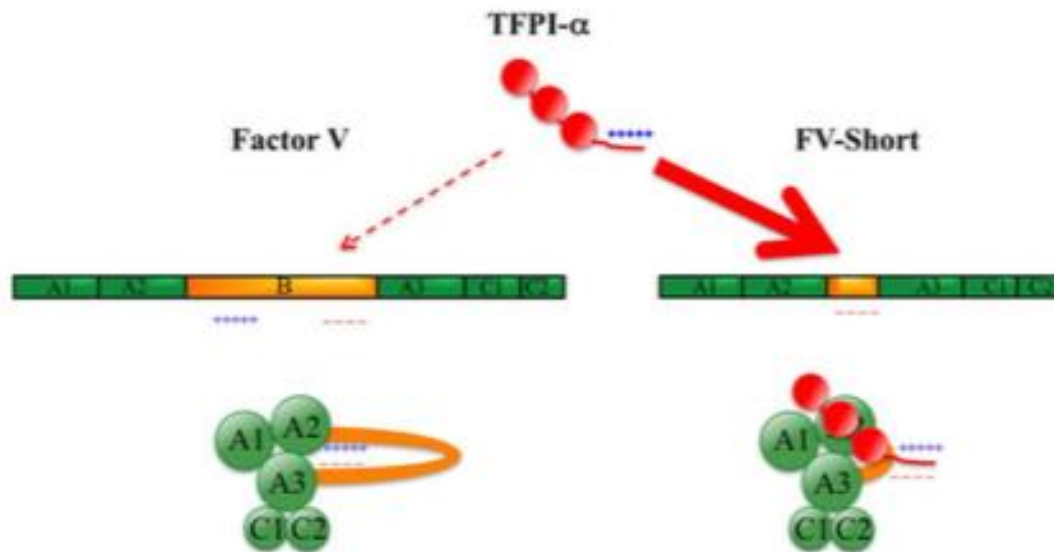


Figure 23: Schéma montrant la différence d'affinité du TFPI- α vis le FV et le FV court.(126)

- On supposerait que le FV court exposerait un site de liaison à haute affinité pour TFPI- α , qui est caché dans le FV. Le domaine B raccourci du FV-Short révèle l'extrémité C-terminale fortement chargée négativement à laquelle l'extrémité C-terminale chargée positivement du TFPI- α se fixe avec une très grande affinité.(123,125)

3.2. Le FV New Brunswick

- La majorité des sujets déficients en FV affichent une diminution simultanée des niveaux d'antigène et d'activité du FV (déficience de type I). À ce jour, le seul exemple de déficience qualitative (type II) en FV enregistré est le FV New Brunswick caractérisé par une stabilité réduite du FVa qui se traduit par un taux plasmatique d'antigène normal ou légèrement réduit associé à une activité coagulante réduite.(12)
- Il s'agit d'une mutation faux sens Ala221Val qui n'affecte en rien sa fonction de cofacteur du FXa et ne change rien en sa sensibilité vis-à-vis la PCa.
- Dans une étude réalisé in vitro de FV Nouveau-Brunswick démontre que la substitution Ala221Val réduit la stabilité du FV à 37°C suite à une série de dissociation des chaînes légères et lourdes du FVa qui pourrait expliquer les symptômes de déficience relatif à la mutation.(127)

3.3. Déficit en FV plaquettaire

3.3.1. Le déficit en FV Québec

- Il s'agit d'une maladie hémorragique appartenant aux affections plaquettaires de transmission autosomique dominante consécutive à une expression majorée de l'activateur du plasminogène à savoir l'urokinase (duplication du gène PLAU).
- Elle est particulièrement présente au Québec avec une prévalence de 1 pour 300 000 habitants.
- La duplication du gène PLAU augmente l'activateur du plasminogène ; urokinase dans les plaquettes (mais pas dans le plasma) entraînant une production de plasmine intra plaquettaire (mais pas systémique) responsable d'une dégradation des protéines α -granules et donc à l'origine d'un déficit en facteur V intra-plaquettaire (le taux du FV plasmatique est normal).
- Typiquement, les malades présentent des complications hémorragiques différées après une chirurgie ou un traumatisme. Sur le plan biologique les patients présentent une thrombopénie modérée, une agrégation plaquettaire perturbée et un déficit en FV plaquettaire ainsi que les autres protéines des granules alpha des plaquettes avec un taux du FV plasmatique normal.(74,128)
- Les anti-fibrinolytiques soulagent les manifestations hémorragiques des patients et, dans certains cas sévères, le plasma frais congelé (PFC) est introduit.(12)

3.3.2. FV New York

- Le facteur V New York est un trouble de la coagulation caractérisé par une légère déficience (environ 50 %) de l'antigène et de l'activité du FV plaquettaire en présence de niveaux normaux de facteur V plasmatique.
- Contrairement au trouble plaquettaire du Québec (QPD), le FV New York n'est pas un déficit du pool de stockage, car les autres protéines α -granule sont à des taux normaux.
- Un seul cas a été répertorié et le défaut moléculaire qui sous-tend le FV New York est actuellement inconnu .(12)

4. Prise en charge thérapeutique du déficit.

4.1. Produits disponibles pour le traitement du déficit

Aucun concentré de FV n'est encore disponible sur le marché, par conséquent le traitement actuel des patients souffrant d'un déficit en FV n'est possible que par l'administration du plasma frais congelé (PFC). Étant donné que les plaquettes contiennent du FV, des transfusions de plaquettes ont également été utilisées. Une étude réalisée par l'European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD) a identifié que 10% de FV est le niveau minimum pour garantir aux patients déficients en FV de rester asymptomatiques.(129)

Le FV plaquettaire transfusé présente un avantage par rapport au FV plasmatique c'est qu'il est moins sensible à l'effet neutralisant des anti-corps anti FV.(130)

Mis à part le PFC, le déficit en FV peut être traité par le FVIIa recombinant qui est utilisé normalement chez les patient ayant un déficit en FVII et chez les personnes développant des inhibiteurs aux facteurs de coagulation. Une utilisation en péri ou post chirurgical hors AMM a une posologie de 90 µg/kg toutes les 2 a 3 heures a été décrite efficace dans des cas de présence d'AC neutralisant, d'allergie ou de résistance au PFC. Cette alternative thérapeutique permet de diminuer les volumes de transfusion de PFC et ainsi de réduire le risque d'infections virales, cependant le risque de surdosage et donc de coagulation excessive est élevée car la posologie est inconnue.(14,57,74)

4.2. Schéma thérapeutique

Bien que le traitement ne soit généralement pas nécessaire pour les patients asymptomatiques, un certain nombre d'options thérapeutiques à savoir le plasma frais congelé, les transfusions de plaquettes, les concentrés de complexe prothrombique (CCP) ont été utilisés chez les patients présentant des saignements, avec un succès variable.(131)

La plupart des patients ne sont traités qu'épisodiquement pour des saignements et avant des procédures invasives, cependant il subsiste des rapports de cas de patients sévèrement affectés présentant tôt dans leur vie des manifestations hémorragiques qui nécessitent des perfusions prophylactiques régulières de PFC.

Le traitement de l'inhibition acquise du facteur V repose sur deux étapes : le contrôle de l'hémorragie et l'éradication de l'auto-anticorps.(63) La plasmaphérèse et l'immunoabsorption peuvent éliminer efficacement l'inhibiteur. Des protocoles à base d'immunosuppresseurs : corticostéroïdes et de cyclophosphamide ont été employés avec une bonne efficacité afin de réprimer la sécrétion d'autoanticorps. Pour finir, l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab a lui aussi été employé avec succès chez deux personnes atteintes d'une déficience en facteur V acquise, sévère et symptomatique. (108,132–134)

Pour les interventions et les hémorragies aiguës, l'objectif du traitement est de maintenir des taux de FV supérieurs à 20 %. La demi-vie du FV est de 12 à 36 heures et, en général, des perfusions quotidiennes de 15 à 20 ml/kg de PFC sont suffisantes.(63)

L'adaptation des posologie d'administration est fondé sur le taux du FV, la valeur du TCA et du TP.

4.3. Prise en charge des cas particuliers :

4.3.1. La femme avec ménorragie :

Les menometrorragies sont des saignements utérins à répétition sur une durée anormalement longue et d'abondance excessive. Dans la majorité des cas, presque 80% des cas sont dues à une cause fonctionnelle ; anovulation mais elles retrouvent dans 10 a 20% leur origine suite à une hémostasie anormale.(135)

Les options thérapeutiques dépendent de la profondeur du saignement spécifié par le taux d'hémoglobine :(71,135)

- Lorsque la concentration en hémoglobine (Hb) est supérieure à 10g/dl, une simple surveillance suffit. On peut proposer chez l'adolescente un antifibrinolytique tel que l'acide tranexamique ou un progestatif si la durée ou l'abondance des saignement ne peuvent être tolérées .
- Lorsque la concentration en Hb est comprise entre 8 et 10g/dl ; formes modérés, les progestatifs peuvent soit être utilisées immédiatement soit précédés par une contraception estroprogestative en fonction de l'intensité du saignement.

- Lorsque la concentration en Hb est < 8g/dl avec un saignement actif, la conduite à tenir en vue de stopper le saignement est d'administrer concomitamment des œstrogènes a forte dose avec un progestatif dans le but de reconstruire la muqueuse de l'utérus.
- Il est préconisé d'associer un traitement anti-fibrinolytique et un adjuvant martial quel que soit la profondeur du saignement.(71)
- Le traitement est interrompu quand les règles reprennent sur une durée de 6 à 12 mois leur rythme périodique et leur abondance habituelle, cependant il est réinstauré si les métrorragies récidivent ou si les cycles menstruels redeviennent longs.(71)

Dans le but de minimiser le risque d'allo immunisation induit par la perfusion et la transfusion des facteurs de coagulation pour éventuellement les préserver pour des situations plus urgentes tel que la grossesse ; le traitement hormonal doit être conduit à la lettre.

Chez ces population d'adolescentes les choix thérapeutiques doivent préserver la fertilité évitant ainsi la chirurgie(ablation de l'endomètre ou hystérectomie)(136)

4.3.2. Femme enceinte et en post partum

La grossesse et l'accouchement semblent représenter un défi dangereux pour le déficit en FV des homozygotes, alors qu'ils ne semblent pas avoir d'importance pour les hétérozygotes.(137)

Le taux du FV reste stable pendant les mois de grossesse. En ce qui concerne l'accouchement il est recommandé d'administrer du PFC dans le but de stabiliser un taux de FV entre 15 et 20% durant l'accouchement. Si il s'agit d'une césarienne il est recommandé de continuer les perfusions en PFC a une posologie de 10ml/kg/12h jusqu' à cicatrisation.(14,138)

4.3.3. Intervention chirurgicale

L'introduction du PFC pendant une intervention chirurgical dans le cas d'un déficit en FV (non lié à la présence d'un inhibiteur) n'est pas systématique. Néanmoins un suivi clinique associé probablement à un hémostatique tel que l'acide tranexamique suffit amplement .

En cas de complication hémorragique, l'initiation du PFC est indispensable à une posologie de 15 a 25 mg/kg qui peut être conservé à une posologie de 10mg/kg/12h jusqu'à arrêt du saignement.

La durée du traitement avec le PFC ainsi que sa posologie et le taux espéré en FV dépend de l'indication chirurgicale et de la profondeur du saignement.

Concernant l'approche prophylactique pré-chirurgical, est à débattre par rapport au risque thrombotique ou hémorragique liés au patient et au geste opératoire ; on préconise généralement une administration du PFC toutes les 12 heures afin de parvenir à des concentrations minimales de 25UI/dl.(74)

Tableau IV : Les modalités du traitement en fonction de l'indication chirurgicale.(58)

Indication	Taux de FV préconisé	Traitement et posologie
Chirurgie mineure ou hémorragie mineure	10 %	Acide tranexamique 1 g 3 à 4 fois/jour PFC 15-25 mL/kg à disposition en cas d'hémorragie per-ou post-opératoire ou avant la chirurgie
Chirurgie majeure ou hémorragie majeure	15-25 %	15-25 mL/kg de PFC avant la chirurgie, puis 10 mL/kg toutes les 12 h selon dosage résiduel du FV ± transfusion plaquettaire
Traitement prophylactique	10 %	20 mL/kg de PFC 2 fois par semaine

B. Facteur V de Leiden

La protéine C activée (PCa) a pour fonction de neutraliser par voie protéolytique les facteurs Va (FVa) et VIIIa (FVIIIa), qui à leur tour régulent deux étapes clés de la cascade de la coagulation. La signification physiopathologique de ce mécanisme anticoagulant est clairement illustrée par la prédisposition prothrombotique grave due aux déficiences congénitales de la protéine C et de son cofacteur, la protéine S. Une faible réponse anticoagulante du plasma à la PCa (résistance à la PCa) a été décrite pour la première fois chez un patient thrombotique en 1993 par Dahlbäck et a aussitôt été considérée comme le facteur de risque le plus répandu de thrombose veineuse. Le défaut génétique sous-jacent a été identifié un an plus tard par Bertina comme étant la mutation FV Arg506Gln (FV Leiden), qui abolit l'un des sites de clivage de la PCa sur le FVa. Le FV muté est dénommé FV Leiden, du nom de la ville où le phénomène a été décrit.(139)

Le facteur V Leiden est une pathologie génétique caractérisée par une mauvaise réponse anticoagulante à la protéine C activée et un risque accru de thrombose veineuse. La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont les manifestations les plus courantes, mais des thromboses dans des endroits inhabituels peuvent se produire également. Le facteur V Leiden est également associé à un risque relatif 2 à 3 fois plus élevé de perte de grossesse et éventuellement d'autres complications obstétriques.

L'expression clinique du facteur V Leiden est influencée par le nombre d'allèles du facteur V Leiden, les troubles thrombotiques coexistant, génétiques ou acquis, et les facteurs de risque circonstanciels. Le diagnostic nécessite la détection de la résistance à la protéine C activée (un test de dépistage de la coagulation) ou l'analyse de l'ADN du gène FV, qui code pour la protéine du facteur V.(140)

1. Rôle du système protéine-c protéine-s dans l'inhibition de la cascade de coagulation

L'inactivation du FVa et du FVIIIa par PCa est un mécanisme anticoagulant majeur. Les défauts fonctionnels de ces voies déterminent un état d'hypercoagulabilité connu sous le nom de résistance à la PCa, qui est un facteur de risque prévalent et important de thrombose veineuse.(141)

Des travaux récents ont montré que, outre sa fonction procoagulante bien connue dans l'activation de la prothrombine, le FV remplit également une fonction anticoagulante essentielle en stimulant l'inactivation du FVIIIa en étant un cofacteur de la PCa.(23)

L'expression de la fonction de cofacteur anticoagulant du FV dépend de la protéolyse médiée par la PCa sur le FV intact (site de lyse de la PCa au niveau du FV). Ainsi, Le FV a le potentiel de fonctionner dans les voies procoagulantes et anticoagulantes, ses propriétés fonctionnelles sont modulées par la protéolyse exercée par les enzymes procoagulantes (FIIa, FXa) et anticoagulantes (PCa).(23)

Le cycle de vie moléculaire du FV est illustré dans la figure 24.

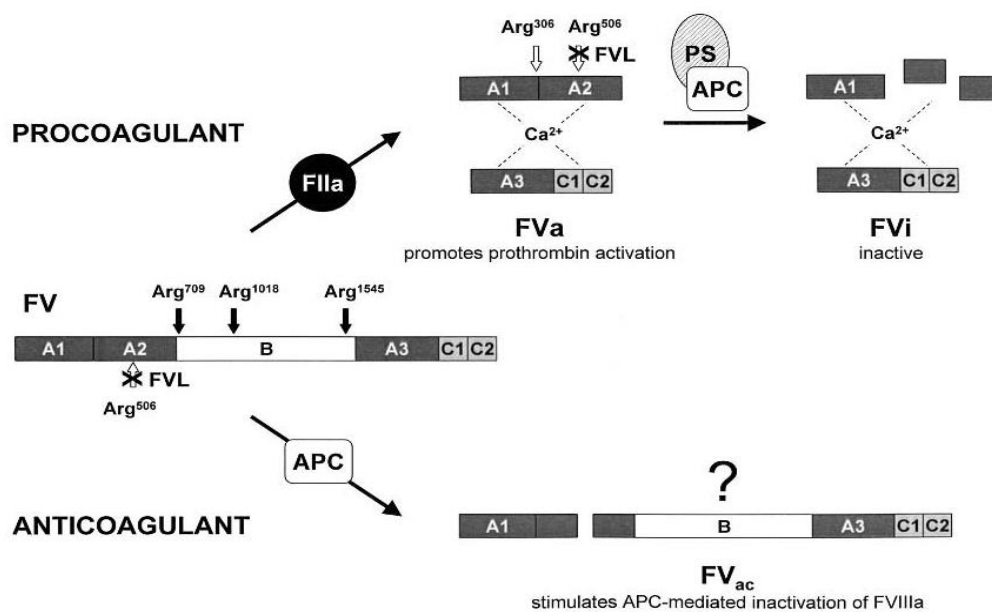


Figure 24: Structure et fonctions du facteur V de la coagulation. (22)

Suite à son activation par la thrombine, la protéine C en présence de la trombomoduline va s'apparier avec les ions phospholipidiques anionique, le calcium et la protéine S en vue d'inhiber les facteurs Va et VIIIa.(142)

Concernant le rôle de la protéine S dans le processus d'inactivation du FV, il a été démontré que lorsque le FV est incorporé dans le complexe prothrombinase ; il est protégé de l'inactivation médiée par la PCa par des interactions avec le FXa et la prothrombine. Cependant il a été prouvé que la protéine S annule ces protections ce qui permet à la PCa d'inactiver le FVa lié au FXa.(139)

De ce fait la thrombine, protéine pivot de l'hémostase intervient dans l'inhibition de la coagulation en brisant les rétrocontrôles positifs qu'elle a elle-même établis.(142)

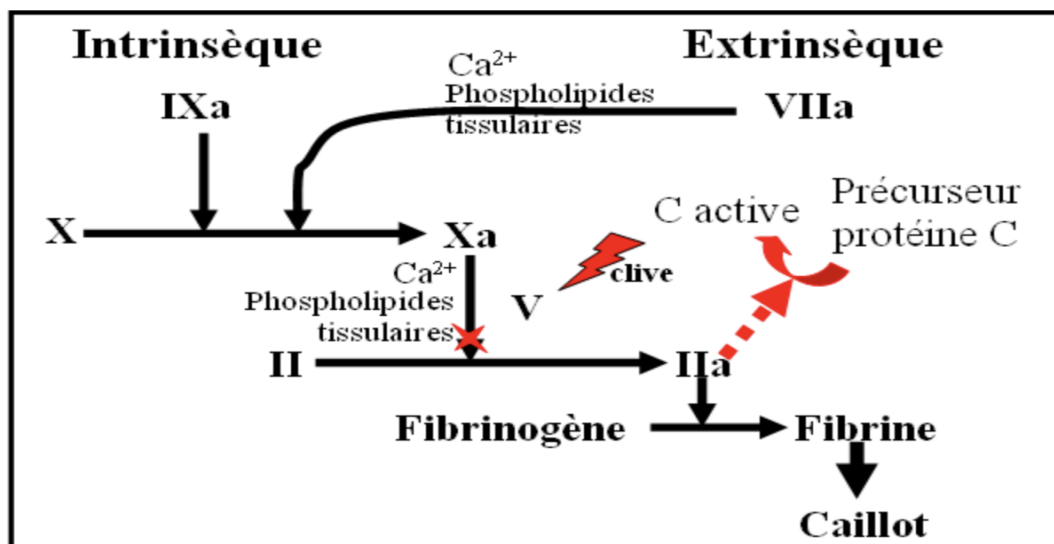


Figure 25: Schéma montrant le rôle pivot de la thrombine dans la cascade de coagulation.(143)

La protéine C clive le FVa aux niveaux des résidus Arg306, Arg506 et Arg679 de la chaîne lourde. La perte complète de l'activité du cofacteur est corrélée au clivage de l'Arg306, cependant l'Arg506 est clivé à un taux 20 fois plus élevé. Le clivage après Arg679 demeure plus lent et ne fait pas preuve d'une grande importance dans l'inactivation du FV.

En raison de l'avantage cinétique du site Arg506, la plupart des molécules de FVa subissent un clivage initial rapide au niveau de l'Arg506, qui a pour résultat un FV intermédiaire avec une

affinité réduite pour le FXa, mais qui conserve 40 % de l'activité du cofacteur. Ce FV intermédiaire est ensuite totalement inactivé par un clivage lent en Arg306.

Cependant, le FVa peut également être inactivé par un clivage lent direct en Arg306, ce qui entraîne une perte totale de l'activité du cofacteur, ce dernier est le seul mécanisme disponible pour l'inactivation du FVa Leiden qui est dénué du site de clivage Arg506.(44)

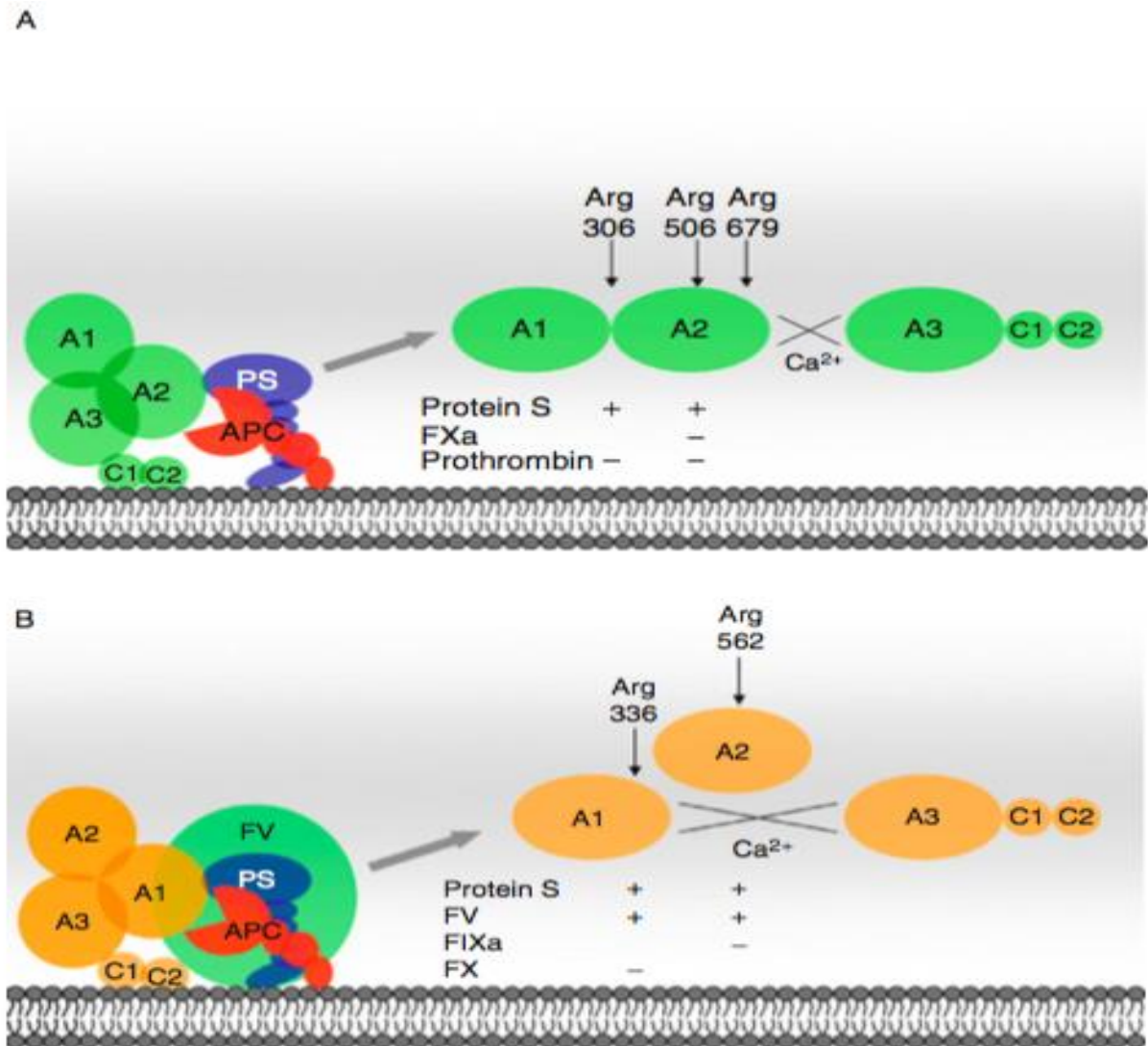


Figure 26: Intervention de la PCa dans la dégradation des FV et FVIII.(139)

- **A : Inactivation du FVa par la PCa** : La PCa (rouge) inactive le FVa (vert) par protéolyse au niveau des résidus Arg306, Arg506 et Arg679 de la chaîne lourde. Cette réaction se produit sur une surface phospholipidique et est fortement stimulée par le cofacteur de la PCa ; la protéine S (PS ; violet). Les effets de la protéine S, du FXa et de la prothrombine sur les sites de clivage individuels (+ : stimulation - : inhibition) sont indiqués.
- **B : Inactivation du FVIIIa par la PCa** : La PCa (rouge) inactive le FVIIIa (orange) via une protéolyse limitée aux résidus Arg336 (domaine A1) et Arg562 (domaine A2). Cette réaction se produit sur une surface phospholipidique et est fortement stimulée par les cofacteurs de la PCa à savoir la protéine S (PS ; violet) et le FVa clivé en position 506 (vert). Les effets de la protéine S, FV, FIXa et FX sur les sites de clivage individuels (+ : stimulation ; - : inhibition) sont indiqués.(139)

Ainsi, le FV Leiden implique en fait deux défauts fonctionnels qui semblent participer à la résistance à la PCa à savoir une sensibilité réduite du FVa à l'inactivation par le biais de la PCa et une activité défectueuse du FV comme cofacteur de la PCa dans l'inactivation du FVIIIa.(144)

1.1. Structure et activation de la protéine C

La protéine C est issue d'un gène appelé PROC localisé au niveau du chromosome 2 (2q13-q14), elle est constituée de 9 exons.

Avant d'être sécrétée sous sa forme définitive la protéine C subit des modifications post traductionnelles à savoir une hydroxylation de l'Asp71, une N-glycosylation des résidus 97, 248, 313 et 329 et une carboxylation de neuf résidus qui construisent le domaine Gla au niveau de l'extrémité N-terminale.

Ayant une taille de 62 kDa, elle est composée de 419 acides aminés (aa) et quatre entités principales définissent sa structure ; à savoir : a/ le domaine Gla (résidus 1-37), b/les zones analogues au facteur de croissance épidermique (EGF) : deux parties, résidus 46-92 de l'EGF-1 et résidus 93-136 de l'EGF-2, c/un court peptide d'activation (résidus 158-169) et d/ un secteur actif de sérine protéase (résidus 170-419).

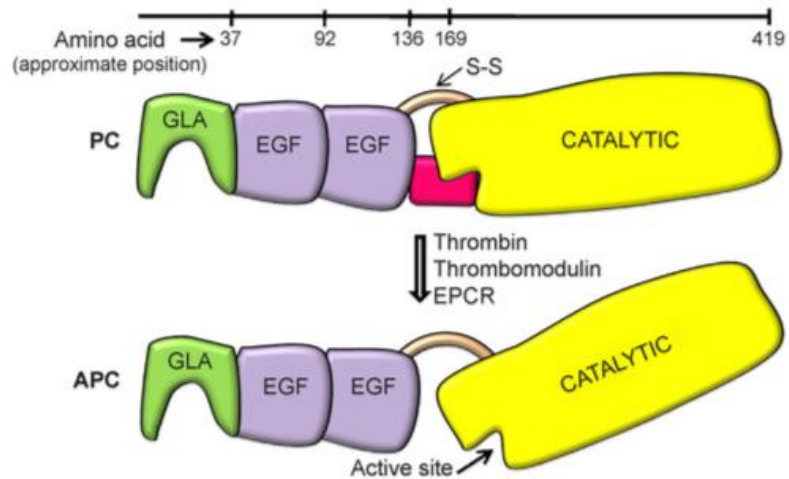


Figure 27: Structure de la protéine c activé et inactivé avec ses différents entités.(145)

La protéine C (PC) est une protéine vitamine K dépendante de synthèse hépatique et zymogène d'une sérine protéase. Elle est dotée d'un effet anticoagulant et anti-inflammatoire et se trouve dans la circulation sous un état inactivé. Son activation sous l'effet de la thrombine en protéine C activée (PCa) requiert la jonction de la thrombine à un récepteur désigné sous le nom de thrombomoduline qui est une protéine intégrante des cellules endothéliales. (40)

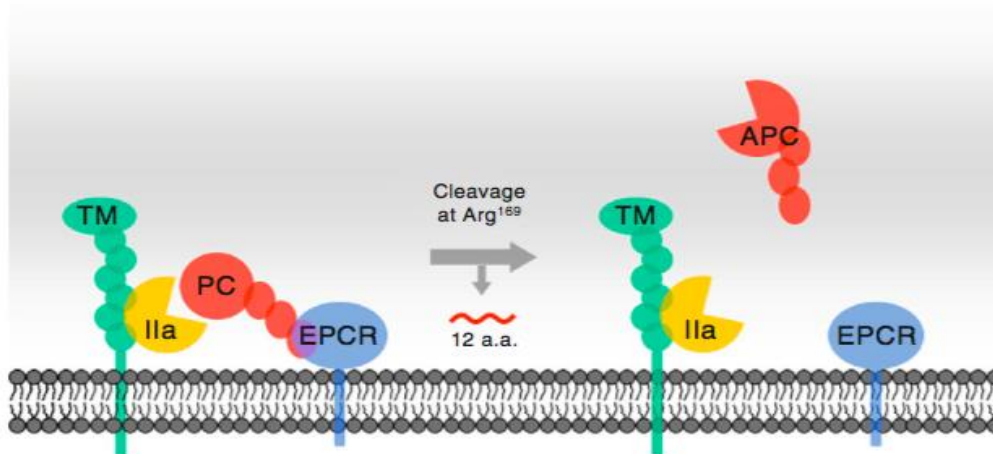


Figure 28: Schéma illustrant les différents étapes de l'activation de la protéine c. (145)

La protéine C (PC ; rouge) est activée par la thrombine (IIa ; jaune) à la surface des cellules endothéliales en clivant une seule liaison peptidique au niveau de l'Arg169 dans la chaîne lourde de la protéine C. Cette activation a comme pour effet la libération d'un peptide d'activation de 12 acides aminés et la conversion du domaine sérine protéase en sa conformation active permettant ainsi à la PCa libérée dans la circulation d'inactiver les cofacteurs procoagulantes FVa et FVIIIa.

Au cours de ce processus, le récepteur transmembranaire thrombomoduline (TM ; vert) et le récepteur endothélial de la protéine C (EPCR ; bleu) se lient respectivement à la thrombine et à la protéine C et les alignent étroitement pour un clivage optimal.(145)

L'activation de la protéine C est potentialisée de 1000 fois par la thrombomoduline et de 20 fois par le récepteur endothélial de la protéine C (EPCR).(146,147)

1.2. Structure de la protéine S

La protéine S est une glycoprotéine 75-kDa vitamine K-dépendante qui est majoritairement synthétisée dans les hépatocytes et les cellules endothéliales.

Dans la voie de la protéine C, la protéine S agit comme un cofacteur non enzymatique de la PCa dans le processus d'inactivation du FVa et du FVIIIa . Toutefois, la protéine S a aussi une activité anticoagulante sans lien avec la PCa, en intervenant comme cofacteur de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) dans le processus d'inhibition du FXa.

Le gène de la protéine S (PROS1) couvre 80 kb sur le chromosome 3 (q11.2) et comporte 15 exons. La protéine S mature est une protéine de 635 acides aminés composée d'un domaine Gla N-terminal, d'une région sensible à la thrombine (TSR), de quatre domaines de type EGF et d'un grand domaine de type SHBG (sex hormone-binding globulin). Le domaine Gla est primordial pour la liaison calcium-dépendante de la protéine S aux membranes phospholipidiques anioniques ainsi que pour la manifestation de l'activité du cofacteur de la PCa.(139)

2. Épidémiologie et origine ethnique

La mutation FV Arg506Gln (FV Leiden) est presque exclusivement présente dans la population caucasienne, où elle se présente chez >90 % des personnes présentant une résistance héréditaire à la PCa. Par contre, elle est pratiquement absente chez les natifs d'Afrique, d'Asie, d'Amérique et d'Australie, ce qui suggère que d'autres mutations génétiques sont responsables de la résistance à la PCa dans ces groupes ethniques.(139)

En Europe, la prévalence du FV Leiden varie entre 2 % et 15 % dans différentes populations ; il existerait entre 2-7% d'hétérozygotes en Europe (environ 1 sur 20 de cette population) par contre la prévalence des homozygotes est plus faible : 0,2-0,5%. Toutefois, la mutation est très fréquente dans le sud de la Suède (où la résistance à la PCa a été découverte) et sa fréquence diminue selon un gradient nord-sud caractéristique : la fréquence allélique au Royaume-Uni est de 8,9% contre 1,4% en Italie .La mutation se retrouve chez 3,8 % des individus en France, mais la fréquence varie de 1,3 % dans les régions du sud-ouest à 7,1 % dans le nord-est de la France. Cependant, une prévalence élevée a également été signalée chez les Chypriotes grecs et certaines populations du Moyen-Orient.(148–150)

Plusieurs études ont montré que tous les porteurs du FV Leiden partagent un même haplotype du gène FV ce qui suggère qu'ils descendent d'un ancêtre commun. Sur la base de petites variations dans l'haplotype FV Leiden commun, la mutation FV Leiden a été estimée à un âge compris entre 21 000 et 34 000 ans ; cela situe l'origine de la mutation bien après la migration hors d'Afrique des humains modernes, mais aussi après la divergence des populations caucasoïdes et mongoloïdes, ce qui explique pourquoi la mutation FV Leiden est confinée aux Caucasiens.(151)

Ainsi, le foyer de cette mutation se trouverait au pourtour du bassin méditerranéen oriental, soit en dehors des pays européens, toutefois les flux migratoires seraient à l'origine de sa diffusion dans d'autres pays, la prévalence de la mutation dans différents pays est résumé par le tableau 5.(152)

Les études épidémiologiques et moléculaires apportent la confirmation que la FVL serait apparue comme un phénomène unique dans le passé. Le bassin méditerranéen compte la plus forte prévalence de FVL au monde.

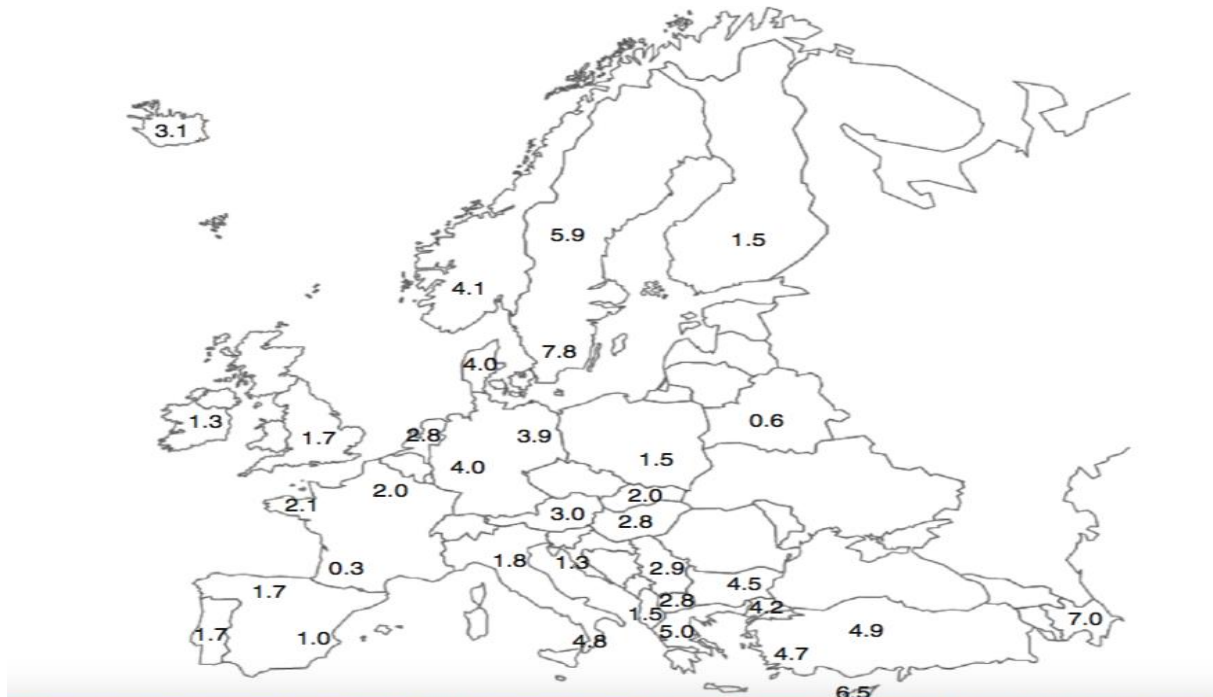


Figure 29: Distribution géographique de la mutation FV Leiden en Europe. Les chiffres représentent les fréquences alléliques. (145)

Des études ont montré une forte prévalence du FVL chez les arabes et les populations vivant au Moyen-Orient et en Afrique du Nord (région MENA), qui ne sont généralement pas classées comme caucasiennes ; toutefois la région MENA est géographiquement très proche de l'Europe et a été témoin de nombreux mouvements humains en provenance et à destination de l'Europe, et on s'attend donc à ce que ces populations aient des gènes caucasiens dans leur ADN.(153)

En ce qui concerne la population marocaine et selon les résultats des quelques rares publications à ce propos, cette mutation est quasi nulle à la différence de la Tunisie, par exemple, qui fut habitée par une communauté berbère avant de connaître plusieurs colonisations à la fois par les Phéniciens, les Romains, les Vandales, les Byzantins et les Arabes.(154,155)

Tableau V : Prévalence de la mutation FVL dans le monde.(152,155–161)

Pays/ population	Effectif (N)	Hétérozygote FV Leiden	Prévalence de l'hétérozygotie (%)
Liban	174	25	14,4
Syrie	500	68	13,6
Grèce	187	25	13,4
Suède	288	32	11,1
Jordanie	400	42	10,5
Royaume-Unis	237	21	8,9
Allemagne	814	58	7,12
Israël	2111	109	5,2
Tunisie	204	10	5
Turquie	151	7	4,6
Australie	126	5	3,96
France (Paris)	51	2	3,92
USA	4047	150	3,71
Espagne	150	5	3,3
Islande	96	3	3,12
Hollande	474	14	2,95
Italie	1207	33	1,4
Algérie	75	1	1,3
Arabie Saoudite	55	0	0
Maroc	159	0	0
Sénégal	96	0	0
Zambie	95	0	0
Kenya	60	0	0
Indonésiens	100	0	0
Koréen	93	0	0
Chine	254	0	0
Mongolie	36	0	0
Jamaïcains	91	0	0
Indiens d'Australie	184	0	0

3. Aspect génétique et moléculaire

Le FV de Leiden est une pathologie héréditaire qui touche autant les hommes que les femmes, elle est transmise selon un mode autosomique dominant et trouve son origine suite à une mutation ponctuelle retrouvée au niveau de la paire du chromosome 1.

Il s'agit donc d'une mutation ponctuelle faux sens G1691A portant sur le gène du FV, cette dernière entraîne la substitution d'une arginine par une glutamine en position 506. De ce fait la protéine C ne reconnaît plus son site de clivage au niveau du FVa.

Le sujet hétérozygote dispose d'une copie du gène normale et une copie du gène anormale (copie "Leiden"). Lors de chaque grossesse la personne hétérozygote a une chance sur deux de faire passer à son enfant le gène défectueux.(153)

Si les deux parents sont hétérozygotes et donc porteurs de l'anomalie, l'enfant a :

- 25% des chances de recevoir les 2 gènes défectueux et donc d'être homozygote.
- 50% des chances d'être porteur et donc hétérozygote.
- 25% des chances d'être normale.(162)

Concernant le risque de développer une thrombose veineuse, il est estimé entre 3 et 5 fois la normal chez les hétérozygotes et 80 fois la normal chez les homozygotes.(143)

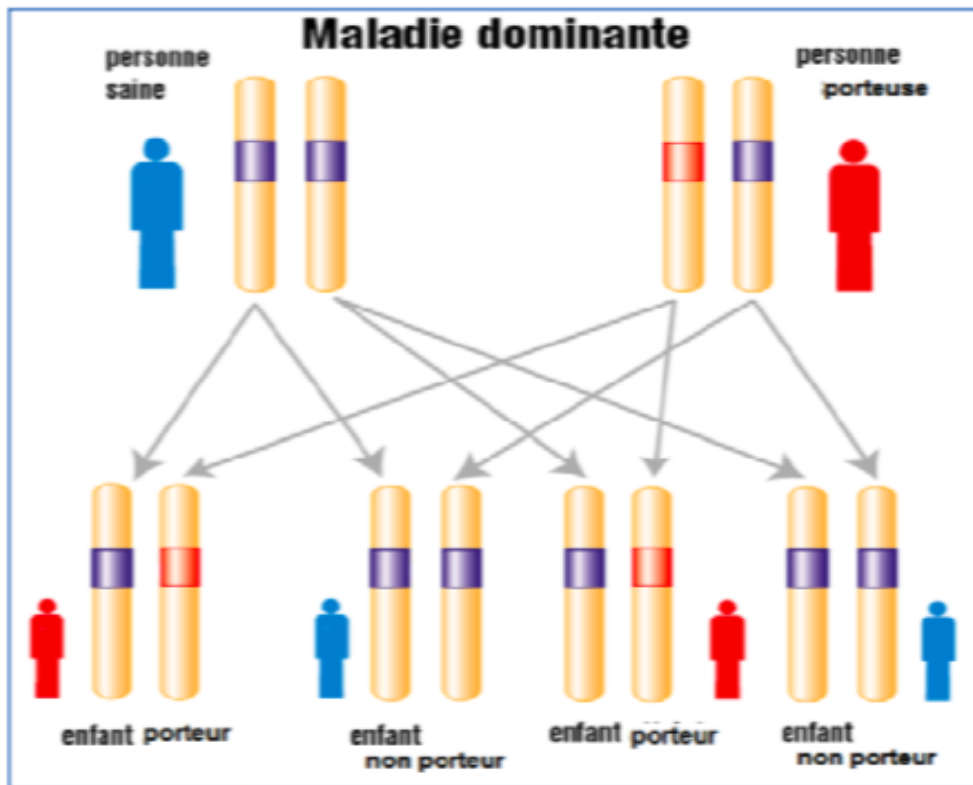


Figure 30: Croisement entre une personne saine et une personne porteuse hétérozygote.(163)

Le gène du facteur V est de nature polymorphe avec deux allèles : HR1 et HR2. La mutation de Leiden concerne exclusivement l'allèle HR1. A en croire les dernières études, l'allèle HR2 coderait pour un facteur V à sensibilité diminuée à l'action de la PCa. La combinaison de l'allèle HR1 support de la mutation FV Leiden avec l'allèle HR2 conforterait le profil de résistance à la PCa.(164)

4. Indications de la recherche de la mutation

La mutation de Leiden peut être décelé directement par des techniques de biologie moléculaires ou indirectement via des tests phénotypiques :

- Des examens phénotypiques qui sont des tests visant à mettre en évidence la résistance à la protéine C; ils sont non spécifique à la mutation de Leiden.
- Des examens de confirmation via des techniques de biologie moléculaire visant à rechercher la mutation de Leiden elle-même.

L'identification du FVL ou la résistance à la protéine C sont des éléments du bilan biologique étiologique de la thrombose, particulièrement chez un individu de moins de 50 ans en cas de thrombose veineuse et/ou d'embolie pulmonaire inexplicée ou récidivante. Par ailleurs, la recherche de thrombophilies biologiques peut être prévue chez la femme gestante aux antécédents personnelles et/ou familiales de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire tout en s'assurant que la recherche de l'anomalie par génotypage puisse être réalisée à tout moment car les tests phénotypiques peuvent en revanche varier au cours de la gestation et devront être reportés à distance de la période post-partum.(165)

Si le FV Leiden hétérozygote se révèle isolé chez un patient, il est inutile de lancer systématiquement une investigation biologique de famille chez les sujets connus qui semblent asymptomatiques. L'exploration des descendants, ascendants et fratries peut être envisagée en cas d'antécédents de thromboses ou lors de quelques contextes à risque de thrombose comme l'initiation d'une contraception oestroprogestative.

Le dépistage de la résistance à la protéine C activée (RPCa) et/ou du FV de Leiden est fréquemment accompli chez les femmes victimes de fausses couches à répétition, de prééclampsie sévère, de pathologie placentaire sévère, un défaut de croissance intra-utérin ou un enfant mort-né.(142)

La Haute Autorité de santé (HAS) estime d'ailleurs qu'il n'y a pas lieu d'effectuer un dépistage systématique dans l'ensemble de la population, ni pour les femmes qui désirent entamer une contraception orale ou un traitement hormonal de substitution, hormis en cas de présence d'antécédents de thromboses veineuses familiales ou personnelles. La détection de FV Leiden au cours des thromboses artérielles chez un bien portant est sans intérêt sauf chez les femmes fumeuses âgées de moins de 50 ans. Finalement, le diagnostic anténatal du FVL n'a aucune indication. (165)

Trois recommandations décrivent les indications possibles de la recherche de la mutation du FV : les recommandations du GEHT de 2009, les recommandations du Siset de 2009 et le rapport HAS de 2006 :

Tableau VI : Les indications de la recherche de la mutation FVL. (168)

Recommandations	Indications
HAS de 2006	<p>Les indications de la recherche FVL sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans le cas général (hors grossesse) lors bilan étiologique, en particulier chez le sujet de moins de 50 ans, d'une thrombose veineuse profonde inexplicée ou récidivante ou d'une embolie pulmonaire inexplicée ou récidivante ; • chez la femme enceinte : devant la survenue d'une thrombose veineuse ou ayant des antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés, ou des antécédents personnels de thrombose veineuse.
GEHT de 2009	<p>Les indications de la recherche de Facteurs biologiques de risque de MTEV dont FVL sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP : en cas de premier épisode MTEV non provoquée survenu avant 60 ans, dans le but d'adapter éventuellement la durée de traitement et de définir les conduites à tenir pour les apparentés (grade C) ou chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses (grade C) ; • en cas de récurrence pour toute récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans (accord professionnel), ou toute récurrence de TVP distale non provoquée (accord professionnel).
SISSET de 2009	<p>Les indications de la recherche de Facteurs biologiques de risque de MTEV, dont FVL sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez les femmes enceintes asymptomatiques, avec une histoire familiale de MTEV (grade D) ; • chez les femmes enceintes asymptomatiques, avec une histoire familiale de thrombophilie héréditaire (grade C). Il est suggéré de rechercher la déficience familiale et au moins deux des mutations les plus communes : le facteur V de Leiden et la mutation G20210A du gène de la prothrombine ; • chez les femmes enceintes ayant un antécédent de MTEV (grade C) ; • chez les femmes enceintes ayant un antécédent de fausses couches multiples ou de mort intra-utérine fœtale inexplicée (grade C) ; • chez les femmes enceintes ayant un antécédent de pré-éclampsie, de syndrome HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets), d'abruptio placentae, de retard de croissance fœtal (grade D).

- Les indications consensuelles identifiées dans toutes les recommandations analysées sont :(165)
 - Survenue de MTEV non provoquée avant 50/60 ans ou de MTEV provoquée ou non chez la femme enceinte ou en âge de procréer .
 - Récurrence de TVP proximale et/ou EP ou de TVP distale non provoquée, dont le premier épisode est survenu avant 50/60 ans .

- Présence d'antécédents familiaux de MTEV chez la femme enceinte.
- La recherche de la mutations FVL peut également être proposée après discussion au cas par cas dans les indications suivantes :
 - Présence d'une histoire familiale de thrombophilie héréditaire chez la femme enceinte .
 - Antécédents de fausses couches multiples ou de mort fœtale intra-utérine fœtale inexpliquée, de pré-éclampsie, de syndrome HELLP(hemolysis elevated liver enzymes and low platelets), d'hématome retroplacentaire (HRP) ou de retard de croissance fœtal, chez la femme enceinte .
 - Antécédents familiaux de MTEV chez un parent au premier degré ayant une homozygotie ou une double hétérozygotie de la mutation , chez la femme en âge de procréer avant la prescription d'une contraception œstroprogestative.

5. Accidents thrombotiques

Le terme « thrombose » fait référence d'une part à un état clinique caractérisé par la survenue des thromboses veineuses précoces et d'autre part un état biologique caractérisé par un état d'hypercoagulabilité.

L'expression phénotypique de la résistance à la PCa se caractérise par une faible réponse à l'activité anticoagulante de la PCa, une enzyme clé dans l'abaissement de la coagulation du sang, entraînant une disposition à un état hypercoagulable.

Les chances de développer une thrombose au cours de la vie ainsi que sa sévérité demeurent considérablement plus faibles chez les hétérozygotes porteurs de la mutation FVL que chez les patients atteints de thrombophilies héréditaires moins fréquentes (à savoir les déficits en antithrombine, en protéine C ou en protéine S). Cette constatation a été démontrée dans une étude qui a confronté le risque de thrombose chez des sujets présentant une thrombophilie héréditaire due à la mutation FVL ou à un déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S dans 150 pedigrees. Le risque de présenter une thrombose au moins une fois dans la vie était 8,5 fois supérieur chez les porteurs d'un déficit en protéine S, 8,1 fois chez les porteurs d'un déficit en antithrombine, 7,3 fois chez les porteurs d'un déficit en protéine C et 2,2 fois chez les porteurs hétérozygote de la FVL.(166)

Les accidents thrombotiques liés au facteur V Leiden sont variables. Un grand nombre de personnes porteuses d'un allèle du facteur V Leiden ne développent jamais de thrombose. Alors que la plupart des personnes affectées ne présentent pas leur premier événement thrombotique avant l'âge adulte, quelques-uns présentent des TEV récurrentes avant l'âge de 30 ans. Les homozygotes du facteur V Leiden ont tendance à développer leur première TEV à un très jeune âge.

5.1. Thromboses veineuses

Il a été démontré que les porteurs hétérozygotes du FVL présentent un risque global de thrombose veineuse 3 à 7 fois plus élevé, tandis que les homozygotes présentent un risque 50 à 100 fois plus élevé.(167)

De multiples études ont évalué l'effet de la FVL sur le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), comme l'illustrent les observations suivantes :

- L'étude Physicians Health Study a trouvé une incidence de 12 % d'hétérozygotie pour la mutation FVL chez les patients présentant une première TEV confirmée ou une embolie pulmonaire, contre 6 % chez les témoins. L'incidence atteignait 26 % chez 31 hommes âgés de plus de 60 ans qui ne présentaient aucun facteur de risque identifiable.(167)
- L'étude appelé Leiden Thrombophilia study portant sur 471 patients âgés de moins de 70 ans présentant une première TVP confirmée et 474 sujets témoins en bonne santé, a révélé une incidence de 21 % de résistance à la PCa contre 5 % chez les témoins . L'incidence de l'hétérozygotie (18 % contre 3 %) et de l'homozygotie pour la FVL (1,5 % contre 0 %) était plus élevée chez les patients présentant une thrombose.(168)
- Dans une étude portant sur 306 membres de 50 familles suédoises, 40 % des homozygotes ont présenté un épisode de thrombose veineuse avant l'âge de 33 ans, contre 20 % des hétérozygotes et 8 % des normaux.(169)

Les données sont divergentes concernant la relation entre la mutation FVL et le risque de récurrence de la TEV à répétition. Dans 2 séries, par exemple, les personnes atteintes de FVL qui ont eu un premier événement thrombotique veineux étaient plus de deux fois plus sujettes à un épisode récurrent que celles qui ne portaient pas la mutation pendant des périodes de suivi allant

de 5,7 à 8 ans. En opposition, 4 autres études ont montré qu'il n'y avait aucune différence dans le taux de récurrence entre les personnes atteintes de FVL et celles qui n'en portaient pas.(170–172)

La mutation FVL est observée chez les patients victimes de thrombose veineuse cérébrale avec une fréquence accrue (10 % à 20 % chez les patients contre 2 % à 3 % chez les sujets témoins). De même que pour la TVP, la thrombose veineuse cérébrale est également plus courante chez les femmes consommant des contraceptifs oraux, enceintes ou en période post-partum. La prise de contraceptifs oraux est à elle seule un facteur de risque important de thrombose veineuse cérébrale, la combinaison des contraceptifs oraux et de la mutation FVL engendre un risque qui dépasse la combinaison de ces deux facteurs de risque distincts. Dans une étude cas-témoins, par exemple, les rapports de cotes estimatifs pour la thrombose veineuse cérébrale étaient de 10 pour la prise de contraceptifs oraux, de 3 à 4 pour les troubles prothrombotiques héréditaires et de 34 pour la préexistence des deux facteurs de risque.(173–175)

5.2. Thromboses artérielles

Contrairement aux thromboses veineuses qui trouvent leur origine dans un état d'hypercoagulabilité et de stase veineuse, la thrombose artérielle ne nécessite pas une brèche endothéliale pour stimuler l'agrégation plaquettaire et ainsi entraîner la formation d'une thrombose.(176)

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer le lien entre la survenue des thromboses artérielles et la mutation du FVL, le rôle du facteur V Leiden dans les maladies artérielles est controversé et les résultats des différentes études sont contradictoires :

- Dans le cadre d'une étude prospective réalisée par des médecins américains (Physician Health Study:PHS) ; la découverte de la mutation n'est pas corrélée à la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'AVCI, dans une autre enquête, l'étude ECTIM (étude cas-témoins sur l'infarctus du myocarde) impliquant 643 patients et 726 témoins, elle ne fait aucun lien significatif entre la mutation et le risque de développer un infarctus du myocarde.(167)

- Néanmoins d'autres études ont rapporté des associations synergiques entre les facteurs de risque environnementaux et la mutation du FVL, ainsi dans une étude de cas témoins d'infarctus du myocarde comprenant des femmes jeune (88 patientes, 388 témoins) ; l'usage du tabac en présence de la mutation multiplie par 32 le risque d'infarctus du myocarde par contre le risque est beaucoup plus faible (2,4) si la mutation est isolée. On a également observé un rôle semblable pour les principaux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire chez les hommes souffrant d'un premier infarctus du myocarde.(177,178)
- Selon la méta analyse Casas et al portant sur 4598 malades et 13798 témoins ,le lien n'est pas solidement corrélé entre la déclaration de l'accident vasculaire ischémique et le FVL.(179)
- Toutefois, une vaste méta-analyse a révélé que l'allèle du facteur V Leiden était associé à un risque modérément accru de maladie coronaire et d'infarctus du myocarde.(180)
- Il semblerait que le FVL soit un facteur favorisant l'infarctus cérébral chez les enfants plus que chez les adultes. Dans un échantillon de 26 enfants de ce type, le FVL était détecté chez 6 enfants, dont 2 souffraient également d'un déficit en protéine C.(181,182)

5.3. Thrombose sur matériel

Les cathéters veineux centraux (CVC) sont couramment utilisés pour l'administration de la chimiothérapie, de la nutrition parentérale et d'autres administrations médicamenteuses chez les patients atteints de cancer.

Le rôle des thrombophilies biologiques notamment le FVL a été étudié pour évaluer son implication dans les accidents thrombotiques sur des cathéters.(142)

La fréquence des thromboses attribuables aux cathéters veineux centraux a été étudiée chez 277 patients consécutifs ayant reçu une allogreffe de moelle osseuse. Tous les patients ont été munis d'un cathéter à double ou triple tunnel placé dans la veine sous-clavière. Treize de ces patients étaient hétérozygotes pour la mutation du facteur V Leiden. Sept de ces patients ont été victimes d'une thrombose de la veine sous-clavière (54 %), alors qu'elle n'est observée que chez 9 % des patients négatifs pour le facteur V Leiden, ce qui équivaut à un risque relatif de 7,7 (IC 95 % : 3,3-17,9).(183)

5.4. Thrombose et cancers

Il est bien connu que les patients atteints de cancer ont un risque significativement accru de développer des thromboses dus à l'activité procoagulante des cellules cancéreuses, l'immobilisation, à la chimiothérapie et aux cathéters associés. En réalité, environ 15% de toutes les personnes souffrant d'un cancer sont victimes d'une thrombose au cours de la pathologie maligne.(184,185)

Dans une grande étude cas-témoins basée sur la population :Multiple Environmental and Génétique Assissent (MEGA) of risk factors for venous thrombosis de 3220 patients consécutifs âgés de 18 à 70 ans présentant une première thrombose veineuse profonde de la jambe ou une embolie pulmonaire entre le 1er mars 1999 et le 31 mai 2002 contre 2131 participants témoins. Trois mois après l'arrêt du traitement anticoagulant, tous les patients et les témoins ont été interrogés, et un échantillon de sang a été prélevé et de l'ADN a été isolé pour déterminer les mutations du facteur V de Leiden et de la prothrombine G20210A.

Le risque global de thrombose veineuse était multiplié par 7 chez les patients atteints d'une tumeur maligne par rapport aux personnes sans tumeur maligne. Les personnes souffrant d'hémopathies malignes sont les plus à risque de souffrir de thrombose veineuse suivi des patients atteints du cancer du poumon et du cancer gastro-intestinal. Les patients atteints d'un cancer avec métastases à distance avaient un risque plus élevé que les patients sans métastases à distance. Les porteurs de la mutation du facteur V Leiden qui avaient également un cancer présentaient un risque 12 fois plus élevé que les personnes sans cancer et sans mutation du facteur V Leiden.(186)

5.5. Thrombose chez la femme enceinte

L'évolution normale de la grossesse tend vers un état d'hypercoagulabilité qui est relatif à une multitude de raisons à la fois hémodynamique, anémique et particulièrement hémostatique puisqu'on assiste à une variation quantitative en protéines de coagulation et de fibrinolyse limitant ainsi le risque hémorragique lors de l'accouchement.

Le surajout d'un facteur génétique prédisposant aux thromboses peut être à l'origine de complications obstétricales voir à des pertes fœtales à répétition.(187)

Les études actuelles montrent que le FVL est impliqué dans un risque thrombotique 7 à 16 fois plus élevé pendant la grossesse et la période puerpérale et un risque relatif de perte de grossesse 2 à 3 fois plus élevé. Dans le cadre d'une étude récemment menée, le FVL a été détecté chez 44 % des femmes avec un antécédent de TEV pendant la grossesse contre 8 % des témoins jumelés. Le risque relatif de thrombose durant la grossesse a été multiplié par plus de 100 chez les femmes porteuses à la fois du FVL et de la mutation G20210A de la prothrombine, ce qui témoigne de la majoration considérable du risque généralisé lorsque des mutations thrombophiles sont cumulées.(188,189)

Selon une multitude d'études rétrospectives et de méta-analyses, on estime la probabilité de TEV au cours de la grossesse chez les femmes hétérozygotes à 1 pour 125-400 grossesses. Chez les femmes présentant un facteur V Leiden homozygote ou une thrombophilie combinée, le risque de TEV est bien plus élevé, il est de l'ordre de 1 pour 20 à 1 pour 100 grossesses.(189–192)

De nombreuses études ont évoqué le rôle du FVL dans les pertes fœtales inexplicables :

- Dans une étude de cas témoins réalisé par Rider et al a pu démontrer que la prévalence de la mutation du FVL était plus élevée chez les cas patients qui ont présenté des avortements à répétition (8,0%) contre les cas témoins (3,7%).(193)
- Trois analyses de cohortes rétrospectives ont conclu que les sujets atteints de la mutation de Leiden ont une probabilité significativement accrue de perte récurrente fœtale.(194–196)
- Dans une étude tunisienne portant sur 54 femmes ayant comme antécédents des avortements répétés (plus de deux fausses couches inexplicables consécutives). Le résultat était que la fréquence du FVL était de 11,11% soit 6 femmes sur les 54 testées étaient porteuses de la mutation à l'état hétérozygote.(187)
- Une deuxième étude tunisienne ayant compris un nombre plus important ; 146 femmes ayant comme antécédents plus de trois fausses couches inexplicables consécutives. Les résultats étaient en faveur d'une implication de la mutation de Leiden dans la perte fœtale chez les femmes tunisiennes.(197)
- Selon quatre études, les porteuses de la mutation de Leiden sont exposées à un risque nettement plus élevé de mort fœtale tardive que de perte fœtale précoce au premier trimestre.(194,195,198,199)

5.6. Thrombose chez la femme sous contraceptifs oraux

Le recours aux contraceptifs oraux majore significativement le risque de TEV chez les femmes porteuses du FVL. Le facteur V Leiden est retrouvé chez 20 à 30 % des femmes avec une histoire de thrombose veineuse durant leur contraception hormonale. (200–202)

La combinaison entre FVL et contraception hormonale combinée (CHC) a un effet synergique plutôt qu'additif sur le risque thrombotique.

Dans le cadre de l'étude Leiden sur la thrombophilie, le recours aux contraceptifs oraux a été lié à une multiplication par 4 du risque de TEV. La mutation hétérozygote du gène FVL entraînerait une aggravation du risque thrombotique d'un facteur 7. Par contre, le risque de thrombose était multiplié par 35 chez les femmes cumulant les deux facteurs de risque.(203)

Le risque devrait varier en fonction du type de progestatif et de la dose d'œstrogène ; la réduction de la dose en ethinylestradiol de 50 à 30 microgrammes a fait baisser le risque de TEV, et les différents progestatifs qui y sont associés sont responsables d'un niveau thrombotique variable : les pilules combinées de désogestrel ou de gestodène 3G ou de drospirénone 4G sont deux fois plus risquées que les pilules de lévonorgestrel 2G.(143)

Le risque est multiplié par 50 chez les hétérozygotes du facteur V Leiden qui utilisent des préparations de troisième génération, par rapport aux femmes sans mutation qui n'utilisaient pas de contraceptifs oraux.(204)

Tableau VII : Risque de MTEV suite à la prise de CHC selon l'EMA et l'ANSM.(205)

Population de femmes		Risque annuel de MTEV pour 10 000 femmes	Risque relatif vs lévonorgestrel
Femme n'utilisant pas de CHC (pilule, patch, implant) et non enceinte		2	-
Femme utilisant une CHC contenant du	Lévonorgestrel	5-7	Référence
	Norethistérone ou norgestimate	5-7	1,0
	Étonorgestrel ou norelgestromine	6-12	1,0 – 2,0
	Dropistérone, gestodène ou désogestrel	9-12	1,5 – 2,0
	Chlormadinone, diénogest ou Nomégestrol	À confirmer*	À confirmer*

* Des études supplémentaires sont en cours ou planifiées pour collecter des données suffisantes afin d'estimer le risque de ces spécialités

La profondeur du risque est en fonction du patrimoine génétique exprimant la mutation du FV. Le risque thromboembolique est 10 fois plus élevé chez un sujet hétérozygote porteur de la mutation que chez un sujet sous CHC et ne portant pas la mutation. La présence de la mutation en son état homozygote augmente le risque par 300 lorsqu'elle est associée à la CHC.(206)

Le tableau ci-dessous résume les différents risques relatifs à l'association entre FVL et CHC.

Tableau VIII : Contraception et FVL : risques relatifs de MTEV.(143)

	Risque Relatif
C.O.- et FVL -	1
C.O.- et FVL+	3 à 5
C.O.- et FVL++	80 à 100
C.O.+ et FVL -	2 à 4
C.O.+ et FVL+	30 à 50
C.O + et FVL++	~ 300

CO- : sans contraception

CO+ : contraception

FVL+: Facteur V Leiden hétérozygote

FVL++ : Facteur V Leiden homozygote

FVL- : sans Facteur V Leiden

6. Méthodes de détection

Il subsiste différentes techniques permettant de détecter la résistance à la protéine C avec une bonne sensibilité et spécificité vis-à-vis du FVL. Le recours aux techniques moléculaires est envisagé en cas de positivité des techniques chromométriques en vue de déceler le caractère homozygote ou hétérozygote de la mutation.(142)

6.1. Méthodes chromométriques

6.1.1. La méthode globale

In vitro, le surajout de la PCa a un plasma normal induit une dégradation du FV et du FVIII qui se manifeste par un allongement du temps de céphaline activé (TCA).En 1993, Dahlbäck et al ont remarqué un défaut d'allongement du TCA du plasma surajouté en PCa chez un groupe de patients atteints de thrombophilie familiale.(207)

La méthode chromométrique de Dahlbäck se base sur un test comparatif de deux mesures de TCA d'un plasma donné, l'une en présence de la PCa exogène et l'autre en son absence (PCA natif).

A la PCa, on ajoute une solution de chlorure de calcium qui va déclencher la cascade de coagulation dans le plasma activé par un mélange céphaline + activateur.

On interprète le résultat sous forme d'un ratio TCA avec PCa/ TCA natif : il est compris entre 2 et 4 pour un plasma normal, par contre le ratio est abaissé à une valeur inférieure à 2 chez les patients présentant une RPCa suite à l'absence d'allongement du TCA induit par la PCa.(207)

Cette méthode de première génération présente certaines limites, notamment chez les personnes sous traitement anticoagulant (AVK ou héparine), chez les insuffisants hépatiques, chez les personnes ayant des anticoagulants circulants lupiques, en cas de déficit en protéine S et en cas d'excès en facteur VIII et en fibrinogène au cours des syndromes inflammatoires.(208,209)

Cette technique présente une spécificité dans les alentours de 80% pour son association avec le FVL.

6.1.2. Méthode avec pré-dilution dans du plasma déficient en FV

Afin de contourner les inconvénients de la première méthode, des techniques dit de deuxième génération ont été élaborées. Le test de deuxième génération consiste en une dilution préalable au 1/5 du plasma à étudier dans du plasma déficient en FV.(210)

Cette technique a l'avantage d'améliorer la sensibilité et la spécificité au FV (comme dans les tests classiquement utilisés pour les dosages coagulométriques des facteurs de coagulation) puisque le temps de dégradation du FV à lui seul est responsable de l'allongement ou non du TCA calculé .(210)

En plus d'être plus sensible et spécifique vis-à-vis de la détection de la mutation de Leiden, les interférences liées aux autres protéines plasmatiques sont diminuées puisque l'effet ressenti en cas de présence d'anticoagulant circulant lupique ou d'excès en FVIII est diminué ; par contre un excès de prothrombine peut tout de même affecter la sensibilité du test . Les RPCA détectées avec ce type de méthodes ont une spécificité souvent voisine de 98 à 100% pour le FV Leiden. (211)

Le test est également interprétable chez les personnes sous AVK et sous héparine à condition de traiter le plasma à étudier par un inhibiteur de l'héparine : polybrene avant la réalisation du test .

Un déficit en FV lié à une insuffisance hépatique diminue la spécificité du test ; un déficit congénitale quantitatif hétérozygote en facteur V peut aboutir à un résultat assimilable à un FV Leiden hétérozygote.(142)

Malgré que le test modifié ait effectivement prouvé qu'il était un meilleur prédicteur du génotype FV Leiden , des discordances occasionnelles ont été observées entre le test génétique et le test fonctionnel, ce qui laisse supposer que d'autres variantes du gène FV sont capables de modifier le phénotype de résistance à la PCa. Le premier à être détecté fut l'haplotype FV R2, qui était fortement représenté chez les sujets qui affichaient une résistance à la PCa lors du test modifié sans être porteurs de la mutation FV Leiden . (212) (213,214).

Il existe plusieurs variantes de ce test disponible dans le commerce qui visent toujours à améliorer la spécificité de la méthode pour la détection de la mutation soit par la méthode de pré-dilution dans du plasma déficient en FV ou par le déclenchement distale de la coagulation par des venins activateurs de certains facteurs.

- **Test de Dahlbäck modifié** qui consiste à calculer le TCA du plasma à étudier avec et sans la PCa ; le rapport $TCA+PCa / TCA \text{ sans } PCa$ a une valeur dans les alentours de 2 chez les sujets non portant de la mutation. Cependant il a une valeur de 1,5 chez les personnes hétérozygotes et de 1 chez les homozygotes. Le caractère homozygote ou hétérozygote peut être donc déduit par cette technique.
- **Une autre variante du test chronométrique** qui consiste à l'activation de la PC endogène du plasma à étudier en l'incubant avec du venin de serpent qui active le FX. Le résultat n'est pas exprimé sous forme de ratio mais en secondes car le mélange n'est pas étudié en l'absence de la PCa. Concrètement on calcule en secondes le temps de coagulation d'un mélange contenant le plasma étudié +plasma déficient en FV après adjonction du PCa + venin de vipère de Russel+ calcium. Les valeurs normales sont supérieures à 120 secondes. La seule limite de ce test est le taux de FV du patient, qui doit impérativement être supérieur à 50 %.Cependant cette technique ne donne pas d'idée sur le caractère génotypique de la mutation.(142)

La détection de la mutation par biologie moléculaire doit être envisagée une fois un des tests chronométriques est avéré positif afin de juger du caractère génotypique de la mutation.

6.2. La recherche du facteur v de Leiden par différentes techniques de biologie moléculaire

Une fois la résistance à la protéine C est détectée par une des méthodes chronométriques la recherche moléculaire du FVL est un élément fondamental dans la détermination du caractère de la mutation. Ce distinguo permet de prédire la sévérité de l'atteinte puisque le risque relatif de thrombose est estimé entre 3 et 8 fois en cas d'hétérozygotie et 80 fois en cas d'homozygotie avec une probabilité de récurrence thrombotique plus élevée. (168,215)

L'essai de référence dans la détection de la mutation du FVL implique l'utilisation de la technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR).(216)

Il existe différentes approches pour le diagnostic moléculaire par PCR qui ont toutes en commun une étape d'amplification et une étape de détection de la mutation sur la séquence amplifiée soit par restriction ou par hybridation.

On distingue des techniques sur gel et des techniques en temps réel fondées sur le transfert d'énergie entre molécules fluorescentes.

6.2.1. Techniques sur gel

a. Polymorphisme de longueur de fragments de restriction (Restriction Fragment Length Polymorphism ou RFLP)

- Il s'agit d'une technique PCR restriction qui fait appel à une enzyme de digestion nommé MnlI. Cette enzyme est censée agir au niveau de 2 sites sur le gène du FV, si celui-ci n'est pas muté le résultat de la digestion est trois fragments de taille différentes. (217)
- La mutation FVL qui est une mutation ponctuelle au niveau du nucléotide 1691 est responsable de l'élimination du site de restriction de l'enzyme MnlI et donc un seul site de restriction demeure pour le FVL.(216)
- Après extraction de l'ADN et son amplification, il sera digéré par l'enzyme MnlI ; le nombre de fragments obtenues devra dépendre de la présence de la mutation ou de son absence (3 fragments si FV normal et 2 fragments si FVL).(217)

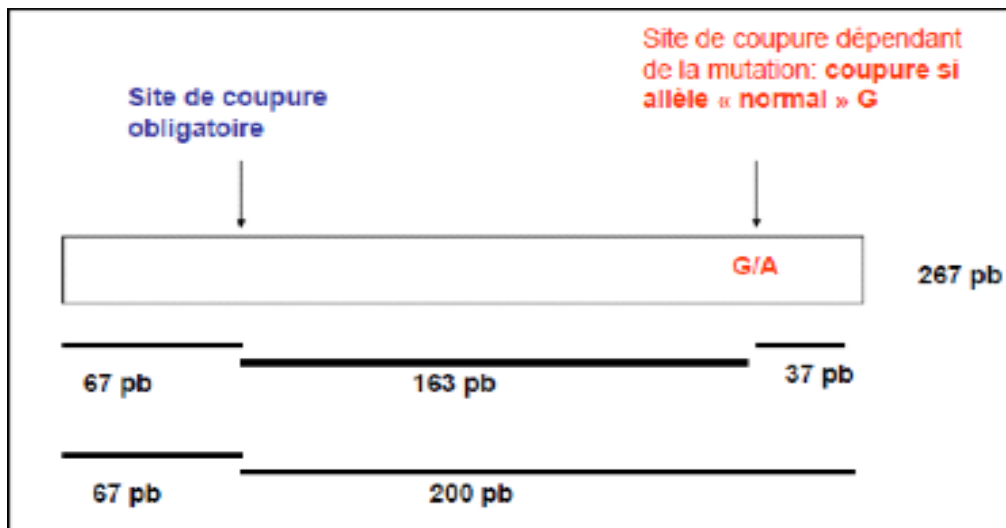


Figure 31: Action de l'enzyme digestive MnlI sur le FV et le FVL(217).

- L'analyse des fragments et de leurs longueurs se fait par migration électrophorétique.
- Le profil électrophorétique des fragments d'ADN amplifiés après restriction enzymatique est le suivant :

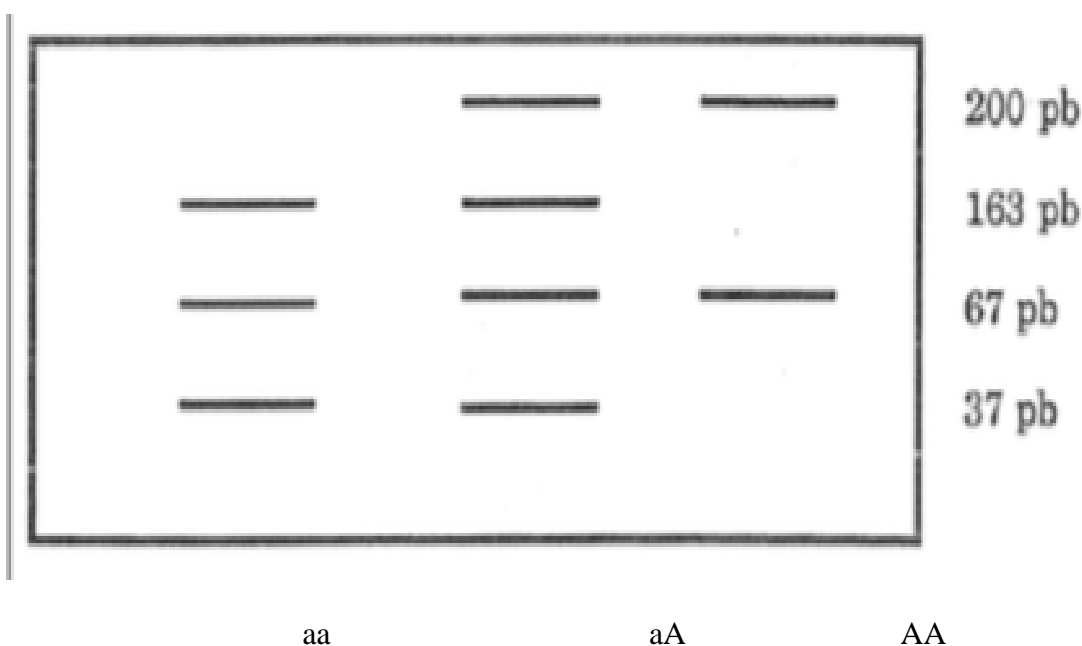


Figure 32: Profil des résultats après analyse génotypique du FVL. (218)

aa : FV sauvage, aA :FVL hétérozygote, AA : FVL homozygote.

b.PCR spécifique d'allèle (Allele-specific PCR ou amplification refractory mutation system ou ARMS) (49)

- Comme toute technique de PCR nous assistons à une amplification d'une séquence d'ADN qui va prendre fin suite à la présence d'un mésappariement. Le mismatch est témoin de la mutation.
- La visualisation du mésappariement est faite grâce à la réalisation de deux amplifications dans deux tubes différents qui ont tous les deux une amorce commune mais qui se distinguent par la présence d'une amorce spécifique de l'allèle sauvage dans le premier (tube 1) et une amorce spécifique de l'allèle muté dans le deuxième (tube 2).
- La première sonde se lie uniquement à l'ADN du FV de type sauvage au nucléotide 1691, la seconde sonde d'ADN se lie uniquement à l'ADN du FVL au même nucléotide 1691.
- Pour les homozygotes sauvages l'amplification sera présente dans le tube 1, pour les homozygotes mutés l'amplification sera présente dans le tube 2. Pour les hétérozygotes on aura une amplification dans les 2 tubes. Le produit final est un amplicon double brin dans les 2 tubes.
- On décrit plusieurs variants pour cette technique incluant le recours à des amorces marquées par un fluorophore ou l'utilisation de l'électrophorèse capillaire comme méthode de séparation.

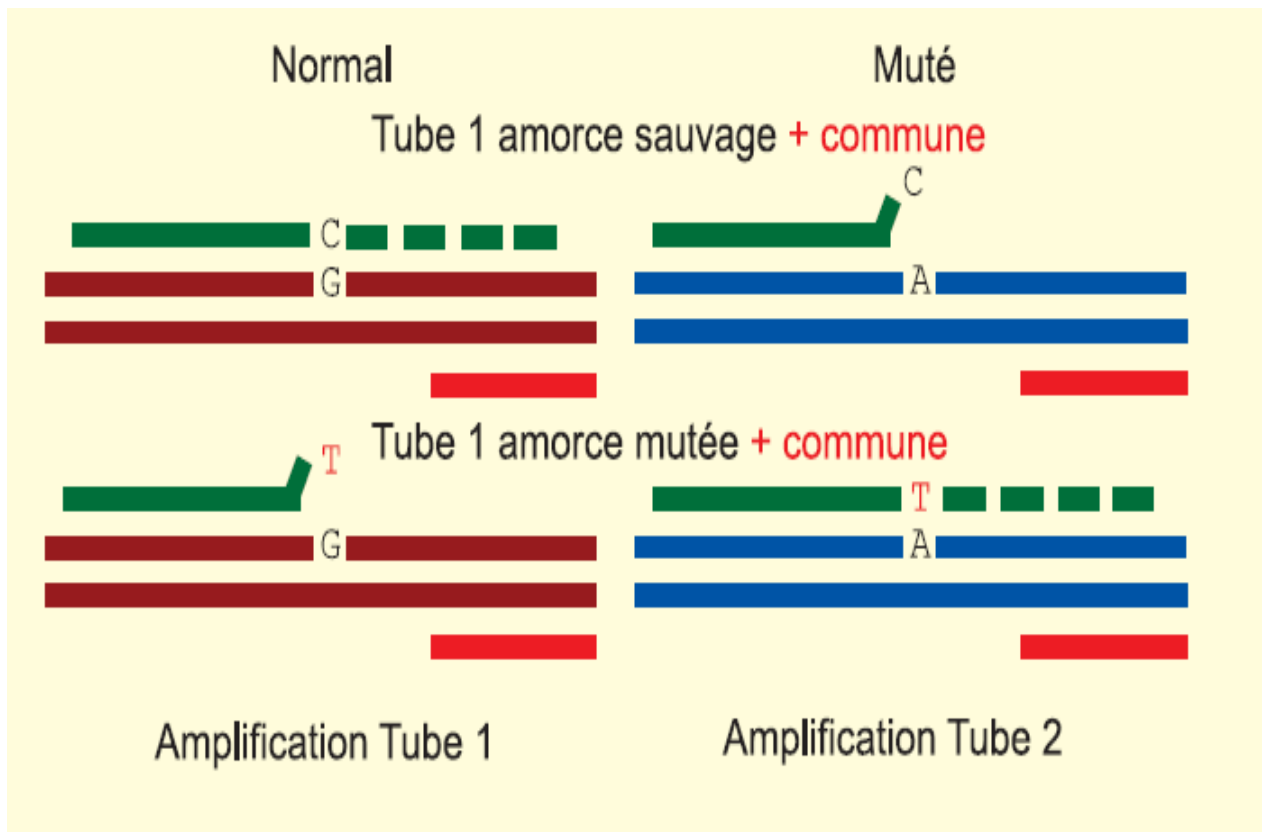


Figure 33: Détection de la mutation par la technique d'amplification spécifique d'allèle.(49)

6.2.2. Techniques en temps réel fondées sur le transfert d'énergie entre molécules fluorescentes

Ce sont des techniques qui doivent associer amplification et détection fluorimétrique en mettant en œuvre le phénomène FRET (Fluorescence resonance energy transfert) soit par la méthode light cycler qui met en jeu des sondes d'allèles spécifiques ou par la méthode taqman qui utilise des sondes d'hydrolyse. Dans les deux cas un couple d'amorce amplifie la zone avoisinant la mutation recherché.

a. La méthode Light-cycler

- Cette méthode utilise deux sondes marquées par deux fluorophores différents, la première sonde se fixe à une amorce proche de la mutation, la deuxième sonde couvre la région de la mutation de Leiden.
- Aux températures qui permettent l'hybridation de la sonde, les deux fluorophores sont rapprochés un transfert d'énergie de résonance de fluorescence se produit, générant une fluorescence à grande longueur d'onde.(219)
- La présence d'une mutation modifie les propriétés de fusion des complexes sonde/produit d'amplification et la réalisation d'une courbe de fusion permet donc d'identifier les différents génotypes . (49)

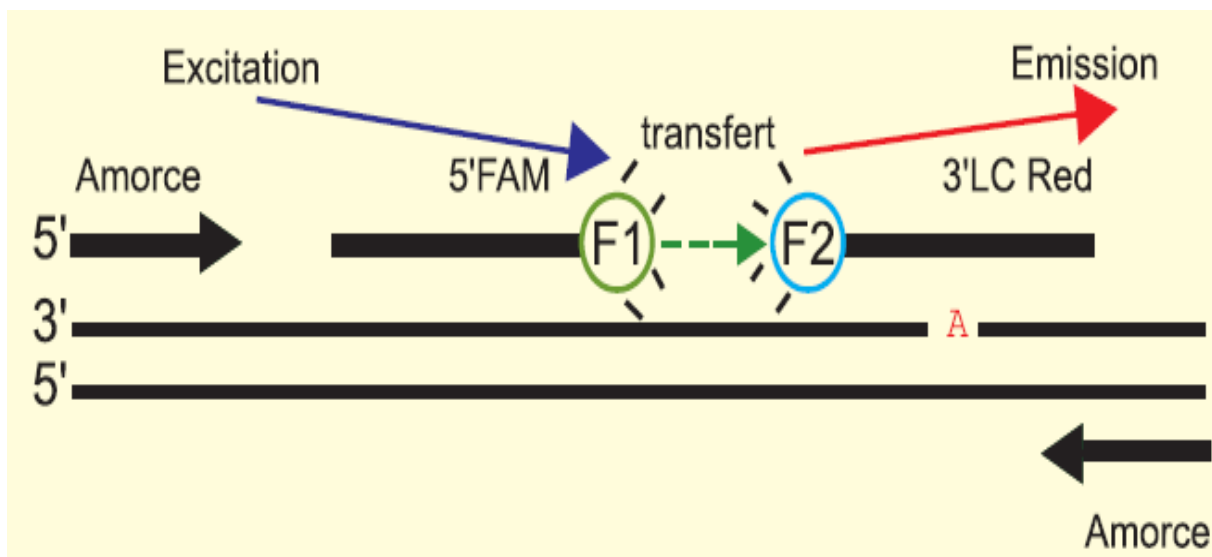


Figure 34:transfert d'énergie entre molécules fluorescentes par la méthode lightcycler.(49)

- A basse température, la sonde s'hybride aux deux allèles. En augmentant lentement la température, la sonde de l'allèle incompatible se dénature en premier, puis à des températures plus élevées la sonde de l'allèle parfaitement appariée se dénature, produisant les courbes de fusions caractéristiques pour les mutations homozygotes, hétérozygotes et les types sauvages homozygotes.(219)

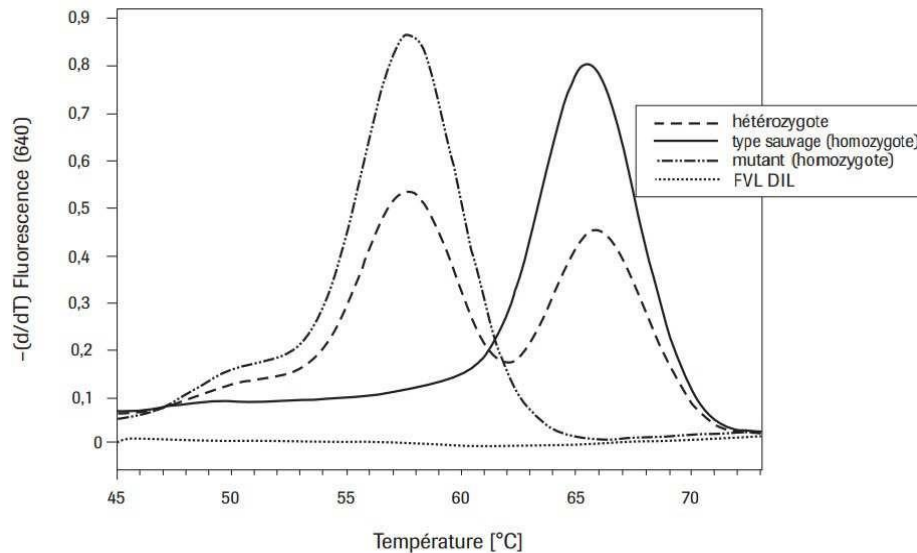


Figure 35: Résultat de la technique light cycler dans la détermination du caractère génotypique de la mutation du FVL .(220)

b. La méthode TaqMan

- Les sondes taqman sont des sondes d'hydrolyse qui se lient de manière spécifique à une séquence d'un gène. Elles sont constituées d'un colorant reporter fluorescent à l'extrémité 5' (FAM,TET,JOE,HEX..) et un colorant désactivateur quencher à l'extrémité 3' (habituellement TAMRA).(221)
- Lorsque la sonde est intacte, le désactivateur inhibe la fluorescence émise par le fluorophore par transfert d'énergie de résonance de fluorescence (FRET) lorsqu' il est excité par la source de lumière du thermocycleur.(222)
- Chaque sonde TaqMan est conçue de sorte à s'hybrider avec une région d'ADN spécifique amplifiée par une paire d'amorces spécifiques par la taq polymérase qui allonge le brin néoformé l'extrémité 3' vers 5.

- La même taq polymérase possède une activité exonuclease 5′–3′ qui va dégrader la sonde déjà hybridée au brin matrice.
- Le clivage de la sonde sépare le reporter fluorescent du colorant désactivateur qui se traduit par une émission de fluorescence .
- La détermination du génotype est possible par l'utilisation de sondes TaqMan allèle spécifique.(49)

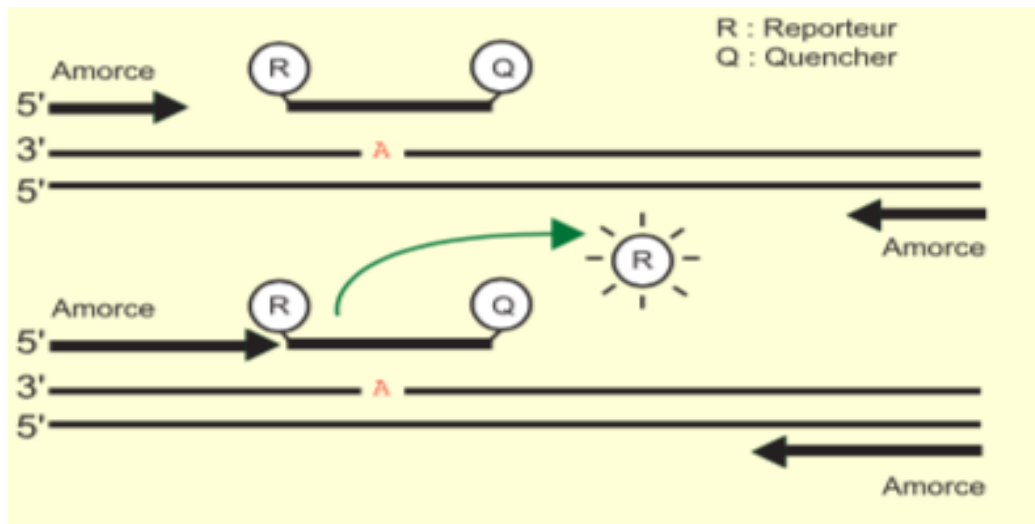


Figure 36: Transfert d'énergie entre molécules fluorescentes par la méthode TaqMan.(49)

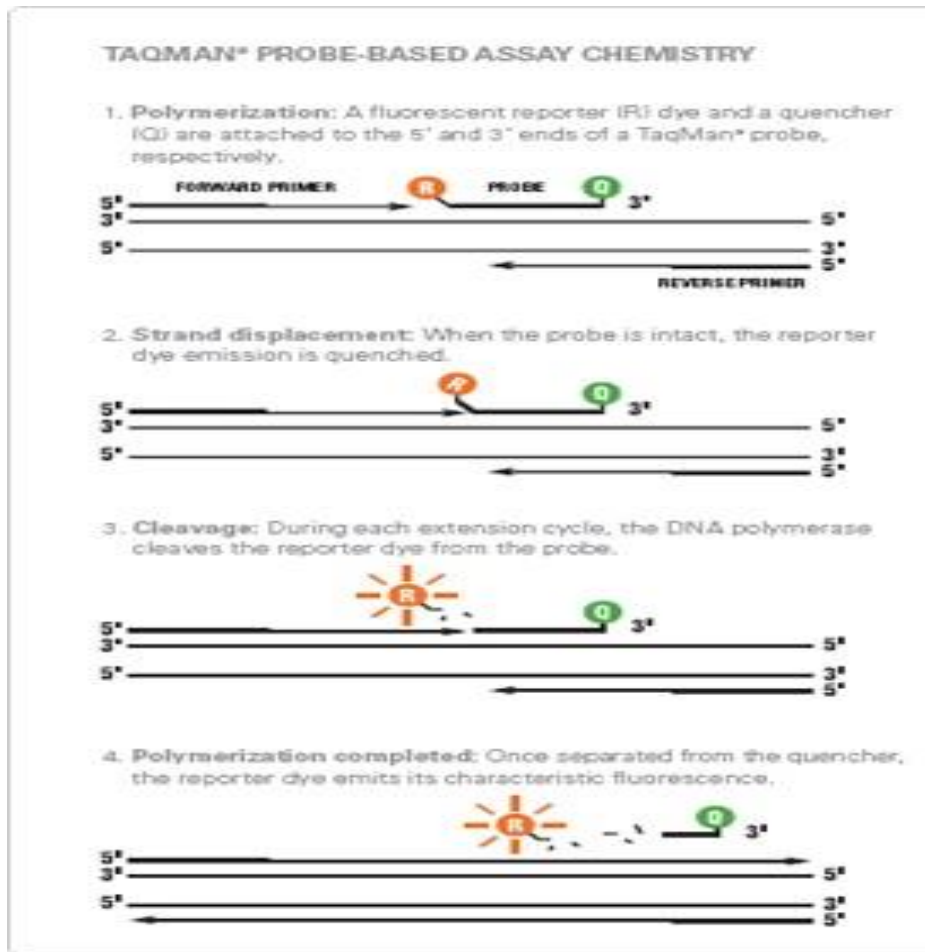


Figure 37: Principe des essais basés sur les sondes TaqMan.(222)

7. Diagnostic différentiel de la mutation de Leiden

7.1. Déficit en antithrombine (AT)

L'AT est une glycoprotéine synthétisée par le foie qui appartient à la superfamille des inhibiteurs de serine protéases (serpines).

Le déficit en AT fut la première anomalie constitutionnelle de l'hémostase décrite comme étant responsable de MTEV familiale ; le déficit est retrouvé chez 1 à 2 % des patients ayant des antécédents de MTEV.

Le taux du déficit en AT symptomatique est estimé entre 1/2000 et 1/5000 de la population générale.(223)

Le déficit en AT prend son origine par des mutations génétiques au niveau du chromosome 1 ; elle peuvent être des mutations ponctuelles type insertion ou délétion (déficit type 1) responsables d'un déficit quantitatif en AT, ou bien des mutations ponctuelles a l'origine d'une substitution d'AA (déficit type 2) responsables d'un déficit qualitatif en AT, cette mutation peut donner lieu à 3 types d'anomalies :

- Type IIRS: les anomalies portant sur le site réactif de la molécule d'AT.
- Type IIHBS : les anomalies portant sur le site de liaison à l'héparine, c'est les déficits dits de type HBS (heparin – Binding site).
- Type II PE: les anomalies portant sur le site de liaison à l'héparine avec un effet pléiotropique. (224)

Tableau IX : Déficit constitutionnels en AT. (223)

	Antigène	Activité cofacteur de l'héparine	Activité antithrombique progressive
Déficits quantitatifs type I	↓	↓	↓
Déficits qualitatifs type II			
II RS	Normal	↓	↓
II HBS		↓	Normale
II PE	Présente en petite quantité d'une protéine non fonctionnelle		

RS : site réactif, HBS : site de liaison à l'héparine, PE : effet pléiotropie

L'AT inhibe essentiellement la thrombine, le FXa ainsi que les facteurs IXa, XIa, XIIa et la kallikreine ; donc un déficit en AT sera responsable de la non inhibition des facteurs cités et donc une majoration du risque thrombogène. (225)

7.2. Déficit en PC

La protéine C est une glycoprotéine vitamine K dépendante, a propriétés anticoagulantes synthétisée par le foie. C'est un zymogène qui en présence du complexe thrombine-thrombomoduline va s'activer en PCa à la surface des cellules endothéliales. (226)

La PCa, en présence de ses cofacteurs (PS, FV) va jouer un rôle d'inhibiteur des facteurs Va et VIIIa. La PCa agit sur le FVa en clivant un résidu ARG en position 506 puis un autre résidu ARG en position 306 qui l'inactive complètement. Pour le FVIII il est inactivé, par la PCa suite à un double clivage de résidus ARG en position 562 et 336. (227, 228)

La transmission du déficit en PC est autosomique dominant, chez les homozygotes la symptomatologie clinique est souvent sévère et précoce, sa prévalence est estimée à 1/500000 dans la population générale, par contre la prévalence chez les hétérozygote est entre 1/200 et 1/500. (229)

Chez les sujets hétérozygotes le risque de présenter un épisode de thrombose veineuse avant l'âge de 45 ans est estimé à 50 % avec une incidence annuelle de récurrence estimée à 5,1%.

Le gène de la PC est situé sur le chromosome 2 et plus de 160 mutations à l'origine du déficit ont été recensées sur la base de données de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH).(226)

7.3. Déficit en PS

La protéine S est une glycoprotéine de synthèse majoritairement hépatique, toutefois un faible pourcentage est produit par les mégacaryocytes, les cellules endothéliales ou encore des cellules de Leydig.(230)

La protéine S circule dans le plasma soit libre (40%) soit liée à une protéine C4bBP (60%) ; seule la fraction libre possède une activité cofacteur de la PCa et intervient dans l'inhibition des complexes tenase et prothrombinase (la PS accélère d'un facteur de 20 l'inhibition des FVa et FVIIIa par la PCa) indispensable dans le renouvellement continu de la thrombine.(226,228)

La fixation de la PS à la C4bBP justifie en partie la complexité de mesure de la PS. Effectivement, la C4bBP est une protéine qui a tendance à être accrue en cas d'inflammation (elle peut atteindre quatre fois la valeur normale), chose fréquente au cours des thromboses récentes.(230)

En plus d'être un cofacteur à la PCa, la PS pourrait servir de cofacteur du tissue factor pathway inhibitor (TFPI) dans l'inhibition du FXa.(231)

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. (232)

La prévalence du déficit en PS est d'environ 1% de la population générale, 5% chez les personnes avec des antécédents familiaux de thrombophilie et 2 à 3% chez les personnes thrombophiles.(233)

7.4. Taux élevé en facteur VIII

Le FVIII est une glycoprotéine plasmatique codée par un gène situé dans le chromosome X, qui intervient dans le cadre de la voie endogène de la coagulation comme cofacteur du facteur IX dans l'activation du complexe tenase.

Le mécanisme physiopathologique par lequel le FVIII exerce son effet thrombotique est incertain, il semblerait que l'augmentation du FVIII entraîne une augmentation de la génération de la thrombine et donc un risque important de MTEV récurrente.(234)

Les valeurs de référence du FVIII sont comprises entre 50 et 150% ; ces taux varient en fonction du groupe sanguin, le sexe et l'âge. Les groupes sanguins non -OO sont associés à un risque relatif de premier épisode de TV de 1,8 et un risque relatif de récurrence de 2. (226,235)

L'augmentation du taux du FVIII peut être physiologique dans certaines situations tels que la grossesse, la contraception, l'inflammation aiguë et quelques pathologies du foie ; il est donc indispensable de prouver que le taux en FVIII est augmenté en dehors de ces situations.(236,237)

L'anomalie est constitutionnelle et sa prévalence est estimée de 1,4 à 4% dans la population générale et de 6 à 14% chez les patients avec des antécédents de thromboses.(238–240)

7.5. Présence d'anticoagulant lupique

Les anticoagulants lupiques comprennent une famille hétérogène d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgA ou des mélanges) qui prolongent les tests de coagulation phospholipide dépendant en se liant aux épitopes des complexes formés entre certains facteurs de coagulation et les phospholipides en particulier le complexe prothrombinase.(241)

Le mécanisme de la résistance à la PCa associé aux anticoagulants lupiques est inconnu. Cependant, il existe des preuves montrant que les anticoagulants lupiques peuvent altérer l'activité catalytique de la PCa, probablement en empêchant la formation du complexe nécessaire à la protéolyse du FVa sur les phospholipides et les plaquettes.(242,243)

Une étude américaine a montré la présence d'anticoagulant lupique chez 8 à 14% des patients présentant une MTEV. (244)

Tableau X : Données épidémiologiques des anticorps dans la population générale en 2010. (244)

	Anticoagulant lupique	Anticorps anticardiopline	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

8. Autre mutation du facteur V

8.1. Mutation de Cambridge

Une nouvelle mutation du FV a été décrite : FV de Cambridge qui résulte du remplacement de l'ARG306 par une thréonine , le FV Thr 306 est la seule mutation autre que le FVL qui est associée à une résistance à la PCa et avec un seuil de résistance identique.(245)

Egan et al ont étudié l'inactivation du facteur V en utilisant la mutagenèse dirigée par site pour produire des protéines de facteur V recombinantes mutantes. Ils ont confirmé l'importance du site Arg306 en démontrant qu'une molécule de facteur V recombinant avec un site 306 muté (remplacement de l'arginine par l'alanine ou la glutamine) est inactivée à une vitesse plus lente que le plasma ou le facteur V recombinant de type sauvage et à une vitesse similaire au FVL.(246)

Lors d'une étude réalisée sur une grande cohorte de patients atteints de maladies thromboemboliques avec une résistance à la PCa, un test de sensibilité à la PCa standard optimisé a été établie et un rapport inférieur à 2,2 comme valeur prédictive élevée pour la mutation Gln 506. Les patients ayant un rapport inférieur a 2,2 et en l'absence de mutation

de FVL ont été sélectionnés comme candidats à d'autres mutations du FV. Après avoir éliminé les différentes autres causes responsables de la résistance à la PCa seuls les patients présentant une résistance isolée à la PCa ont fait l'objet d'une enquête approfondie. Le séquençage de l'exon 7 du gène du facteur V a montré une séquence normale chez tous les patients sélectionnés sauf un. Ce patient s'est avéré avoir une mutation ponctuelle modifiant le codon d'acide aminé 306 de AGG (arginine) à ACG (thréonine). Cette mutation serait responsable de la suppression du site de clivage de la PCa responsable de l'inactivation du FVa.(245)

Malgré la mutation, l'activité du cofacteur PCa dans l'inactivation du FVIIIa serait intermédiaire entre celle du FV normal et du FV Leiden.(247)

8.2. Mutation de Hong Kong

Il s'agit d'une autre mutation qui atteint le même locus qui s'exprime par le remplacement de l'ARG 306 par une glycine.(248)

Dans une étude réalisée sur 83 chinois de Hong Kong non apparentés pour la présence de variant génétique du gène du FV, 43 d'entre eux avaient des antécédents de thrombose veineuse profonde. Dans cette étude, il a été détecté une mutation non identifiée auparavant (A1090=G) du gène du facteur V à l'exon 7. Parmi nos 83 sujets, 2 patients thrombotiques et 1 patient non thrombotique se sont avérés posséder cette mutation à l'état hétérozygote.(248)

Comme l'inactivation du facteur Va est un événement séquentiel, le clivage initial de la liaison peptidique du résidu Arg 506 entraîne l'exposition d'autres sites de clivage.

Un défaut de l'Arg 306 peut entraîner une protéine qui n'est clivée qu'au niveau de l'Arg506 et de l'Arg679 mais qui possède encore une activité de cofacteur d'environ 60 %.(249,250)

Cependant la mutation FV Hong Kong n'est pas associée à la résistance à la PCa.(247)

Malgré la mutation, l'activité du cofacteur PCa dans l'inactivation du FVIIIa serait intermédiaire entre celle du FV normal et du FV Leiden.(247)

La faculté de la PCa de cliver en Arg506 et Arg679 au niveau du FVa Cambridge et Hong Kong et la modeste baisse de l'activité du cofacteur de la PCa des 2 variants FV peut justifier le faible risque thrombotique observé avec ces mutations Arg306.(247)

8.3. Mutation de Liverpool

La mutation FV Liverpool a été identifiée la première fois chez deux frères et sœurs qui avaient présenté des manifestations thrombotiques sévères avant l'âge de 20 ans.(251)

La mutation crée une nouvelle séquence potentielle consensuelle par la N-glycosylation de l'Asn357 dans la chaîne lourde du FV. La glycosylation de l'Asn357a été confirmée par l'expression du mutant en tant que molécule recombinante.(252)

Le FVa Liverpool est inactivé moins efficacement que le FV normal (en raison d'un mauvais clivage à Arg306), en plus de cela le FV Liverpool présente une activité de cofacteur à la PCa sévèrement altérée dans l'inactivation du FVIIIa. Ces effets sont attribuables à l'encombrement stérique causé par le groupement glucidique volumineux de l'Asn357.(252)

8.4. L'haplotype FV R2

L'haplotype FV R2 trouve son origine suite à une mutation ponctuelle A→G en position 4070 dans l'exon 13 qui induit une substitution His1299Arg.(253)

Il a été démontré que le FV marqué par l'haplotype HR2 contribue à lui seul à une augmentation de la résistance à la protéine C activée tant chez les patients normaux que chez les patients thrombotiques, indépendamment du statut de porteur de FV Leiden. La co-hérédité du HR2 et du FV Leiden semble être associée à un phénotype sévère de résistance à la PCa , avec un risque multiplié par trois de TEV associé au facteur V Leiden.(214,254)

Le FVaR2 est inactivé par la PCa à une vitesse normale, mais il exprime une activité réduite du cofacteur de la PCa dans l'inactivation du FVIIIa.(213)

Tableau XI : Variant du gène du FV associés à la résistance à la PC.(139)

Common name	Nucleotide change	Amino acid change	Ethnic distribution	FV level	APC-mediated inactivation	APC-cofactor activity
FV Leiden	G1691A	Arg506Gln	Caucasians (5%)	-	↓↓	↓↓
FV Cambridge	G1091C	Arg306Thr	Caucasians (sporadic)	-	↓	↓
FV Hong Kong	A1090G	Arg306Gly	Chinese (4.5%)	-	↓	↓
FV Liverpool	T1250C	Ile359Thr	Caucasians (single family)	-	↓	↓↓
FV R2 ^a	A6755G	Asp2194Gly	All populations (~10%)	↓	-	↓

9. Prise en charge des accidents thrombotiques à l'origine de la mutation du facteur V

La mutation du facteur V Leiden elle-même n'a pas de traitement spécifique. La survenue d'évènements thrombotiques ou des situations à risque implique l'introduction d'un traitement anticoagulant.

9.1. Prise en charge des porteurs du FVL ayant des antécédents thrombotiques

Les porteurs de FVL hétérozygotes ou homozygotes présentant une première TVP ou une embolie pulmonaire au cours de leurs vie doivent être traités de manière standard soit avec de l'héparine non fractionnée ou avec une héparine de faible poids moléculaire. Le relais vers une anticoagulation par voie orale est possible mais doivent se chevaucher pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR soit dans la fourchette thérapeutique lors de 2 mesures consécutives sur au moins 2 jours. La durée du traitement anticoagulant oral doit être adaptée à chaque patient en fonction du risque de récurrence de TEV et du risque de saignement lié aux anticoagulants.(255)

En général, un traitement anticoagulant oral de 3 à 6 mois est recommandé après une première TEV au cours de la vie chez les porteurs de FVL, en particulier si l'événement était associé à un facteur de risque clinique transitoire (par exemple, une intervention chirurgicale, l'utilisation de contraceptifs oraux, une grossesse ou la période puerpérale).(256) Les patients atteints de thrombophilie héréditaire présentant une TEV récurrente non provoquée doivent recevoir un traitement anticoagulant à durée indéterminée.(257)

L'anticoagulation à long terme doit également être envisagée chez les personnes présentant un facteur V Leiden homozygote ou des troubles thrombotiques multiples.(258)

Les femmes atteintes de FVL et ayant des antécédents de TEV non provoquée doivent recevoir une anticoagulation prophylactique à l'aide de l'héparine ou l'héparine de faible poids moléculaire pendant la grossesse et pendant au moins 6 semaines après l'accouchement.(259)

9.2. Prise en charge des porteurs du FVL sans antécédents thrombotiques

En l'absence d'antécédents de thrombose, un traitement antithrombotique primaire à long terme n'est pas systématiquement recommandé pour les porteurs asymptomatiques de FVL, car le risque d'hémorragie majeure de 1 à 3 % par an lié à la warfarine est supérieur au risque de thrombose estimé à moins de 1 % par an chez les porteurs asymptomatiques.(257)

L'anticoagulation prophylactique n'est pas systématiquement recommandée chez les femmes enceintes porteuses de FVL sans antécédents de thrombose. Les décisions concernant l'anticoagulation doivent être individualisées en fonction de l'anomalie sous-jacente (hétérozygote ou homozygote) et des facteurs de risque coexistant. Les femmes asymptomatiques qui ne reçoivent pas d'anticoagulation doivent être suivies de près tout au long de la grossesse et se voir proposer un traitement de 6 semaines de warfarine après l'accouchement.(260–262)

CONCLUSION

Le facteur V est une protéine qui joue un rôle essentiel dans le processus de coagulation du sang. La déficience ou le dysfonctionnement du facteur V peut entraîner des troubles de la coagulation, tandis que la présence de certaines mutations du facteur V, comme le facteur V Leiden, peut augmenter le risque thrombose.

Le diagnostic d'une déficience ou d'un dysfonctionnement du facteur V implique généralement une série d'exams de laboratoire, à savoir des tests d'orientation et de confirmation. Le déficit est cliniquement hétérogène. Pouvant se manifester à tout âge par des signes hémorragiques de gravité variable ou demeurer asymptomatique; il témoigne de l'absence de corrélation entre le taux de FV et l'expression clinique de la pathologie. En absence du concentré du FV, le PFC reste le traitement habituel de ce déficit.

Le Maroc fait partie des pays concernés par ce déficit, par conséquent il est nécessaire de créer un registre national pour rassembler les données à propos des personnes souffrant de ce déficit ainsi qu'un centre spécialisé dédié à la prise en charge des déficits rares en facteurs de coagulation.

Le FV Leiden représente actuellement par sa fréquence la première cause de thrombophilie constitutionnelle. Le risque relatif de thrombose veineuse est multiplié par 5 à 10 chez les hétérozygotes et par 50 à 100 chez les homozygotes. La recherche de cette anomalie génétique fait partie du bilan de thrombophilie et vise à mieux cerner le risque de thromboses.

Le diagnostic phénotypique de la mutation du FVL permet d'identifier la résistance à la PCa tandis que les tests moléculaires permettent de rechercher la mutation et de déceler son caractère homozygote ou hétérozygote. Par ailleurs, la prise en charge du facteur V Leiden consiste à réduire le risque de formation de caillots sanguins en maintenant un mode de vie sain qui inclue une alimentation équilibrée et de l'exercice physique régulier tout en évitant le tabac. L'introduction de l'anticoagulation qu'elle soit par voie orale ou intraveineuse ainsi que son maintien au cours de la vie du patient est du ressort du médecin traitant.

RESUMES

Résumé

Titre : Facteur V de coagulation, physiologie et pathologies liés

Auteur : Ismail REGRAGUI

Directrice de thèse : Pr Souad BENKIRANE

Mots clés : Facteur V, Leiden, Hémorragie, Thrombose, Déficit

Le facteur V de coagulation est une protéine produite par le foie qui circule dans le sang sous forme inactive. Il est activé par la thrombine, qui le transforme en cofacteur pour la conversion de la prothrombine en thrombine. Le déficit en facteur V peut être congénital ou acquis ; la forme congénitale est sous-jacente d'une mutation au niveau du chromosome 1 tandis que la forme acquise est majoritairement due au développement d'inhibiteurs anti FV. Le syndrome hémorragique qui en résulte est de sévérité variable mais demeure moins fatale que d'autres déficits en facteurs. Les personnes atteintes d'un déficit léger peuvent rester asymptomatique et ne nécessitent aucun traitement, tandis que celles atteintes d'un déficit sévère peuvent présenter des saignements prolongés, des ecchymoses, des épistaxis, et des ménométrorragies pouvant nécessiter des transfusions de plasma.

Le facteur V Leiden est une pathologie génétique caractérisée par une mauvaise réponse anticoagulante à la protéine C activée associée à un état d'hypercoagulabilité et un risque accru de thrombose surtout chez les sujets homozygotes.

La thrombophilie du facteur V de Leiden est suspectée chez les personnes ayant des antécédents de thromboembolie veineuse, en particulier chez les femmes aux antécédents de thrombose pendant la grossesse. La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire demeurent les manifestations les plus courantes, mais des thromboses dans des endroits inhabituels sont possibles.

Le diagnostic est basé sur des tests de dépistage objectivant une résistance à la PCa complété par la recherche de la mutation par biologie moléculaire.

La prise en charge est basée sur le traitement des manifestations thrombotiques, la prévention des récurrences et la réévaluation périodique des sujets à risque.

Abstarct

Title: Factor V coagulation, physiology and related pathologies

Author : Ismail REGRAGUI

Thesis director: Pr Souad BENKIRANE

Key words: Factor V, Leiden, Bleeding, Thrombosis, Deficiency

Coagulation factor V is a protein produced by the liver that circulates in the blood in inactive form. It is activated by thrombin, which converts it into a cofactor for the conversion of prothrombin to thrombin. Factor V deficiency can be congenital or acquired; the congenital form is underlying a mutation on chromosome 1 while the acquired form is mostly due to the development of anti-FV inhibitors. The resulting hemorrhagic syndrome is variable in severity but is less fatal than other factor deficiencies. Individuals with mild deficiency may remain asymptomatic and require no treatment, while those with severe deficiency may present with prolonged bleeding, ecchymosis, epistaxis, and menometrorrhagia that may require plasma transfusions.

Factor V Leiden is a genetic disorder characterized by a poor anticoagulant response to activated protein C associated with a hypercoagulable state and an increased risk of thrombosis especially in homozygous subjects.

Factor V Leiden thrombophilia is suspected in individuals with a history of venous thromboembolism, particularly in women with a history of thrombosis during pregnancy. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism remain the most common manifestations, but thrombosis in unusual locations is possible.

Diagnosis is based on screening tests for PCa resistance supplemented by molecular biology for the mutation.

Management is based on treatment of thrombotic events, prevention of recurrence and periodic reevaluation of subjects at risk.

ملخص

العنوان: فسيولوجيا العامل الخامس والأمراض ذات الصلة

المؤلف: إسماعيل الركراكي

المشرف: الأستاذة سعاد بنكيران

الكلمات الأساسية: العامل الخامس ، لايدن ، النزف ، تجلط الدم ، عجز

عامل التخثر الخامس هو بروتين ينتجه الكبد ويدور في الدم بشكل غير نشيط. يتم تنشيطه بواسطة الثرومبين، مما يحوله إلى عامل مساعد لتحويل البروثرومبين إلى الثرومبين. يمكن أن يكون نقص العامل الخامس خلقيا أو مكتسبا؛ الشكل الخلقى يكمن وراء طفرة على الكروموسوم 1 بينما الشكل المكتسب يرجع في الغالب إلى تطوير الأجسام المضادة FV. المتلازمة النزفية الناتجة متفاوتة الخطورة ولكنها تظل أقل فتكا من نقص العوامل الأخرى. قد يظل الأفراد الذين يعانون من نقص طفيف بدون أعراض ولا يحتاجون إلى علاج، في حين أن الأشخاص الذين يعانون من نقص حاد قد يعانون من نزيف طويل الأمد، وكدمات، ورعاف، غزارة الطمث الذي قد يتطلب نقل البلازما لمنع النزيف المفرط..

العامل الخامس لايدن هو اضطراب وراثي يتميز باستجابة ضعيفة لمضادات التخثر للبروتين النشط C المرتبط بحالة فرط التخثر وزيادة خطر الإصابة بالتجلط خاصة في الأشخاص متماثلي اللواقح.

يشتمل حاملو العامل الخامس لايدن عند الأفراد الذين لديهم تاريخ من الجلطات الدموية الوريدية، خاصة عند النساء اللاتي لديهن سالف من الجلطة أثناء الحمل. يظل الخثار الوريدي العميق والانسداد الرئوي من أكثر المظاهر شيوعا، لكن الخثار الوريدي في أماكن غير عادية ممكن.

يعتمد التشخيص على اختبارات الفحص لمقاومة PCa التي تكملها البيولوجيا الجزيئية للطفرة.

يعتمد التدبير العلاجي السريري على علاج مظاهر الجلطة والوقاية من التكرار وإعادة التقييم الدوري للمواضع المعرضة للخطر.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE :

1. Masson E. Physiologie de l'hémostase. In: EM-Consulte [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/10689/physiologie-de-l-hemostase>
2. Horellou HM, Flaujac C, Conard J, Samama MM. Hémostase: physiologie, exploration. [Internet]. Paris : Doin. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: https://ulyse.univ-lorraine.fr/discovery/fulldisplay/alma991000461579705596/33UDL_INST:UDL
3. cours physio coag.pdf.
4. Benkirane S, Benjelloun I, Najimi H, Souieh M, Zerrou A, Masrar A. CONCEPT ACTUEL DE LA COAGULATION. Maroc Méd [Internet]. 2009 [cité 4 avr 2023];31(4). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/MM/article/view/1211>
5. Philippe Codine, Nelly Kotzki, Jacques Péliissier. Coagulation, thrombose et médecine physique [Internet]. MASSON. [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/coagulation-thrombose-et-medecine-physique-9782294019838.html>
6. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I): Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;109(04):569-79.
7. de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dent.* févr 2004;1(1):71-81.
8. Samama MM, Emile C, et al. 2000-Bioforma-20a-Hémostase et Thrombose.pdf [Internet]. bioforma; [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://sjbm.fr/images/cahiers/2000-Bioforma-20a-H%C3%A9mostase%20et%20Thrombose.pdf>
9. Baugh RJ, Broze GJ, Krishnaswamy S. Regulation of Extrinsic Pathway Factor Xa Formation by Tissue Factor Pathway Inhibitor. *J Biol Chem.* févr 1998;273(8):4378-86.
10. Asselta R, Tenchini ML, Duga S. Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side. *J Thromb Haemost JTH.* janv 2006;4(1):26-34.
11. Kalafatis M. Coagulation factor V: a plethora of anticoagulant molecules: *Curr Opin Hematol.* mars 2005;12(2):141-8.

12. Duckers C, Simioni P, Rosing J, Castoldi E. Advances in understanding the bleeding diathesis in factor V deficiency. *Br J Haematol.* juill 2009;146(1):17-26.
13. Mann KG, Kalafatis M. Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. *Blood.* 1 janv 2003;101(1):20-30.
14. Asselta R, Peyvandi F. Factor V Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* juin 2009;35(04):382-9.
15. Segers K, Dahlbäck B, Nicolaes GAF. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost.* sept 2007;98(3):530-42.
16. Duga S, Asselta R, Tenchini ML. Coagulation factor V. *Int J Biochem Cell Biol.* août 2004;36(8):1393-9.
17. Pittman DD, Marquette KA, Kaufman RJ. Role of the B domain for factor VIII and factor V expression and function. *Blood.* 15 déc 1994;84(12):4214-25.
18. Bos MHA, Camire RM. Blood coagulation factors V and VIII: Molecular Mechanisms of Procofactor Activation. *J Coagul Disord.* 1 juill 2010;2(2):19-27.
19. M-M.SAMAMA. Hémorragies et thromboses: Du diagnostic aux traitements [Internet]. Elsevier Masson. 2009 [cité 16 avr 2022]. 504 p. Disponible sur: <https://www.unitheque.com/hemorragies-thromboses/abreges/elsevier-masson/Livre/4764>
20. Ajzner E E, Balogh I, Szabó T, Marosi A, Haramura G, Muszbek L. Severe coagulation factor V deficiency caused by 2 novel frameshift mutations: 2952delT in exon 13 and 5493insG in exon 16 of factor 5 gene. *Blood.* 15 janv 2002;99(2):702-5.
21. Jenny RJ, Pittman DD, Toole JJ, Kriz RW, Aldape RA, Hewick RM, et al. Complete cDNA and derived amino acid sequence of human factor V. *Proc Natl Acad Sci.* 1 juill 1987;84(14):4846-50.
22. Russo R, Esposito MR, Iolascon A. Inherited hematological disorders due to defects in coat protein (COP)II complex. *Am J Hematol.* févr 2013;88(2):135-40.
23. Nicolaes GAF, Dahlbäck B. Factor V and Thrombotic Disease: Description of a Janus-

- Faced Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* avr 2002;22(4):530-8.
24. Nichols WC, Seligsohn U, Zivelin A, Terry VH, Hertel CE, Wheatley MA, et al. Mutations in the ER–Golgi Intermediate Compartment Protein ERGIC-53 Cause Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII. *Cell.* avr 1998;93(1):61-70.
 25. Pipe SW, Morris JA, Shah J, Kaufman RJ. Differential Interaction of Coagulation Factor VIII and Factor V with Protein Chaperones Calnexin and Calreticulin. *J Biol Chem.* avr 1998;273(14):8537-44.
 26. Moussalli M, Pipe SW, Hauri HP, Nichols WC, Ginsburg D, Kaufman RJ. Mannose-dependent Endoplasmic Reticulum (ER)-Golgi Intermediate Compartment-53-mediated ER to Golgi Trafficking of Coagulation Factors V and VIII. *J Biol Chem.* nov 1999;274(46):32539-42.
 27. Hauri HP, Kappeler F, Andersson H, Appenzeller C. ERGIC-53 and traffic in the secretory pathway. *J Cell Sci.* févr 2000;113 (Pt 4):587-96.
 28. Kawasaki N, Ichikawa Y, Matsuo I, Totani K, Matsumoto N, Ito Y, et al. The sugar-binding ability of ERGIC-53 is enhanced by its interaction with MCFD2. *Blood.* 15 févr 2008;111(4):1972-9.
 29. Zhang B, Ginsburg D. Familial multiple coagulation factor deficiencies: new biologic insight from rare genetic bleeding disorders: Familial multiple coagulation factor deficiencies. *J Thromb Haemost.* 26 août 2004;2(9):1564-72.
 30. Khoriaty R, Vasievich MP, Ginsburg D. The COPII pathway and hematologic disease. *Blood.* 5 juill 2012;120(1):31-8.
 31. Zhang B. Recent developments in the understanding of the combined deficiency of FV and FVIII. *Br J Haematol.* avr 2009;145(1):15-23.
 32. Vinciguerra C, Durand B, Rugeri L. Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation: ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation. *Immuno-Anal Biol Spéc.* févr 2007;22(1):41-7.
 33. Jeimy SB, Quinn-Allen MA, Fuller N, Kane WH, Hayward CPM. Location of the

- multimerin 1 binding site in coagulation factor V: An update. *Thromb Res.* déc 2008;123(2):352-4.
34. Baines AC, Zhang B. Receptor-mediated protein transport in the early secretory pathway. *Trends Biochem Sci.* août 2007;32(8):381-8.
 35. Khoriaty R, Vasievich MP, Ginsburg D. The COPII pathway and hematologic disease. *Blood.* 5 juill 2012;120(1):31-8.
 36. Zürcher M, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L. Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole blood transported at ambient temperature. *Thromb Haemost.* 2008;99(02):416-26.
 37. Aillaud MF. Facteur V : proaccéléline. EMC - Biol Médicale. mars 2012;7(1):1-4.
 38. Bos MHA, Camire RM. Blood coagulation factors V and VIII: Molecular Mechanisms of Procofactor Activation. *J Coagul Disord.* 1 juill 2010;2(2):19-27.
 39. Krishnaswamy S, Russell GD, Mann KG. The reassociation of factor Va from its isolated subunits. *J Biol Chem.* 25 févr 1989;264(6):3160-8.
 40. Jackson CJ, Xue M. Activated protein C—An anticoagulant that does more than stop clots. *Int J Biochem Cell Biol.* janv 2008;40(12):2692-7.
 41. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood.* 15 avr 2007;109(8):3161-72.
 42. Esmon CT, Ding W, Yasuhiro K, Gu JM, Ferrell G, Regan LM, et al. The protein C pathway: new insights. *Thromb Haemost.* juill 1997;78(1):70-4.
 43. Hoffman R, éditeur. *Hematology: basic principles and practice.* 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
 44. Nicolaes GAF, Tans G, Thomassen MCLGD, Hemker HC, Pabinger I, Varadi K, et al. Peptide Bond Cleavages and Loss of Functional Activity during Inactivation of Factor Va and Factor VaR506Q by Activated Protein C. *J Biol Chem.* sept 1995;270(36):21158-66.

45. Solymoss S, Tucker MM, Tracy PB. Kinetics of inactivation of membrane-bound factor Va by activated protein C. Protein S modulates factor Xa protection. *J Biol Chem.* 15 oct 1988;263(29):14884-90.
46. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization and functions. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* févr 1999;10 Suppl 1:S45-48.
47. Nesheim ME, Taswell JB, Mann KG. The contribution of bovine Factor V and Factor Va to the activity of prothrombinase. *J Biol Chem.* 10 nov 1979;254(21):10952-62.
48. Samama MM, Conard J, Lillo-Le Louët A. Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation. *J Mal Vasc.* juill 2013;38(4):259-70.
49. Freyburger G, Labrouche S. Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. 2007;15.
50. Lu D, Kalafatis M, Mann KG, Long GL. Comparison of activated protein C/protein S-mediated inactivation of human factor VIII and factor V. *Blood.* 1 juin 1996;87(11):4708-17.
51. Freyburger G, Labrouche S. Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. undefined [Internet]. 2007 [cité 26 avr 2022]; Disponible sur: [https://www.semanticscholar.org/paper/Facteur-V-Leiden-\(VL\)-et-R%C3%A9sistance-%C3%A0-la-Prot%C3%A9ine-C-Freyburger-Labrouche/048a6b4b09d0902c3f270b4fd2a5dae2e4428e45](https://www.semanticscholar.org/paper/Facteur-V-Leiden-(VL)-et-R%C3%A9sistance-%C3%A0-la-Prot%C3%A9ine-C-Freyburger-Labrouche/048a6b4b09d0902c3f270b4fd2a5dae2e4428e45)
52. Aillaud MF. Facteur V : proaccélérine. *EMC - Biol Médicale.* mars 2012;7(1):1-4.
53. Clinical and Laboratory Standards Institute. Determination of Coagulation Factor Activities Using the One-Stage Clotting Assay [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: https://clsi.org/media/1393/h48ed2_sample.pdf
54. HEMOCLOT Factor V REAGENT. Hyphen Biomed. :2.
55. Wang X, Tang N, Lu Y, Li D. Congenital factor V deficiency and decreased VWF in a

- Chinese male patient with hematuria. *Haemophilia*. janv 2018;24(1):e16-8.
56. Lak, Sharifian, Peyvandi, Mannucci. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients: Short Report. *Br J Haematol*. déc 1998;103(4):1067-9.
 57. Zhang B, Spreafico M, Zheng C, Yang A, Platzer P, Callaghan MU, et al. Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood*. 15 juin 2008;111(12):5592-600.
 58. Naderi M, Tabibian S, Alizadeh S, Hosseini S, Zaker F, Bamedi T, et al. Congenital Factor V Deficiency: Comparison of the Severity of Clinical Presentations among Patients with Rare Bleeding Disorders. *Acta Haematol*. 2015;133(2):148-54.
 59. Centre de Référence Hémophilie et autres déficits, constitutionnels en protéines de la coagulation. PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) DEFICITS RARES EN PROTEINES DE LA COAGULATION [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_autres_deficits_argumentaire_2021.08.pdf
 60. Murray JM, Rand MD, Egan JO, Murphy S, Kim HC, Mann KG. Factor V New Brunswick: Ala221-to-Val substitution results in reduced cofactor activity. *Blood*. 1 sept 1995;86(5):1820-7.
 61. DN Cooper, EV Ball, PD Stenson, AD Phillips, K. Evans, S. Heywood, MJ Hayden, MM Chapman, ME Mort, L. Azevedo et DS Millar. HGMDLa base de données sur les mutations génétiques humaines à l'Institut de génétique médicale de Cardiff [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
 62. Vos HL. An online database of mutations and polymorphisms in and around the coagulation factor V gene: Letters to the Editor. *J Thromb Haemost*. janv 2007;5(1):185-8.
 63. Huang JN, Koerper MA. Factor V deficiency: a concise review: FACTOR V DEFICIENCY. *Haemophilia*. 30 oct 2008;14(6):1164-9.
 64. Thalji N, Camire R. Parahemophilia: New Insights into Factor V Deficiency. *Semin*

- Thromb Hemost. 26 juill 2013;39(06):607-12.
65. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 1 sept 2004;104(5):1243-52.
 66. Zheng C, Zhang B. Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 12 juill 2013;39(06):613-20.
 67. Elmahmoudi H, Wigren E, Laatiri A, Jlizi A, Elgaaied A, Gouider E, et al. Analysis of newly detected mutations in the MCFD2 gene giving rise to combined deficiency of coagulation factors V and VIII: ANALYSIS OF MUTATIONS IN THE MCFD2 GENE. *Haemophilia*. avr 2011;no-no.
 68. Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOUARD sous la direction du Pr Claude NEGRIER. PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) DEFICITS RARES EN PROTEINES DE LA COAGULATION [Internet]. 2021 [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_autres_deficits_argumentaire_2021.08.pdf
 69. Caudill JS, Sood R, Zehnder JL, Pruthi RK, Steensma DP. Severe coagulation factor V deficiency associated with an interstitial deletion of chromosome 1q. *J Thromb Haemost JTH*. mars 2007;5(3):626-8.
 70. pearl. Déficit en facteur V | Hemophilia [Internet]. 2018 [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.hemophilia.ca/fr/deficit-en-facteur-v/>
 71. Chemaou A, Ayachi M, Benjelloun O, Zineddine A. Ménorragies par déficit congénital en facteur V chez une adolescente. *Arch Pédiatrie*. janv 2013;20(1):33-6.
 72. Petros S, Fischer J, Mössner J, Schiefke I, Teich N. Treatment of Massive Cecal Bleeding in a 28-Year-Old Patient with Homozygous Factor V Deficiency with Activated Factor VII. *Z Für Gastroenterol*. mars 2008;46(3):271-3.
 73. Boujrad S, El Hasbaoui B, Echahdi H, Malih M, Agadr A. Déficit congénital en facteur V: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2017 [cité 10 juill 2021];27. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/182/full/>

74. HAS. PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) DEFICITS RARES EN PROTEINES DE LA COAGULATION [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_autres_deficits_argumentaire_2021.08.pdf
75. Cui J, O'Shea KS, Purkayastha A, Saunders TL, Ginsburg D. Fatal haemorrhage and incomplete block to embryogenesis in mice lacking coagulation factor V. *Nature*. 7 nov 1996;384(6604):66-8.
76. Duckers C, Simioni P, Spiezia L, Radu C, Dabrilli P, Gavasso S, et al. Residual platelet factor V ensures thrombin generation in patients with severe congenital factor V deficiency and mild bleeding symptoms. *Blood*. 28 janv 2010;115(4):879-86.
77. Castoldi E, Duckers C, Radu C, Spiezia L, Rossetto V, Tagariello G, et al. Homozygous F5 deep-intronic splicing mutation resulting in severe factor V deficiency and undetectable thrombin generation in platelet-rich plasma. *J Thromb Haemost JTH*. mai 2011;9(5):959-68.
78. Lak, Sharifian, Peyvandi, Mannucci. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients: Short Report. *Br J Haematol*. déc 1998;103(4):1067-9.
79. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM, The North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost*. févr 2004;2(2):248-56.
80. Sosa IR, Ellery P, Mast A, Neff AT, Gailani D. Acquired factor V deficiency in a patient without evidence of a classical inhibitor. *Haemophilia*. janv 2014;20(1):e81-3.
81. H. Chambost. Démarche diagnostique devant un allongement du TCA | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. Société Française de Pédiatrie; 2017 [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/biologie-genetique/demarche-diagnostique-devant-un-allongement-du-tca>
82. Bonhomme F, Schved JF, Giansily-Blaizot M, Samama CM, de Moerloose P. Déficits rares de la coagulation et gestes invasifs. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mars 2013;32(3):198-205.

83. Thurlow PJ. HEMOSTASIS AND THROMBOSIS. BASIC PRINCIPLES AND CLINICAL PRACTICE. Edited by Robert W. Colman, Jack Hirsh, Victor J. Marder and Edwin W. Salzman. J.B. Aust N Z J Med. déc 1988;18(7):867-867.
84. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci P. Introduction: Rare Bleeding Disorders: General Aspects of Clinical Features, Diagnosis, and Management. Semin Thromb Hemost. juin 2009;35(04):349-55.
85. Cao L, Wang Z, Li H, Wang W, Zhao X, Zhang W, et al. Gene analysis and prenatal diagnosis for two families of congenital factor V deficiency. Haemoph Off J World Fed Hemoph. janv 2011;17(1):65-9.
86. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood. 1 août 1996;88(3):900-6.
87. Ates I, Kaplan M, Tokgoz G, Ceran F, Akalın S, Ozet G. Combined factor V and VIII deficiency in a young woman with abundant bleeding after tooth extraction. Blood Res. 2016;51(1):67.
88. Shetty, Madkaikar, Nair, Pawar, Baindur, Pathare, et al. Combined factor V and VIII deficiency in Indian population: COMBINED FACTOR V AND VIII DEFICIENCY. Haemophilia. sept 2000;6(5):504-7.
89. Peyvandi, Tuddenham, Akhtari, Lak, Mannucci. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII: Short Report. Br J Haematol. mars 1998;100(4):773-6.
90. Lee CA, Kessler CM, Varon D, Martinowitz U, Heim M, Ginsburg D, et al. Combined factors V and VIII deficiency - the solution. Haemophilia. juill 1998;4(4):677-82.
91. Torun D, Yılmaz E, Atay A, Kürekçi E, Akar N. Two New Mutations at ERGIC-53 Gene in a Turkish Family. Clin Appl Thromb. juin 2011;17(3):248-50.
92. Shearer MJ. Vitamin K. The Lancet. janv 1995;345(8944):229-34.
93. Stafford DW. The vitamin K cycle. J Thromb Haemost. août 2005;3(8):1873-8.

94. Brenner B, Kuperman A, Watzka M, Oldenburg J. Vitamin K–Dependent Coagulation Factors Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* juin 2009;35(04):439-46.
95. Oldenburg J, von Brederlow B, Fregin A, Rost S, Wolz W, Eberl W, et al. Congenital Deficiency of Vitamin K Dependent Coagulation Factors in Two Families Presents as a Genetic Defect of the Vitamin K-Epoxy-Reductase-Complex. *Thromb Haemost.* 2000;84(12):937-41.
96. Brenner B, Tavori S, Zivelin A, Keller CB, Suttie JW, Tatarsky I, et al. Hereditary deficiency of all vitamin K-dependent procoagulants and anticoagulants. *Br J Haematol.* août 1990;75(4):537-42.
97. McMillan CW, Roberts HR. Congenital Combined Deficiency of Coagulation Factors II, VII, IX and X: Report of a Case. *N Engl J Med.* 9 juin 1966;274(23):1313-5.
98. Ortel TL. Clinical and laboratory manifestations of anti-factor V antibodies. *J Lab Clin Med.* avr 1999;133(4):326-34.
99. Feinstein DI. Acquired inhibitors of factor V. *Thromb Haemost.* 30 juin 1978;39(3):663-74.
100. Knöbl P, Lechner K. Acquired factor V inhibitors. *Baillieres Clin Haematol.* juin 1998;11(2):305-18.
101. Franchini M, Lippi G. Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* mai 2011;31(4):449-57.
102. Koyama T, Saito T, Kusano T, Hirosawa S. Factor V inhibitor associated with Sjögren's syndrome. *Br J Haematol.* 12 mars 2008;89(4):893-6.
103. Miesbach W, Voigt J, Peetz D, Scharrer I. Massive Blutungsneigung bei zwei Patienten mit Faktor-V-Hemmkörper und Anti-Phospholipid-Antikörpern nach Ciprofloxacin-Einnahme. *Med Klin.* juin 2003;98(6):339-43.
104. Leus B, Devreese K, Van den Bossche J, Malfait R. Factor V inhibitor: case report. *Blood Coagul Fibrinolysis.* oct 2006;17(7):585-7.
105. Streiff MB, Ness PM. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of

- bovine thrombin exposure. *Transfusion (Paris)*. janv 2002;42(1):18-26.
106. Knöbl P, Lechner K. 2 Acquired factor V inhibitors. *Baillières Clin Haematol*. juin 1998;11(2):305-18.
 107. Ortel TL, Mercer MC, Thames EH, Moore KD, Lawson JH. Immunologic impact and clinical outcomes after surgical exposure to bovine thrombin. *Ann Surg*. janv 2001;233(1):88-96.
 108. Lebrun A, Leroy-Matheron C, Arlet JB, Bartolucci P, Michel M. Successful treatment with rituximab in a patient with an acquired factor V inhibitor. *Am J Hematol*. févr 2008;83(2):163-4.
 109. Kraus M, Zander N, Fickenscher K. Coagulation assay with improved specificity to factor V mutants insensitive to activated protein C. *Thromb Res*. nov 1995;80(3):255-64.
 110. Lipsky James J. N-METHYL-THIO-TETRAZOLE INHIBITION OF THE GAMMA CARBOXYLATION OF GLUTAMIC ACID: POSSIBLE MECHANISM FOR ANTIBIOTIC-ASSOCIATED HYPOPROTHROMBINAEMIA. *The Lancet*. juill 1983;322(8343):192-3.
 111. Franchini M, Lippi G. Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. mai 2011;31(4):449-57.
 112. Mazzucconi MG, Solinas S, Chistolini A, Motta M, Mariani G. Inhibitor to factor V in severe factor V congenital deficiency. A case report. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1985;27(5):303-5.
 113. Fratantoni JC, Hilgartner M, Nachman RL. Nature of the defect in congenital factor V deficiency: study in a patient with an acquired circulating anticoagulant. *Blood*. juin 1972;39(6):751-8.
 114. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clin Proc*. juill 2007;82(7):864-73.
 115. Dubois-Galopin F, Lebreton A, Marques-Verdier A, Ruivard M, Berger M, Serre-Sapin

- AF. Factor V inhibitor: case report and literature review. *Ann Biol Clin (Paris)*. mars 2011;69(2):217-22.
116. Cohen AJ, Kessler CM. Treatment of inherited coagulation disorders. *Am J Med*. déc 1995;99(6):675-82.
117. Masson E. Anomalies de l'hémostase et tests biologiques [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/3552/anomalies-de-l-hemostase-et-tests-biologiques>
118. Massignon D, Roullit S, Espinouse D, Coeur P. Apparition d'un anticoagulant circulant antifacteur V après intervention chirurgicale. *Ann Fr Anesth Réanimation*. janv 1989;8(1):70-2.
119. aillaud. AC ANTI-FACTEUR.
120. Masson E. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/724256/les-anticorps-antihfviii-et-antihfix>
121. these40-13.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2013/these40-13.pdf>
122. Gordon B, Haire W, Duggan M, Langnas A, Shaw B. Factor V inhibitor developing after liver transplantation in a 3-year-old child. *Pediatrics*. juill 1991;88(1):156-9.
123. Vincent LM, Tran S, Livaja R, Benseid TA, Milewicz DM, Dahlbäck B. Coagulation factor VA2440G causes east Texas bleeding disorder via TFPI α . *J Clin Invest*. 3 sept 2013;123(9):3777-87.
124. Duckers C, Simioni P, Spiezia L, Radu C, Gavasso S, Rosing J, et al. Low plasma levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with congenital factor V deficiency. *Blood*. 1 nov 2008;112(9):3615-23.
125. Wood JP, Bunce MW, Maroney SA, Tracy PB, Camire RM, Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor-alpha inhibits prothrombinase during the initiation of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 oct 2013;110(44):17838-43.
126. Dahlbäck B. Pro- and anticoagulant properties of factor V in pathogenesis of thrombosis

- and bleeding disorders. *Int J Lab Hematol.* mai 2016;38:4-11.
127. Steen M, Miteva M, Villoutreix BO, Yamazaki T, Dahlbäck B. Factor V New Brunswick: Ala221Val associated with FV deficiency reproduced in vitro and functionally characterized. *Blood.* 15 août 2003;102(4):1316-22.
 128. Brunet JG, Sharma T, Tasneem S, Liang M, Wilson MD, Rivard GE, et al. Thrombin generation abnormalities in Quebec platelet disorder. *Int J Lab Hematol.* déc 2020;42(6):801-9.
 129. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology.* 2 déc 2016;2016(1):663-9.
 130. Alcantara M, Ducastelle S, Rugeri L, Dargaud Y. Le déficit acquis en facteur V : une pathologie hémorragique rare à manifestations cliniques variables. *Rev Médecine Interne.* mai 2011;32(5):e59-61.
 131. Fu YX, Kaufman R, Rudolph AE, Collum SE, Blinder MA. Multimodality therapy of an acquired factor V inhibitor. *Am J Hematol.* avr 1996;51(4):315-8.
 132. Lian ECY, Tzakis AG, Andrews D. Response of factor V inhibitor to rituximab in a patient who received liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Am J Hematol.* déc 2004;77(4):363-5.
 133. Bayani N, Rugina M, Haddad-Vergnes L, Lelong F. High-titer acquired factor V inhibitor responsive to corticosteroids and cyclophosphamide in a patient with two malignant tumors. *Am J Hematol.* sept 2002;71(1):33-6.
 134. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Manzato F, Guidi GC, Franchini M. Inherited and acquired factor V deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* avr 2011;22(3):160-6.
 135. Thibaud E, Samara-Boustani D, Duflos-Cohade C. Méno-métrorragies de l'adolescente. *Arch Pédiatrie.* juin 2008;15(5):584-5.
 136. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PHB, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre

- Doctors' Organization. Haemoph Off J World Fed Hemoph. juill 2006;12(4):301-36.
137. Girolami A, Scandellari R, Lombardi AM, Girolami B, Bortoletto E, Zanon E. Pregnancy and oral contraceptives in factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and 17 heterozygotes) and review of the literature. Haemophilia. janv 2005;11(1):26-30.
138. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood. 31 janv 2019;133(5):415-24.
139. Segers O, Castoldi E. Chapter 6 Factor V Leiden and activated protein C resistance. In: Advances in Clinical Chemistry [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 6 mars 2022]. p. 121-57. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242309490061>
140. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. Genet Med. janv 2011;13(1):1-16.
141. Dahlbäck B. The discovery of activated protein C resistance: *Discovery of APC resistance*. J Thromb Haemost. janv 2003;1(1):3-9.
142. Guerhazi S, Znazen R. Résistance à la protéine C activée et facteur V Leiden : intérêt clinique. Pathol Biol. oct 2011;59(5):281-5.
143. Chloé V. DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE [Internet] [LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE]. [marseille]: LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE; 2017 [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01537849/document>
144. Castoldi E, Rosing J. Factor V Leiden: a disorder of factor V anticoagulant function: Curr Opin Hematol. mai 2004;11(3):176-81.
145. Griffin JH, Fernández JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C: Activated protein C. J Thromb Haemost. 9 juill 2007;5:73-80.
146. Salem HH, Maruyama I, Ishii H, Majerus PW. Isolation and characterization of thrombomodulin from human placenta. J Biol Chem. oct 1984;259(19):12246-51.
147. Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. Proc Natl Acad Sci. avr 1981;78(4):2249-52.

148. Mazoyer E, Ripoll L, Gueguen R, Tiret L, Collet JP, dit Sollier CB, et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in a large French population selected for nonthrombotic history: geographical and age distribution. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* oct 2009;20(7):503-10.
149. Rees DC. The Population Genetics of Factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol.* déc 1996;95(4):579-86.
150. Lucotte G, Mercier G. Population Genetics of Factor V Leiden in Europe. *Blood Cells Mol Dis.* mars 2001;27(2):362-7.
151. Zivelin A, Griffin JH, Xu X, Pabinger I, Samama M, Conard J, et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood.* 15 janv 1997;89(2):397-402.
152. Tamim H, Finan RR, Almawi WY. Prevalence of two thrombophilia predisposing mutations: factor V G1691A (R506Q; Leiden) and prothrombin G20210A, among healthy Lebanese. *Thromb Haemost.* oct 2002;88(4):691-2.
153. Jadaon MMM. EPIDEMIOLOGY OF ACTIVATED PROTEIN C RESISTANCE AND FACTOR V LEIDEN MUTATION IN THE MEDITERRANEAN REGION. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 8 sept 2011;3(1):e2011037.
154. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* sept 2001;86(3):809-16.
155. Pepe G, Rickards O, Vanegas OC, Brunelli T, Gori AM, Giusti B, et al. Prevalence of Factor V Leiden Mutation in Non-European Populations. *Thromb Haemost.* 1997;77(02):329-31.
156. Renner W, Köppel H, Hoffmann C, Schallmoser K, Stanger O, Toplak H, et al. Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu: common mutations of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. *Thromb Res.* 1 juill

- 2000;99(1):35-9.
157. Frere C, Saut N, Boukef MK, Zili M, Toumi NEH. Factor V Leiden G1691A and prothrombin G20210A mutations are common in Tunisia. *J Thromb Haemost JTH.* nov 2003;1(11):2451-2.
 158. Awidi A, Shannak M, Bseiso A, Kailani MA, Kailani MA, Omar N, et al. High prevalence of factor V Leiden in healthy Jordanian Arabs. *Thromb Haemost.* avr 1999;81(4):582-4.
 159. Ameen G, Irani-Hakime N, Fawaz NA, Mahjoub T, Almawi WY. An Arab selective gradient in the distribution of factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T. *J Thromb Haemost JTH.* sept 2005;3(9):2126-7.
 160. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet Lond Engl.* 28 oct 1995;346(8983):1133-4.
 161. Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, Endean DJ, Friedman KD, Montgomery RR. Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. *Thromb Haemost.* mai 1999;81(5):733-8.
 162. Alhenc-Gelas M, Aiach M. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. *EMC - Hématologie.* janv 2007;2(2):1-18.
 163. Louis Dallaire, Jean-Loup Huret. Génétique Formelle et autres Modes de Transmission [Internet]. *Atlas de Génétique et de Cytogénétique en Oncologie et Hématologie.* 2002 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30118/g-n-eacute;n-eacute;tique-formelle-et-autres-modes-de-transmission>
 164. F Bernardi 1, EM Faioni , E Castoldi , B Lunghi , G Castaman , E Sacchi , PM Mannucci. Un composant génétique du facteur V différent du facteur V R506Q contribue au phénotype de résistance à la protéine C activée - PubMed [Internet]. 1997 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9269773/>
 165. HAS. BIOLOGIE DES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE TOME VII : RECHERCHE

DE LA MUTATION G1691A DU GÈNE DU FACTEUR V (FACTEUR DE LEIDEN) ET DE LA MUTATION G20210A DU GÈNE DU FACTEUR II [Internet]. 2011 [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-08/biologie_anomalie_hemostase_t7_mutations_fii_et_fv_-_rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_348.pdf

166. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1 oct 1998;92(7):2353-8.
167. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the Gene Coding for Coagulation Factor V and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, and Venous Thrombosis in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med*. 6 avr 1995;332(14):912-7.
168. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 15 mars 1995;85(6):1504-8.
169. Zöller B, Svensson PJ, He X, Dahlbäck B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest*. 1 déc 1994;94(6):2521-4.
170. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and Risks of Recurrent Idiopathic Venous Thromboembolism. *Circulation*. 15 nov 1995;92(10):2800-2.
171. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med*. 6 févr 1997;336(6):399-403.
172. Eichinger S, Pabinger I, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Schneider B, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost*. avr 1997;77(4):624-8.
173. de Bruijn SFTM, Stam J, Koopman MMW, Vandenbroucke JP. Case-control study of

- risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ*. 14 févr 1998;316(7131):589-92.
174. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas JL. Factor V Leiden Mutation in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. oct 1996;27(10):1721-3.
 175. Deschiens MA, Conard J, Horellou MH, Ameri A, Preter M, Chedru F, et al. Coagulation Studies, Factor V Leiden, and Anticardiolipin Antibodies in 40 Cases of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. oct 1996;27(10):1724-30.
 176. Corre O, Gueret G, Gilard M, Abgrall JF, Arvieux CC. Thrombose coronarienne sur facteur V Leiden. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mai 2002;21(5):440-4.
 177. Jeffery S, Leatham E, Zhang Y, Carter J, Pratel P, Kaski JC. Factor V Leiden polymorphism (FV Q506) in patients with ischaemic heart disease, and in different populations groups. *J Hum Hypertens*. juin 1996;10(6):433-4.
 178. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 15 avr 1997;89(8):2817-21.
 179. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18 000 Cases and 58 000 Controls. *Arch Neurol*. 1 nov 2004;61(11):1652.
 180. Ye Z, Liu EHC, Higgins JPT, Keavney BD, Lowe GDO, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet Lond Engl*. 25 févr 2006;367(9511):651-8.
 181. Becker S, Heller C, Gropp F, Scharrer I, Kreuz W. Thrombophilic disorders in children with cerebral infarction. *Lancet Lond Engl*. 28 nov 1998;352(9142):1756-7.
 182. Lynch JK, Nelson KB, Curry CJ, Grether JK. Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation. *J Child Neurol*. oct 2001;16(10):735-44.
 183. Fijnheer R, Paijmans B, Verdonck LF, Nieuwenhuis HK, Roest M, Dekker AW. Factor V Leiden in central venous catheter-associated thrombosis. *Br J Haematol*. juill

- 2002;118(1):267-70.
184. Falanga A, Vignoli A. Venous thromboembolism in oncology. *Eksp Onkol.* mars 2004;26(1):11-4.
 185. Lipay NV, Dmitriev VV, Borisenok MB. Thrombotic complications during cancer treatment in children. *Exp Oncol.* sept 2007;29(3):231-5.
 186. Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA.* 9 févr 2005;293(6):715.
 187. Charfeddine B, Maarouf R, Laradi S, Mahdaoui A, Monastiri K, Ben Haj Slama F, et al. Résistance du facteur V à la protéine C activée au cours des avortements à répétition. *Immuno-Anal Biol Spéc.* nov 2001;16(6):378-80.
 188. Biron-Andréani C, Bauters A, Le Cam-Duchez V, Delahousse B, Lequerrec A, Dutrillaux F, et al. Factor v Leiden homozygous genotype and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* déc 2009;114(6):1249-53.
 189. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 10 févr 2000;342(6):374-80.
 190. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, Stefano VD, Mannucci PM. Risk of Pregnancy-related Venous Thrombosis in Carriers of Severe Inherited Thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2001;86(9):800-3.
 191. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* janv 2006;132(2):171-96.
 192. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost.* juill 2003;90(1):77-85.
 193. Ridker PM. Factor V Leiden Mutation as a Risk Factor for Recurrent Pregnancy Loss. *Ann Intern Med.* 15 juin 1998;128(12_Part_1):1000.
 194. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased

- fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet Lond Engl.* 5 oct 1996;348(9032):913-6.
195. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Innella B, Sabbion P, et al. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost.* oct 1999;82(4):1237-9.
 196. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyák K, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med.* 4 mai 1999;130(9):736-9.
 197. Zammiti W, Mtiraoui N, Mercier E, Abboud N, Saidi S, Mahjoub T, et al. Association of factor V gene polymorphisms (Leiden; Cambridge; Hong Kong and HR2 haplotype) with recurrent idiopathic pregnancy loss in Tunisia. A case-control study. *Thromb Haemost.* avr 2006;95(4):612-7.
 198. Rai R, Regan L, Hadley E, Dave M, Cohen H. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated C resistance. *Br J Haematol.* févr 1996;92(2):489-90.
 199. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addetta M, Cappucci G, Vecchione G, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost.* mai 1997;77(5):822-4.
 200. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* juill 1995;173(1):210-3.
 201. Schambeck CM, Schwender S, Haubitz I, Geisen UE, Grossmann RE, Keller F. Selective screening for the Factor V Leiden mutation: is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb Haemost.* déc 1997;78(6):1480-3.
 202. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW, Fox EA, Dorfman DM, Ewenstein BM, et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J.* juin 1996;131(6):1145-8.
 203. Vandenbroucke JP, Koster T, Rosendaal FR, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM. Increased

- risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *The Lancet*. nov 1994;344(8935):1453-7.
204. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandembroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet Lond Engl*. 16 déc 1995;346(8990):1593-6.
205. HAS. Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1763726/fr/depistage-systematique-de-la-thrombophilie-avant-une-primo-prescription-de-contraception-hormonale-combinee
206. Rochefort LM. La maladie thrombo-embolique veineuse maternelle [Internet]. [lorraien]: université de lorraine; 2007. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01891833/document>
207. Dahlbäck 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 U S A*. 1 févr 1993;90(3):1004-8.
208. Visser MCH, Hylckama Vlieg A, Tans G, Rosing J, Dahm AEA, Sandset PM, et al. Determinants of the APTT- and ETP-based APC sensitivity tests. *J Thromb Haemost*. juill 2005;3(7):1488-94.
209. Ehrenforth S, Radtke KP, Scharrer I. Acquired activated protein C-resistance in patients with lupus anticoagulants. *Thromb Haemost*. août 1995;74(2):797-8.
210. Jorquera JuanI, Montoro JoséM, Fernández MA, Aznar JoséA, Aznar J. Modified test for activated protein C resistance. *The Lancet*. oct 1994;344(8930):1162-3.
211. Tripodi A. Laboratory diagnosis of thrombophilic states: where do we stand? *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):245-8.
212. de Ronde H, Bertina RM. Careful selection of sample dilution and factor-V-deficient

- plasma makes the modified activated protein C resistance test highly specific for the factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* janv 1999;10(1):7-17.
213. Hoekema L, Castoldi E, Tans G, Girelli D, Gemmati D, Bernardi F, et al. Functional properties of factor V and factor Va encoded by the R2-gene. *Thromb Haemost.* janv 2001;85(1):75-81.
 214. Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, Lunghi B, Castaman G, Sacchi E, et al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood.* 15 août 1997;90(4):1552-7.
 215. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* sept 2001;114(3):512-28.
 216. Van Cott EM, Soderberg BL, Laposata M. Activated protein C resistance, the factor V Leiden mutation, and a laboratory testing algorithm. *Arch Pathol Lab Med.* mai 2002;126(5):577-82.
 217. Masrar A, Derlon AB, Agoumi NB. detection phenotypique et genotypique du facteur V de leiden. *Maroc Méd.* 2006;3.
 218. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* mai 1994;369(6475):64-7.
 219. Lyon E, Wittwer CT. LightCycler Technology in Molecular Diagnostics. *J Mol Diagn.* mars 2009;11(2):93-101.
 220. Cooper PC. Detection of Factor V Leiden and Prothrombin c.20210G>A Allele by Roche Diagnostics LightCycler®. In: Theophilus BDM, Rapley R, éditeurs. *PCR Mutation Detection Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2011 [cité 21 mars 2022]. p. 239-55. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-947-5_16

221. Holland PM, Abramson RD, Watson R, Gelfand DH. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 août 1991;88(16):7276-80.
222. TaqMan vs SYBR Chemistry - MA [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: [//www.thermofisher.com/ng/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/taqman-vs-sybr-chemistry-real-time-pcr.html](http://www.thermofisher.com/ng/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/taqman-vs-sybr-chemistry-real-time-pcr.html)
223. Berruyer M, Hanss M, Ffrench P, Dechavanne M. Anomalies constitutionnelles de l'hémostase impliquées dans la thrombose veineuse. *Rev Fr Lab*. 1 janv 2002;2002(339):45-52.
224. Emmerich J. Thrombophilies rares. *Rev Médecine Interne*. juin 2008;29(6):482-5.
225. Alhenc-Gelas M. Mutations et polymorphismes des protéines de l'hémostase prédisposant à la thrombose. *EMC - Cardiol*. janv 2011;6(3):1-18.
226. P. Suchon, P.-E. Morange. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. [cité 24 mars 2022]; Disponible sur: <http://www.theses.fr/2017AIXM0658>
227. Shen L, Dahlbäck B. Factor V and protein S as synergistic cofactors to activated protein C in degradation of factor VIIIa. *J Biol Chem*. 22 juill 1994;269(29):18735-8.
228. Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GAF, Thomassen MCLGD, Hemker HC, Varadi K, et al. Effects of Protein S and Factor Xa on Peptide Bond Cleavages during Inactivation of Factor Va and Factor VaR506Q by Activated Protein C. *J Biol Chem*. nov 1995;270(46):27852-8.
229. GOUAULT-HEILMANN Michèle. Aide-mémoire d'hémostase [Internet]. 2006 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/aide-memoire-d-hemostase-2-ed/gouault-heilmann/descriptif-9782257124074>
230. Guerhazi S, Conard J. Les déficits congénitaux en protéine S ; difficultés diagnostiques. *Pathol Biol*. sept 2009;57(6):483-7.
231. Hackeng TM, Maurissen LFA, Castoldi E, Rosing J. Regulation of TFPI function by protein S. *J Thromb Haemost*. juill 2009;7:165-8.

232. Zöller B, He X, Dahlbäck B. Homozygous APC-resistance combined with inherited type I protein S deficiency in a young boy with severe thrombotic disease. *Thromb Haemost.* mai 1995;73(5):743-5.
233. Professeur Jean-Pierre Cazenave. Pathologie des thromboses [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <http://ifsidijon.f.i.f.unblog.fr/files/2011/09/lestromboses.pdf>
234. Ryland JK, Lawrie AS, Mackie IJ, Machin SJ. Persistent high factor VIII activity leading to increased thrombin generation - a prospective cohort study. *Thromb Res.* avr 2012;129(4):447-52.
235. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl.* 21 janv 1995;345(8943):152-5.
236. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood.* 1 juin 1995;85(11):3144-9.
237. Kelly DA, O'Brien FJ, Hutton RA, Tuddenham EG, Summerfield JA, Sherlock S. The effect of liver disease on factors V, VIII and protein C. *Br J Haematol.* nov 1985;61(3):541-8.
238. De Mitrio V, Marino R, Scaraggi FA, Di Bari L, Giannoccaro F, Petronelli M, et al. Influence of factor VIII/von Willebrand complex on the activated protein C-resistance phenotype and on the risk for venous thromboembolism in heterozygous carriers of the factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* oct 1999;10(7):409-16.
239. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* janv 2000;83(1):5-9.
240. Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost.* sept 1999;82(3):1024-7.

241. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol.* 1991;49:193-280.
242. Marciniak E, Romond EH. Impaired catalytic function of activated protein C: a new in vitro manifestation of lupus anticoagulant. *Blood.* 15 nov 1989;74(7):2426-32.
243. Roubey RA, Pratt CW, Buyon JP, Winfield JB. Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I. *J Clin Invest.* sept 1992;90(3):1100-4.
244. Karrati I, Mouhib H, Yahyaoui H, Amaddah R, Aitameur M, Chakour M. Epidemiological Profile of Thrombophilia in Marrakech (Morocco): About 200 Cases. *Am J Lab Med.* 2019;4(5):79.
245. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: A New Mutation (Arg306→Thr) Associated With Resistance to Activated Protein C. *Blood.* 15 févr 1998;91(4):1140-4.
246. Egan JO, Kalafatis M, Mann KG. The effect of Arg306→Ala and Arg506→Gln substitutions in the inactivation of recombinant human factor Va by activated protein C and protein S. *Protein Sci Publ Protein Soc.* sept 1997;6(9):2016-27.
247. Norström E, Thorelli E, Dahlbäck B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. *Blood.* 15 juill 2002;100(2):524-30.
248. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood.* 15 févr 1998;91(4):1135-9.
249. Lu D, Kalafatis M, Mann K, Long G. Loss of membrane-dependent factor Va cleavage: a mechanistic interpretation of the pathology of protein C Vermont. *Blood.* 1 août 1994;84(3):687-90.
250. Heeb MJ, Kojima Y, Greengard JS, Griffin JH. Activated Protein C Resistance: Molecular Mechanisms Based on Studies Using Purified Gln506-Factor V. *Blood.* 15 juin 1995;85(12):3405-11.
251. Mumford AD, McVey JH, Morse CV, Gomez K, Steen M, Norstrom EA, et al. Factor V

- I359T: a novel mutation associated with thrombosis and resistance to activated protein C. *Br J Haematol.* nov 2003;123(3):496-501.
252. Steen M. Functional characterization of factor V-Ile359Thr: a novel mutation associated with thrombosis. *Blood.* 1 mai 2004;103(9):3381-7.
253. Lunghi B, Iacoviello L, Gemmati D, Dilasio MG, Castoldi E, Pinotti M, et al. Detection of new polymorphic markers in the factor V gene: association with factor V levels in plasma. *Thromb Haemost.* janv 1996;75(1):45-8.
254. Castaman G, Lunghi B, Missiaglia E, Bernardi F, Rodeghiero F. Phenotypic homozygous activated protein C resistance associated with compound heterozygosity for Arg506Gln (factor V Leiden) and His1299Arg substitutions in factor V. *Br J Haematol.* nov 1997;99(2):257-61.
255. Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and Heparin Compared with Acenocoumarol Alone in the Initial Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *N Engl J Med.* 19 nov 1992;327(21):1485-9.
256. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest.* janv 2001;119(1):176S-193S.
257. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The Duration of Oral Anticoagulant Therapy after a Second Episode of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 6 févr 1997;336(6):393-8.
258. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* juin 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
259. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med.* 16 nov 2000;343(20):1439-44.

260. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of Withholding Heparin in Pregnant Women with a History of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 16 nov 2000;343(20):1439-44.
261. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaál K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost.* avr 1999;81(4):532-7.
262. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* oct 1997;78(4):1183-8.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 054

فسيولوجيا العامل الخامس والأمراض ذات الصلة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيد إسماعيل الكراكي

المزاد في : 02 دجنبر 1996 بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: العامل الخامس ، ليدن ، النزف ، تجلط الدم ، عجز

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد عز العرب مسرار أستاذ في أمراض الدم البيولوجية
مديرة الأطروحة	السيدة سعاد بنكيران أستاذ في أمراض الدم البيولوجية
عضو	السيد أنس الجعيدي أستاذ في أمراض الدم البيولوجية
عضو	السيد حفيظ زهيد أستاذ في أمراض الدم البيولوجية