



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2012

Thèse N° 101

Bilan de thrombophilie :
À propos de 95 cas de demandes d'analyses et revue de la
littérature

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2012

PAR

M^{lle}. Sara HACIB

Née le 29 Novembre 1986 à Béni Mellal
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Thrombophilie-Diagnostic-Bilan-Incidence

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de médecine interne

Mr. M. CHAKOUR

Professeur agrégé d'hématologie

Mr. A. KHATOURI

Professeur de cardiologie

Mr. M. ZOUBIR

Professeur agrégé d'anesthésie-réanimation

Mr. R. MOUTAJ

Professeur agrégé de parasitologie mycologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

}
JUGES

بِسْمِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي

أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ

صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي

عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ ﴿١٦﴾

النمل: ١٦



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

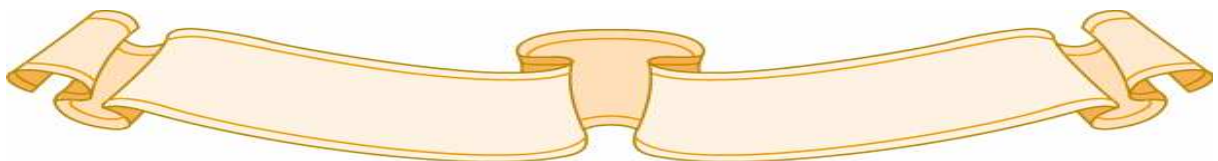
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche

: Pr. Badia BELAABIDIA

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
BENELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A

CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation

EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
LRHEZZIOUI	Jawad	Neurochirurgie(Militaire)
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie

ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AISSAOUI	Younes	Anésthésie Reanimation (Militaire)
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
ARSALANE	Lamiae	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOU	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne

BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOuat	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAROUASSI	Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie

EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie – pathologique (Militaire)
EL MEHDI	Atmane	Radiologie
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique B
FAKHIR	Anass	Histologie -embryologie cytogénétique
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique A
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie

LAKMICH	Mohamed Amine	Urologie
LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariam	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUERAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique

ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAQUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie –Mycologie



DEDICATES

A decorative, ornate frame with a central focus on the word "DEDICATES". The frame is composed of two horizontal lines with intricate scrollwork and flourishes at the top and bottom. The word "DEDICATES" is written in a bold, serif, all-caps font with a slight shadow effect, centered within the frame.



Je dédie ce travail

A mes parents

A celle qui m'a transmis la vie, l'amour, le courage, à toi chère maman toutes mes joies, mon amour et ma reconnaissance.

A mon père toujours tendre et souriant

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour et ma gratitude pour vous mes très chers.

En ce jour j'espère réaliser un de vos rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que vous m'avez donné.

Quisse dieu, tout puissant, vos combler de santé, de bonheur et vos procurer longue vie.

A mes frères et sœurs

Vous m'avez toujours soutenu.

Aujourd'hui, Je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection et vos encouragements.

Quisse dieu, nous garder, à jamais, unis et entourés de tendresse, joie et prospérité.

A mes nièces

Je vous aime très fort et j'espère que vous êtes fière de votre tante. Que dieu vous garde pour moi tous

A tout membre de ma famille.....

A mes amis

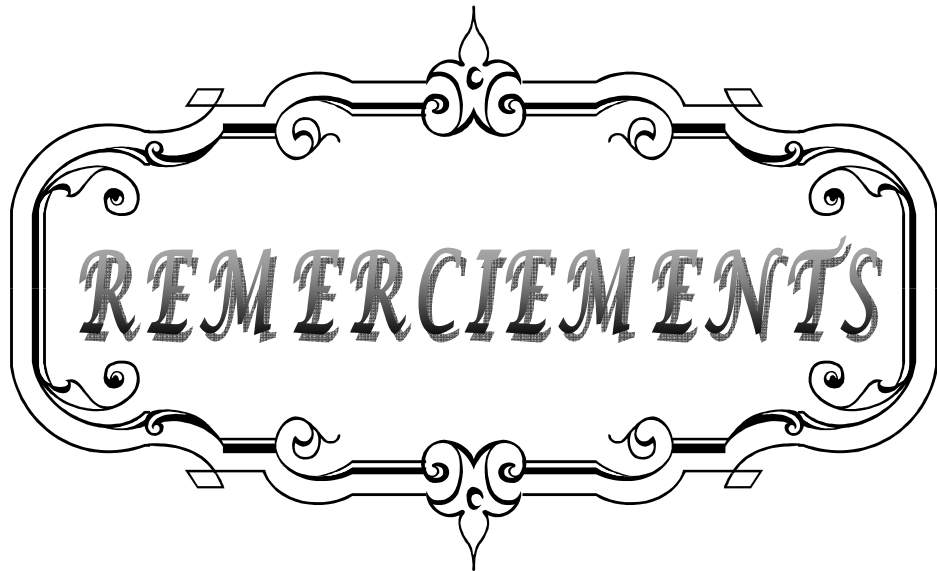
Je ne peux vous citer tous, car les pages ne le permettraient pas, et je ne peux vous mettre en ordre, car vous m'êtes tous chers...

A tous mes enseignants du primaire, du secondaire et de la faculté de médecine de Marrakech.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du CHU Mohammed VI de Marrakech .

Et a tous ceux qui feront partie de ma vie.....

Que Dieu vous bénisse et vous comble.



REMERCIEMENTS

***A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :
PROFESSEUR L. ESSAADOUNI***

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement
la présidence de mon jury de thèse.
Votre modestie jointe, à vos compétences professionnelles et humaines seront
pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.
Veuillez trouver ici, l'expression de mon respect et de ma
très haute considération.*

***A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :
PROFESSUR M. CHAKOUR***

*Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant
de me confier ce travail.
Vous m'avez éblouie par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre
honnêteté, et toutes vos qualités humaines.
Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de votre
temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.*

***A NOTRE PROFESSEUR ET JUGE :
PROFESSUR A. KHATOURI***

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant
de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance
et votre simplicité avec lesquelles vous m'avez accueillie.*

*Veuillez trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma grande estime
et de ma sincère reconnaissance.*

***A NOTRE MAITRE ET JUGE :
PROFESSUR R. MOUTAJ***

Veuillez accepter Professeur, mes vives remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect.

***A NOTRE MAITRE ET JUGE :
PROFESSUR M. ZOUBIR***

Je vous remercie de la spontanéité et l'extrême gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

*A Professeur Ait Ameur, professeur assistant au service d'hématologie à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Marrakech,
Et à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale au service d'hématologie à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Marrakech,*

*Je vous remercie pour votre sympathie et votre bienveillance.
Il m'est particulièrement agréable de vous exprimer ma profonde gratitude et ma grande estime.*

*A tous les enseignants de la FMPM,
Avec ma reconnaissance et ma haute considération.*

« Sincère reconnaissance »

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of two parallel lines with intricate scrollwork and flourishes. The word "ABBREVIATIONS" is written in a bold, serif, all-caps font within the frame.

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

AVCI : Accident vasculaire ischémique
ATCD : Antécédent
AVK : Antivitamine K
B2CPI : B2 Glycoprotéine
C4b-BP : C4b-binding protéine
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminé
CLa : Anticardiolipine
EP : Embolie pulmonaire
EPCR : Recepteur endothélial membranaire
FSF : Facteur stabilisant la fibrine
FV : Facteur V
FVIII : Facteur VIII
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HNF : Héparine non fractionnée
IDM : Infarctus du myocarde
INR : International normalized ratio
LEAD : Lupus érythémateux aigu disséminé
MTEV : Maladie thromboembolique veineuse
MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase
OP : Oestroprogestative
PC : Protéine C
PS : Protéine S
PAI : Inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène
PCa : Protéine C activée
RPCA : Résistance à la PCa
SALP : Syndrome dans antiphospholipides
TAFI : Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
TP : Temps de prothrombine
TCA : Temps de céphaline activé
TFPI : Tissue factor pathway inhibitor
TVP : Thrombose veineuse profonde
TVS : Thrombose veineuse superficielle
TVD : Thrombose veineuse distale
TDTD : Temps de thromboplastine dilué



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Patients :	5
II. Méthodes :	5
1- Méthode de dosage :	8
1.1- La phase pré analytique :	8
1.2- Dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation :	8
RESULTATS :	11
I. Services demandeurs :	12
II. l'âge :	13
III. Sexe :	13
IV. Les indications du bilan :	13
V. Pourcentage des tests réalisés :	15
VI. Résultats du bilan biologique :	16
1- répartition des anomalies :	16
VII. Répartition des déficits en fonction de l'étiologie :	17
DOSCUSSION :	19
I. Généralités :	20
II. Historique :	21
III. Rappel physiologique :	21
1- Coagulation :	21
1-1 Déroulement du processus de coagulation in vivo	21
2- Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation :	24
2-1 L'antithrombine :	25
2-2 Protéine C :	25
2-3 Protéine S :	26
2-4 le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) :	26
IV. Etudes des facteurs de risque de la MTEV :	27
V. Epidémiologie :	30
1- Fréquence :	30
2- Origine ethnique :	30
3-Age :	30
4- Sexe :	30
VI. Diagnostic clinique :	30

1- Topographie :	30
2- Les manifestations cliniques:	31
3- Les anomalies combinées	35
VII. Diagnostic biologique	36
1- Indications à la réalisation du bilan de la thrombophilie	38
2- Phase pré analytique :	40
3- Le dosage des inhibiteurs physiologique de la coagulation :	43
3-1 Le dosage de l'antithrombin :	43
3-2 Dosage de la protéine C :	45
3-3 Dosage de la protéine S :	46
3-4 Détection de la résistance à la protéine C activée :	48
3- 5 Mutation du gène de la prothrombine :	50
4- Détection des anticorps antiphospholipides :	50
Le diagnostic biologique :	
5- dosage du facteur VIII :	54
6- Dosage de l'homocystéine :	55
7- Anomalies de la fibrinoformation	56
8- Apport de la biologie moléculaire dans le bilan de thrombophilie:	57
8.1. La mutation du gène du facteur V (facteur V Leiden) :	57
8.2. La mutation G20210A sur le gène de la prothrombine :	57
8.3. Mutation MTHFR (C677T) et hyperhomocystéinémie :	58
VIII. Principes du traitement	58
1- Les anticoagulants	58
2- Surveillance du traitement anticoagulant	60
3- Etude du risque de récurrence de la MTEV :	60
- Facteurs déterminants ou majeurs de récurrence	60
- Facteurs modulateurs ou mineurs	63
Facteurs permettant de moduler la durée de traitement	63
Facteurs sans effet sur la durée de traitement :	65
Facteur non pris en compte mais en cours d'évaluation	65
IX. Aspect psychosocial de la thrombophilie familiale :	67
CONCLUSION	69
RESUMES	71
BIBLIOGRAPHIE	75



INTRODUCTION

I. Introduction

1- Définition

Le terme « thrombophilie » désigne d'une part une situation clinique caractérisée par une tendance à la thrombose, et d'autre part des anomalies biologiques prédisposant aux thromboses ; Elle est d'origine multifactorielle et d'expression clinique hétérogène. Comme l'avait décrit Virchow voici plus d'un siècle, la prédisposition est liée à des perturbations du flux sanguin, à l'état de la paroi vasculaire et de la composition du sang. Il n'existe pas de définition consensuelle de la thrombophilie ; Il est classique de réserver cette dénomination à des contextes constitutionnelles ou acquis pouvant modifier la balance hémostatique et être responsable d'un état d'hypercoagulabilité [1].

Les anomalies constitutionnelles les plus fréquentes sont les déficits en antithrombine, les anomalies du système de la protéine C (PC) avec les déficits en PC ou en protéine S (PS), son cofacteur, et la résistance à la protéine C activée due à la mutation du FacteurV(FV) de Leiden. La mutation du gène de la prothrombine a été également rapportée comme facteur de risque d'accident thromboembolique. D'autres anomalies génétiques pourraient être des facteurs de risque potentiels tels que l'augmentation des taux de certains facteurs de la coagulation comme le VIII, le IX ou le XI, une dysfibrinogénémie, l'hyperhomocystéinémie, les variants de la thrombomoduline, le second facteur de l'héparine, ou du TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor).

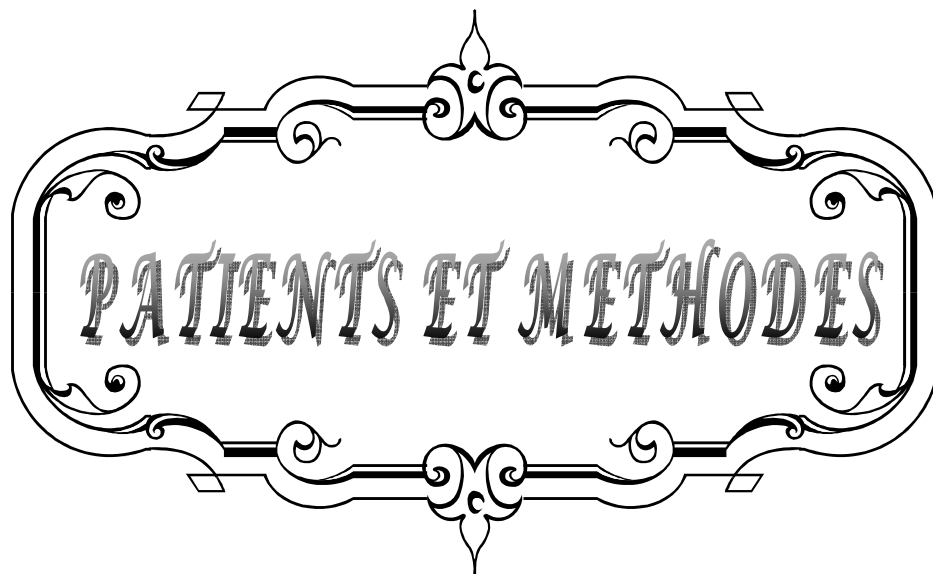
Bien évidemment la recherche de ces anomalies constitutionnelles ne doit pas occulter la nécessité de rechercher des pathologies acquises et aux conséquences thérapeutiques plus importantes tels que le syndrome des Antiphospholipides ou la présence d'un cancer [2].

2- Intérêt :

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente, son incidence annuelle en France est de 1/10000 [2]. Elle est grave car elle est pourvoyeuse de complications incluant le syndrome post phlébitique qui affecte 30% des patients, et l'embolie pulmonaire mortelle dans 2% des cas [3].

La découverte d'anomalie relativement fréquente de la coagulation a amené à une plus grande rentabilité diagnostique des bilans de la thrombophilie et donc à une extension des indications à la prescription du bilan biologique. Cependant plusieurs études ont attiré l'attention sur le fait que la mise en évidence d'une anomalie biologique n'est pas le principal déterminant des décisions de prolongation du traitement anticoagulant [4]. L'identification des facteurs des risques est une étape importante de la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez le sujet jeune. Elle permet d'établir un profil de patient bénéficiant d'un traitement anticoagulant prophylactique et la détermination d'une durée optimale en analysant le risque de récurrence et le rapport bénéfice/risque [5].

Plusieurs anomalies congénitales et acquises de l'hémostase sont actuellement identifiées. Nous rapportons dans ce travail une étude rétrospective étalée sur deux ans (1^{er} Septembre 2004 au 1^{er} Septembre 2006) et portant sur 95 demandes d'examen entrant dans le cadre d'un bilan de thrombophilie prescrit par différents services de l'Hôpital Militaire d'Instruction (HMIM V) de Rabat ou reçus à titre externe.



PATIENTS ET METHODES

I. Patients

Cette étude rétrospective s'est intéressée aux demandes de bilan de thrombophilie parvenues au service d'hématologie à partir des différents services de l'HMIM V entre septembre 2004 et septembre 2006.

Les patients inclus dans notre étude étaient soit des malades hospitalisés dans les services de neurologie, de médecine interne, de cardiologie, de gynécologie obstétrique soit des malades vus en consultation externe et qui présentent les critères suivants :

- Un épisode thrombotique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)
- Des sujets jeunes ayant présenté une thrombose artérielle non expliquée
- Des malades à risque (grossesse avec antécédents de thrombose veineuse)

II. Méthodes

Pour mener cette étude, une fiche d'exploitation (voir annexe I) a été réalisée pour recueillir des informations à partir des registres d'archives du laboratoire d'hématologie de l'HMIM V. Notre travail a consisté seulement à la consultation des demandes d'analyses biologiques.

Cadre d'étude

Les laboratoires d'hématologie se situent au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue :

Une salle dans laquelle est installée deux automates de cytohématologie.

Une salle d'hémostase équipée de deux semi-automates et deux centrifugeuses.

Le personnel se composait d'un professeur, quatre professeurs assistants et une équipe de résidents en formation.

Quant aux techniciens, il existait deux techniciens au niveau de la paillasse d'hémostase, le premier s'occupait des tests de routine TP, TCA, fibrinogène et le deuxième s'occupait des tests spécialisés.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés. Avant la réalisation des tests demandés, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

Fiche d'exploitation

Identité

- Nom-Prénom :
- Age :
- Consanguinité : oui non
- Sexe : F M

Antécédents pathologiques

- ◆ Thrombose veineuse profonde chez le patient ou dans la famille
- ◆ Thrombose artérielle chez le patient ou dans la famille
- ◆ Chirurgie récente
- ◆ Immobilisation récente
- ◆ Contraception oestro-progestative (OP)
- ◆ Grossesse :
 - Fausse couche
 - Pré-éclampsie
 - retard de croissance intra-utérin
 - mort fœtal in-utéro
- ◆ nécrose cutanée à l'arrêt des antivitamines K

Circonstance de découverte la MTEV

- Thrombose veineuse profonde
- Accident vasculaire cérébrale ischémique
- Thrombophlébite cérébrale
- Embolie pulmonaire

Tests réalisés

- Temps de céphaline + activateur
- Dosage de l'antithrombine
- Dosage la protéine S
- Dosage la protéine C
- Détection de la résistance de la protéine C activée
- Dosage du facteur VIII
- Recherche du lupus anticoagulant

2- Méthodes de dosage

2.1- La phase pré analytique

Les étapes de la phase pré analytique ont été respectées. Les prélèvements étaient réalisés sur tubes citratés en verre siliconé, le garrot modérément serré et maintenu peu de temps. Les tubes étaient remplis en deuxième position après tube sec, avec un rapport anticoagulant/sang de 1 volume pour 9. Les conditions de transport étaient dans les normes avec un délai de réalisation des tests moins de 2 heures. Nous avons veillé à utiliser des automates calibrés et contrôlés pour chaque test.

Prélèvement chez un patient à jeun

- **Le tube** : Citraté en verre siliconé.
- **Aiguille** : Diamètre adapté chez l'adulte que chez l'enfant.
- **Le remplissage du tube** : doit respecter la formule 1 volume anticoagulant/ 9 sang.
- **Le garrot** : il doit être maintenu moins d'une minute le moins serré possible et retiré dès que le sang efflue le tube.
- **La position du tube** : 2^e position après tube sec.
- **Site de prélèvement** : Plis du coude.
- **La température ambiante** : entre 18 et 22 °c.
- **Le délai avant exécution des tests** : 1 à 2 heures sans dépasser 4 heures
- **Centrifugation** : 4000 tours / minute pendant 20 minute au moins

2.2- La phase analytique

TCA :

Il s'agit d'un test global de la voie intrinsèque dont le nom anglais est activated partial thromboplastin time (aPTT). Le TCA sera prolongé en présence d'inhibiteurs de la coagulation

ou en présence de certains anticoagulants à vue thérapeutique, comme *l'héparine*. Il est important de pouvoir exclure la présence de ce type de d'anticoagulant dans l'échantillon. En cas TCA prolongé, il est recommandé de refaire le test avec un mélange composé de parts égales de plasma normal et du plasma du patient (désigné comme solution 50:50). Si le TCA du mélange corrige plus de 50 % de la différence entre le temps de coagulation du plasma du patient et le plasma normal, il faut suspecter une déficience en facteur(s) dans le plasma du patient. Une correction plus faible suggère la présence d'un inhibiteur dirigé contre l'un des facteurs de la voie intrinsèque ou d'un inhibiteur de type non spécifique, comme l'anticoagulant de type lupique.

Dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation

a- Dosage colorimétrique de l'antithrombine : (STA-STACHROM® AT)

L'antithrombine exerce une action antithrombinique puissante et immédiate en présence d'héparine. Le dosage se décompose en deux temps :

- Incubation du plasma en présence d'héparine et d'une quantité fixe et en excès de thrombine. (Réactif 1 : thrombine bovine lyophilisée)
- Mesure de la thrombine résiduelle par son activité amidolytique sur le substrat chromogène CBS 61.50 (Réactif 2). La quantité de thrombine neutralisée est proportionnelle à la quantité d'AT présente dans le milieu.

b- Dosage chromométrique de la protéine C : (STA – STACLOT® PROTEINE C)

En présence de l'activateur spécifique extrait du venin d'*Agkistrodon contortrix*, la protéine C est transformée en protéine C activée, capable de dégrader le facteur VIII et le facteur V et de prolonger le temps de céphaline et activateur d'un système où tous les facteurs sont présents de façon constante et en excès (apportés par le réactif 1 : plasma humain lyophilisé, dépourvu de protéine C) à l'exception de la protéine C à doser, qui est apportée par le plasma du patient.

c- Dosage chromométrique de la protéine S : (STA – STACLOT® PROTEINE S)

Le principe du dosage repose sur l'activité cofacteur de la protéine S potentialisant l'effet anticoagulant de la protéine C activée, objectivé par l'allongement du temps de coagulation d'un système enrichi en facteur Va, substrat naturel de cet inhibiteur.

Détection de la résistance à la protéine C activée : (STA – STACLOT® APC – R)

Le principe de la détection de la résistance à la PCa repose sur un allongement anormalement faible du temps de coagulation du plasma testé en présence de PCa et en milieu calcique. Dans le système STAr – Staclot APC-R, la coagulation de l'échantillon délivré est réalisée en présence de plasma déficient en facteur V et de venin de *Crotalus Viridis Helleri*. Ce venin agissant comme un activateur du facteur X, déclenche la coagulation à ce niveau et élimine l'interaction des facteurs situés en amont.

L'allongement du temps de coagulations d'un plasma normal en présence de PCa résulte de la capacité de la PCa à inactiver le facteur Va du plasma testé.

Détection des lupus anticoagulants (STACLOT® LA)

Les lupus anticoagulants sont des immunoglobulines dont la présence provoque généralement un allongement des temps de coagulation [tels que le temps de céphaline + activateur (TCA)] dans lesquels interviennent des phospholipides. En pratique, l'addition de plasma normal à un plasma déficitaire en facteur de la coagulation permet de supprimer l'allongement du TCA et donc de différencier par ce test les LA des déficits en facteurs. En revanche, des tests supplémentaires sont nécessaires pour distinguer les LA des anticorps spécifiques anti-facteurs de la coagulation et/ou de l'héparine.



RESULTATS

I. Services demandeurs

Au total, 95 demandes du bilan de thrombophilie ont été reçues dont la répartition figure dans le tableau ci-dessous.

Tableau n° 1 : Répartition des bilans en fonction des services demandeurs

Service	Nombre	Pourcentage
Neurologie	53	55,80%
Médecine interne	10	10,50%
Réanimation	4	04,25%
Cardiologie	12	12,65%
Externes	16	16,80%

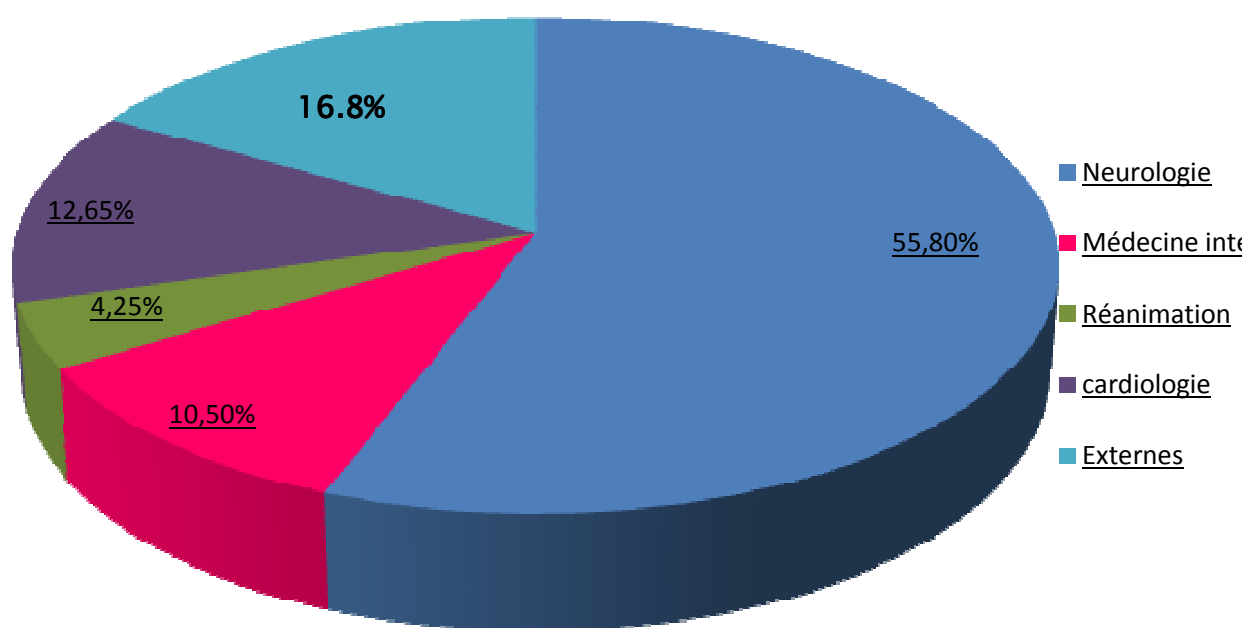


Figure I : Répartition des bilans en fonction des services demandeurs

II. l'âge

Les patients étaient âgés entre 3 et 60 ans avec une moyenne de 36 ans. 80 % de nos patients étaient âgés de moins de 45 ans(Figure 2).

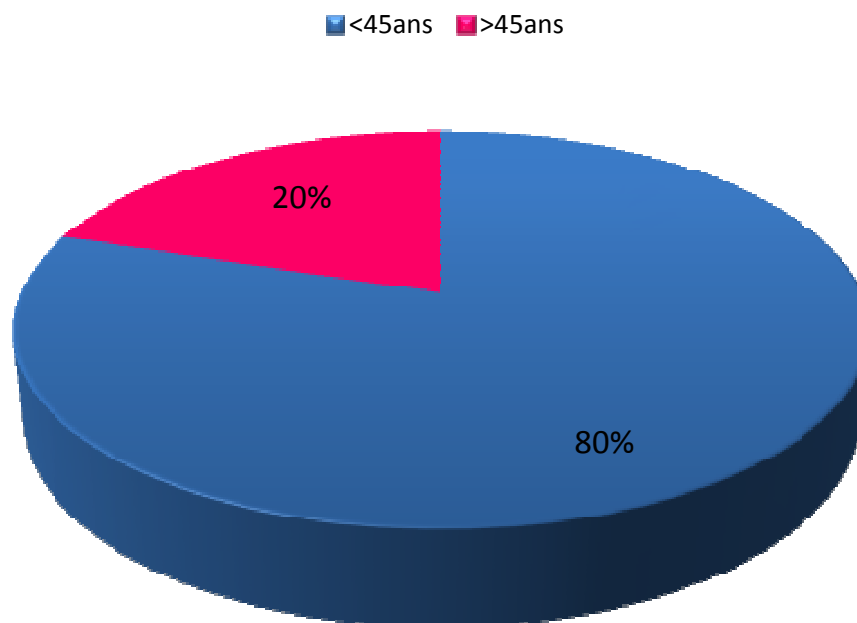


Figure2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

III. Sexe

Le sexe ratio était de 1 Homme/Femme.

IV. Les indications du bilan

Les demandes du bilan étaient principalement faites pour des thromboses veineuses comme le montre le tableau II.

Tableau n° II : Répartition des bilans en fonction du diagnostic

Diagnostic	Nombre	Pourcentage
Thrombose veineuse profonde	46	48,4 %
AVCI	34	36,00%
Thrombophlébite cérébrale	8	08,40%
Embolie pulmonaire	7	07,20%

AVCI : Accident vasculaire cérébrale ischémique

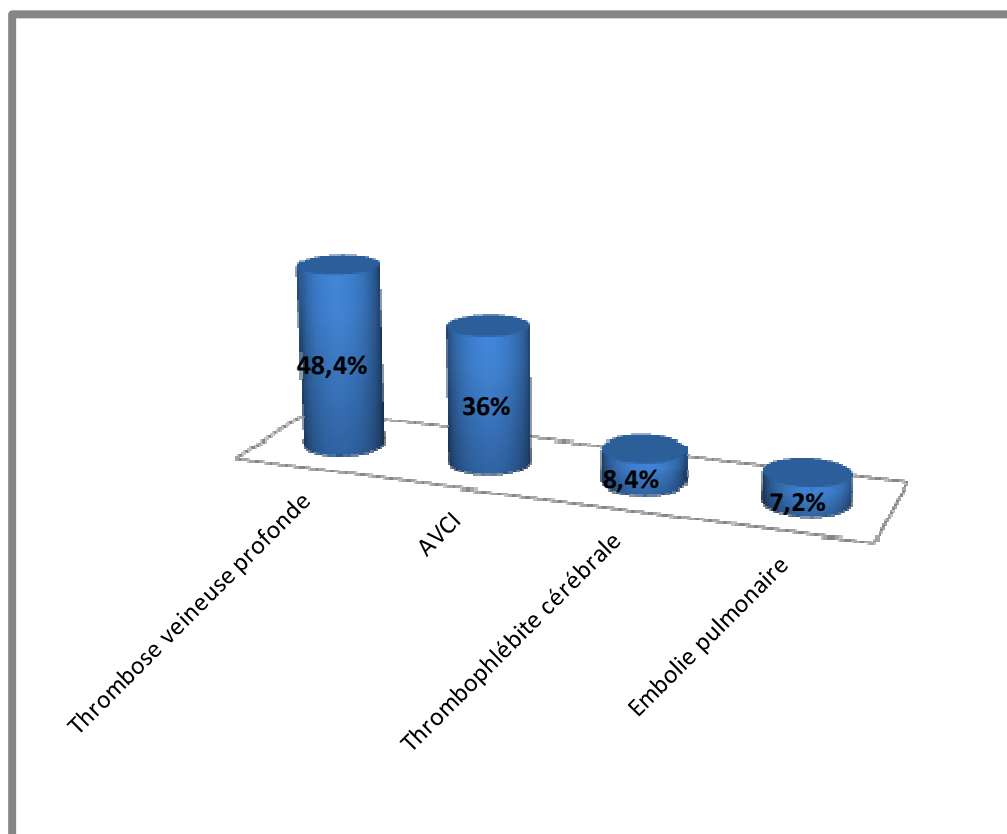


Figure 3 : Répartition des bilans en fonction du diagnostic

V. Tests réalisés

Les bilans réalisés étaient la recherche de l'activité de la protéine C, la protéine S, l'Antithrombine, la résistance à la protéine C activée, le dosage du facteur VIII, et la recherche d'anticorps anti-phospholipides (Tableau III, figure 4).

Tableau n° III : Différents tests réalisés et leurs pourcentages

Test	Nombre	Pourcentage
AT, PC, PS	76	80,00%
AT, PC, PS, RPCA	9	09,50%
AT, PC, PS, F VIII	7	07,50%
STACLOT LA	3	03,00%

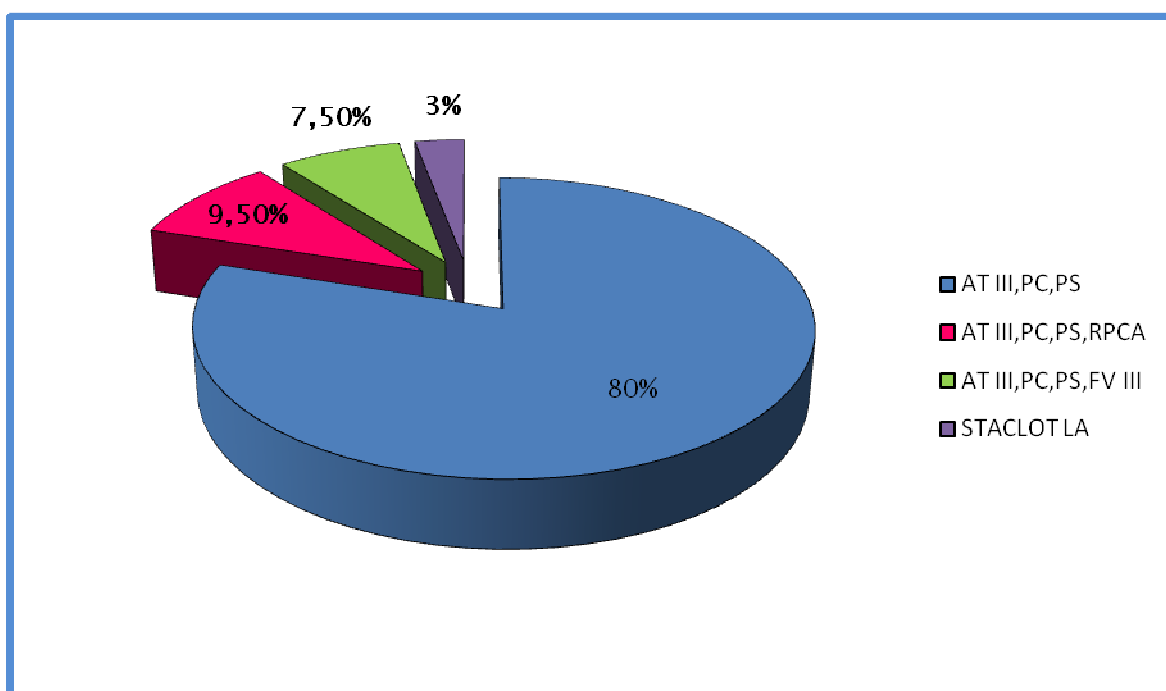


Figure 4 : Différents tests réalisés et leurs pourcentages

VI. Résultats du bilan biologique

Parmi les 95 demandes reçues, le bilan était positif pour un ou plusieurs déficits en inhibiteurs chez quarante deux patients (42%) soit 40 demandes.

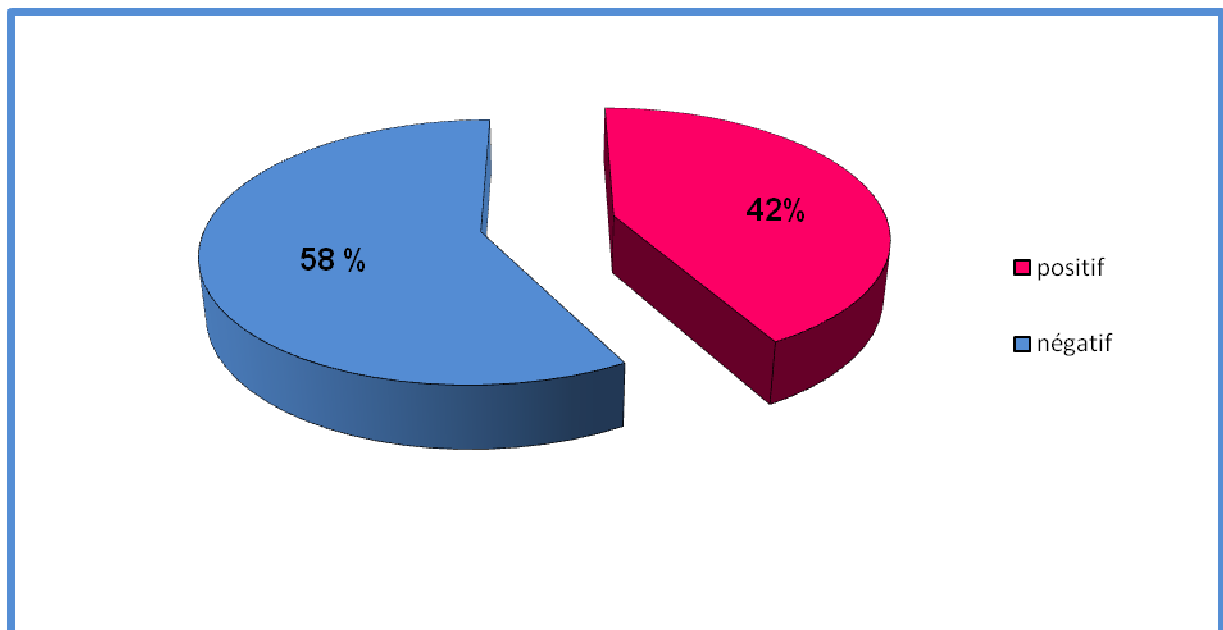


Figure 5 : Déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation

1- répartition des anomalies

Le déficit en protéine S était le plus fréquent (42,5%) en cas de déficit isolé alors que les déficits en PC et AT représentaient respectivement 17,5% et 5%. Les déficits combinés représentaient (22,5%) des déficits répertoriés. Un excès en facteur VIII a été trouvé dans 7,5% des cas et des anticorps anti phospholipides sont présents dans 5% des cas. Aucune résistance à l'action de la protéine C activée (RPCA) n'a été enregistrée. La répartition des anomalies est schématisée ci-dessous.

Tableau IV : répartition des différentes anomalies

	Nombre	Pourcentage
Protéine S	17	42,5%
Protéine C	7	17,5%
AT III	2	05,00%
PC + PS	6	15,00%
PC + PS + AT III	1	02.50%
Excès F VII	3	07,50%
Excès FVIII + déficit A III	2	05,00 %
STACLOT LA	2	05,00%
RPCA	0	0%

La valeur minimale en cas de déficit en AT est de 35% et de 0% en cas de déficit en PC et en PS.

VII. Répartition des déficits en fonction du Diagnostic :

- Parmi les 55 demandes des patients avec thromboses veineuses, 25 patients avaient un déficit en inhibiteur (45.5%). La répartition des déficits est schématisée dans le tableau suivant.

Tableau n° VI : Répartition des déficits pour thromboses veineuses

	Nombre	Pourcentage
Protéine S	6	24,00%
Protéine C	5	20,00%
AT III	2	08,00%
PC + PS	6	24,00%
PC + PS + AT III	1	04,00%
Excès F VIII	3	12,00%
STACLOT LA	2	08,00%

- 40 bilans de thrombophilie ont été réalisés pour des thromboses artérielles essentiellement pour des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, un déficit en inhibiteur n'a été retrouvé que chez 13 patients (28,9%).

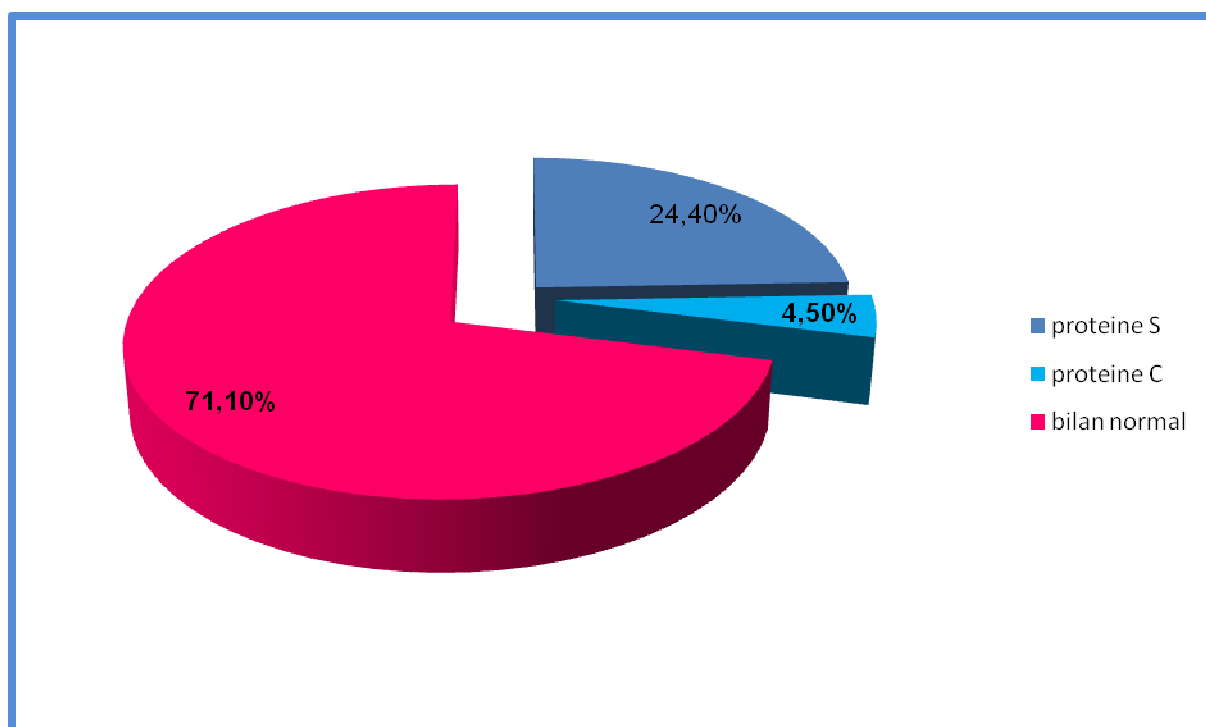


Figure 7 : Répartition des déficits pour les AVCI



DISCUSSION

I. Généralités :

La maladie thromboembolique en France a une incidence de 1,1 à 1,8 pour 1000 habitants [6] et une mortalité précoce variant de 2 à 15% [7]. Cette est une pathologie fréquente et grave par son caractère silencieux soulignant l'importance d'une prophylaxie adéquate dans les contextes favorisant [8]. La principale complication est représentée par l'embolie pulmonaire de pronostic redoutable. Les accidents thrombotiques veineux et les séquelles post thrombotiques représentent une part importante des dépenses de la santé publique [9].

Les facteurs de risques de la MTEV sont nombreux et peuvent être classés selon leur caractère constitutionnel ou acquis, transitoire ou permanent. On peut distinguer trois grandes catégories de facteurs de risques : ceux liés au terrain (âge, cancer...), ceux liés aux circonstances favorisant la survenue de la MTEV (chirurgie, grossesse...) et enfin ceux liés à une thrombophilie constitutionnelle ou acquise le plus souvent permanente.

Les anomalies moléculaires sont classées selon deux types. Les experts distinguent d'une part les facteurs génétiques comprenant les mutations ou les polymorphismes déterminant un risque allélique de thrombose, et, d'autre part, les phénotypes biologiques anormaux tels que la résistance à l'activité anticoagulante de la protéine C activée, l'hyperhomocystéinémie modérée ou l'augmentation du taux du facteur VIII majorant ce risque thrombotique. Dans le déterminisme de la thrombophilie ; Il apparaît que la faille hémostatique soit vraiment entre les voies pro et anticoagulantes impliquée dans la génération de thrombine alors que le système fibrinolytique avec le PAI (inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène), par exemple apparaît plus rarement en cause [2].

II. Historique :

La thrombophilie héréditaire a été décrite pour la première fois au début du XX siècle, et Egberg fut le premier à proposer ce terme en 1965 alors qu'il venait de décrire le premier cas de déficit constitutionnel en Antithrombine [2].

D'autres déficits en inhibiteurs ont par la suite été décrits. Les premiers déficits en protéine C (PC) ont été décrits en 1981 et les premiers déficits en protéines S (PS) en 1984.

En 1993, Dahlback et al ont décrit une résistance à l'activité anticoagulante de la PC activée (RPCA). Bertina et al ont montré que celle-ci était liée à une mutation ponctuelle du gène du facteur V dénommée mutation Leiden du nom de la ville où elle a été découverte (Pays-bas) [10].

En 1996, POORT a identifié une nouvelle anomalie de la coagulation associée à une tendance thrombotique : la mutation G 20210 A du gène de la thrombine [11].

En 1969, McGully a suspecté l'incrimination de l'homocystéine dans les phénomènes thrombogènes.

III. rappel physiologique :

1- COAGULATION :

1-1 Déroulement du processus de coagulation in vivo

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques. L'enzyme qui permet de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. Son processus de formation est complexe. Il se produit une série d'activations enzymatiques en cascade qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires de certaines cellules (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes).

a- La conception classique du phénomène de coagulation

Comportait 2 voies d'activation

- La voie intrinsèque dans laquelle tous les éléments nécessaires à la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur.
- la voie extrinsèque qui pour être activée, nécessite la présence d'élément tissulaire appelé : thromboplastine tissulaire.

Le déroulement de la coagulation *in vivo* ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque – voie extrinsèque. Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation *in vitro* et sera très utile pour l'exploration de la coagulation car la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) sont respectivement explorées par le temps de céphaline activateur et le temps de Quick. C'est donc sur ce schéma que pourra se faire le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne correspond pas à la réalité *in vivo*.

b - Conception actuelle de la coagulation *in vivo*

b-1 Le déclenchement de la coagulation

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est l'expression à la surface des cellules (monocytes, cellules endothéliales voire fibroblastes) de facteur tissulaire. Celui-ci est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII. Il est normalement absent de la circulation sanguine mais exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes de façon constitutive. Certains tissus sont très riches en facteur tissulaire : tissu cérébral par exemple. Ainsi, Lors d'une brèche vasculaire ou lors de l'expression pathologique du facteur tissulaire par certaines cellules sanguines, ce dernier fixe le facteur VII circulant qu'il active formant un complexe: [facteur VII activé – facteur tissulaire].

Il existe une faible quantité préalable de facteur VII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de facteur tissulaire a très peu d'activité enzymatique.

A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles (Fig.8):

Quand le facteur tissulaire est en excès, le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire] active directement le facteur X. Cette voie peut cependant être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI).

Quand le facteur tissulaire est en faible quantité ou inhibé par le TFPI, le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire] active alors le facteur IX. L'accumulation de facteur IX activé en présence de son cofacteur le facteur VIII activé, de phospholipides et d'ions calcium (complexe antihémophilique) permettra secondairement l'activation du facteur X en facteur X activé.

Le facteur IX ou facteur antihémophilique B et le facteur VIII ou facteur antihémophilique A sont deux facteurs extrêmement importants en pathologie.

b-2 La thrombinoformation

Quelle que soit la voie empruntée in vivo, le point central sera la génération de facteur X activé. Celui-ci activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, forment le complexe prothrombinase. Ce dernier active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois moléculaire fibrinogène. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse sa propre génération : elle favorise l'activation du facteur VIII, de facteur V et de facteur XI. Elle active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot.

b-3 La fibrinoformation : Figure n°9

Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie. La thrombine hydrolyse le fibrinogène en libérant 2 petits peptides : fibrinopeptide A et fibrinopeptide B. En perdant le fibrinopeptide A puis le fibrinopeptide B, le fibrinogène devient la fibrine. Spontanément, les monomères de fibrine peuvent se polymériser et former un premier

réseau ou polymère soluble de fibrine. Ce polymère est instable. Il sera stabilisé par un dernier facteur, le facteur XIII (facteur stabilisant la fibrine: FSF). Le facteur XIII crée des liaisons covalentes solides entre ces monomères de fibrine (Figure 9). On a alors formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges : le thrombus rouge définitif est ainsi formé.

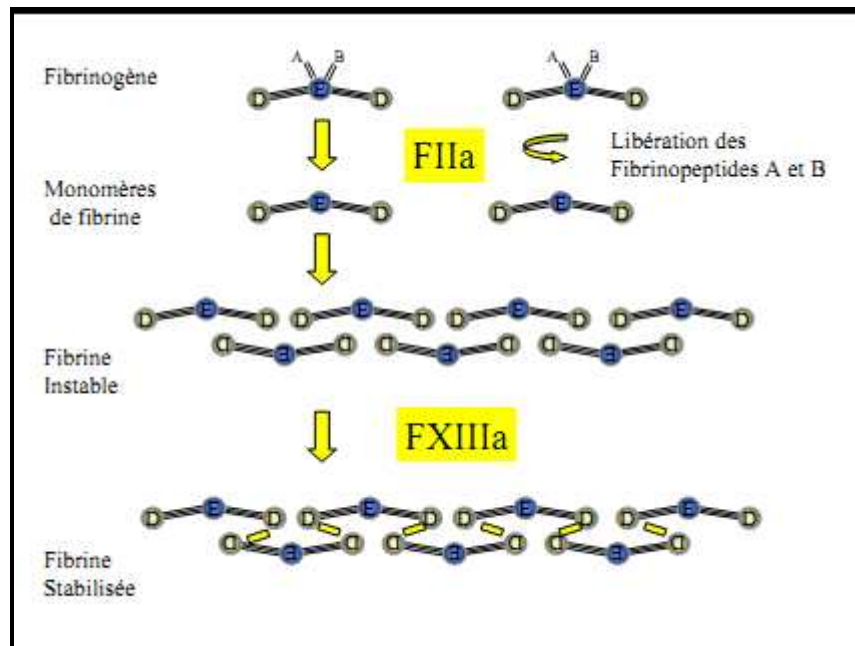


Figure 9 : La fibrinogenèse

2- LES INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA COAGULATION :

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, facteur Xa) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur. On connaît trois systèmes inhibiteurs : le système de l'antithrombine, le système Protéine C-Protéine S, et le TFPI.

2-1 L'antithrombine :

L'antithrombine est une glycoprotéine plasmatique monocaténaire de masse moléculaire 58 kDa comportant 432 acides aminés (AA) et quatre chaînes latérales oligosaccharidiques. L'AT est synthétisée par le foie et sa concentration plasmatique moyenne de 125 mg/l. Sa demi-vie plasmatique moyenne est de 65 heures. L'AT (anciennement dénommée antithrombine III) est l'inhibiteur le plus puissant de la coagulation. Elle est synthétisée par l'hépatocyte. Le gène codant est situé sur le chromosome 1 et comporte 7 exons.

L'antithrombine appartient à la famille des inhibiteurs de sérine protéase. Elle inhibe directement la thrombine (IIa), mais aussi les facteurs activés IXa, Xa, XIa, XIIa et le facteur VII complexé au facteur tissulaire en présence d'héparine. La vitesse d'inactivation des enzymes de la coagulation par l'antithrombine est multipliée par un facteur 2000 en présence de glycosaminoglycanes (héparine et héparine sulfate des cellules endothéliales). C'est une protéine suicide qui est rapidement métabolisée lorsqu'elle est complexée à une sérine protéase. Ce phénomène explique la diminution transitoire des taux en cours d'héparinothérapie, par augmentation de la vitesse d'élimination de l'antithrombine.

2-2 Protéine C :

La protéine C est une glycoprotéine plasmatique de 62 kDa, vitamine-dépendante, comportant 23% de carbohydrates. Il s'agit d'une zymogène d'une sérine protéase à propriétés anticoagulantes. La PC est synthétisée par le foie et circule dans le plasma à la concentration de 3 à 5 mg/l. Sa demi-vie est de 6 à 8 heures. Les taux sont diminués en présence de traitement antivitamine K (AVK). Le gène codant est situé sur le chromosome 2 et comporte 9 exons.

Cet inhibiteur de la coagulation n'agit pas isolément mais fait partie du système de la protéine C. Dans un premier temps, la protéine C est activée par la thrombine liée à la thrombomoduline ; son activation est facilitée par une fixation au récepteur membranaire endothélial (EPCR). Dans un second temps, la protéine C activée (PCa), en présence de protéine S, protéolyse au niveau de 3 sites de clivage les facteurs Va et VIIIa.

2-3 Protéine S :

La protéine S est une glycoprotéine monocaténaire vitamine K-dépendante, de 69 kDa, comprenant 7% de carbohydrates. Sa concentration plasmatique est de 20 à 25 mg/l et sa demi-vie de 42 heures. Elle agit comme cofacteur de la PCa, mais possède aussi une activité neutralisante directe sur les facteurs Xa et Va.

Elle circule, pour 40 %, sous forme libre et active et pour 60 %, sous forme liée à la C4b-binding protéine (C4b-BP), qui appartient au système du complément.

La protéine S est synthétisée essentiellement par le foie mais également par les cellules endothéliales ainsi que les mégacaryocytes. D'autres compartiments cellulaires apparemment plus accessoires en terme de synthèse mais importants pour leur rôle fonctionnel ont été décrit (cellules de Leydig). Les taux sont diminués sous AVK. Elle est codée par un gène et un pseudo-gène sur le chromosome 3. Le gène codant comporte 15 exons.

2-4 le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) :

Le TFPI est une protéine plasmatique monocaténaire qui porte trois domaines présentant des homologies avec les inhibiteurs de type Kunitz, c'est-à-dire des inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis-à-vis de leurs enzymes cibles. Sa partie N terminale riche en acides aminés chargés positivement lui permet de se fixer aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire.

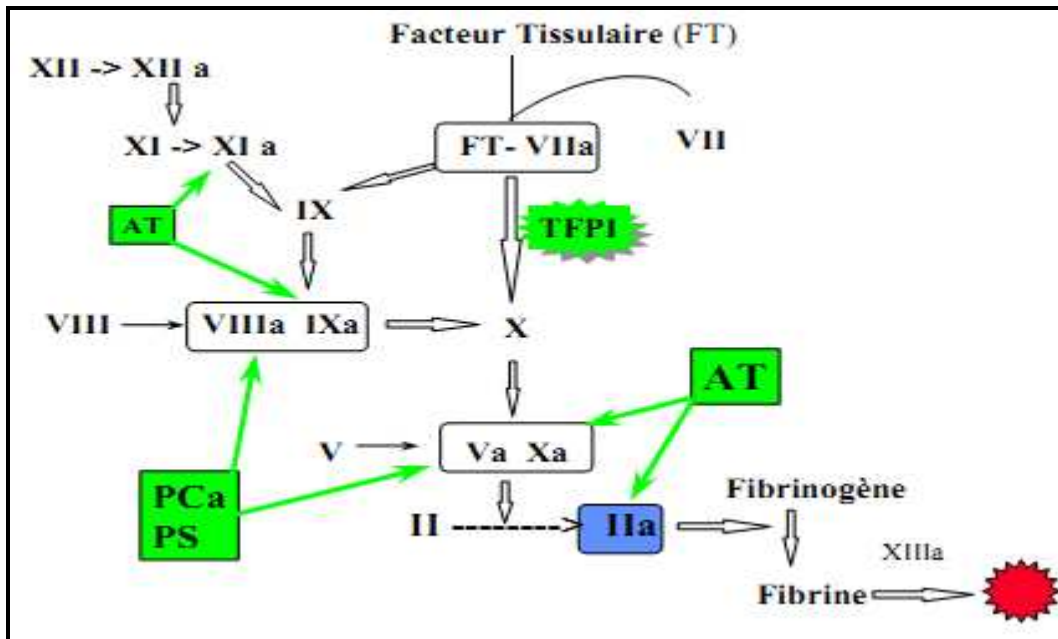


Figure 10 : Les inhibiteurs de la coagulation [12]

IV. Etude des facteurs de risque de la MTEV :

La connaissance des facteurs déclenchant de la MTEV est fondamentale car elle permet d'envisager une prophylaxie anti thrombotique adéquate chez les sujets porteurs de thrombophilie qu'ils soient symptomatiques ou non. Différentes circonstances favorissantes sont identifiées telles que la chirurgie, la grossesse et surtout la période du postpartum.

La prise du contraceptif oral accroît également le risque thrombogène avec toutefois une réserve, semble-t-il en cas de diminution de la protéine S [13] ; Le risque lié à la contraception orale chez les femmes présentant une thrombophilie n'est pas connu. Une étude rétrospective a analysé les effets de la contraception orale sur le risque de MTEV chez des femmes présentant un déficit en inhibiteurs de la coagulation. Cette étude a été faite sur une cohorte de 91 famille en comparant les femmes atteintes et indemnes de thrombophilie. Pour l'ensemble des femmes de cette cohorte, l'incidence annuelle de MTEV était de 1,64 % en cas de thrombophilie et de 0,18 % en l'absence de thrombophilie. En cas d'utilisation d'une

contraception orale, l'incidence annuelle de MTEV atteignait respectivement 4,62 % en cas de thrombophilie contre 0,48 % en absence de thrombophilie. L'association d'un déficit en inhibiteurs de la coagulation à une autre thrombophilie (mutation facteur V et facteur II, hyperhomocystéinémie, élévation des facteurs VIII, IX, XI ou anticoagulant circulant) augmentait l'incidence annuelle à 12 %. Le risque de MTEV semblait supérieur avec les contraceptifs oraux de 3^e génération par rapport à ceux de 2^e génération [14]. Il diminue après la première année d'utilisation, quel que soit le type d'oestroprogestatif. L'association de la prise de contraception orale avec la mutation Leiden du facteur V augmente le risque de MTEV par un facteur 11, et l'association avec la mutation 20210A de la prothrombine par un facteur de 7 [15,16].

La fréquence des thromboses au cours de la grossesse est de 1/1000 donc le risque thrombotique est 5 fois plus élevé que dans la population générale, car il y a une exacerbation de tous les éléments de la triade de Virchow. La grossesse est en elle-même à risque thromboembolique [17].

D'autres situations cliniques peuvent favoriser la survenue d'événement thromboembolique (Tableau 8). Les mécanismes impliqués sont multiples : anomalie endothéliale (maladie de Behcet), augmentation de la viscosité sanguine (polyglobulie et thrombocytémie, syndrome myéloprolifératif), augmentation de la synthèse de facteurs de coagulation et de facteurs pro coagulants [18] (néoplasie, leucémie aiguë), relargage de facteurs prothrombotiques lié à une destruction cellulaire (hémoglobinurie nocturne paroxystique, thrombopénie induite par l'héparine) et enfin diminution de la concentration en inhibiteurs de la coagulation par perte protéique (syndrome néphrotique, maladies inflammatoires intestinales).

Si ces pathologies ne sont pas toujours classées dans la catégorie des thrombophilies, il n'en reste pas moins qu'elles augmentent le risque de MTEV en modifiant l'état d'équilibre coagulation/fibrinolyse et que leur recherche au décours d'un épisode thromboembolique est indispensable à l'enquête étiologique.

En fait, l'accident résulte de l'intrication complexe de facteurs génétiques, retrouvés chez près de la moitié des patients, avec des facteurs environnementaux et ou des facteurs acquis

(syndrome des antiphospholipides, hyperhomocystéinémie...), transitoires ou persistants [19]. Les facteurs conduisant à un risque thrombotique accru sont donc de nature diverse et leur association apparaît souvent plus potentialisatrice qu'additive.

Tableau n° VII : Les différents facteurs de risque de thrombose veineuse [4]

Terrain	Circonstances	Thrombophilie constitutionnelles
Obésité	Immobilisation prolongée	Augmentation de l'activité procoagulante :
Tabagisme	Voyage en avion (> 6 h)	anomalies qualitatives ou quantitatives de
Groupe sanguin A, B ou AB	Grossesse et post-partum	facteur de coagulation :
Insuffisance cardiaque congestive	Chirurgie orthopédique (genou et hanche),	XI, IX, VIII, VII, V, II, I
Bronchopathie chronique obstructive	neurochirurgie,	Défaut d'anticoagulation physiologique :
Diabète	gynécologique et urologique carcinologique	déficit quantitatif ou qualitatif en protéine
Accident vasculaire cérébral avec séquelles motrices	Traitement par neuroleptiques	C, protéine S, antithrombine
Contraception orale (estroprogestatifs de 3e génération +++)	Pacemaker, défibrillateur intracardiaque	Défaut de fibrinolyse :
Traitement hormonal substitutif	Cathéter veineux central	polymorphisme de PAI1 4G/5G, élévation de γ 2 antiplasmine Autres :
Antécédent de MTEV		hyperhomocystéinémie par déficit enzymatique
Varices avant l'âge de 45 ans		
Thrombophilie acquise		
Cancer, leucémie aiguë		
Syndrome myéloprolifératif		
Hémoglobinurie nocturne paroxystique		
Thrombopénie induite par l'héparine		
Recto-colite hémorragique et maladie de Crohn		
Syndrome néphrotique		
Syndrome des anti-phospholipides		
Maladie de Behcet		

V. Epidémiologie :

1- Fréquence :

Il est rapporté que 30 à 50 % des déficits sont présents chez les patients avec au moins un épisode thrombotique [20-21]. Dans notre série, un déficit en inhibiteur a été diagnostiqué chez 42% des patients. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature.

2- Origine ethnique :

L'incidence est nettement plus importante dans la population caucasienne qu'en Afrique ou en Asie suggérant des conditions environnementales particulières [2]. Dans notre série, la notion d'ethnie n'a pas été relevée.

3-Age :

Actuellement, la notion de thrombophilie est appliquée aux thromboses survenant avant l'âge de 45 ans [22,23]. La majorité de nos patients avaient un âge inférieur à 45ans.

4- Sexe :

Le sexe n'intervient pas dans le déterminisme de la thrombophilie. Les études évaluent surtout l'effet du sexe sur le risque de récurrence [24]. Dans notre étude, le sexe ratio était de 1.

VI. Diagnostic clinique :

1- Topographie :

La question de l'utilité du bilan de thrombophilie se pose à l'évidence en cas d'embolie ou de thrombose veineuse profonde proximale, dont la gravité potentielle et le risque de récurrence

sont connus alors qu'elle est plus difficile pour des évènements moins graves, comme les thromboses veineuses profondes distales ou les thromboses veineuses superficielles TVS [4].

L'existence d'une thrombophilie constitutionnelle semble associée au risque de TVS avec un Odd_ratio compris entre deux et six. Cependant, cette estimation est issues d'études portant sur de petits effectifs (entre 17 et 112 patients)incluant soit de premiers épisodes soit pour d'autres études des récives de TVS. De plus, les bilans biologiques réalisés sont hétérogènes. Il n'y a aucune donnée concernant l'impact d'une thrombophilie sur le risque de MTEV après TVS. Le risque de TVP proximale ou d'EP pourrait être plus élevé après une TVS sur veine non variqueuse, mais ce risque est globalement difficile à apprécier [4]. On peut toutefois souligner qu'une TVD peut être source d'extension d'une TVP. Dans les recommandations de 2009, il n'y a pas d'indication à faire un bilan de thrombophilie dans un premier épisode de TVD. Il n'y a pas actuellement de donnée fondée sur des preuves permettant d'affirmer l'utilité d'un traitement en cas de TVS [25].

La probabilité de trouver une thrombophilie paraît moins forte en cas de TVP surale, d'après les résultats de deux études rétrospectives : 42% des patients avec TVP distale de Caprini avaient une thrombophilie contre 61 % de l'ensemble des patients TVP [26]. Dans l'étude de Martinelli et al, la proportion de TVP distales était de 6% chez les patients porteurs d'une mutation Leiden du facteur V, de 7% chez les patients avec mutation de prothrombine et de 16 % chez les patients sans thrombophilie. Là encore, il n' ya pas de démonstration claire de l'utilité de du traitement anticoagulant des thromboses surales [27].

2–Les manifestations cliniques:

Il est clairement admis que toutes les thrombophilies ne sont pas comparables. Il existe une variabilité phénotypique en fonction du déficit considéré et même au sein d'une même famille pour une anomalie génétique donnée. L'hétérogénéité clinique souligne le potentiel plus au moins thrombogène de ces anomalies ainsi que l'implication des facteurs de

compensations partiellement protecteurs et surtout l'interaction pluri génique de certaines thrombophilie dans la genèse des accidents thromboemboliques [2].

2-1 Déficients hétérozygotes :

La thrombose veineuse reste l'accident le plus fréquemment rencontré qu'il soit spontané ou provoqué ce qui est le cas de notre étude, la plupart des bilans étaient demandés pour des thromboses veineuses profondes soit 55 bilans : 6 patients avaient un déficit en protéine S, 5 patient un déficit en protéine C, 2 patient un déficit en AT. Ces résultats on été comparés avec ceux de la littérature voire tableau IX :

Tableau n° IX : Prévalence des déficits en AT, PC, PS dans les principales études de patients avec thrombose veineuse profonde (d'après Mateo et al) [28]

Auteurs (année)	Nombre de patients	Déficit en inhibiteur (%)			Totale (%)
		AT	PC	PS	
Briet (1987)	113	4,4	11,5	13,2	29,1
Glodson (1989)	141	3,0	4,3	5	12,3
Engesser (1989)	203	3,0	6,8	7,8	17,6
Heijboer (1990)	277	1,1	3,2	2,2	6,5
Tobernero (1991)	204	0,5	1,5	1,5	3,5
Bick (1992)	100	8,0	2,0	8	18,0
Malm (1992)	439	0,7	2,3	2,1	5,1
Pabinger (1992)	680	2,8	2,5	1,3	6,6
Moteo (1997)	2132	0,5	3,2	7,3	11,0
Notre série	55	3,6	9	11	23,6

Les thromboses artérielles, rares en cas d'authentiques thrombophilie familiale semblent plus fréquentes en cas de déficit en protéine S et surtout dans des circonstances majorant le risque artériel [29]. Dans notre série, nous avons réalisés 40 bilan de thrombophilie chez des sujets jeunes ayant présentés un accident vasculaire cérébral ischémique inexplicé 11 patients avaient un déficit en PS (24,4%), 2 patient un déficit en PC (4,5%) contre 27 patients avec un bilan normal (67,5%). Ces résultats ont été comparés avec une étude similaire [30], faites sur

4697 patients de tous âges, admis pour un premier AVC, la recherche de thrombophilie élargie, réservée aux sujets avant 60 ans, n'a mis en évidence que quatre syndrome des antiphospholipides, un déficit en protéine S et une hyperhomocystéinémie.

La relation entre thrombophilies fréquentes, héréditaires ou acquises, et AVCI reste mineure, malgré les études qui ont montré une augmentation légère de leur prévalence chez les patients jeunes présentant un AVC d'origine indéterminée [31–32].

Le tableau X résume les relations entre les principales thrombophilies et les AVC ischémiques .

Tableau X : relation entre thrombophilies et accidents ischémiques cérébraux [30]

Thrombophilies	Association avec AVC
	Adulte
Déficit PC	Non
Déficit PS	Non
Déficit AT	Non
Mutation FV	Non
Mutation F II	(+)
Homocystéine	++
MTHFR	+
SAPL	+++

Au cours de la grossesse, la thrombophilie peut s'exprimer par des thromboses veineuses superficielle ou profonde, une embolie pulmonaire mais aussi des pertes fœtales, une pré-éclampsie et une mort fœtal in utéro ou un retard de croissance intra utérin [33].

Dans notre série, on n'a reçu qu'un seul bilan d'une patiente enceinte d'une grossesse de 7 semaines d'aménorrhée avec ATCD d'une thrombose veineuse profonde en sachant que les complications thromboemboliques veineuses restent la 3^{ème} cause mortalité maternelle [34] .

Nous n'avons reçu aucune demande de bilan de thrombophilie pour complication obstétricale, alors que les données actuelles de la littérature suggèrent que les femmes ayant des antécédents de complications obstétricales sans cause évidente doivent avoir un bilan d'hémostase même en l'absence d'antécédents thrombotique personnels et ou familiaux [35–

coagulantes observées étaient, dans 17 % des cas, la présence d'anticorps anti-phospholipides, une mutation du facteur V de Leiden (17 %) et des déficits en protéines C et S dans 8 % des cas. Enfin, une hyperhomocystéinémie a été dépistée chez 2 patients [39].

2-2 Déficits homozygotes :

L'expression clinique d'un déficit homozygote est une maladie thromboembolique sévère avec des troubles incompatibles avec la vie [40]. La fréquence du déficit homozygote ou hétérozygote composite en PC a été estimée à 1/60000-1/360000. En absence de PC active circulante, des manifestations cliniques gravissimes de type purpura fulminans peuvent survenir dès la naissance ou dans la première année de la vie. En présence de concentrations de PC de 5 à 25%, les manifestations cliniques se rapprochent de celles qui sont observées chez hétérozygotes [41].

3- Les anomalies combinées

Les études familiales plus au moins larges comme la Leiden thrombophilia study LETS ont permis d'objectiver l'association potentielle de plusieurs déficits pouvant expliquer, au moins en partie, l'hétérogénéité d'expression clinique des thrombophilies familiales [2].

Quatre études ayant inclus 677 patients présentant un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ont montré que le risque de présenter un premier épisode thromboembolique semble augmenter avec le nombre d'anomalies cumulées. Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude de cohorte [42] sauf chez les sujets qui avaient une mutation Leiden du facteur V et une élévation du fibrinogène. En revanche, deux études indiquent que l'association de deux anomalies congénitales semble augmenter le risque de récurrence après un premier épisode thromboembolique. Ainsi, 15% des déficits hétérozygotes en PC, 22% des sujets ayant un déficit hétérozygotes en PS et 14% des déficits en AT seraient aussi porteurs d'un FVL à l'état hétérozygote [2]. Dans une série de 143 patients étudiés ayant un FII G20210A, 19% avaient aussi un FVL [43]. L'incidence des accidents est significativement accrues

chez les patients associant ainsi plusieurs anomalies tout comme les homozygotes pour une mutation donnée, avec un épisode de survenue plus précoce et des récurrences plus nombreuses [44].

VII. Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique de thrombophilie est orienté par une anamnèse approfondie, une traçabilité de l'histoire clinique et la réalisation des tests d'hémostase spécialisés. Des tests sont réalisés comprenant des explorations classiques en technique de coagulation et des études de biologie moléculaire après avoir informé le patient pour avoir son consentement éclairé (tableau XII).

Il convient de sélectionner les patients susceptibles d'être explorés afin d'accroître le ratio bénéfice / coût de l'enquête biologique. On peut ainsi distinguer différentes situations cliniques :

- Sujet ayant présenté une thrombose veineuse [45] :

Avec antécédent personnel de thrombose veineuse dans un contexte favorisant

Avec antécédent personnel de thrombose veineuse idiopathique (sans facteur déclenchant documenté), c'est-à-dire que l'épisode a été authentifié par phlébographie, échodoppler, scintigraphie pulmonaire, angiographie.

Antécédent personnel de thrombose veineuse de site dit insolite (cérébrale, mésentérique, veine porte, mammaire, membre supérieur).

Age de survenue du premier épisode avant 45ans (particulièrement évocateur du déficit en inhibiteur de la coagulation) ou après 50 ans (plus classique en cas de mutation du FV) ;

Notion de récurrence thrombotique à l'arrêt du traitement anticoagulant ;

Antécédents familiaux de thrombose veineuse (thrombophilie à rechercher avant la prescription de contraception oestroprogestative).

ATCD de nécrose cutanée à l'introduction d'un traitement par Antivitamine K.

– **sujet ayant présenté une thrombose artérielle :**

Une exploration est souhaitable pour les accidents thrombotiques artériels prouvés, survenant avant 50 ans avec au moins une des caractéristiques suivantes :

Une absence d'athérosclérose sous-jacente,

Une récurrence malgré une prévention secondaire bien conduite,

Des antécédents familiaux de thromboses veineuses [46].

– **Accidents obstétricaux (inexpliqués) [33] :**

Des fausses couches précoces, à répétition.

Une prématurité.

Un Retard de croissance intra - utérine.

Une éclampsie.

Une mort fœtal in utero inexpliquée.

– **Patients n'ayant pas personnellement d'antécédents thrombotique veineux, mais des antécédents familiaux qui présentent une situation à risque thrombotique [47,48] :**

Actuellement il n'y a pas de consensus sur l'intérêt d'une exploration initiale de sujets n'ayant jamais présenté une thrombose.

La question se pose essentiellement chez les femmes qui ont des antécédents thrombotiques veineux familiaux, et qui souhaitent une contraception orale, ou envisagent une grossesse.

L'exploration de l'hémostase est certainement justifiée dans ces circonstances, car elle permet, en cas de découverte d'une anomalie, d'orienter le choix du contraceptif vers un produit progestatif dépourvu d'estrogènes et d'assurer une surveillance en cas de grossesse.

1- Quand faut-il explorer ? [49,50] :

En principe, le bilan de thrombophilie doit être fait en dehors de tout épisode thrombotique évolutif et au moins trois mois après le dernier épisode.

Chez un patient admis à l'hôpital pour un premier accident thrombotique, les examens d'hémostase recommandés sont un Temps de Quick, un Temps Céphaline et activateur (pour le dépistage éventuel d'un anticoagulant lupique faussant la surveillance du traitement héparinique), complétés éventuellement par un dosage de l'antithrombine. Il n'est pas recommandé de réaliser une exploration plus poussée, car les facteurs de coagulation et les inhibiteurs physiologiques sont perturbés par les réactions inflammatoires et éventuellement par le processus thrombotique en cours.

Dans les trois mois qui suivent l'épisode thrombotique, les paramètres de la réaction inflammatoire reviennent progressivement à la normale. D'autant plus que les résultats du bilan d'hémostase apportent peu d'éléments pour l'attitude thérapeutique qui dans la grande majorité des cas, est orientée par les données cliniques.

Les traitements anticoagulants modifient le taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. L'exploration doit donc être faite après l'arrêt de tout traitement par héparine ou AVK. Chez un patient sous AVK, on peut explorer l'antithrombine, rechercher un anticoagulant lupique, rechercher une RPCA par technique fonctionnelle, mais les dosages des protéines C et S ne sont pas interprétables ; Chez un patient sous héparine, on peut doser les protéines C et S, mais on ne peut pas rechercher d'anticoagulant lupique, et un taux abaissé d'antithrombine n'est pas interprétable.

Pour explorer les protéines C et S chez un patient sous AVK au long cours, il faut arrêter les AVK pendant au moins 3 semaines, les remplacer par une héparinothérapie prophylactique selon un protocole de type « risque élevé », et réaliser le bilan au terme de cette « fenêtre thérapeutique ». Immédiatement après le prélèvement, les AVK peuvent être repris ; l'héparinothérapie étant maintenue jusqu'à ce que l'INR soit de nouveau entre 2-4.

Le taux circulant d'œstrogène est également à prendre en compte : le taux d'antithrombine et de protéine S diminuent sous oestrogène, et donc abaissés chez les femmes sous contraception orale et au cours de la grossesse. Pour la protéine S, la diminution est franche, mais détectable par les techniques standards de dosage (Immunologique et fonctionnelle). Cette diminution apparaît dès le premier trimestre de la grossesse. La normalisation de la protéine S après l'accouchement ou après arrêt de la contraception oestroprogestative nécessite ou moins 3 semaines, mais il est prudent de laisser passer un cycle menstruel sans oestrogènes, ou d'attendre 2 ou 3 mois après un accouchement pour réaliser ce dosage [51].

Le diagnostic d'un état de thrombophilie constitutionnelle est biologique. Le prélèvement veineux est recueilli sur tube citraté et transporté rapidement au laboratoire d'hémostase.

Sur le plan technique les méthodes employées restent essentiellement chronométriques, chromogéniques ou immunologiques. Elles doivent être adaptées aux recherches effectuées dans un souci de précision mais également d'optimisation analytique. Aujourd'hui les techniques de biologie moléculaire ont trouvé leur place dans ce bilan [22].

Tableau XII : Bilan de thrombophilie et principales anomalies acquises [2]

Tests	Anomalie acquises
Temps de Quick Temps de céphaline plus activateur	Anticoagulant circulant de type Lupus † Traitement AVK † Traitement héparinique †
AT	Traitement héparinique ↓ Sd néphrotique ↓ Traitement par L-Asparaginase ↓ CIVD ↓
PC	Traitement anticoagulant oral par AVK † Grossesse †
PS	Traitement anticoagulant par AVK ↓ Grossesse ↓ Sd inflammatoire ↓ Contraception OP †
Résistance à l'activité anticoagulante de la PCa	Grossesse, diabète, sd inflammatoire †
Mutation Q506V du gène FV Mutation G20210 du gène du FII	
Hyperhomocystéinémie Mutation C667 de la MTHFR	Troubles hygiénodietétiques †
Dosage du facteur VIII	Sd inflammatoire † Age avancé †

2-Phase pré analytique [53] :

L'étude de l'hémostase au laboratoire a largement bénéficié de grands progrès technologiques, mettant à la disposition du biologiste des automates de plus en plus performants et des réactifs de grande qualité. Ces avancées techniques nécessitent, pour être réellement efficaces en pratique, une plus grande exigence dans la gestion des échantillons à analyser, et ce depuis la réalisation du prélèvement jusqu'à la mise à la disposition du clinicien de résultats validés par l'hémostasiologue.

Dans l'objectif de l'assurance qualité, les règles de la GBEA (Guide de bonne exécution des analyses médicales) ont été respectées ; Elle concerne le recueil de l'échantillon, le transfert

Bilan de thrombophilie : à propos de 95 cas de demandes d'analyses et revue de la littérature

au laboratoire et son traitement préalable à l'analyse. Ces éléments sont regroupés sous le terme général de variables pré analytiques.

**Tableau XIII : Recommandations générales pour les prélèvements destinés
aux tests d'hémostase**

	Recommandé	Acceptable	Non conforme
Tube	Verre siliconé Tubes sous vide de 4,5 ml	Plastique sous réserve Tubes de plus faible volume	Verre mal siliconé
Anticoagulant	Citrate tri sodique 0,109 mole ou CTAD	Citrate tri sodique à 0,129 mole	Tous les autres
pH du plasma anti coagulé	7,1 à 7,35		> 7,35 ou < 7,1
Remplissage	100 %	90%	< 90 %
Hématocrite	0,3 à 0,55 l/l	Correction si Hte < 0,3 ou > 0,55 l/l	
Taille de l'aiguille	0,7 à 1 mm (19 à 22 gouge)		< 0,7 chez l'adulte > 1 mm
Prélèvement sur cathéter	Éviter	Après rejet de 5 à 10 ml	Utilisation des 5 premiers ml
Garrot	< 1 minute		> 1minute
Place du tube	2 ^e tube	1 ^e tube	Après prélèvement sur tube héparine
Température de transport	Température ambiante		< 4 °C > 30°C
Délai avant le test	< 2 heures	4 heures si centrifugé	> 4 heures
Centrifugation	Double: 2 x 2000 g, 15 min Thermo statée 15 à 20°C	Simple: 2000 g, 15 min Réfrigérée	Simple: < 1000g, < 10 min Échauffement en cours de centrifugation
Congélation	Rapide		lente
Conservation	- 80°C - 20°C < 8 jours	- 20 °C (< 30 jours)	> -20°C
Décongélation	Rapide bain-marie à 37°C		Temp. a mbiante Micro-onde

3- Le dosage des inhibiteurs physiologique de la coagulation :

3-1 Antithrombine [54] :

Les techniques de dosage :

Est obtenu par le dosage de l'activité cofacteur de l'héparine dans le plasma et constitue le test de base pour la détection des déficits quantitatifs ou qualitatifs de l'AT. L'intervalle de référence est de 80 à 120%.

a- Dosage de l'AT par méthode immunologique :

C'est un dosage quantitatif qui s'effectue par immunodiffusion radiale de l'AT humaine (Nor-Partigen AT III Behring). Après 48h de diffusion, le diamètre des anneaux de précipitation est mesuré. Les valeurs obtenues sont comparées à celles données par un plasma de référence.

b- Dosage de l'AT par méthode chromogénique :

C'est un dosage fonctionnel de l'AT qui s'effectue après incubation du plasma en présence d'héparine avec un excès de thrombine. La thrombine résiduelle est mesurée par son activité amidolytique sur le substrat chromogène CBS 34-47 (libération de paranitroniline mesurée à 405 nm en spectrophotométrie). La quantité de thrombine neutralisée est proportionnelle à la quantité d'AT.

Les déficits en AT :

Le dosage immunologique de l'AT ainsi que le dosage fonctionnel en l'absence d'héparine permet d'affiner la classification des déficits héréditaires [55-56]. On distingue ainsi:

a- Le déficit de type I :

C'est un déficit quantitatif avec une baisse du taux d'AT dosée par méthode chromogénique fonctionnelle et par méthode immunologique. Les sujets hétérozygotes pour ce déficit ont un taux d'AT voisin de 50% avec une fonction conservée. Il n'a pas été rapporté de cas

de déficit homozygote en AT de type I ; Sans doute parce que ce déficit est source de mort fœtal in utéro. Les déficits de type I sont les plus fréquents.

b- Le déficit de type II :

Il Correspond à des déficits qualitatifs en AT, la protéine est sécrétée normalement mais avec des anomalies fonctionnelles avec des taux bas par méthode chromogénique et normaux par méthode immunologique, trois types d'anomalies sont distingués :

- **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.

A coté de ces déficits héréditaires, des déficits acquis en AT ont été décrits dans les situations suivantes : CIVD, syndrome néphrotique, atteintes hépatiques.

Il existe des anomalies associant à la fois les deux types de déficits avec un effet pléiotropique. La base des données publiée en 1996 rapporte plus de 250 mutations différentes qui sont transmises sur le mode autosomique dominant [2]. La fréquence des déficits quantitatifs en AT dans la population générale est évaluée à 1/2000–1/5000 et entre 1 à 2 % chez les sujets aux ATCD thrombotiques. Dans notre étude, elle est de 2% concordant avec ceux de la littérature. Le déficit hétérozygote en AT serait associé à un risque thrombotique 50 fois plus élevé que dans la population générale. Le déficit en AT représente 4% des causes de thrombophilie familiale. Toutefois, le risque thrombotique est lié au type de déficit puisque les mutations responsables d'une atteinte de site de liaison à l'héparine sont moins thrombogènes que dans les déficits type I ou type IIRS.

3-2 La protéine C [2] :

Il est recommandé pour doser la PC d'utiliser en première intention une technique d'activité, coagulométrique et ou chromogénique. La mesure immunologique n'est utilisée qu'en seconde intention. L'intervalle de référence est de 70 à 130%.

Techniques de dosage

a-Dosage de la PC par méthode chromogénique :

Ce dosage détermine l'activité de la PC dans le plasma : la PC présente dans l'échantillon du patient est activée par un activateur spécifique provenant du venin Agkistrodon contortrix. La PC activée agit sur un substrat spécifique lequel est déterminée par méthode cinétique en déterminant sa densité optique à 405 nm (trousse de dosage Berichrom – protéine C).

b-Dosage de la PC par méthode coagulométrique :

La méthode coagulante évalue l'activité anticoagulante de la PC. En présence de l'activateur spécifique extrait du venin de serpent, la PC est transformée en PC activée, capable de dégrader les facteurs V et VIII et de prolonger le temps de céphaline activé. Les valeurs obtenues sont comparées à une droite d'étalonnage réalisée avec du plasma de contrôle titré en PC.

c-Dosage de la PC par méthode immunologique :

La méthode immuno-enzymatique Elisa consiste à fixer la PC par l'un de ses déterminants antigéniques et à la révéler par l'antiprotéine C peroxydase qui se fixe sur les autres déterminants antigéniques de la protéine. L'étalonnage est réalisé à l'aide d'un plasma de contrôle titré en PC (trousse de dosage Asserachrom protéine C diagnostica stago).

Dans les cas où il existe une divergence entre l'activité et la concentration immunologique, il est préférable de réaliser un typage phénotypique dans un centre spécialisé. Dans les quelques cas où le phénotype est ambigu, on peut éventuellement proposer une analyse du gène par biologie moléculaire [57].

Déficits en PC :

La majorité des déficits héréditaires en PC correspond à des formes hétérozygotes. Ils sont classés en deux types : type I ou déficit quantitatif (80% des cas) et type II ou déficit qualitatif. Les taux de PC sont diminués en présence de traitement antivitamine K (AVK), lors de certaines atteintes hépatiques et au cours de CIVD [58].

Le déficit quantitatif en protéine C type I est plus fréquent que le déficit qualitatif type II. Sa prévalence est de 1/16000 à 1/36000 dans la population générale et de 3% dans le groupe des patients symptomatiques. Dans notre série, le déficit en protéine C est de 17,5%. La base de données a colligé plus de 330 anomalies chromosomiques qui sont transmises sur le mode autosomal dominant. En cas de déficit hétérozygote, le risque thrombotique paraît 10 fois plus élevé que dans la population générale [2].

3-3 Dosage de la protéine S [2] :

La protéine S est fréquemment mesurée sous sa forme libre, essentiellement par ELISA, qui détecte les déficits de type I et III. Ce dosage est généralement préféré à la mesure d'activité par technique coagulométrique ; mais cette dernière détecte les rares déficits de type II. La mesure immunologique de la forme totale n'est utilisée qu'en seconde intention pour compléter la caractérisation des déficits. L'intervalle de référence est de 65 à 140%.

Techniques de dosage :

a- Dosage de la PS par méthode coagulométrique :

Le principe de la méthode coagulométrique repose sur l'activité cofacteur de la PS potentialisant l'effet anticoagulant de la PCa, objectivé par l'allongement du temps de coagulation d'un système enrichi en facteur Va.

b- Dosage de la PS par méthode immunologique :

Un support plastique, sensibilisé par un anticorps de lapin spécifique de la PS, fixe la PS par un de ses déterminants antigéniques. La révélation est effectuée à l'aide d'un immunoconjugué, antiprotéine S peroxydase, qui se fixe sur les autres déterminants

antigéniques de la protéine. L'activité enzymatique liée est ensuite révélée par son activité sur le substrat orthophénylènediamine en présence d'eau oxygénée [/OPD/H₂O₂/] [59].

Pour le déficit en protéine S, l'analyse se complique du fait que la protéine S circule sous deux formes, seule la forme libre est associée au risque thrombotique. Ainsi, après l'étape de screening par l'activité anticoagulante doit-on pratiquer un dosage de la protéine S par méthode immunologique) [58].

c- Dosage chronométrique de la protéine S : (STA – STACLOT® PROTEINE S)

Le principe du dosage repose sur l'activité cofacteur de la protéine S potentialisant l'effet anticoagulant de la protéine C activée, objectivé par l'allongement du temps de coagulation d'un système enrichi en facteur Va, substrat naturel de cet inhibiteur.

Le dosage de la protéine S des plasmas à tester est réalisé automatiquement par l'appareil au fur et à mesure du chargement des échantillons. Il est cependant nécessaire d'effectuer la série des dosages immédiatement après l'étalonnage.

Déficits de la PS :

La classification internationale mentionne 3 types de déficit constitutionnels, basés sur les différentes techniques de mesure de la PS (technique d'activité, techniques immunologiques de la forme libre ou de la forme totale) : type I quantitatif, type II qualitatif (rare) et type III (PS libre basse alors que la forme totale est normale

La prévalence d'un déficit en protéine S serait de l'ordre de 0,05 % à 1% dans la population générale et de 2 à 3% chez les patients thromboemboliques, soulignant son caractère faiblement thrombogène contrastant avec les résultats retrouvés dans notre série qui atteste que le déficit en protéine S est le plus fréquent de l'ordre de 42%. Ce déficit est de 5% en cas de thrombophilie familiale. En cas de déficit hétérozygote, le risque thrombotique cinq à dix fois plus élevé, mais cela reste discuté compte tenu d'une cosagrégation avec le facteur Leiden dans environ 40% des cas [2].

Les taux de la PS sont diminués sous AVK et sous contraception orale, lors du syndrome néphrotique et de certaines maladies hépatiques.

3-4 la résistance à la protéine C activée :

Le facteur V est une glycoprotéine de 300 kDa, codée par un gène localisé sur le chromosome 1 comportant 25 exons. Le nucléotide Guanine en position 1691 dans l'exon 10 est substitué par une Adénine aboutissant à un facteur V muté (FVL) ayant une Glutamine en 506 à la place d'une Arginine. L'arginine est l'un des sites d'inactivation du FVa par la protéine C activée en résulte un retard à la protéolyse du FVa et une génération accrue de thrombine [60,61]. La transmission est aussi autosomale dominante. Les sujets hétérozygotes ont un risque thrombotique sept fois plus élevé que dans la population générale alors qu'en cas d'homozygotie, il serait 80 fois plus important. Le facteur de Leiden est retrouvé chez 20 à 40% des patients ayant faits des accidents thromboemboliques veineux. L'anomalie du FVL apparaît la cause la plus fréquente de thrombophilie constitutionnelle avec toutefois des variations géographiques notables. Dans notre étude, nous n'avons trouvé aucun cas de résistance à la protéine C activée.

Sur le plan technique au niveau plasmatique, il existe deux types de tests phénotypiques pour rechercher une RPCa : les tests "globaux" et les tests spécifiques d'une anomalie du facteur V.

Les premiers tiennent compte de tous les composants plasmatiques du patient qui peuvent donc influencer la réponse positivement mais aussi négativement, comme dans le cas de déficit en facteurs de la coagulation. Ceci constitue une limite à leur emploi. Quand ils sont utilisables, ils détectent tous les types de RPCa et les résultats du test global apparaissent corrélés avec l'importance du risque thrombotique [62].

Les tests spécifiques utilisent une dilution du plasma à tester dans un plasma déficit en facteur V. Ils ne sont donc pas sensibles aux déficits en facteur de la coagulation, en revanche, ils ne détectent que les anomalies portant sur le facteur V.

Les deux types de tests sont sensibles à l'héparine mais peuvent être réalisés après neutralisation de celle-ci. Le test de référence proposé par Dahlback [62] est basé sur la réalisation d'un TCA avec et sans PCa, en présence ou non de plasma déficient en facteur V. Un ratio est calculé et peut être normalisé à l'aide des valeurs obtenues avec un pool de référence. Plusieurs tests sont disponibles [63] :

a- STA®-R analyser (diagnostica stago, France)

La coagulation de l'échantillon dilué est réalisée en présence de plasma déficient en facteur V et d'un activateur du facteur X extrait de venin de *Crotalus viridis helleri*.

b- COATEST® APC – Résistance V : (chromogenix IL, USA)

La coagulation de l'échantillon dilué est réalisée en présence du réactif APTT-R après incubation de 5 min à 37°C, du calcium est ajouté sous forme de CaCl₂ et le temps de coagulation est mesuré simultanément.

c- Pefakit® APC –R Factor V leiden (pentaphaum LTD switzerland) :

La coagulation de l'échantillon dilué est réalisée en présence du réactif APC-R. Après une incubation de 3min à 37°C, le réactif PTA-R (extrait de venin de serpent) est ajouté, et le temps de coagulation est mesuré simultanément. Le PTA-R agit comme enzyme et active la prothrombine indépendamment de la présence du Ca²⁺ (les ions Ca²⁺ éventuellement présent dans le plasma du patient sont complexés par un agent chélateur EDTA).

Cette méthode a fait l'objet d'une étude clinique dans deux centres universitaires en Europe et aux USA [39]. Sa performance a été comparé avec celle du COATEST® APC résistance V, les deux tests ont été réalisé parallèlement avec la méthode de référence STA-R analyser (diagnostica stago). 187 patients candidats à un bilan de thrombophilie ont été testé à l'institut "IMLCD", université de Vienne, Autriche, et 236 plasma de patients au centre "DUMC", Durham/Roleigh NC, USA. Tous les patients ont bénéficié d'une recherche de la mutation Leiden

par la méthode de référence PCR (Leiden). Les résultats par rapport à la biologie moléculaire ont été les suivants :

Pour le pefakit® test : 100% de sensibilité et 100% de spécificité dans les deux études.

Pour le COATEST® APC : 93,1% de sensibilité et 93,0% de spécificité dans l'étude d'IMLCD ; 93,9% de sensibilité et 95,6% spécificité dans l'étude de DUMC.

Dans notre série, on n'a trouvé aucun cas de résistance à la protéine C.

3-5- Mutation du gène de la prothrombine :

Poort et al ont mis en évidence une mutation ponctuelle au niveau du gène de la prothrombine ou facteur II : FII G20210A. Les sujets porteurs de cette anomalie génétique ont une augmentation des taux plasmatique de prothrombine de plus 30% responsable d'une génération accrue de thrombine et d'une hypercoagulabilité [2].

De transmission autosomale dominante, le risque thrombotique serait triplé chez les hétérozygotes .Cette anomalie est particulièrement associée au fVL et au déficit en protéine S [2]. L'anomalie facteur II représente près de 20% des cas de thrombophilie familiale et il est retrouvé chez 2 à 3% de la population générale et chez 7% des sujets aux ATCD thrombotiques.

4- Détection des anticorps antiphospholipides [64] :

Le syndrome des anti phospholipides (SALP) est une affection auto-immune caractérisée au plan clinique par des événements thrombotiques ou obstétricaux et au plan immunologique par la présence d'auto-anticorps favorisant la thrombose [65]. Les critères de classification du SALP établis en 2005 lors de la conférence de consensus de Sydney [66], mettant à jour ceux de Sapporo(1999)[67] ,indiquent la nécessité d'objectiver la présence d'au moins un des auto anticorps parmi les suivants : anticoagulants circulants lupiques ou lupus anticoagulants (LA), anticorps anticardioline (aCL) et anticorps anti-B2-glycoprotéine (B2GPI), chez un malade donné présentant des manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales pour définir un

SALP. La présence d'un de ces auto anticorps doit être confirmée après un intervalle d'au moins 12 semaines. Cela est justifié par la possibilité pour un malades donné de développer des anticorps antiphospholipides de façon transitoire dans d'autres circonstances cliniques, notamment lors d'infections (maladie de lyme, fièvre Q, syphilis, infection à VIH...). La présence de ces anticorps n'est alors en général pas accompagnée de thrombose et ne correspond donc pas à un diagnostic défini de SALP. Leur mise en évidence passe par plusieurs étapes [68] :

a- Le diagnostic biologique :

Étant donné l'extrême diversité des aPL en termes de classes et de sous-classes d'immunoglobulines ayant des avidités variables, et surtout en termes de déterminants antigéniques reconnus sur différentes protéines (humaines et/ou animales) complexées ou non à des phospholipides, il n'est pas surprenant que leur détection optimale requière la mise en oeuvre de plusieurs tests dont la standardisation s'est d'emblée avérée difficile [69]. Dans notre série Les anticorps antiphospholipides étaient positifs dans deux cas. Des critères internationaux récemment élaborés pour la classification du SAPL retiennent, sur le plan biologique, deux variétés d'anticorps détectés par des tests dépendant des phospholipides, LA et aCL. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti- β 2GPI et anti-prothrombine devrait faire progresser la standardisation des tests et permettre une quantification de l'activité LA.

1. Les tests de coagulation :

La méthodologie diagnostique d'un LA doit être rigoureuse (échantillons plasmatiques strictement déplaquettés par double centrifugation ou filtration) et comporter quatre étapes : dépistage, une mise en évidence d'un inhibiteur, confirmation de sa dépendance en phospholipides, et exclusion d'une coagulopathie associée. Des systèmes intégrés combinant les trois premières étapes en un seul test sont disponibles sur le marché. La recherche de LA dans des prélèvements contenant de l'héparine est déconseillée ; elle est par contre réalisable chez les malades traités par l'anti vitamines K [70].

Les deux tests de dépistage les plus utilisés sont les suivants [71]:

Le temps de thromboplastine dilué (TTD) en considérant le rapport [temps mélange/temps témoin] positif s'il est inférieur à 1,15 (1,20 si traitement par antivitamine K).

Et le temps de céphaline activée (TCA) avec un réactif sensible aux LA, en exprimant les résultats en indice de Rosner qui est calculé selon la formule suivante [TCA mélange-TCA témoin/TCA malade] × 100 ; On considère que le test est positif s'il est supérieur ou égale à 15, douteux entre 12 et 15 et négatif s'il est inférieur à 12. La sensibilité du TCA peut être augmentée par dilution de la céphaline, voire omission de phospholipides exogènes (temps de kaolin). La normalité du TCA et du TTD rend improbable la présence d'un LA. Cependant, dans un contexte clinique très évocateur de SAPL, il est recommandé de réaliser un temps de venin de vipère Russell (dRVVT). Ce dernier test fait intervenir un activateur direct du facteur X et peut être positif de façon isolée dans environ 10 % des cas de SAPL.

2. Les tests immunologiques :

Le test standard recommandé pour la recherche des aCL est un ELISA basé sur l'immobilisation de la cardiolipine et sur l'utilisation d'un sérum animal (veau ou boeuf), apportant un excès de β 2GPI, pour saturer les plaques et/ou diluer les échantillons à tester. La finalité de ce test est la mise en évidence des aCL β 2GPI-dépendants, mais d'autres variétés d'aCL sont indifféremment détectées.

Le nombre de spécificités d'anticorps décrites dans le cadre du SAPL s'accroît régulièrement, et le débat relatif au test biologique le plus «performant» demeure très ouvert. L'objectif est de poser précocement le diagnostic de SAPL afin d'instaurer au besoin un traitement préventif des récives thrombotiques, tout en évitant la multiplication inutile de tests biologiques [69]. Le bilan de première intention comporte la recherche parallèle des LA et aCL, avec confirmation de leur positivité au delà de six semaines. La recherche des anticorps anti- β 2GPI n'intervient que dans un second temps de la démarche diagnostique, notamment lorsque le taux d'aCL est peu significatif et pour faire la distinction entre aPL auto-immuns et aPL épiphénomènes. Certains auteurs proposent d'effectuer d'emblée la recherche des anticorps

anti- β 2GPI, en association avec les aCL, voire à leur place. Cette dernière attitude est prématurée en l'absence d'information sur l'incidence et la signification clinique des anticorps anti- β 2GPI présents de manière isolée (en l'absence d'aCL et de LA). La détermination des isotypes IgG (surtout) et IgM, à la fois pour les aCL et les anticorps anti- β 2GPI est la plus intéressante dans l'exploration du SAPL. Des données préliminaires sur les IgA anti- β 2GPI semblent indiquer la fréquence élevée des anticorps de cette classe et leur association à certaines manifestations cliniques du SAPL. Des anticorps anti-phosphatidyléthanolamine en majorité d'isotype IgM peuvent représenter la seule variété d'aPL détectable chez des malades ayant des manifestations cliniques évocatrices de SAPL, ce qui justifie leur recherche lorsque le bilan initial s'avère négatif. L'intérêt clinique d'autres marqueurs potentiels du SAPL (anticorps anti-prothrombine, anti-annexine V, anti-mitochondries M5) est en cours d'évaluation. Une fois le diagnostic de SAPL bien établi, la pratique ultérieure de recherches itératives d'aPL n'offre qu'un intérêt pratique limité puisque la fluctuation dans le temps est minime, surtout lorsque les taux d'anticorps détectés sont initialement élevés.

Le profil biologique des aPL conditionne le risque thrombotique. La présence d'un LA constituerait le facteur de risque majeur de thromboses à la fois veineuses et artérielles, et l'allongement préférentiel du dRVVT par rapport au TCK serait statistiquement corrélé avec les anticorps anti- β 2GPI, plus thrombogènes que les anticorps anti-prothrombine.

Au total, le caractère potentiellement pathogène (thrombogène) des aPL peut être suspecté à la base des éléments suivants :

- CLa d'isotype IgG et de titre élevé
- Reconnaissance de la β 2GPI
- Association à la présence d'un LA ou de désordres autoimmuns
- Le caractère persistant de ces anticorps.

Le diagnostic de SAPL exige effectivement que la présence de LA et ou aCL (même à taux moyen ou fort) soit confirmée après un délai minimum de six semaines. Cette mesure vise à exclure les aPL apparaissant transitoirement au cours de nombreuses maladies infectieuses sans

être une sécurité absolue. En effet, les infections virales chroniques dues au VIH et au VHC peuvent entraîner la production durable d'aCL de classe IgG. Il est donc prudent de vérifier la négativité de leurs sérologies avant de conclure à un SAPL primaire, surtout s'il existe une thrombopénie, une lymphopénie ou une cytolyse hépatique. Les LA transitoires associés à une pathologie infectieuse aiguë représentent une cause fréquente des allongements du TCA détectés en pédiatrie lors des bilans préopératoires.

Afin de déterminer si le SAPL est primaire ou secondaire à un LEAD, il est utile de rechercher les anticorps anti-nucléaires, en particulier anti-ADN natif et anti-antigènes nucléaires solubles. En l'absence de LEAD, il peut être indiqué de compléter le bilan à la recherche d'une affection sous jacente, notamment une néoplasie pouvant expliquer la présence persistante d'aPL. Des symptômes tels que fièvre durable, perte de poids, splénomégalie ou anémie inflammatoire constituent des signes d'appel.

5- Dosages du facteur VIII :

Les taux des facteurs VIII (facteur anti hémophilique A;F VIII) varient selon l'âge (augmentation de 6 UI/dl par décade), le sexe (la femme plus que l'homme), le groupe sanguin(AB>A=B>O) ou l'origine ethnique (noirs>blancs) ce qui doit être pris en compte lors de l'interprétation. Dans la Leiden Thrombophilia Study (LETS), 25% des patients avaient des taux élevés de facteurs VIII >150% avec un risque relatif de thrombose significativement accru (Risque relatif est multiplié par 5). Il apparaît que chaque augmentation de 10 UI/dl du FVIII plasmatique accroît le risque d'épisode thrombotique de 10%(25). Ainsi des taux supérieurs à 150% sont retrouvés chez près de 60% des patients ayant des épisodes thrombotiques [2]. Dans notre étude, 5 patients parmi 95 avaient un excès en F VIII au dessus de 150%, soit une fréquence de 5%.

**Tableau XIV : Risque de thrombose veineuse et taux plasmatique de facteur VIII
(d'après Koster) [72]**

Facteur VIII UI/dl	Patients n (%)	Témoins (%)	Risque Relatif
< 100	52 (17)	111 (37)	1
100-125	88 (29)	96 (32)	2,3
126-150	85 (28)	60 (20)	3,0
> 150	76 (25)	34 (11)	4,8

Le Facteur VIIIc est normalement élevé dans certaines situations physiologiques : chez les sujets âgés, la femme enceinte, les femmes sous contraception orale, en cas d'inflammation aiguë et également lors de certaines situations pathologiques : maladies du foie [73]. Pour cette raison il a été nécessaire de prouver que son augmentation n'est pas une simple réaction de phase aiguë post -thrombotique et que le taux du facteur VIII c peut être élevé en dehors de toutes ces situations. Ceci a été l'un des objectifs de certaines études, qui ont montré que l'élévation du taux du F VIII dans le sang chez certains patients qui ont en une TVP persiste dans le temps et n'est due à aucune étiologie connue [74-75-76].

6- Dosage de l'homocystéine [77] :

L'homocystéine est un acide aminé soufré découvert en 1933 par Du Vignaud issu du métabolisme de la méthionine. Cet acide aminé est présent dans le plasma sous quatre formes : une très faible quantité (< 1 %) sous forme homocystéine, 70-80 % liés aux protéines, et le reste, 20-30 %, sous forme de disulfure homocystine ou de disulfures mixtes. L'ensemble de ces formes est appelé homocystéine totale. La valeur moyenne de l'homocystéine est d'environ 10 µmol/L; l'hyperhomocystéinémie est définie pour des valeurs au-dessus du 95^e percentile de la valeur observée dans une population de sujets sains. Une hyperhomocystéinémie peut être primitive (liée à une diminution de l'activité de la méthylé-netétrahydrofolate réductase) ou secondaire à une carence vitaminique en folates, B6, B12, à la prise d'antagonistes de folates (comme le méthotrexate, la phénitoïne) ou de la vitamine B6 (comme les estrogènes, le tabac, la

théophylline), à une insuffisance rénale (le rein est le principal site de catabolisme de l'homocystéine).

Dans notre série, nous n'avons pas dosé l'homocystéinémie pour difficulté technique. Le dosage de l'homocystéine totale est réalisé par chromatographie des acides aminés sur colonne échangeuse d'ions. Les échantillons sanguins sont collectés chez les patients à jeun le matin, sur EDTA et centrifugé à raison de 6000 tours/min pendant 15 min, puis immédiatement, le plasma est congelé à -20 °C jusqu'au dosage. L'homocystéine totale, mesurée après réduction des ponts dissulfures, représente la somme de l'homocystéine libre, l'homocystéine sous forme de dissulfures de cystéine, l'homocystéine-cystéine et l'homocystéine liée aux protéines. Les valeurs normales d'homocystéine à jeun sont de 5 à 15 µmol/l.

Le risque relatif de MTEV est de l'ordre de 2 avec une majoration du risque de 1,3 pour une incrémentation de 5 mol/L [2].

7- Anomalies de la fibrinoformation

Les anomalies de la fibrinoformation peuvent être qualitatives (dysfibrinogénémie) ou quantitatives. La dysfibrinogénémie se caractérise par une concentration normale ou basse de fibrinogène malgré un temps de thrombine allongé. Elle peut être primitive ou secondaire à une hépatopathie ou une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Environ 300 cas de dysfibrinogénémies constitutionnelles ont été rapportés et seulement 30% d'entre elles environ sont susceptible d'engendrer des thromboses. L'analyse des gènes a permis d'identifier les mutations causales chez plusieurs malades [78h]. De grandes études de cohortes ont démontré que la concentration de fibrinogène est associée positivement au risque cardiovasculaire. Dans une étude anglaise d'envergure (Northwick Park Heart Study, NPHS) portant sur 1511 hommes d'âge moyen, l'élévation d'une déviation standard du fibrinogène plasmatique (environ 0,6 G/l) est associée à une augmentation de 84% du risque d'IDM survenant dans les 5 ans. Les résultats d'autres études confirment la réalité de cette association

dans les contextes d'infarctus du myocarde IDM, de cardiopathie ischémique et d'AVC ischémique [79].

Une augmentation de la concentration de fibrinogène se voit notamment à la phase aiguë de la réponse inflammatoire, pendant la grossesse, chez le sujet âgé, en cas d'athérosclérose et de tabagisme [80,81]. Il n'existe pas à ce jour de mutation du facteur XIII augmentant le risque de MTEV.

8- Apport de la biologie moléculaire dans le bilan de thrombophilie:

Les tests biologiques moléculaires à la recherche de la mutation du gène du facteur V, du gène de la prothrombine et la mutation MTHFR (hyperhomocystéinémie), appartiennent aujourd'hui au bilan biologique de thrombophilie.

8-1 La mutation du gène du facteur V (facteur V Leiden) [82] :

Pour la détection de la mutation 1691GA du facteur V de Leiden, les amorces qui sont utilisées sont les suivantes : amorce FV sens 5-'GTAAGAGCAGATCCCTGGACAGTC- 3', et amorce FV anti-sens 5'-ACTGTTCTCTTGAAGGAAATGCCC- 3'. L'amplification génère un fragment d'ADN de 145 pb. Après digestion par Taq I (Thermophilus Aquaticus) les fragments d'amplification sont séparés par migration électrophorétique sur un gel d'agarose à 3 %. La taille et le nombre des fragments observés sur gel d'agarose identifient le génotype (présence de deux fragments respectivement de 119 et 23 pb pour l'allèle sauvage et présence d'un seul fragment de 145 pb pour l'allèle muté).

8-2 La mutation G20210A sur le gène de la prothrombine [82] :

On utilise les amorces décrites par Poort et al. L'amplification génère un fragment d'ADN de 345 pb. Après digestion par Hinf III, les fragments d'amplification sont séparés par migration électrophorétique sur un gel d'agarose à 3 %. La taille et le nombre des fragments observés sur gel d'agarose identifient le génotype (présence d'un seul fragment de 345 pb pour l'allèle normal et de deux fragments respectivement de 322 pb et 23 pb pour l'allèle muté).

8-3 Mutation MTHFR (C677T) et hyperhomocystéinémie [77] :

La mutation C677T de la 5,10-méthylène tétra hydrofolate réductase est analysée en méthode Polymorphism Chain reaction PCR selon la méthode de Frost. L'ADN est amplifié par PCR dans un liquide réactionnel comprenant un tampon et l'amorce décrite par Frost ; exon : 5'-TGAAGGAGAA GGTGTCTGCG GGA -3' intron : 5- AGGACGGTGC GGTGAGAGTG -3'. Les produits d'amplification sont digérés par l'enzyme de restriction Hinf I, puis analysés par électrophorèse en gel d'agarose 3 %. Le volume des fragments digérés est déterminé en relation de la migration des fragments d'ADN sur l'électrophorèse. L'allèle prédominant (alanine) est caractérisé par la présence d'un seul fragment de 198 pb, tandis que la forme thermolabile (valine) est caractérisée par la présence d'un site de restriction pour l'enzyme Hinf I, résultant en digestion du fragment 198 pb en deux fragments de 175 pb et 23 pb. L'enzyme de restriction Hinf I enlève un fragment de 23 pb si l'alanine C677 est remplacée par une valine T677. Les patients non porteurs de la mutation présentent une seule bande de 198 pb, les hétérozygotes deux bandes de 198 pb et 175 pb et les homozygotes une seule bande de 175 pb.

VIII. Principes du traitement :

La prise en charge thérapeutique comporte deux phases : une phase initiale dont l'objectif est une régression du thrombus et ses conséquences cliniques en termes de mortalité et de morbidité, puis une phase d'entretien dont l'objectif est la prévention secondaire d'une récurrence thromboembolique veineuse.

1-Les anticoagulants [83] :

1.1. Héparine non fractionnée (HNF) :

Peut être prescrite indifféremment par voie sous cutanée ou intraveineuse continue (Grade 1A)

Doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel au TCA ou à la mesure de l'activité anti facteur X activé (Grade A)

Représente à ce jour le traitement recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) et pour les patients instables ou susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement.

1.2. Héparine de bas poids moléculaire(HBPM) et le fondaparinux :

Sont préférés à l'HNF compte tenu :

D'une plus grande commodité d'emploi,

De l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase,

D'une réduction du risque de thrombopénie induit

1.3. Les thrombolytiques :

Ils ne sont pas recommandés en première intention à la phase aiguë (Grade B). Ils peuvent être utilisés par voie veineuse en cas de syndrome obstructif sévère ou phlegmentia caerulea dolens (phlébite bleue) en situation de sauvetage de membre (Grade C).

1.4. Relais par l'anti vitamines K :

Après confirmation du diagnostic, un relais du traitement anticoagulant initial par les AVK est recommandé (Grade A). Le relais peut être débuté précocement dès le 1^{er} jour de traitement parentéral (Grade A). L'HNF, L'HBPM ou le fondaparinux pourront être arrêtés au bout de 5 jours à condition que deux INR consécutifs à 24H d'intervalle soient supérieurs à 2 (Grade B).

Une dose de charge n'est pas recommandée (Grade B). La dose visera à obtenir un INR cible de 2,5 (intervalle 2 0 3) (Grade A).

Dans certains cas particuliers (patients non observants, résistants aux AVK ou pour lesquels les contrôles INR sont peu accessibles...), un traitement par HBPM peut être prescrit pendant 3 à 6 mois sans relais AVK (Grade B).

2-Surveillance du traitement anticoagulant [83] :

Les traitements AVK doivent être surveillés par la mesure de l'INR (Grade A).

Pour le traitement de la MTEV, le niveau d'INR optimal en termes de rapport bénéfice-risque correspond à un INR cible de 2,5 avec des valeurs extrêmes comprises entre 2 et 3(Grade A).

Un INR cible supérieur à 2,5 en première intention n'est pas recommandé pour le traitement de la MTEV. En cas de récurrence malgré un traitement AVK optimal, Un INR cible voisin de 3 est suggéré.

Un INR entre 1,5 et 2 n'est pas recommandé en première intention. Au-delà de 6 mois de traitement, un INR cible entre 1,5 et 2 peut être recommandé chez des patients avec des INR préalables instables ou chez des patients à haut risque hémorragique.

Après la période d'initiation du traitement, un intervalle de 3 ou 4 semaines entre 2 contrôles de l'INR est recommandé.

L'effet anticoagulant de l'HNF, qu'elle soit prescrite par voie sous cutanée ou par voie veineuse doit être surveillé par la mesure de l'activité anti facteur Xa ou par le temps de céphaline activé pour les traitements curatifs.

Une surveillance systématique de la numération plaquettaire n'est pas recommandée en cas :

De traitement par HBPM à dose prophylactique ou curative en dehors d'un contexte postopératoire.

De traitement par Fondaparinux à dose prophylactique ou à dose curative.

3- Etude du risque de récurrence de la MTEV :

3.1. Facteurs déterminants ou majeurs de récurrence :

La démonstration du caractère déterminant de ces facteurs de risque sur la récurrence thromboembolique repose sur leur intensité, la qualité des études disponibles (études

randomisées contrôlées) et sur la validation des conséquences en termes de durée optimale de traitement anticoagulant [84—85].

a . Réversibilité du facteur de risque

La détermination de la durée optimale de traitement anticoagulant de la MTEV est dominée par l'analyse de la fréquence et de l'intensité du risque de récurrence thromboembolique veineuse après arrêt du traitement anticoagulant et le risque de saignement grave induit par le maintien du traitement anticoagulant. Après arrêt du traitement anticoagulant, le risque de récurrence TE est faible(moins de 3% par an) chez les patients ayant une MTEV <<provoqué>> par un facteur de risque majeur réversible (chirurgie, immobilisation prolongée, fracture des membres dans les trois derniers mois) tandis que ce risque est élevé (9% par an voire plus) chez les patients dont la MTEV est idiopathique (absence de facteur de risque transitoire réversible apparent) ou survient en association avec des facteurs de risque persistant (cancer).ainsi ,il est démontré que :

Qu'un traitement court est suffisant au décours d'une MTEV provoqué par un facteur majeur réversible.

Tandis qu'un traitement prolongé est nécessaire au décours d'une MTEV non provoqué par un facteur réversible dite idiopathique ou au décours d'une MTEV associé à un facteur persistant (tableau XV).

Tableau XV : Définition des facteurs de risque majeurs et mineurs de récurrence thrombo-embolique [1]

Facteurs majeurs (déterminants de la durée de traitement)

Facteurs majeurs transitoires :

Chirurgie avec anesthésie générale dans les 3 derniers mois
Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois
Immobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers mois

Facteurs majeurs persistants :

Cancer
Syndrome des antiphospholipides
EP non provoquée ou idiopathique
Absence de facteurs majeurs transitoires, etc.
Absence de facteurs majeurs persistants

Facteurs mineurs (modulateurs de la durée de traitement)

Facteurs d'allongement de la durée de traitement :

Thrombophilie majeure connue (déficit en antithrombine, facteur V Leiden homozygote, mutation homozygote sur le gène de la prothrombine, thrombophilie multiple) Récidive de TVP proximale ou EP Mise en place d'un filtre cave permanent Persistance d'un syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère HTAP EP associée à un état de choc Préférence du patient (en fonction de la perception que le patient a du risque et en l'absence de consensus sur la durée optimale de traitement)

Facteurs de diminution de la durée de traitement

Risque hémorragique

b. Syndrome des antiphospholipides :

Dans une étude randomisée et une étude de cohorte prospective, la détection répétée d'anticorps anti-cardiolipines ou d'anticoagulant lupique [86] était associée à un risque deux fois plus élevé de récurrence thromboembolique (artériel et veineux) ainsi qu'à une mortalité plus importante, après arrêt du traitement anticoagulant. La poursuite des AVK pour une durée illimitée semblant réduire la mortalité chez ces patients [87], il est recommandé de traiter à vie ces patients par anticoagulants à dose curative (Tableau XV) [1].

3.2. Facteurs modulateurs ou mineurs

La présence ou l'absence de ces facteurs mineurs contribue tout au plus à moduler la durée du traitement, celle-ci ayant été déterminée en premier lieu par la présence ou non d'un facteur de risque réversible majeur.

Facteurs permettant de moduler la durée de traitement

a- Thrombophilie majeure

Les thrombophilies combinées (FVL et mutation du gène sur la prothrombine, les homozygotes (facteur V leiden) et les déficits en PC et PS ou en antithrombine sont associés à un risque de récurrence deux fois plus élevé (Tableau 15). Les résultats n'ont été observés que dans des études prospectives non comparatives et ils sont probablement sous-estimés (durées de traitement souvent prolongées dans ce type d'étude). Au vu de ces données et compte tenu de l'observation d'un risque très élevé de développer un premier épisode de MVTE en présence de ces anomalies biologiques (risque relatif de 20 à 50) [88], ces facteurs ont donc été retenus, sur la base d'un accord professionnel, comme facteurs modulateurs de risque. Ainsi, en cas d'EP provoquée (si un bilan thrombophilique a été réalisé notamment dans le cadre d'une enquête familiale), la durée de traitement est de six mois; en cas d'EP idiopathique (il est recommandé de rechercher ces facteurs biologiques dans le cas d'EP idiopathique survenant avant 60 ans), la durée optimale est de un ou deux ans (un traitement illimité est à discuter en cas de déficit en antithrombine) [89].

b- ATCD personnel de MTEV

Dans une vaste étude prospective de cohorte, la présence d'un antécédent de MVTE était associée à un risque de récurrence une fois et demi plus élevé chez les patients ayant développé un deuxième épisode de MVTE comparé à ceux ayant développé un premier épisode [90]. Toutefois, lorsque l'antécédent est idiopathique, le risque de récurrence est élevé: dans deux études randomisées contrôlées évaluant l'intensité optimale d'un traitement anticoagulant pour une durée illimitée pour un premier ou un deuxième épisode de MTEV idiopathique, Le risque de récurrence chez les patients ayant déjà présentés un ou plusieurs incidents thromboemboliques est deux fois plus élevés que les personnes inclus au premier épisode. Ainsi, en cas d'embolie pulmonaire récurrente, il est recommandé de traiter à vie.

c- Filtre cave

L'insertion d'un filtre cave réduit le risque d'une embolie pulmonaire durant la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde proximale ; en revanche, à long terme, la fréquence des TVP récurrentes est deux fois plus importante, sans que le risque de récurrence sous la forme d'EP soit augmenté. Lorsque le filtre cave est définitif, le traitement d'une EP provoquée est de six mois tandis qu'en cas d'EP idiopathique, un à deux ans de traitement sont recommandés [89].

d- Séquelle morphologique :

L'association entre des anomalies résiduelles observées au cours de la MTEV et un risque accru de récurrence demeure controversée : une relation est observée dans quatre études prospectives de cohortes ainsi qu'une études randomisées portant sur un effectif faible (91,92) tandis qu'une association n'a été mise en évidence dans deux grandes études randomisées contrôlées comparant différentes durées de traitement anticoagulant(86,93).

e- Hypertension pulmonaire (HTAP) post-embolique

Chez les patients ayant une HTAP post-embolique, le traitement anticoagulant doit être poursuivi indéfiniment en raison de la fréquence et de la mortalité élevée des EP récurrentes(94).

Facteurs sans effet sur la durée de traitement :

a- Thrombophilie mineure

Dans toutes les études randomisées contrôlées et dans la majorité des grandes études de cohortes prospectives et rétrospectives, aucune association n'est mise en évidence entre la mutation Leiden ou la mutation G20210A du gène de la prothrombine, à l'état hétérozygote, et un risque accru de récurrence thromboembolique [86, 93, 95, 96]. Évaluée uniquement dans des études rétrospectives ou prospectives non comparatives, la persistance d'un facteur VIII très élevé [95] ou la présence d'une hyperhomocystéinémie modérée [97] n'apparaît pas être associée à un risque accru indépendant de récurrence.

b- Séquelle thrombotique asymptomatique : voir ci-dessus.

ATCD familial

Dans une étude randomisée contrôlée [98] et dans deux cohortes prospectives [99], la présence d'un antécédent familial de MVTE n'était pas associée à un risque accru de récurrence thromboembolique veineuse.

Facteur non pris en compte mais en cours d'évaluation :

a- Sexe

Dans une méta-analyse récente, évaluant l'effet du sexe sur le risque de récurrence thromboembolique veineux dans les études randomisées contrôlées ayant comparé différentes durées de traitement anticoagulant, le risque de récurrence chez les hommes n'était augmenté que de 1,6 (intervalle de confiance 1,2 à 2,0) [100].

Dans deux grandes études prospectives [95, 101], les femmes qui arrêtent une contraception estro-progestative ont un risque deux fois moins élevé de récurrence que celles qui poursuivent leur contraception orale. Ainsi, faute de données cliniques et physiopathologiques concordantes, le sexe n'est pas retenu dans la modulation de la durée de traitement.

b- Âge

Une élévation du risque de récurrence thrombo-embolique veineux chez le sujet âgé a été rapporté par Heit dans une large étude prospective [102] ainsi que dans une méta-analyse réalisée à partir des données individuelles de cinq essais randomisés[103], Le risque hémorragique étant accru chez le sujet âgé, il est probable que la balance bénéfique/risque ne soit donc pas modifiée avec l'âge et que, par conséquent, la durée de traitement anticoagulant ne devrait pas être influencée en premier lieu par l'âge des patients.

c- Présentation clinique (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) :

Qu'il s'agisse d'une EP ou d'une TVP proximale, le risque d'une récurrence thrombo-embolique est identique [104]. Or, la mortalité de l'EP est d'environ 15 % et celle de la TVP de 2 %, voire moins. Finalement, en combinant ces deux observations, on peut estimer que lors d'une récurrence thromboembolique survenue au décours d'une EP, le risque de décès est de 12 % tandis qu'au décours d'une TVP proximale, le risque de décéder lors d'une récurrence est de 5 %, ce qui suggère qu'un traitement prolongé pourrait être justifié au décours d'une EP.

d-dimère :

Le dosage plasmatique des D-dimères, réalisé un mois après l'arrêt d'un traitement anticoagulant institué pour une MVTE, a le potentiel de détecter les patients à haut risque de récurrence. Toutefois, le taux plasmatique des D-dimère présente des interactions avec des variables clinique, notamment, l'âge et le sexe est confirmé dans une méta-analyse récente [105]. Enfin, le dosage des D-dimères est une technique sensible mais non spécifique : si elle a le potentiel d'identifier les patients à faible risque de récurrence, en revanche, il n'est pas certain qu'elle soit appropriée pour détecter les patients à haut risque de récurrence. À ce jour, la pratique systématique des D-dimères n'est donc pas recommandée en fin de traitement.

e- Embolie pulmonaire associée à une thrombose veineuse profonde

Dans une étude de cohorte récente, le risque de récurrence au décours d'une EP associée à une TVP était deux fois plus important qu'au décours d'une EP sans TVP [106]. Si ce résultat

est confirmé, il renforcerait la nécessité de pratiquer un écho doppler veineux dans le bilan initial d'une EP : disposer d'une imagerie de référence est important dans le cadre de la prise en charge d'une suspicion de récurrence sous la forme d'une TVP et ce d'autant qu'elle pourrait constituer un critère pronostique.

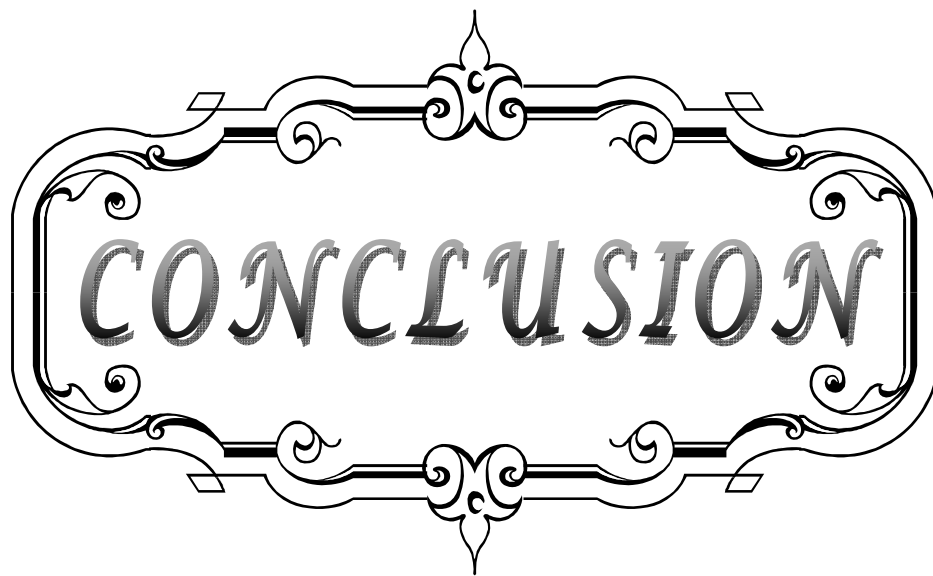
IX. Aspect psychosocial de la thrombophilie familiale :

Après la survenue d'un événement thrombotique dans une famille, il existe souvent une demande d'information sur le risque encouru pour le reste de la famille. Cette question est difficile, car le dépistage chez des sujets asymptomatiques peut générer de l'anxiété et ne se conçoit que si un traitement ou des précautions particulières peuvent en découler. L'étude d'épcot a étudié, sur de sept ans, le risque de MTEV chez 575 porteurs asymptomatiques d'une thrombophilie et 1118 témoins. Le risque annuel de MTEV était de 0,8% chez les thrombophiles et 0,1% chez les témoins. Ce risque est clairement inférieur au risque hémorragique annuel de 1 à 3 % associé au traitement anticoagulant. Ces données ont été confirmées par d'autres travaux et amènent à ne pas proposer de dépistage systématique.

L'information du patient est fondamentale afin de ne pas engendrer un stress particulier lors de la présentation des résultats .Il est aussi souhaitable de veiller, lors de l'explication de l'utilité de l'enquête familiale, à ne pas culpabiliser le patient vis à vis du risque pour descendance. Il ne faut pas négliger le retentissement éventuel sur la pratique de sa profession et de suggérer au sujet ou au médecin du travail les aménagements à envisager. L'information éclairée du patient et de son médecin traitant devrait permettre une meilleure compréhension des risques et une compliance plus grande pour le traitement prolongé. La remise d'un certificat ou d'une carte de thrombophilie attestant, d'une part, du type d'anomalie de la coagulation associé à un risque thrombotique accru et rappelant, d'autre part, les modalités de la

Bilan de thrombophilie : à propos de 95 cas de demandes d'analyses et revue de la littérature

prophylaxie antithrombotique , est indispensable .Elle contribue à optimiser la prise en charge du patient et à limiter les risques de récives .



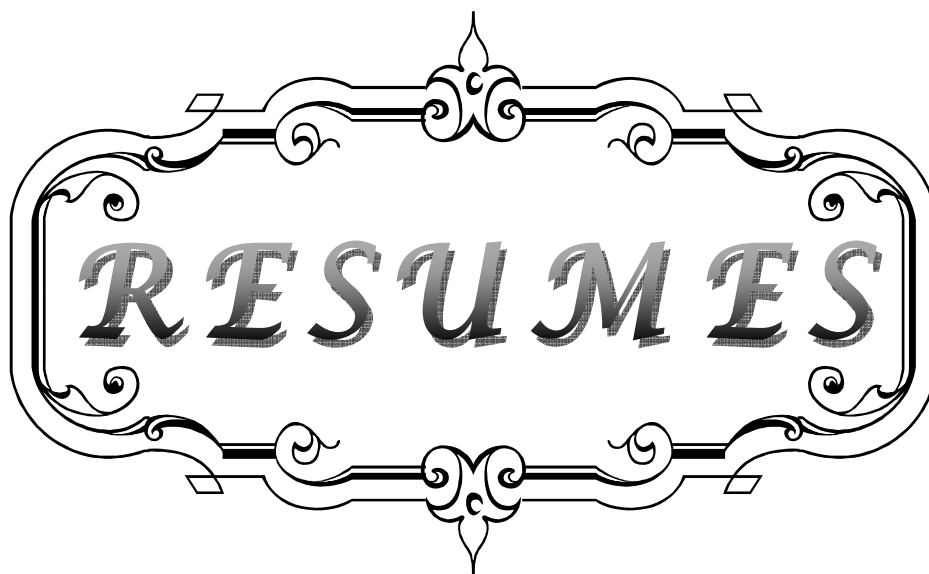
CONCLUSION

La maladie thromboembolique est multifactorielle associant des facteurs favorisants acquis et/ou constitutionnels.

Les aspects physiopathologiques des thrombophilies constitutionnelles sont aussi préoccupants et constituent un domaine de recherche très dynamique. Cependant, ces anomalies sont rares et leurs implications thérapeutiques sont relativement modestes lorsqu'on considère l'ensemble des patients présentant une MTEV. Elles ne doivent donc en aucun cas masquer l'importance, dans un bilan étiologique, de rechercher les autres facteurs favorisants plus fréquents (néoplasie, syndrome myéloprolifératif, syndrome néphrotique) aux conséquences thérapeutiques autrement plus importantes

L'existence des anomalies constitutionnelles thrombophiliques est aujourd'hui accessible au diagnostic biologique d'une façon codifiée et fiable. La recherche systématique chez les patients à risque est devenue une pratique médicale courante. Si l'indication de ce bilan spécialisé de thrombose est bien posée, les résultats obtenus sont toutefois déterminants et permettront de réduire encore le pourcentage de maladie thromboembolique inexpliquée et d'assurer une prophylaxie mieux ciblée.

Le caractère multigénique d'un état thrombophilique exige un bilan cohérent pour permettre un diagnostic élargi. L'évaluation du risque thrombotique devra intégrer les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et environnementales.



RESUMES

RESUME

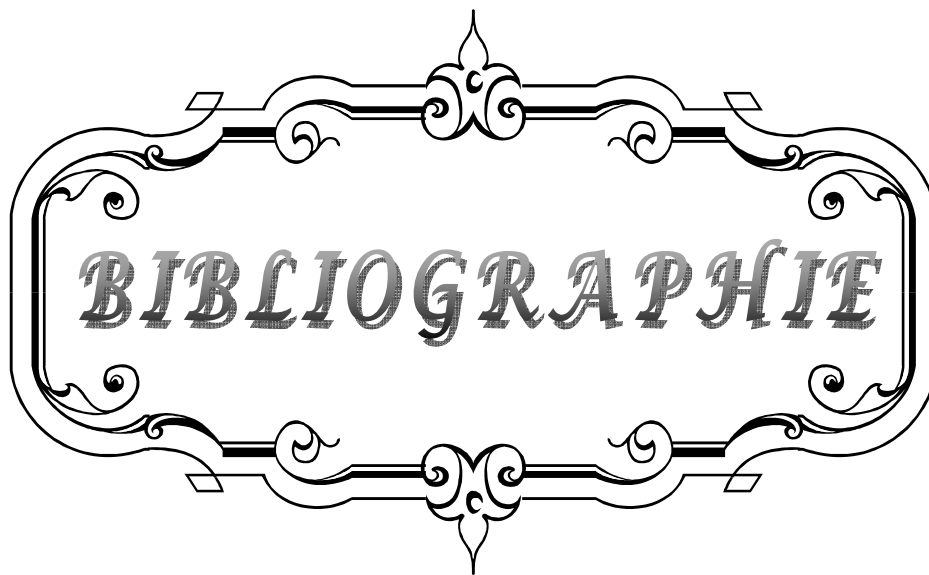
La thrombophilie est une situation caractérisée par une tendance accrue à la thrombose. Elle résulte d'étiologies diverses souvent intriquées et impliquant à la fois des facteurs de risque héréditaires et acquis. Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur deux ans (septembre 2004–septembre 2006) et portant sur 95 demandes d'examens entrant dans le cadre d'un bilan de thrombophilie, colligées au service d'hématologie biologique de l'hôpital Militaire d'instruction Mohamed V (HMIM V) de Rabat. Sur les 95 demandes, 42% des patients se sont révélés porteurs d'au moins un déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation. Les demandes de bilan étaient principalement faites pour des thromboses veineuses profondes soit 55,7% des patients. Le déficit en protéine S était le plus fréquent (42,5%), alors que les déficits combinés représentaient (22,5%) des déficits répertoriés. Aucune résistance à l'action de la protéine C activée (RPCA) n'a été enregistrée. Trois cas d'excès du F VIII ont été détectés. Les anticorps anti phospholipides n'étaient positifs que dans deux cas. A noter que l'étude génétique n'a pas été réalisée par manque de moyens. A la lumière de cette étude préliminaire, nous discuterons les étapes du bilan à effectuer à la recherche d'une anomalie biologique responsable d'une thrombophilie ainsi que ses indications

Abstract

The thrombophilia is a disease characterized by an increased tendency to thrombosis .It rises from various etiologies implying at the same time hereditary and risk factors. Our study is a retrospective one carried out over two years (September 2004–Septembre 2006) and bearing on 95 requests for examinations entering within the framework of an assessment of thrombophilia, diagnosed in haematology service of the Military Hospital of Instruction Mohamed V (HMIM V Rabat). On the 95 requests, 42% of patients appeared carrying at least a deficit in physiological coagulation inhibitors. Requests for review were mainly made for deep vein thrombosis or 55.7% of patients. The protein deficiency S was the most frequent (42.5%), while the combined deficits represented (22.5%) deficits listed. No resistance to the action of activated protein C (RPCA) was recorded. Tree cases of excess FVIII were detected. Antiphospholipid antibodies were positive only in two cases. Note that the genetic study was not performed for lack of funds. In light of this preliminary study, we discuss the stages of evaluation to be conducted in search of a biological abnormality responsible for thrombophilia and its indications.

ملخص:

يعتبر تخثر الدم حالة مشروطة بقابلية مرتفعة للإلصام و لها أسباب كثيرة الوراثية منها و المكتسبة والتي غالبا ما تكون متداخلة فيما بينها. تتطرق هذه الأطروحة لدراسة رجعية امتدت على مدى سنتين (شتتبر 2004 شتتبر 2006) حول 95 طلب يدخل في إطار كشف تخثر الدم تم إجراؤها في مختبر دراسة الدم في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط. نخص بالذكر أن الدراسة الجينية لم يتم إجراؤها لنقص في اللإمكانيات. من بين 95 طلب مقدم لكشف تخثر الدم، 42% من المرضى سجلت لديه محالات خصائص في العوامل الكابحة لتخثر الدم . معظم طلبات كشف تخثر الدم تم إجراؤها خصوصا للمرضى الذين يعانون من الجلطة الوريدية حوالي 55,7%.النقص في البروتين س هو الأكثر انتشارا حيث يمثل 42,4% في حين أن الخصائص المتعددة تصل إلى 22,5%. لم تسج أية حالة نقص في البروتين ج المنشط.تم تسجيل ثلاث حالات من زيادة نسبة العامل 8 كما وجدت حالتين من مضادات الأجسام الفسفودهنية. في ظل هذه الدراسة سنناقش مراحل إجراء كشف تخثر الدم و مختلف الفاقات البيولوجية المسؤولة عن هذه الظاهرة و الحالات التي يجب فيها ذلك.



BIBLIOGRAPHIE

1. Elalamy I.

Thrombophilies constitutionnelles.

Encyclopédie Médico-chirurgicale (Edition scientifique et Médicale Elsevier SAS, Tous droits réservés), Angéologie 2002 ; 19-2080.

2. Roux A, Sanchez O, Meyer G.

Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ?

Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease?

Société de réanimation de langue française 2008;17:355-362

3. Elalamy I.

Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses.

EMC ; Angéologie 2002, 19-2005, 8p.

4. Constans J, Boulon C, Sollanila A, Conri C

Conséquences thérapeutiques de la mise en évidence d'une thrombophilie.

La Revue de Médecine interne 2008; 29 : 486-490.

5. Rosencher J a, Mirault T a, b, Martinez I a, b, T .Zhu a, Messas E a, b, Emmerich J a, b,*

Facteurs de risque de récurrence de la maladie thromboembolique veineuse Risk factors for recurrent venous thromboembolism.

Revue des Maladies Respiratoires 2011; 28: 453-462.

6. Oger E.

Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France.

EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000; 83(5):657-60

7. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW.

Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials.

Ann Intern Med 2004; 140(3):175-83

8. Franzecck Uk, Schalech I.

Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich study).

Circulation 1996; 93: 74-79.

9. Motykie GD, Zebala LP, Lee CE,

A guide to venous thromboembolism risk factor assessment.
J Thromb Thrombol 2000; 9: 253–262.

10. Oger E.

Incidence of venous thromboembolism, a community based in western France.
Thromb Haemost 2000; 83: 657–60.

11. tapon-Bretonnière J.

Bilan biologique de la maladie thrombo-embolique veineuse.
Transfus Clin Biol 2000; 7: 549–52.

12. Bezeaud A, Guillin MC

Physiologie de la coagulation
Encyclopédie médicochirurgicale, Elsevier Masson, Hématologie ; 13-019-A-20

13. Martinelli I

Risks of factors in venous thromboembolism 2001; 86: 395–403.

14. Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, Graeff P, Avan der Meer J.

Risque thromboembolique chez les femmes présentant une thrombophilie et utilisant une contraception orale.
Archive Intern Med 2007; 12,167(3):282–9.

15. Rosendal FR, Helmerhost FM, Vandenbroucke JP.

Oral contraceptives
Hormone replacement therapy and thrombosis 2001; 86:112–3

16. Emmerich J, Rosendal FR, Cattaneo M, 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.
Thromb Haemost 2001; 86:809

17. Carole E.

Thrombophilie et grossesse.
Pratique/Hémostase 2011; 456–457:20,21

18. Nicolaidis AN, et al.

Thrombophilia and venous thromboembolism.
International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence.
Int Angiol 2005; 24(1):1—26.

19. Bauer KA.

The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications.
Ann Intern Med 2001; 135 : 367–73.

20. Zmazn R, Guermazi S, Karoui M.

Association de deux facteurs de risque thrombotique : Facteur V leiden et hyperhomocystéinémie, à propos d'un cas.
Pathologie biologie 2006.

21. Kottke-Marchant K, Duncan A.

Antithrombin deficiency : issues in laboratory diagnosis.
Arch Pathol Lab Med 2002; 126:1326–36.

22. Seligsohn U, Lubetsky A.

Genetic susceptibility to venous thrombosis.
N Engl J Med 2001; 344: 1222–31.

23. Bauer KA.

The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications.
Ann Intern Med 2001; 135:367–73

24. Couturaud F.

Durée optimale du traitement anticoagulant au décours d'une embolie pulmonaire.
Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28 : 1265—1277

25. Horellou M H, Conard J, Olie V, Flaujac C, Fontenay M, Plu bureau G

Prévalence de la thrombophilie dans une cohorte de 2617 femmes : influence de la localisation distale ou proximale de la thrombose veineuse profonde
Journal des maladies vasculaires 2009; 12 :043

26. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K.

Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis.
Eur J vasc endovasc Surg 2005; 30:550–5

27. Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, Manucci, PM.

Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia 2007; 5:988–101

28. Ateo J, Olivier A.

Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism –results of Spanish multicentric study on thrombophilia (EMETstudy) Thromb Haemost 1997; 77:444–51.

29. Zoller B, Berntsdotter A, Garcia De Frutos, Dahlback B.

Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. Blood 1995; 85: 3518–3523

30. Gontier A, Boguslavsky J.

Infarctus cérébraux artériels d'origine hématologique : expérience lausannoise et revue de la littérature. Rev Neurol 2004; 160 :1029–39.

31. Caldera A, Mora J, Kotler G M.

Pulmonary embolism in a patient with pernicious anemia and hyperhomocystenemia. Chest 2002; 122: 1487–8.

32. Schmidt K, Gutsche S, Lorch H.

Successful partial lysis of a 4-level thrombosis by PA case report. Klin Padiatr 2002; 214:79–82.

33. Massignona D.

Fausse couches spontanées et morts fœtales in utero liées à des anomalies de l'hémostase Revue francophone des laboratoires 2010 ; 421 ; 51_57

34. Biron-Andréani C

Facteurs de risques biologiques dans le postpartum. Journal des Maladies Vasculaires 2012; 37 : 47–67

35. MelloG, ParrettiE, et al.

Usefulness of screening for congenital or acquired hemostatic abnormalities in women with previous complicated pregnancies. Haemostasis 1999; 29:193–203.

36. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, et al.

Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss.
N Engl J Med 2000; 343:1015-8.

37. Breener B.

Inherited thrombophilia and pregnancy loss.
Thromb Haemost 1999; 82:634-40.

38. Kallel H a, Kharrat H a, Zouch H b, Mahjoub S a, Chouk C b, Manai Z a, Ben Romdhan N a.

Facteurs de risques constitutionnels de thrombophilie au cours de la thrombose porte ,
La Revue de médecine interne 2008 :1-55

39. Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, Criado PR.

Frequency of thrombophilia determinant factors with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs – a prospective study.
JEADV 2010; 24 : 1340-6.

40. Alhenc-Gelas M

Mutations et polymorphisme des protéines de l'hémostase prédisposant à la thrombose
Encyclopédie Médicochirurgicale, Cardiologie, Elsevier Masson SAS : 11-001-G-20

41. Guandrill S, Borgel D, Sala N, Spinosa-Parilla S

Deficiency a database of mutation summary of the first update thromb Haemost; 84:918

42. Christiansen SC, et al.

Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events.
JAMA 2005; 293(19):2352-61.

43. Horellou MH, Aquilanti S, Conard J, Brouze C, Plu Bureau G, Potevin F et al.

The G20210A mutation in the prothrombin gene : clinical profile and evaluation of the thromboembolic risk in 143 probands and 137 family members 2002.

44. Samama M, Gerotziafas G, Conard J, Horellou M, Elalamy I.

Clinical aspects and Laboratory problems in hereditary thrombophilia.
Haemostasis 1999; 29: 76-99.

45- Tripodi A.

A review of the clinical and diagnostic utility of laboratory tests for the detection of congenital thrombophilia.
Semin Thromb Hemost 2005; 31: 25-32.

46. Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Preston FE.

Multilaboratory testing in thrombophilia.
Semin Thromb Hemost 2005; 31: 66-72.

47. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A.

The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study.
Thromb Haemost 2001; 85 : 430-4.

48. Merriman L, Greaves M.

Testing for thrombophilia : an evidence-based approach.
Postgrad Med J 2006; 82:699-704.

49. Gren D.

Genetic hypercoagulability : screening should be an informed choice.
Blood 2001; 98:20.

50. Mannucci PM.

Genetic hypercoagulability : prevention suggests testing family members.
Blood 2001; 21-22.

51. Walker ID, Greaves M, Preston FE, et al.

Investigation and management of heritable thrombophilia.
Br J Haematol 2001; 114:512-28

52. Conard J.

Recherche de thrombophilie biologique. Avec quels tests ?
Le point de vue de l'hématologue 2008; 12 :28.

53- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al.

Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events.
JAMA 2005; 293:2352-61.

54. Gvermozi S, Elloumi - Zghol H et al.

Déficit homozygote en antithrombine de type HBS, à propos d'une famille.
Pathologie biologique 2006; 10: 6.

55. De Stefane V, Rossi E, et al

Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implication.
Haematologica 2002; 87: 1095 – 108.

56. Kottke – Marchant K, Duncan A,

Antithrombin deficiency : issues in laboratory diagnosis.
Arch Pathol Lab Med 2002; 126 : 1326–36.

57. Emmerich J, Aiach M.

Facteurs génétiques de risque de thrombose.
Annales de cardiologie et d'Angéologie 2001 ; 51 :129–134

58. Mingozi F, Legnani C, Lunghi B, Scanavini D, Castoldi E, Palareti G, et al.

A FV multiallelic marker detects genetic components of APC resistance contributing to venous thromboembolism in FV Leiden carriers 2003; 89: 983—89.

59. LEFRANÇOIS C et al.

Les déficits constitutionnels en AT, PC et PS. Etude de 31 sujets appartenant à huit familles non apparentées.
Am Fr Anesth réanom; 9 : 485–494 (1990).

60. Svensson PJ, Dahback B.

Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis.
N Engl J Med 1994; 330 :517–522.

61. Bertina RM, Koeleman PB, Koster T.

Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C .
Nature 1994; 369 : 64–67

62. Rees DC, Cox M, Clegg JB.

World distribution of factor V Leiden .
Lancet 1995; 346 :1133–1134.

63. Lane DA, Mannucci PM, Bawer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al.

Inherited thrombophilia : Part 1, Thromb Haemost 1996; 76: 651–62.

64. Arvieux J,

Immuno-analyse et biologie spécialisée. biologie du syndrome des antiphospholipides biological markers of the antiphospholipid syndrome Immuno-analyse
Biologie spécialisée 2002; 17, 76–81.

65. Miyara M, Diemert MC, Amoura Z, Musset L,

Anticoprs antiphospholipides en pratique, Antiphospholipid antibodies in practice
La revue de medecine interne 2012; 33 : 176–180

66. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al.

In ternational consensus statement preliminary classification criteria for definite antiphopholipid syndrome : Report of an international workshop
Arthritis Rheum 1999; 42: 130–11

67. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumit T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al

International consensus statement on update of the classification criteria for definite antiphopholipid syndrome (APS), J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306

68. Alhenc–Gelas M, Aiach M, de Moerloose Ph.

Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation.
Sem in Vasc Med 2001; 1 : 81–7.

69. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al.

International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome.
ArthritisRheum 1999; 42: 1309–11.

70. Mannucci PM.

Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family membres.
Blood 2001; 98: 21.

71. Press R, Bauer K, Kujovich J, Heit J.

Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders.
Arch Pathol Lab Med 2002; 126:1304– 18.

72. Koster T, Blann AD, Briet E, Vanderbroucke JP.

Role of clotting Factor VIII, in effect of Von Willebrand factor on occurrence of deep–vein thrombosis.
Lancet 1995, 345: 152–155.

73. Remacha AF, Souto JC, R–mila E, Perea G, Sard MP, Fontcuberta J.

Enchanced risk of thrombosis in patients with vitamin B12 and/for folate deficiency.
Hematology Journal 2002; 3(1):112.

74. Lane DA, Grant PJ.

Role of haemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease.
Blood 2000; 95:1517-32.

75. Kraajenhagen RA, In't Anker PS, et al.

High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk for venous thromboembolism.
Thromb Haemost 2000; 83:5-9.

76. O'Donnell J Mumford AD, Manning RA.

Elevation of F VIII in venous thromboembolism is persistent and undependant of the ocute phase reponse.
Thromb Haemost 2000; 83:10-3.

77. Berrut G a, Ghali A a, Quere I b, Ternisien C c, Galloisd I , Roy M e, Marre M f, Fressinaud P .

La mutation C677T du gène de la 5,10-méthyltétrahydrofolate réductase est associée aux thromboses veineuses idiopathiques.
La revue de médecine interne 2003; 24, 569-576

78. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North RR, et al Haemostatc

function and ischemic heart disease : principal results of the Northwick Park Study.
Lancet 1986; 2:533-7

79-Smith GD, Harbord R, Milton J, Ebrahim S, Sterne JA.

Does elevated plasma fibrinogen increase the risk of coronary disease ? Evidence from a metaanalysis of genetic association studies.
Arterioscl Thromb Vasc Biol 2005; 25 2228-33

80. Seligsohn U, Lubetsky A.

Genetic susceptibility to venous thrombosis.
N Engl J Med 2001; 344(16):1222-31.

81. van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR.

High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainl in the elderly.
J Thromb Haemost 2003; 1(12):2677-8

82. Hanguéhard A , Morelle M, Turchetto L, Depasse F, Samama M M, Ronsin C *

Évaluation en routine d'une nouvelle méthode pour le génotypage de la mutation 1691G>A du facteurV Leiden et du variant 20210G>A du facteur II par la technologie Invader®
Immuno-analyse et Biologie spécialisée 2004 :110-116

83. Misemetti P, Baud M, Becker F, Blanchard P, Constans T, Belmahdi F, et al

Recommandations de bonne pratique : prévention de la maladie thromboembolique veineuse en médecine

Journal des maladies vasculaires 2010; 35 : 127,136.

84. Couturaud F, Kearon C.

Traitement anticoagulant de la maladie veineuse thrombo-embolique: quelle est la durée optimale?

In Leroyer C, Mansourati J, Sitbon O, Gouny P, Mottier D, editors.

Thromboses. Paris: Margaux Orange 2004 ; p. 71—83

85. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al.

Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep vein thrombosis.

N Engl J Med 2001;345:165—9.

86. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al.

A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism.

N Engl J Med 1999; 340:901–7.

87. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S.

Anticardiolipin anti-bodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anti-coagulant therapy.

Am J Med 1998; 104:332—8.

88. Kearon C, Crowther M, Hirsh J.

Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders.

Annu Rev Med 2000; 51 :169–85.

89. Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al.

Guidelines for good clinical practice: Prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients.

Mal Vasc 2010; 35:127—36.

90. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al.

A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis.

N Engl J Med 1998; 338:409–15

91. Piovella F, Crippa L, Barone M, et al.

Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis.

Haematologica 2002; 87 : 515—22.

92. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al.

Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months.

JTH 2006; 4 : 734—42.

93. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al.

Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thromboembolism.

N Engl J Med 2003; 349 : 631—9.

94. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al.

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

N Engl J Med 2001; 345:1465—72

95. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al.

Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events.

JAMA 2005; 293:2351—61.

96. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al.

Long term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism.

N Engl J Med 2003; 348 :1425—34.

97. Den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ, et al.

Homocystéine lowe-ring by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial.

Blood 2007; 109 :139—44.

98. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, et al.

A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism.

N Engl J Med 1995; 332 : 1661—2165.

99. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, et al.

Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence.
Am J Med 2006; 119:50—3.

100. McRae S, Tran H, Schulman S, et al.

Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis.
Lancet 2006; 368 : 371—8.

101. Cushman M, Glynn RJ, Goldhaber SZ, et al.

Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis:
The prevention of recurrent venous thromboembolism trial.
JTH 2006 ; 4:2199—203

102. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al.

Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study.
Arch Intern Med 2000; 160 : 761—8.

103. Bouillon-Buonafina F, Schulman S, Kearon C, et al.

Factors baseline influencing the risk of recurrence in venous thromboembolism: results of a meta-analysis on individual patient data.
Blood 2003; 102:730.

104. Murin S, Romano PS, White RH.

Comparison of outcomes after hospitalization for deep vein thrombosis or pulmonary embolism.
Thromb Haemost 2002; 88:407—14

105. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al.

Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism.
Ann Intern Med 2010; 153:523—31.

106. Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS.

Patients with a first symptomatic unprovoked DVT are at higher risk of recurrent VTE than patients with a first unprovoked PE.
J Thromb Haemost 2010; 8:1926—32.



اقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَدْوَارِهَا فِي كُلِّ
الظُرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ
وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

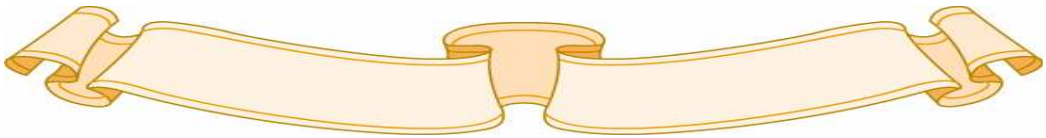
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ
سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي
الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَ
الصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِذَاتِهِ.
وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا
لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً
مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





تختر الدم :حول 95 حالة طلب تحليل الدم ومراجعة الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2012

من طرف

الآنسة **سارة حسيب**

المزودة في 29 نونبر 1986 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

تختر الدم - تشخيص - المغرب

اللجنة

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد م. شاكور

أستاذ مبرز في امراض الدم

الحكام

السيد ع. الخاثوري

أستاذ في امراض القلب والشرابين

السيد م. زوبير

أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير

السيد ر. موتاج

أستاذ مبرز في طب الطفيليات

