



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 063

**Bilan de thrombophilie :
Expérience du laboratoire d'hématologie
à propos de 200 cas et revue de littérature.**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/03/2019

PAR

Mlle. Rania ER-RAMI

Née le 04 Novembre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Bilan de thrombophilie – Thrombose – Antithrombine – Protéine C
Protéine S – Mutation du facteur V – Mutation du facteur II.

JURY

M.	M. AIT AMEUR Professeur d'Hématologie	PRESIDENT
M.	M. CHAKOUR Professeur d'Hématologie	RAPPORTEUR
M.	H. QACIF Professeur agrégé de Médecine interne	} JUGES
M.	I. SERGHINI Professeur agrégé d'Anesthésie – Réanimation	
M.	M. I. TAZI Professeur agrégé d'Hématologie clinique	



قَالَ رَبِّ اشْرَحْ لِي صَدْرِي^{٢٥}
وَيَسِّرْ لِي أَمْرِي^{٢٦}
وَاحْلِلْ عُقْدَةَ مِنِّ لِسَانِي^{٢٧}
يَقْفُوهُ أَقْوَلِي^{٢٨}

سورة طه



Serment d'Hippocrate

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.



LISTE DES



PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-reanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	JALAL Hicham	Radiologie

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato-orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – reanimation	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NARJISS Youssef	Anesthésie-réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Rhumatologie

CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	NIAMANE Radouane	Oto rhinolaryngologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NOURI Hassan	Radiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OUALI IDRISSE Mariem	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RABBANI Khalid	Oto-rhinolaryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Traumato-orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Anesthésie-réanimation
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Gastro-entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SARF Ismail	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SORAA Nabila	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	SOUMMANI Abderraouf	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Anesthésie-réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Chirurgie générale

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Imane	Psychiatrie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	GHOUNDALE Omar	Urologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénéque
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	RADA Nouredine	Pédiatrie A
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	RAFIK Redda	Neurologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	JALLAL Hamid	Cardiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne

AKKA Rachid	Gastro – entérologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LALYA Issam	Radiothérapie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LOOMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELFOUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie

ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



DÉDICACES

*Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »
Marcel Proust. Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude
que...*



Je dédie cette thèse ...

A ALLAH le tout puissant

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et ce que je serais Inchaallah. Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A MES PARENTS

***A ma très chère mère Ilham ALAOUI SOSSE**

Tu es à mes yeux, le plus beau cadeau divin qui m'ait été offert. J'aimerais trouver les mots justes pour t'exprimer mon amour. Mais existent-ils ?

Tu m'as donné la vie et l'envie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux. Sans toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse. Tu as toujours su donner et donner sans compter. Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman. Oui ! C'est grâce à toi que je deviens médecin. Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce long parcours, je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue. Ces quelques mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

***A mon cher père Abderrahim ER-RAMI**

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

" وقل رب ارحمهما كما ربياني صغيرا "

A la mémoire de mes grands-parents paternels Belkhir et Kenza et grand-père maternel Mohammed.

J'aurai tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères. Puissent vos âmes reposent en paix, Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A ma grand-mère maternelle Bahía

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Je te dédie ce travail en espérant que dieu le tout puissant te procure santé et longévité.

A mes Petits frères

A mon bébé Youssef à cette vie unique que tu nous as procuré depuis ton arrivée petit frère. Les mots ne suffiront guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je te porte. Tu es mon bébé et tu le resteras pour toujours.

A mon petit frère et mon ami d'enfance Youness rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers toi.

Puisse Allah, vous protéger, vous procurer bonne santé, vous aider à réaliser vos vœux les plus chers et consolide notre fraternité.

A ma chère sœur Sara et son mari Mhammed

Je ne trouve pas les mots pour te remercier de l'amour que tu m'as témoigné au cours des années, des paroles d'encouragement que tu as su prononcer et du soutien extraordinaire que tu m'as offert. Mais peut-être puis-je laisser parler mon cœur et te dire que tu es un cadeau du ciel ma sœur chérie. Je vous souhaite une vie pleine d'amour et de joie toi et ton mari Mhammed et que dieu vous bénisse.

A mon petit bout de chou Omar

Tu es ma source de bonheur, Je remercie le bon Dieu de ta présence et je le prie de te protéger, tu m'as rendu la Tatie la plus heureuse du monde... Saches bien que je serais toujours là pour toi et je t'aimerais toujours d'un amour inconditionnel.

*A la meilleure tatie **Lamyae** et mes chers oncles **Faïçal** et **Karim***

Un petit mot pour vous dire que je vous aime énormément. Vous tenez beaucoup de place dans ma vie et surtout dans mon cœur. Merci pour votre amour et gentillesse. Je vous embrasse très fort.

À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses à mes cousins et cousines

*A **Rita** et **Yasmine** Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Je vous remercie pour tous les moments agréables que nous avons partagés, pour tout le bonheur que vous me procurez. Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie*

*A toute la famille **ALAOUI SOSSE** et **ER-RAMI** je suis très reconnaissante de vous avoir dans ma vie, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon amour le plus sincère.*

*A ma deuxième famille la famille **ESSOFI** et **FAIK***

*Mon rayon de soleil **Rayhana** les mots me sont très insuffisants pour exprimer ma reconnaissance envers toi et ta famille. Tu es une sœur pour moi et non pas une simple amie. Tu as été toujours à mes cotés par ta belle compagnie. Nous avons tissé une relation que je peux dire parfaite. Merci infiniment pour ta présence.*

*Ma jumelle **Sabah** Tu es pour moi la personne qui ma rendu la vie plus joyeuse dans les moments les plus sombres. Tu es celle qui me comprend juste en un regard, l'amour et la gentillesse dont tu m'as entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles. Merci d'être présente ma belle je t'adore.*

*Mon petit frère **Midou** je te remercie pour ta gentillesse, ta bonté et ta bonne humeur, je n'oublierai jamais tous ces moments et ces fous rires que nous avons partagés et que nous partagerons encore.*

*A **Laila**, tatie **Asmaa**, tatie **Nabila**, **Kaki**, et tous les autres je ne pourrai jamais vous remercier assez pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse Je vous dédie ce travail en guise de ma profonde affection. Puisse Dieu vous comble de bonheur et de prospérité.*

A mes amies

Ma douce **Loubna** Ton aide, ta générosité d'esprit, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Ma très chère amie Merci de m'aider à avancer, de m'écouter me plaindre toujours. Merci d'être à mes côtés et d'être la meilleure amie dont tout le monde rêve. Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et mon énorme reconnaissance. Que Dieu te protège et te procure bonheur et bonne santé et que notre amitié reste à jamais.

Ma très chère amie **Sofia** On a commencé ensemble, et nous voilà en train de tracer nos chemins ensemble. On a partagé énormément de bons moments, pleins de souvenirs et pleins de fous rires. Tu étais toujours à mes côtés dans les meilleurs moments comme dans les pires. Tu es une sœur pour moi. Puisse dieu nous garder toujours ensemble et unies. Je te souhaite plein de bonheur et de réussite.

A Salma, Hanane, Ahlam, Boutaina et Douae. Merci de votre présence à tous les instants. Merci pour les heures de fous rires, de joie, de folie. Je suis honorée de vous avoir dans ma vie et je vous souhaite tout le bonheur et le succès que vous méritez.

A mes Amis

A Mohammed Tariq, Radouane, Samir, Ilyass, Khalil, Oussama et Yassir Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité reste éternelle.

A tous mes amis, et collègues,

Merci pour tous les beaux moments que nous avons passé ensemble.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.



REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR M. AIT AMEUR PROFESSEUR D'HÉMATOLOGIE
BIOLOGIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH CHÉF DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE H.M.A
MARRAKECH

*Nous sommes Très Honoré De Vous avoir comme président du jury de
notre thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités
scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous
témoigner notre profonde gratitude.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR M. CHAKOUR PROFESSEUR D'HÉMATOLOGIE A LA
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH
MÉDECIN CHÉF DE POLE DES LABORATOIRES ET DE PHARMACIE
H.M.A MARRAKECH

*Pour tous les efforts inlassables, et toute la patience que vous avez
déployée pour que ce travail soit élaboré. Vos qualités scientifiques,
pédagogiques et humaines, qui m'ont profondément émue, resteront pour
moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession. Ce fut pour
moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre
guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude. Je vous prie de bien vouloir
trouver dans ce travail le témoignage de notre grande estime, de notre
profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR
H. QACIF PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE**

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration devant votre grande compétence professionnelle et votre généreuse sympathie. Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR
I.SERGhini PROFESSEUR AGREGÉ D'ANESTHÉSIE ET
REANIMATION A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE**

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre Enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR
M.I TAZI PROFESSEUR AGRÉGÉ D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE A LA
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH**

Veuillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mes sentiments les plus respectueux.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADP	:	Acide adénosine diphosphate.
APL	:	Antiphospholipides.
AT	:	Antithrombine.
AVCI	:	Accident vasculaire cérébrale ischémique.
AVK	:	Antivitamine K.
CHU	:	Centre hospitalier universitaire.
CIVD	:	La coagulation intra vasculaire disséminée.
ELISA	:	Enzyme Linked immunosorbent Assay.
EP	:	Embolie pulmonaire.
EPCR	:	Récepteur endothelial de la protéine C.
FI	:	Facteur I (Fibrinogène).
FII	:	Facteur II (Prothrombine).
FV	:	Facteur V (Proaccéléline).
FVII	:	Facteur VII (Proconvertine).
FVIII	:	Facteur VIII (Facteur antihémophilique A).
FIX	:	Facteur IX (Facteur antihémophilique B).
FX	:	Facteur X (Stuart).
FXI	:	Facteur XI (Rosenthal).
MTEV	:	La maladie thromboembolique veineuse.

PC : Protéine C.

PCa : Protéine C activée.

PDF : Produits de dégradation de fibrine.

PS : Protéine S.

RPCA : Résistance de la protéine C activée.

SAPL : Syndrome des antiphospholipides.

TCA : Temps de céphaline avec activateur.

TM : Thrombomoduline.

TP : Taux de prothrombine.

TPFI : Tissue factor pathway inhibitor.

TVP : Thrombose veineuse profonde.

TVS : Thrombose veineuse superficielle.

LISTE DES



ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux

- Tableau N°I** : Protocole standard pour les prélèvements.
- Tableau N°II** : Répartition des bilans en fonctions des services demandeurs.
- Tableau N°III** : Répartition des bilans en fonctions du diagnostic.
- Tableau N°IV** : Les différents bilans réalisés et leurs pourcentages.
- Tableau N°V** : Répartition des anomalies en nombres et pourcentages.
- Tableau N°VI** : Répartition des anomalies pour thromboses veineuses.
- Tableau N°VII** : Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.
- Tableau N°VIII** : Facteurs de risque ou situations à risque permanents.
- Tableau N°IX** : Facteurs de risque ou situations à risque transitoires.
- Tableau N°X** : Indications du bilan de thrombophilie.
- Tableau N°XI** : Les bilans de thrombophilie recommandés.
- Tableau N°XII** : Facteurs de risque majeurs et mineurs de récurrence thromboembolique.
- Tableau N°XIII** : Définition du syndrome des antiphospholipides.
- Tableau N°XIV** : Données épidémiologiques des antiphospholipides dans la population générale en 2010.
- Tableau N°XV** : Prévalence des déficits en AT, PC, PS dans les principales études de patients avec thrombose veineuse (d'après Mateo et al).
- Tableau N°XVI** : Complications obstétricales et thrombophilie (d'après B Brenner).

Liste des figures

- Figure N°1** : Mode opératoire du TCA.
- Figure N°2** : Répartition des patients selon les tranches d'âge.
- Figure N°3** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure N°4** : Répartition des bilans en fonction des services demandeurs.
- Figure N°5** : Répartition des bilans en fonction du diagnostic.
- Figure N°6** : Les différents bilans réalisés et leurs pourcentages.
- Figure N°7** : Résultats des bilans en pourcentages.
- Figure N°8** : Répartitions des anomalies.
- Figure N°9** : Répartition des anomalies pour thromboses veineuses.
- Figure N°10** : Répartition des anomalies pour AVCI.
- Figure N°11** : Répartitions des anomalies pour fausses couches répétées.
- Figure N°12** : Schéma de la coagulation.
- Figure N°13** : Mécanisme d'action d'antithrombine.
- Figure N°14** : Régulation de la coagulation par le système de la protéine C.
- Figure N°15** : Les inhibiteurs de la coagulation.

PLAN



INTRODUCTION	01
MATERIELS ET METHODES	04
I. Type d'étude	05
II. Population	05
III. Méthodes	05
1. Cadre d'étude	05
2. Recueil des données	06
3. Méthodes de dosage	06
RESULTATS	12
I. Tranches d'âge	13
II. Sexe	13
III. Provenance des bilans	14
IV. Indications des demandes	15
V. Répartition des demandes	16
VI. Résultats des analyses réalisés	17
1. Positivité du bilan	17
2. Répartition des anomalies	17
3. Répartition des anomalies en fonction du diagnostic	19
DISCUSSION	22
I. Rappels sur la thrombophilie	23
1. Définition	23
2. Historique	23
3. Physiologie de l'hémostase	24
3.1. Hémostase primaire	24
3.2. Coagulation	25
3.3. Fibrinolyse	30
3.4. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation	30
4. Etude des facteurs de risque	35
5. Indications du bilan de thrombophilie	39
6. Principes du traitement	42
6.1. Traitement prophylactique	42
6.2. Traitement curatif	43
6.3. Facteurs de récidence	44

6.4. Anticoagulants	45
6.5. Surveillance du traitement	46
7. Thrombophilie familiale	47
II. Discussion de nos résultats	48
1. Tranches d'âge	48
2. Sexe	48
3. Provenance des bilans	48
4. Indications des demandes	49
5. Répartition des demandes	50
6. Résultats des analyses réalisés	51
6.1. Positivité du bilan	51
6.2. Répartition des anomalies	51
a. Déficit en inhibiteurs de la coagulation	51
b. Détection des anticorps anti phospholipides	56
c. Dosage du facteur VIII	59
d. Détection de la Mutation du F V	62
e. Détection de la mutation du Facteur II	65
f. Autres anomalies	65
6.3. Répartition des anomalies en fonction du diagnostic	68
a. Thromboses veineuses	68
b. Thromboses artérielles	69
c. Complications gynéco-obstétricales	69
III. Limites de notre étude	71
RECOMMANDATIONS	72
CONCLUSION	74
ANNEXES	76
RESUMES	79
BIBLIOGRAPHIE	83



INTRODUCTION

La thrombophilie se définit comme un état d'hypercoagulabilité qui prédispose aux événements thrombotiques. Nous distinguons les thrombophilies constitutionnelles et acquises [1].

Le bilan de thrombophilie constitutionnelle (héréditaire) recherche classiquement les déficits en inhibiteurs de la coagulation dont l'antithrombine, la protéine C et la protéine S ainsi que la mutation Leiden du facteur V (ce qui engendre une résistance à la protéine C activée) et la mutation G20210A de la prothrombine (facteur II) [2].

Bien évidemment, la recherche de ces anomalies constitutionnelles ne doit pas occulter la nécessité de rechercher des pathologies acquises tels que la présence d'un cancer ou le syndrome des antiphospholipides, dont nous recherchons essentiellement les anticorps anti-phospholipides : anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anti-cardiolipine et anticorps anti-b2-glycoprotéine I [3].

À noter également l'existence de certaines étiologies moins fréquentes qui ne font pas partie du bilan de première intention, ou dont la pertinence est souvent débattue comme l'élévation du facteur VIII, les dysfibrinogénémies, les anomalies du système fibrinolytique (plasminogène et inhibiteur de l'activateur du fibrinogène) et l'hyperhomocystéinémie [4].

❖ Intérêts

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente. Son incidence en France est de 1,1 à 1,8 pour 1000 habitants [5]. Au Maroc nous ne disposons pas de statistiques exactes. Elle est considérée grave car elle est pourvoyeuse de complications notamment le syndrome post phlébitique qui affecte 30% des patients et l'embolie pulmonaire mortelle dans 2% des cas [6].

Les indications à la prescription du bilan biologique de thrombophilie se sont élargies au cours du temps. Plusieurs études ont attiré l'attention sur le fait que la mise en évidence d'une

anomalie biologique est un des éléments déterminants les décisions de prolongation du traitement anticoagulant [7].

L'identification des facteurs de 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 [8].

❖ **Objectifs**

Les objectifs de notre étude sont de montrer l'intérêt du bilan de thrombophilie dans la prise en charge diagnostique des thromboses inexplicables, préciser ses indications, analyser ses résultats et les comparer aux données de littérature.

Notre travail est une étude rétrospective, descriptive, portant sur 200 demandes de bilans de thrombophilie, prescrits par différents services ou reçus à titre externe à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

MATERIELS



ET METHODES

I. Type d'étude

C'est une étude rétrospective, descriptive étalée sur une période de 9 années, allant de 2010 à 2018, elle s'est intéressée aux demandes de bilan de thrombophilie parvenues au Service d'Hématologie à partir des différents services de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) et consultations externes.

II. Population

Nous avons inclus dans notre étude des patients hospitalisés dans différents services ainsi que des malades vus en consultations externes ayant présenté un épisode thrombotique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), une thrombose artérielle inexpliquée, des pertes fœtales à répétition et des malades à risque (grossesse avec antécédents de thrombose veineuse).

III. Méthodes

1. Cadre d'étude

Au sein du bloc des laboratoires se trouve les laboratoires d'hématologie qui se composent d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans ses locaux, nous distinguons une salle dans laquelle sont installés trois automates de cytohématologie, et une salle d'hémostase équipée de deux automates et d'une centrifugeuse.

Le personnel se composait d'un professeur, deux spécialistes, une équipe de résidents en formation et une équipe de techniciens.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, la vérification du respect de la phase pré-analytique et à la centrifugation des prélèvements. Avant la réalisation des tests, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

2. Recueil des données

Pour mener cette étude, une fiche d'exploitation (voir annexe) a été réalisée pour recueillir des informations à partir des registres d'archives du laboratoire d'hématologie de HMA.

3. Méthodes de dosage

Les étapes de la phase pré analytique ont été respectées. Les prélèvements étaient réalisés sur des patients à jeun, sur tubes citratés en verre siliconé, le garrot modérément serré et maintenu moins d'une minute. Les tubes étaient remplis en deuxième position après tube sec ou tube de purge, 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 4 heures. Nous avons veillé à utiliser des automates calibrés et contrôlés pour chaque test.

Tableau N° I : Protocole standard pour les prélèvements

Tube	Citraté en verre siliconé, Tube stérile, Bouchon inerte.
Aiguille	Le diamètre d'aiguille de 1 à 0,7 mm, pour les patients avec des veines difficiles et pour les enfants, les aiguilles à ailettes type "épicrâniennes".
Remplissage du tube	Doit respecter la formule 1 volume anticoagulant/ 9 sang.
Garrot	Il doit être maintenu moins d'une minute le moins serré possible et retiré dès que le sang efflue le tube.
Position du tube	Deuxième position après tube de purge ou sec.
Site de prélèvement	Plis du coude.
Température	Ambiante, idéalement doit être entre 18 et 22 °c.
Délai avant exécution des tests	Une à deux heures sans dépasser 4 heures.
Centrifugation	Réfrigérée, 4000tours /minute pendant 20 minutes au moins.

3.1. Dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation

a. Dosage chronométrique de l'antithrombine (STA-STACHROM® AT)

L'antithrombine exerce une action antithrombinique puissante et immédiate en présence d'héparine. C'est une méthode chromogénique qui étudie l'inhibition de la thrombine par l'AT plasmatique 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.

Valeurs normales = 80 à 120%

b. Dosage chronométrique de la protéine C (STA – STACLOT® PROTEINE C)

En présence de l'activateur spécifique le venin d'Agkistrodon contortrix, la protéine C du plasma est transformée en protéine C activée. La quantité d'enzyme ainsi formé est dosée par son activité amidolytique sur le substrat synthétique CBS 42.46. La libération de paranitroaniline est mesurée à 405 nm, est proportionnelle à la concentration de la protéine C dans le plasma du patient.

Valeurs normales : 70 à 130%

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

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

L'ajout du facteur V permet de minimiser le rôle du facteur V apporté par le patient et donc de rendre le test moins sensible à une éventuelle résistance à la PCa.

Valeurs normales : 55-140

3.2. Détection de la mutation du facteur V

La technique PCR utilisée est celle correspondante à la méthode ARMS : amplification refractory mutation system. Dans cette méthode, deux sortes d'amorces sont utilisées pour chaque échantillon : une amorce commune (C), et soit une amorce correspondant e à la séquence normale (N), soit une amorce spécifique de l'allèle muté (M). Les séquences d'amorces ont été choisies dans l'exon 10 du gène du facteur V. La séquence de l'amorce C est : 5'-ACATCTTAGAGTTTGATGA-3' (nucléotides 122 à140); celle de l'amorce N est: 5'-GGACAAAATACCTGTATTCCGC-3' et correspond au brin complémentaire de la région voisine de la mutation, à l'exception des deux dernières bases en 3' changée en CT (la dernière la mutation de G en A du facteur V en position1691).

L'amplification par PCR de l'ADN de chaque échantillon est composée en fait de deux réactions : la première avec les amorces communes et normales (C et N), et la seconde avec les amorces communes et normales (C et M). Chaque amplification est réalisé dans un volume total de 50 µL ; à la solution d'ADN sont ajoutées dans le tampon PCR (Boehringer Mannheim) : 2 mM de Mg Cl, 20 pmoles de chaque amorce, 250 µM de chaque désoxyribonucléotide (dNTP) et 2, 5 U de Taq polymérase.

Les conditions de PCR sont les suivantes : une période initiale de 5 min à 92 °C, suivie de 28 cycles (comprenant 15 secondes à 92 °C, 30 secondes à 66 °C et 30 secondes à 72 °C) ; l'extension finale est réalisée pendant 5 min à 72 °C.

3.3. Détection de la mutation du facteur II

En 1996, Poort a identifié une nouvelle anomalie de coagulation associée à une tendance thrombotique: une transition G20210A dans la région 3' non transcrite du gène de la prothrombine.

Le diagnostic ne peut être réalisé que par technique de biologie moléculaire, sur l'ADN génomique. Le diagnostic peut être réalisé sur le même prélèvement que le facteur V Leiden.

3.4. Détection du lupus anticoagulant

a. ACC touchants la voie commune (DRVVT)

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

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

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

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

Le dRVVT contourne le facteur VII de la voie extrinsèque de la coagulation ainsi que les facteurs de la phase de contact et les facteurs anti-hémophiliques de la voie intrinsèque.

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

b. Détection d'ACC touchants la voie intrinsèque

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté à 37°C en présence d'un équivalent des phospholipides plaquettaires (la céphaline), de calcium et d'un activateur de la phase de contact.

Bilan de thrombophilie : Expérience du laboratoire d'hématologie à propos de 200 cas et revue de littérature.

Le TCA évalue les facteurs de la voie intrinsèque y compris (Prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, XI (Rosenthal), IX (anti hémophilique B) et VIII (anti hémophilique A) et les facteurs de la voie commune.

Deux principales méthodes de détection des caillots, mécaniques et optiques, sont utilisées dans les tests de coagulation avec aucun avantage clair pour une méthode sur l'autre.

Le temps entre recalcification et la détection d'un caillot de fibrine est rapporté en quelques secondes. Le temps normal dépend du type de phospholipide utilisé. Il se situe au laboratoire d'hémostase entre 26 et 42 secondes, mais suivant les réactifs et l'appareillage, ces normes peuvent être différentes le résultat est exprimé par rapport à un témoin, le TCA est dit allongé quand le ratio est supérieur à 1,2 (Figure N°1).

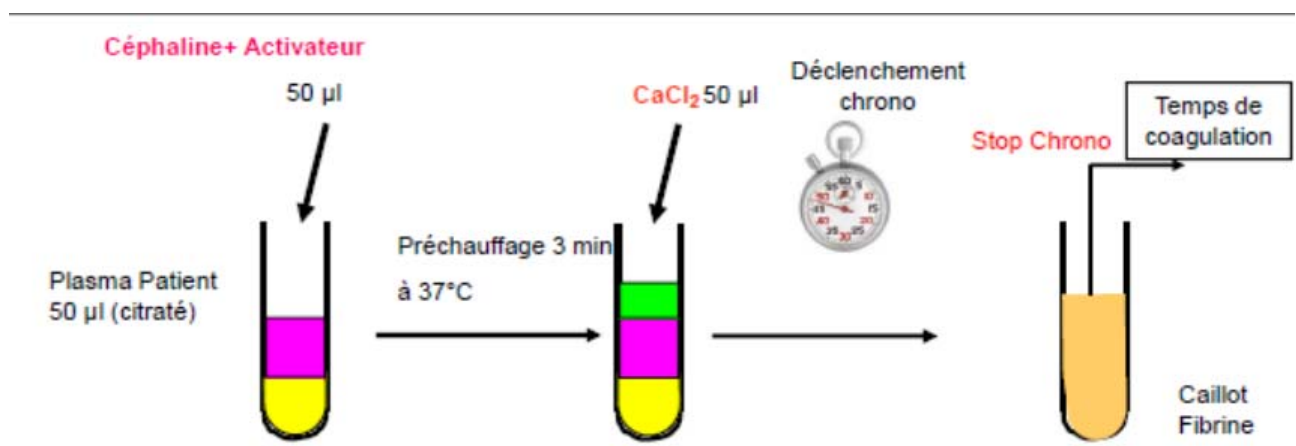


Figure N°1 : Mode opératoire du TCA

En cas TCA allongé, 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.

L'absence de correction de l'allongement du temps de coagulation dans le test de dépistage après mélange avec un plasma normal pauvre en plaquettes. La correction ou non de l'allongement du test de coagulation peut être évaluée en utilisant l'index de Rosner (IR).

Temps du mélange (M+T) – Temps du Témoin (T)

$$IR = \frac{\text{Temps du mélange (M+T)} - \text{Temps du Témoin (T)}}{\text{Temps du Malade (M)}} \times 100$$

Temps du Malade (M)

Un index de Rosner supérieur ou égal à 15 est en faveur d'un anticoagulant circulant.

3.5. Dosage du Facteur VIII

Le principe du dosage consiste à mesurer, en présence de la céphaline et d'activateur, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constant et en excès (apportés par le STA[®] – Déficier VIII) à l'exception du facteur VIII apportés successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades.

Les valeurs normales : 60–150%.



RESULTATS

I. Tranches d'âge

Les patients étaient âgés entre 3 et 60 ans avec une moyenne d'âge de 39 ans, dont 70% étaient âgés de moins de 45 ans (Figure N°2).

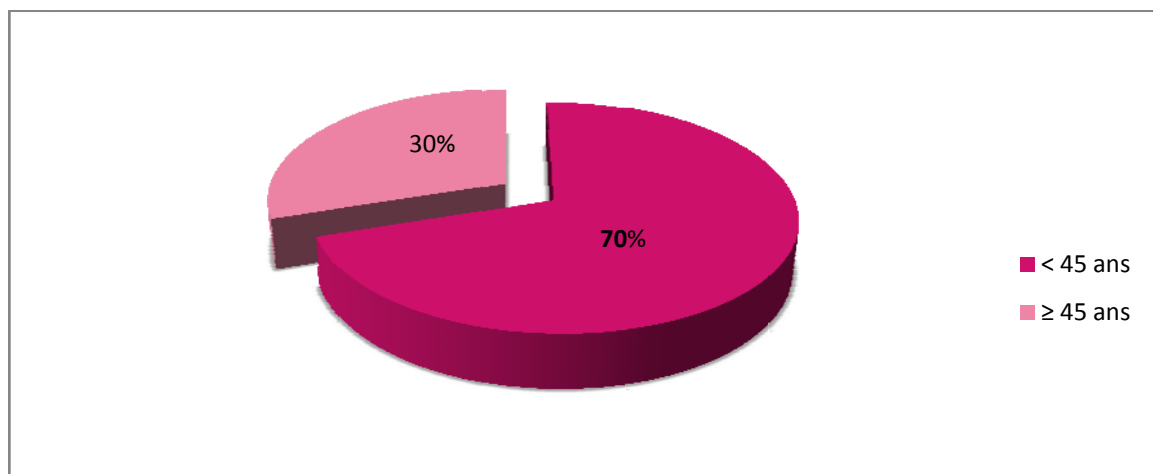


Figure N°2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

II. Sexe

Les patients de notre série sont répartis en 105 femmes (52.5%) et 95 hommes (47,5%). On note une légère prédominance féminine avec un sexe ratio M/F de 0.9 (Figure N°3).

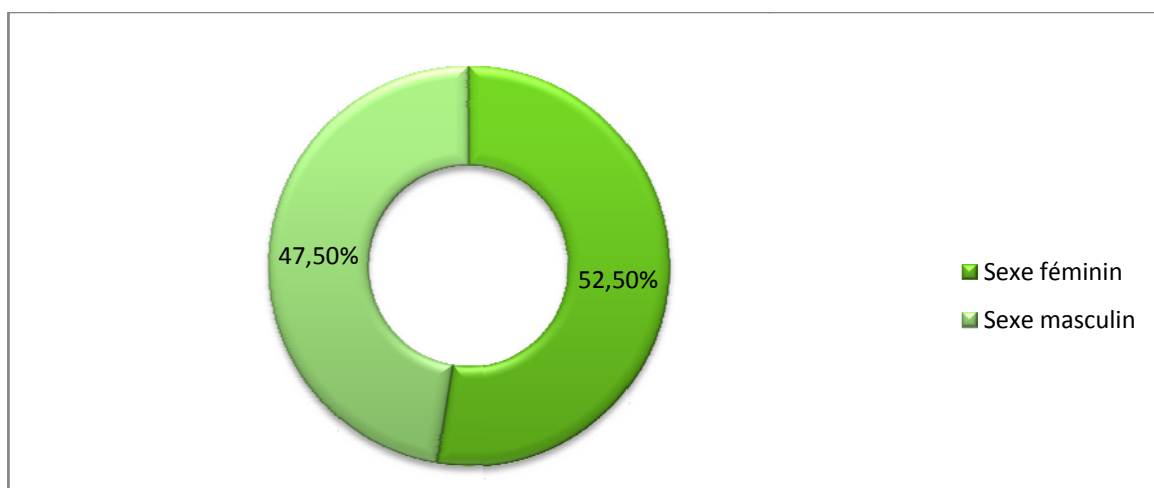


Figure N°3 : Répartition des patients selon le sexe

III. Provenance des bilans

La majorité des demandes de bilan de thrombophilie provenaient des hospitalisations 84% réparties en différents services, le reste des demandes (16%) est parvenu des consultations externes (Tableau N°II, figure N°4).

Tableau N° II : Répartition des bilans en fonctions des services demandeurs

Service	Nombre	Pourcentage
Neurologie	78	39%
Médecine interne	57	28.5%
Cardiologie	23	11.5%
Réanimation	10	5%
Externes	32	16%

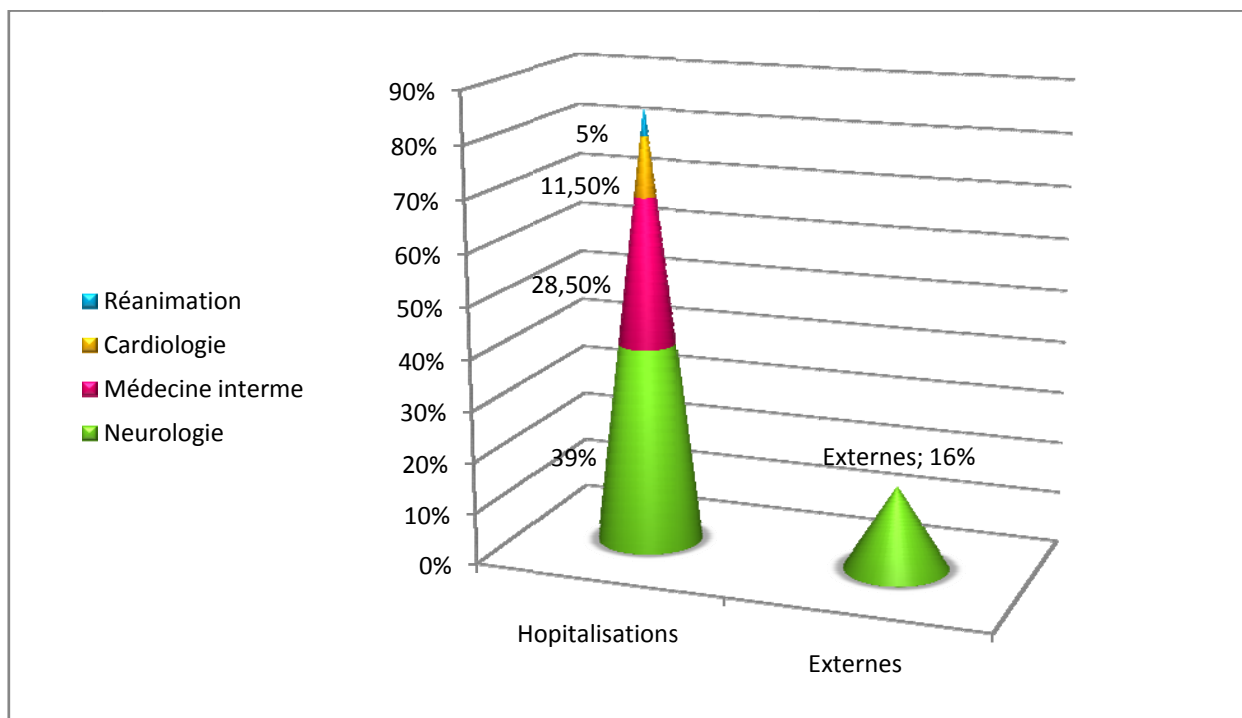


Figure N°4 : Répartition des bilans en fonctions des services demandeurs

IV. Indications des demandes

Le diagnostic principal ayant motivé la demande de bilan de thrombophilie était la thrombose veineuse profonde (TVP) chez 91 patients (45%), suivie d'accident vasculaire cérébrale (AVCI) chez 59 patients soit 29,5% (Tableau N°III, figure N°5).

Tableau N°III : Répartition des patients en fonction du diagnostic

Diagnostic	Nombre	Pourcentage
TVP	91	45.5%
AVCI	59	29.5%
Embolie pulmonaire	20	10%
Thrombophlébite cérébrale	18	9%
Fausses couches récurrentes	12	6%

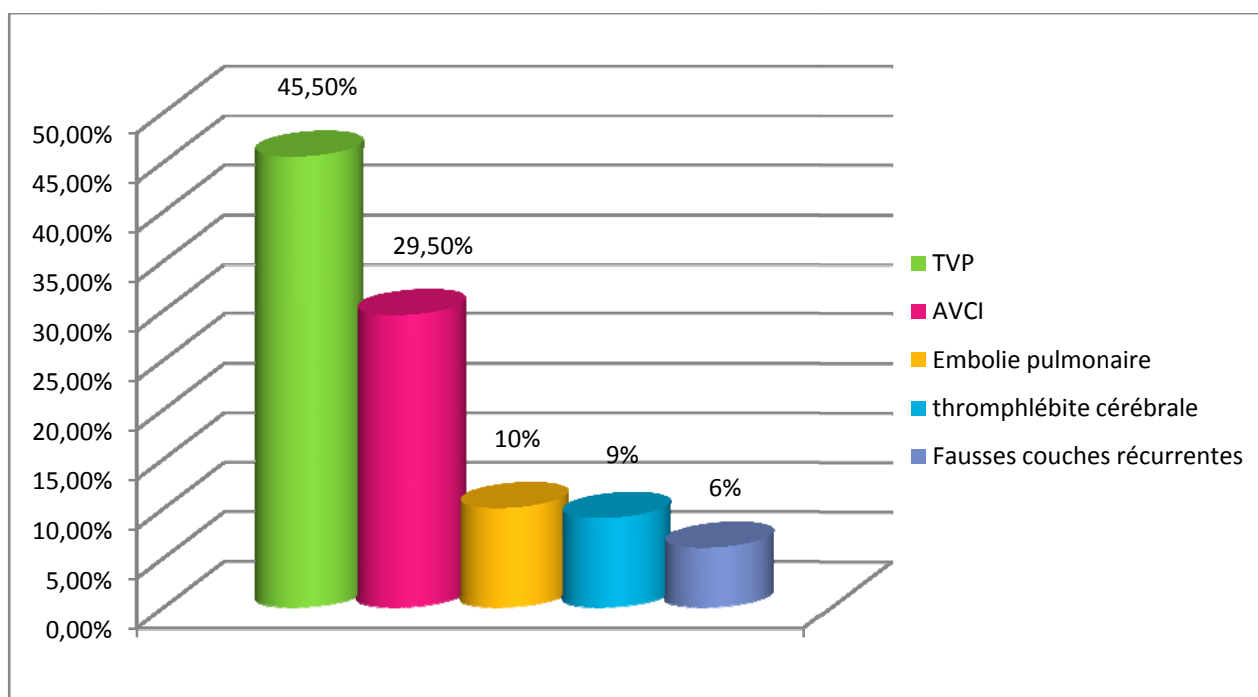


Figure N° 5 : Répartition des patients selon le diagnostic

V. Répartition des demandes

Différents tests ont été réalisés, le bilan associant la recherche de l'activité de la protéine C, la protéine S et l'antithrombine était le plus demandé (64,5%). La répartition des autres bilans figure dans le tableau N°IV ci-dessous (Figure N°6).

Tableau N° IV: Les différents bilans réalisés et leurs pourcentages

Bilan	Nombre de demandes	Pourcentage
PC, PS, AT	129	64,5%
PC, PS, AT, mutation du FV et FII	15	7,5%
PC, PS, AT, F VIII	14	7%
Anticorps anti-phospholipides	23	11,5%
Mutation du F V, F II	19	9,5%

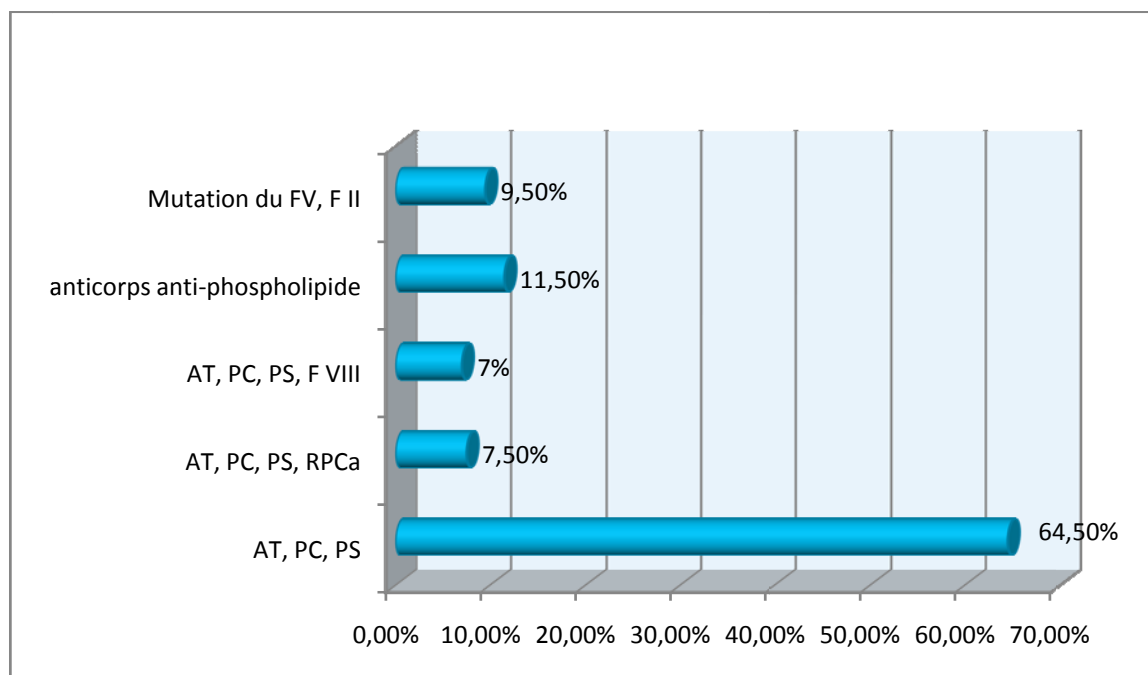


Figure N°6 : Répartition des bilans réalisés et leurs pourcentages

VI. Résultats des analyses réalisés

1. Positivité du bilan

Parmi 200 bilans réalisés, 91 bilans soit 45,5% étaient positifs, et 109 bilans soit 54,5% étaient négatifs (Figure N°7).

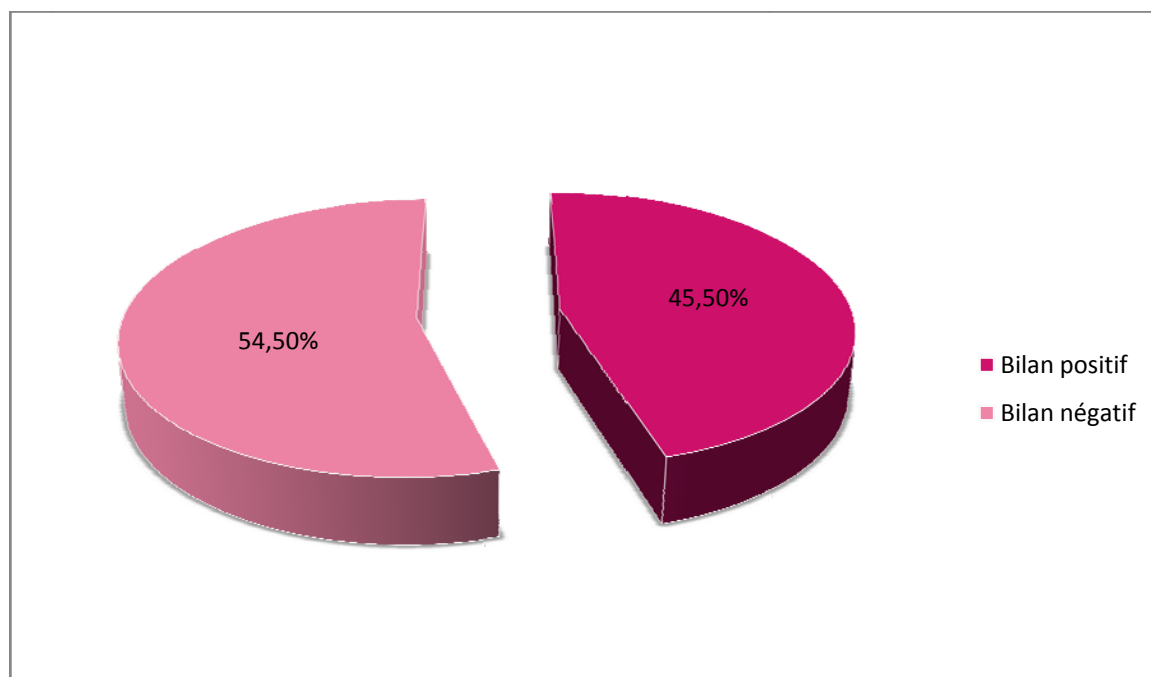


Figure N°7: Résultats des bilans en pourcentages

2. Répartition des anomalies

Les anomalies étaient réparties comme suit : le déficit isolé en protéine S chez 28 patients (30.7%), présence d'anticorps anti phospholipides chez 16 patients (17.6%), le déficit isolé en protéine C chez 12 patients (13.2%), le déficit combiné en protéine C et S chez 11 patients (12.1%), l'élévation du F VIII chez 7 patients, le déficit en AT chez 5 patients, la mutation du facteur V chez 5 patients, le déficit combiné en AT, protéine C et S chez 4 patients, et finalement la mutation du facteur II chez 3 patients (Tableau N° V, figure N°8).

Tableau N° V : Répartition des anomalies en nombres et en pourcentages :

Anomalie	Nombre	Pourcentage
Déficit en PS	28	30,7%
APL	16	17,6%
Déficit en PC	12	13,2%
Déficit en PC + PS	11	12,1%
Elévation en F VIII	7	7,7%
Déficit en AT	5	5,5%
Mutation du FV	5	5,5%
Déficit en AT + PC + PS	4	4,4%
Mutation du F II	3	3,3%

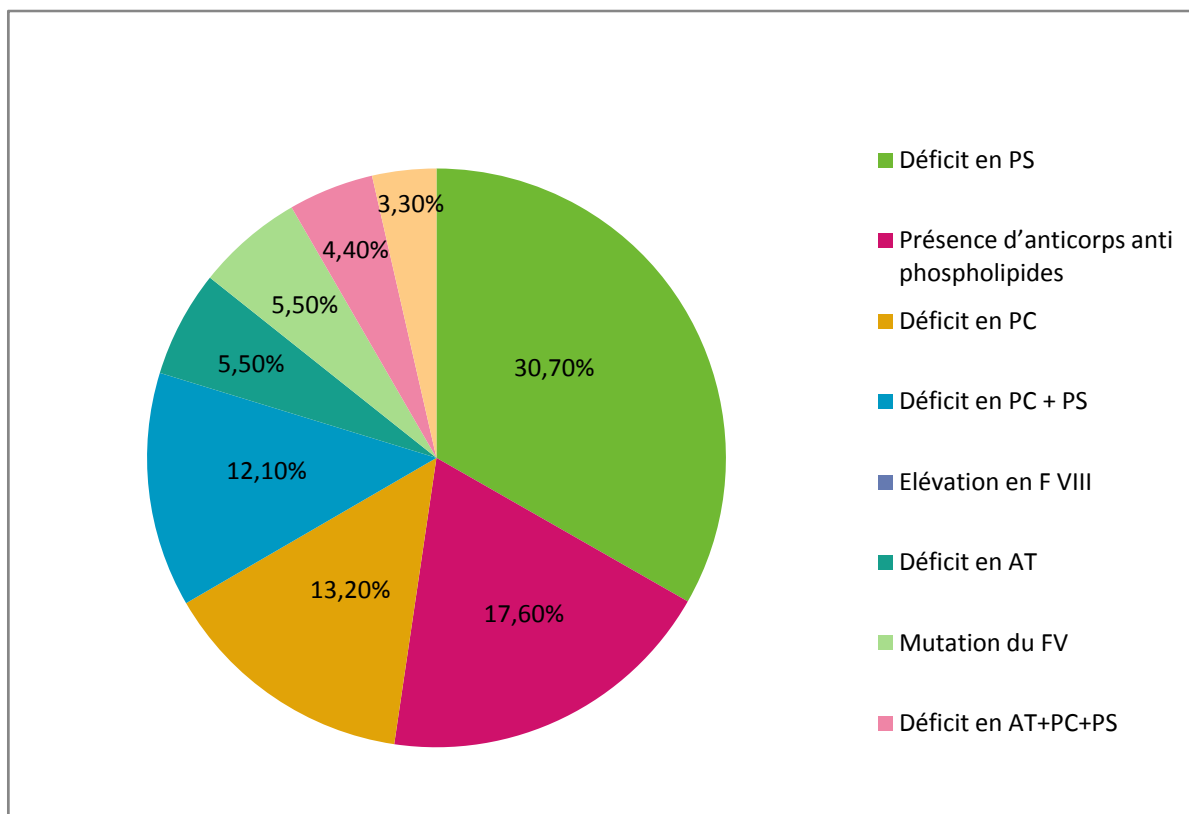


Figure N°8 : Répartition des anomalies

3. Répartition des anomalies en fonction du diagnostic

3.1. Thromboses veineuses

Parmi 129 demandes des patients avec thrombose veineuses, 59 bilans étaient positifs soit 45.7% répartis en plusieurs anomalies (Tableau N°VI, figure N°9).

Tableau N° VI : Répartition des anomalies pour thromboses veineuses

Anomalie	Nombre	Pourcentage
Déficit en PS+ PC	11	18.7%
APL	11	18.7%
Déficit en PS	8	13.5%
Déficit en PC	8	13.5%
Elévation en F VIII	7	12%
Mutation du FV	4	6.7%
Déficit en AT + PC + PS	4	6.7%
Déficit en AT	3	5.1%
Mutation du F II	3	5.1%

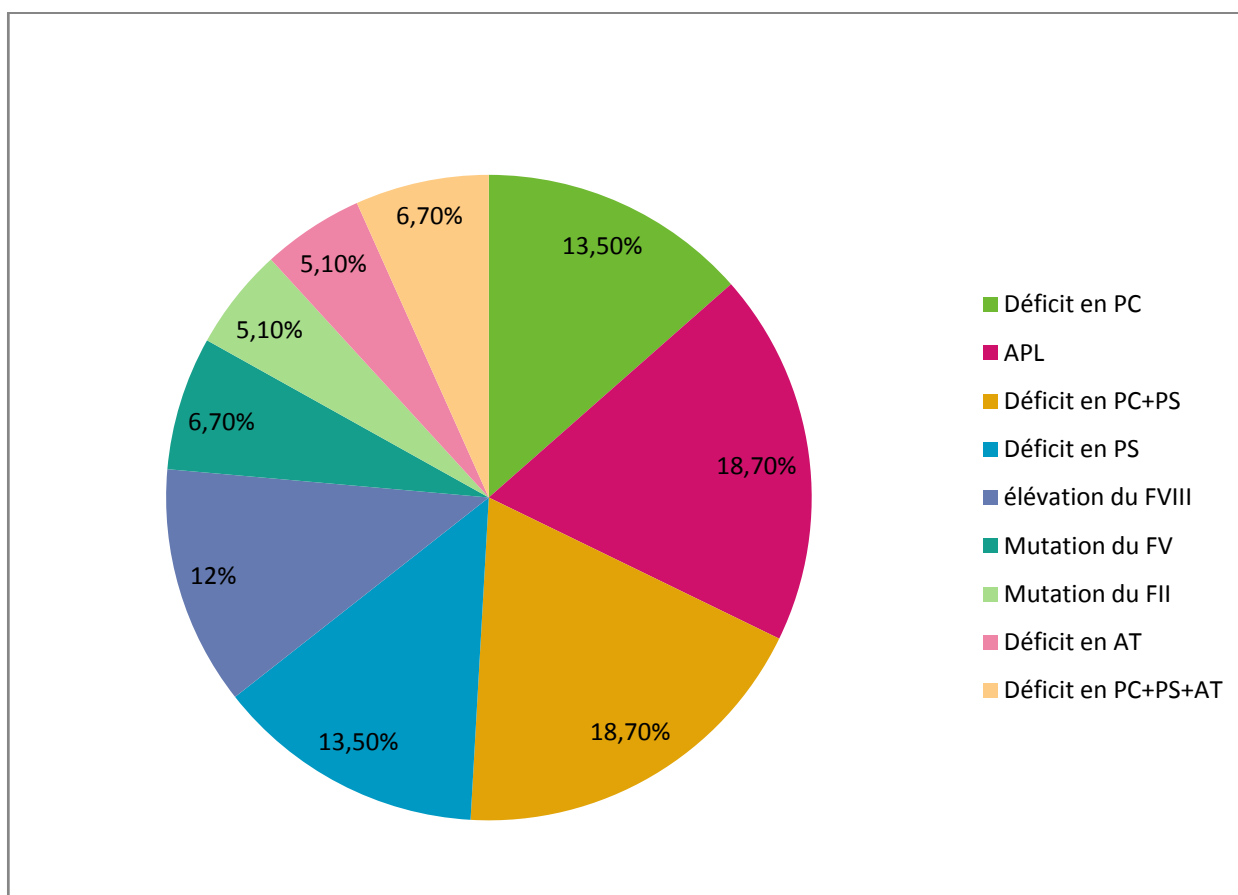


Figure N°9 : Répartition des anomalies pour thromboses veineuses

3.2. Thromboses artérielles

Parmi 59 demandes suite à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI), 24 étaient positives soit 40,6 %.

La répartition des résultats positifs était la suivante : 20 patients avaient un déficit isolé de protéine S (83.3%) et 16,6% soit 4 patients avaient un déficit isolé en protéine C (Figure N°10).

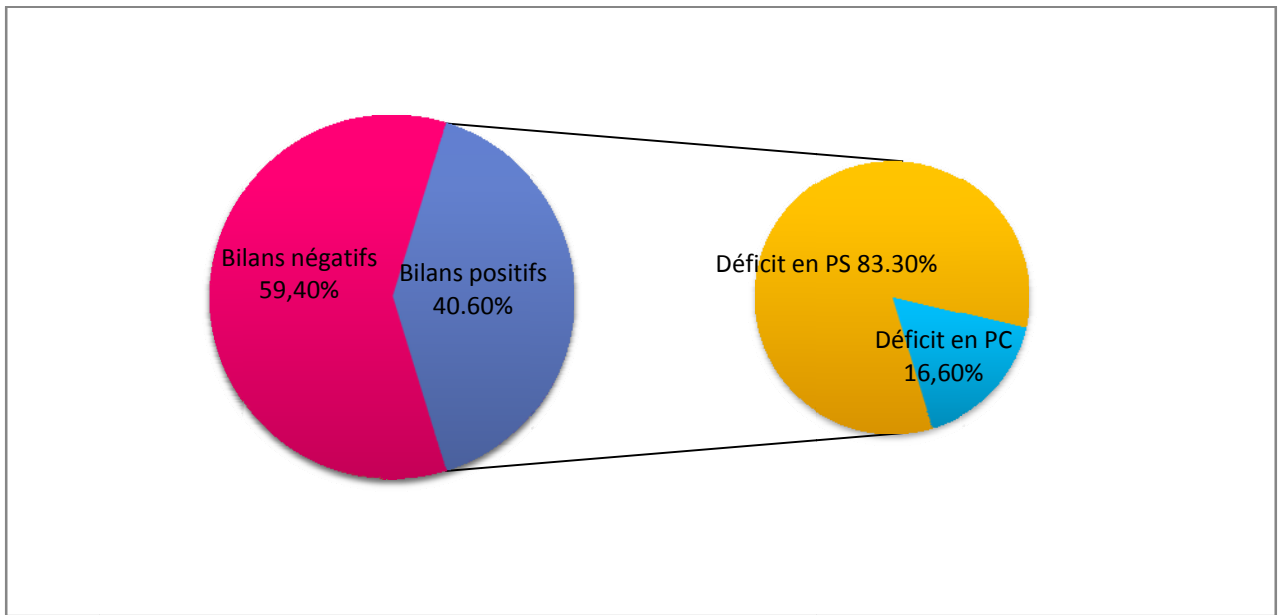


Figure N°10 : Répartitions des anomalies pour AVCI

3.3. Fausse couches à répétition

Les demandes de bilan de thrombophilie qui ont été reçues pour le diagnostic étiologique de fausses couches répétées étaient au nombre de 12, le bilan était positif chez 8 patientes dont 5 avaient une présence d'anticorps anti phospholipides, 2 avaient un déficit en antithrombine et 1 avait une mutation du facteur V Leiden (Figure N°11).

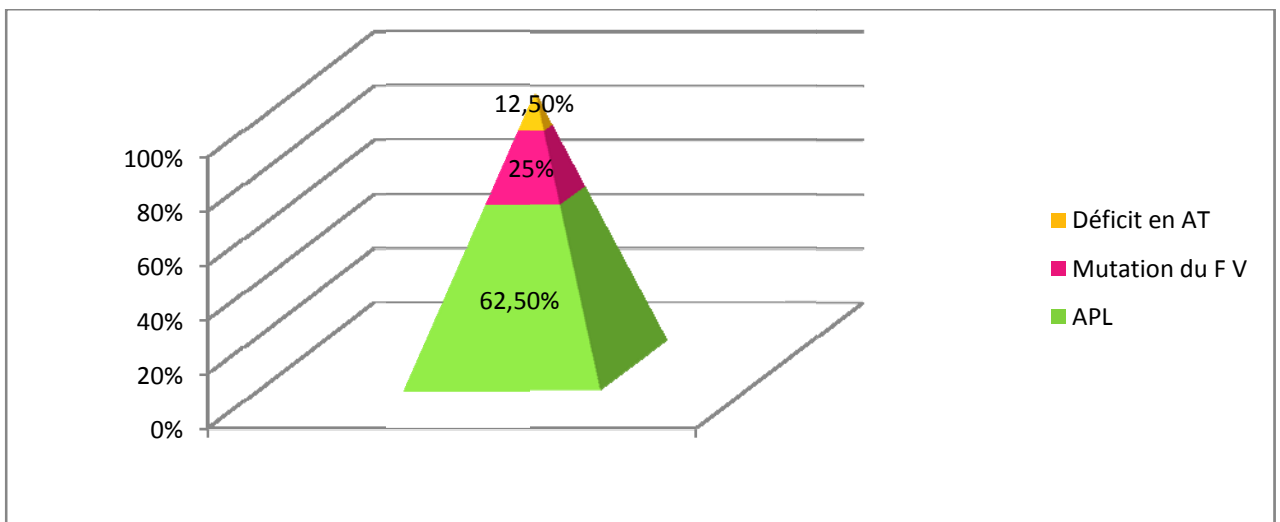


Figure N°11 : Répartition des anomalies pour les fausses à répétition.



DISCUSSION

I. Rappels sur la thrombophilie

1. Définition

En 1995, l'Organisation mondiale de la santé et la Société internationale de thrombose et de l'hémostase définissent la thrombophilie comme une tendance inhabituelle à la thrombose [9].

La thrombophilie est définie aussi comme un état de prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses en raison de certaines modifications dans le système de coagulation [10]. Bien que ces modifications augmentent le risque de thrombose, beaucoup de gens ont plusieurs facteurs de risque, mais n'ont jamais développé une thrombose, d'autres souffrent de thrombose, mais n'ont aucun facteur de risque [11-12].

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente, son incidence annuelle en France est de 1/10000 [2]. Et une mortalité précoce variant de 2 à 15% [13]. Cette une pathologie fréquente et grave par son caractère silencieux soulignant l'importance d'une prophylaxie adéquate dans les contextes favorisant [14]. 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 [14].

2. Historique

Avec l'entrée de la biologie moléculaire dans les services d'hématologie, quarante années d'investigations et de recherches cliniques ont permis de découvrir de nouvelles thrombophilies depuis le travail princeps d'EGEBERG, à Oslo en 1965, sur le déficit en antithrombine III (aujourd'hui appelée antithrombine [AT]). L'année suivante, Jacqueline CONARD, à la suite de ses travaux dans le laboratoire du professeur VON KAULLA (Denver, Colorado), introduit le dosage de ce nouveau paramètre [15].

Pendant 16 années, le déficit en AT restera la seule cause connue de thrombophilie familiale. En 1981 et 1982, les déficits en protéine C et S sont découverts et démontrent l'importance du système de la protéine C aux côtés de l'AT dans le processus anticoagulant naturel. Ainsi, un équilibre délicat entre forces pro- et anticoagulantes est nécessaire au maintien de l'hémostase. Cependant, dans les schémas de la coagulation, deux facteurs pro-coagulants sous forme activée restaient les seuls à ne pas avoir de force anticoagulante spécifique destinée à éviter une activité excessive : les facteurs V a et VIII a. En 1993, l'identification de la mutation facteur V Leiden comble ce vide. Cette nouvelle thrombophilie entraîne une résistance directe du facteur Va et indirecte du facteur VIII a à leur inhibition physiologique par la protéine C activée, induisant donc une hypercoagulabilité [16].

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, et McGully a suspecté l'incrimination de l'homocystéine dans les phénomènes thrombogènes [17].

3. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase regroupe l'ensemble des processus qui au décours d'une brèche vasculaire concourent à l'arrêt d'un saignement, à la reperméabilisation du vaisseau (fibrinolyse), ainsi qu'à la prévention de tout phénomène thrombotique. Cet équilibre est maintenu grâce à l'existence de systèmes activateurs et inhibiteurs de la coagulation et de la fibrinolyse [18].

3.1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est l'ensemble des phénomènes qui aboutissent au colmatage initial d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot essentiellement plaquettaire. Ainsi, après lésion de l'endothélium vasculaire, surface thromborésistante, les plaquettes vont entrer en contact avec les constituants thrombogènes du sous-endothélium tels le collagène ou les microfibrilles. Grâce à une mise en jeu coordonnée des différents récepteurs plaquettaires en particulier au collagène (principalement glycoprotéines Ib, Ia/IIa et VI) et à l'intervention du

facteur Von Willebrand via la glycoprotéine Ib, les plaquettes vont adhérer au sous-endothélium, adhésion permettant leur activation. Ainsi, la fixation de certains stimuli (thrombine, acide adénosine diphosphate [ADP], collagène, adrénaline...) à des récepteurs spécifiques entraîne, par l'intermédiaire de protéines G, la libération de seconds messagers, à l'origine d'une augmentation importante du calcium intracellulaire et de l'activation de nombreuses enzymes, kinases et phosphatases notamment, en étroit équilibre. La synthèse de thromboxane A₂ vient amplifier l'activation plaquettaire. La sécrétion granulaire, concomitante, module l'activation plaquettaire au sein même du caillot en voie de formation, tandis que finalement, la fixation du fibrinogène à son récepteur $\alpha_{IIb}\beta_3$ modifié est possible, définissant l'agrégat plaquettaire. Ces différentes étapes (adhésion, activation, sécrétion, agrégation) sont en fait simultanées, étroitement régulées et intriquées avec la formation de fibrine par la coagulation plasmatique, permettant une réponse rapide et adaptée à toute agression vasculaire [19].

3.2. Coagulation

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire par le biais d'une série de réactions enzymatiques dont le contrôle continu permet une restriction locale sans diffusion à distance de la zone lésionnelle [20].

Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétroactivation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire [20].

a. Facteurs de la coagulation

On entend par facteurs de la coagulation des protéines plasmatiques participant au processus de la coagulation et dont on distingue trois groupes différents : les protéines à activité enzymatique, les protéines dénuées d'activité enzymatique mais servant de cofacteurs et les protéines ayant un rôle de substrat. Ces protéines plasmatiques ont été initialement reconnues par défaut au cours de pathologies hémorragiques héréditaires liées à un déficit de synthèse. Elles ont été ensuite isolées, purifiées et leurs gènes séquencés, ce qui a permis l'étude de leur régulation génétique et pour certaines leur synthèse par voie recombinante. Elles sont au nombre de 12 et bien qu'elles aient chacune un nom usuel, un numéro en chiffre romain leur a été attribué selon la nomenclature internationale. Le facteur activé est désigné par son numéro suivi du suffixe « a ». Les facteurs de la coagulation sont synthétisés au niveau du foie par l'hépatocyte, et toute insuffisance hépatocellulaire sévère entraîne une diminution globale des facteurs de la coagulation par défaut de production [20].

Il est essentiel de bien comprendre que chaque facteur de la coagulation est défini par son activité coagulante évaluée par des tests in vitro de la coagulation, et par son activité antigénique évaluée par le dosage de la protéine. Un défaut fonctionnel se traduit ainsi par une diminution de l'activité coagulante avec conservation de l'activité antigénique [20].

b. Déroulement de la coagulation in vivo

La coagulation in vivo se déroule en plusieurs étapes qui sont intriquées avec les différentes phases de l'hémostase primaire (Figure N°12).

L'ultime étape de la coagulation repose sur la génération de son enzyme clé, la thrombine, protéine aux multiples fonctions. Son rôle à ce stade repose sur la transformation du fibrinogène en un gel de fibrine qui est la finalité même de la cascade de la coagulation, mais la thrombine interagit aussi sur de nombreux systèmes tels que l'hémostase primaire, l'inflammation ou la fibrinolyse.

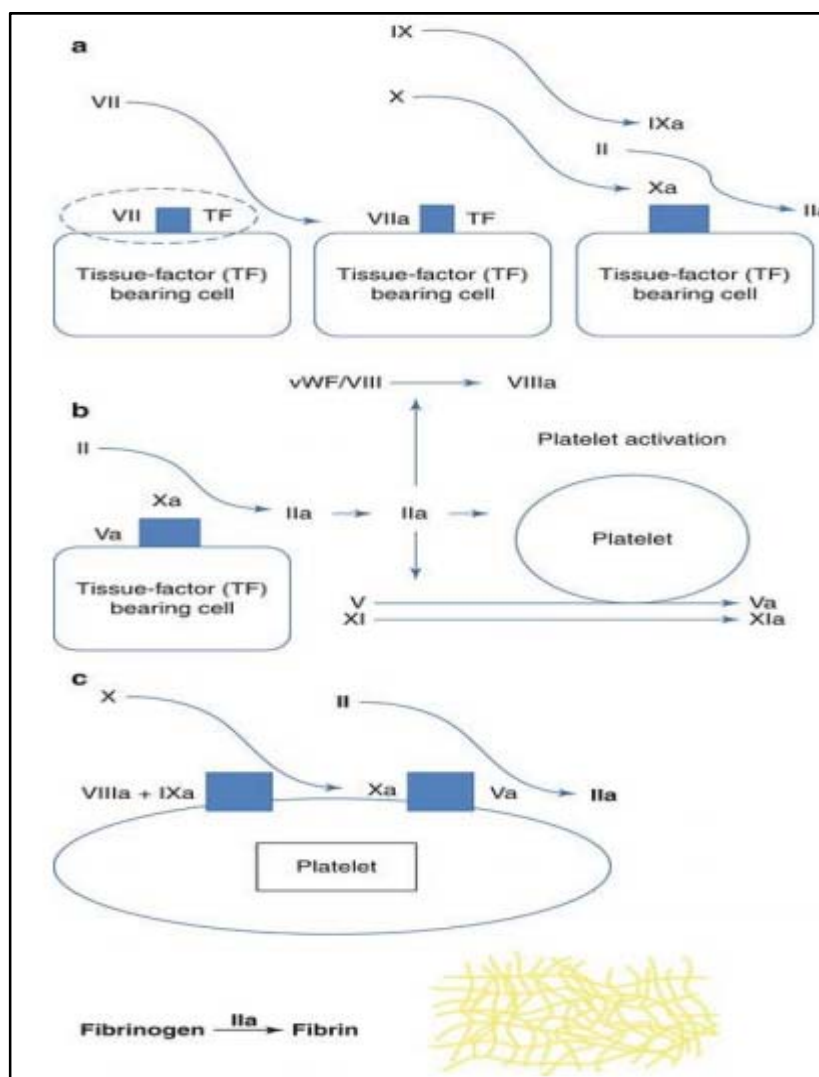


Figure N°12: Schéma de la coagulation [21]

La coagulation in vivo est Phénomène complexe, elle régie par un certain nombre de principes fondamentaux que nous avons détaillés:

- Elle est définie par une cascade de réactions enzymatiques dont les facteurs circulent dans le plasma à l'état de précurseurs inactifs qui sont activés par une hydrolyse partielle de leur chaîne protéique démasquant le site actif ;
- Elle s'opère localement au contact des surfaces phospholipidiques des membranes plaquettaires ou vasculopariétales ;

- Elle est amplifiée par l'activité de cofacteurs catalytiques et par des boucles de rétroactivation enzymatique ;
- Elle est contrôlée par un système de régulation très précis lié à l'existence de protéines inhibitrices de la coagulation et d'un système de destruction secondaire du caillot de fibrine, la fibrinolyse.

Plusieurs étapes sont identifiées :

- Première étape : déclenchement de la coagulation par activation du facteur VII;
 - deuxième étape : activation du facteur X et formation du complexe enzymatique prothrombinase;
 - troisième étape : formation de la thrombine;
 - quatrième étape : formation du réseau de fibrine insoluble.
- **Déclenchement de la coagulation par activation du facteur VII**

La rupture de la tunique endothéliale thromborésistante, secondaire à une lésion vasculaire permet le contact du sang circulant avec les structures sous-endothéliales. La fixation du facteur VII plasmatique au facteur tissulaire, qui est exprimée de façon constitutive par les cellules musculaires lisses et les fibroblastes, représente le signal du déclenchement de la cascade enzymatique. La liaison du facteur VII permet en outre son auto activation, amplifiant considérablement l'activité du complexe facteur tissulaire-facteur VII (FT-FVII).

- **Activation du facteur X et formation du complexe enzymatique prothrombinase**

Le complexe FT-FVII active très rapidement par protéolyse le facteur X en facteur Xa. Celui-ci active en retour le facteur VII, rendant le complexe beaucoup plus actif et amplifiant ainsi sa propre production. Le facteur Xa forme, en association avec les phospholipides plaquettaires, le calcium et le cofacteur Va, un complexe enzymatique assurant le clivage protéolytique de la prothrombine qui génère ainsi la molécule de thrombine, d'où son nom de

complexe prothrombinase. Par ailleurs, le complexe FT-FVII active, mais beaucoup plus lentement, le facteur IX (facteur anti hémophilique B) en facteur IXa. Il se forme de la même façon un complexe enzymatique, appelé complexe tenase, associant facteur IXa, phospholipides plaquettaires, calcium, et le cofacteur VIIIa, qui active le facteur X en facteur Xa, amplifiant considérablement le rendement de la production de prothrombinase.

Il existe donc deux voies d'activation protéolytique du facteur X qui sont distinctes dans leur cinétique. L'activation directe par le complexe FT-FVII est très rapide, et constitue le starter de la cascade enzymatique, pour aboutir précocement aux premières molécules de thrombine, alors que la voie indirecte passant par l'activation du facteur IX est beaucoup plus lente à se mettre en place mais est quantitativement prépondérante.

Il existe une autre voie d'activation passant par le facteur XI qui est activé lentement par la thrombine nouvellement formée. Le facteur XIa active en retour le facteur IX pour renforcer la génération du complexe tenase. Le facteur XI peut également être activé par les facteurs contacts après exposition des composants du sous-endothélium, mais l'importance de cette voie d'activation est mineure et les déficits en facteurs contacts n'entraînent pas de troubles hémorragiques.

- **Formation de la thrombine**

Le complexe prothrombinase assure la protéolyse de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa), protéine clé de la coagulation responsable de la génération du caillot de fibrine. En outre, la thrombine assure une amplification du rendement de la cascade enzymatique en activant les cofacteurs V et VIII qui accélèrent considérablement l'activité des complexes de la prothrombinase (Va) et de la tenase (VIIIa), conduisant à un accroissement explosif de la production de la thrombine. On considère en effet que la présence du cofacteur activé au sein du complexe enzymatique accroît son rendement par un facteur 106. Ce phénomène est nommé double boucle de rétroactivation de la génération de thrombine sur laquelle repose toute l'efficacité et la puissance du système [20].

- **Fibrinoformation**

La dernière étape repose sur la transformation du fibrinogène soluble par l'hydrolyse de ces différentes chaînes polypeptidiques en monomères de fibrine, qui s'associent les unes aux autres grâce à des liaisons hydrogène de faible affinité pour former un gel de fibrine, ou le caillot de fibrine, qui est tout d'abord instable. Le facteur XIII, facteur de stabilisation de la fibrine préalablement activé par la thrombine, solidifie alors les molécules de fibrine par l'établissement de liaisons covalentes entre les différentes molécules conduisant à une polymérisation des monomères de fibrine [20].

3.3. Fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine. La fibrinolyse est bâtie selon la même conception que le système de la coagulation comprenant des molécules à activité protéolytique, qui agissent sur un substrat, contrôlées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs permettant une régulation physiologique très précise. L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive d'un précurseur plasmatique inactif, le plasminogène, glycoprotéine d'origine hépatique. Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine, et s'y fixe par un récepteur spécifique aux côtés de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques. La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, identifiés comme les produits de dégradation de la fibrine, ou PDF, qui sont quantifiables dans le plasma. Le taux de PDF plasmatiques est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation. Les PDF sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau du foie par le système macrophagique [22].

3.4. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

L'antithrombine inhibe les protéines activées de la coagulation : IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa. La thrombomoduline capte la thrombine libre et inhibe ses fonctions coagulantes. De plus, ce complexe active la protéine C. La protéine C activée, en présence de son cofacteur, la protéine S,

inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIIIa. La protéine C et la protéine S sont vitamine K-dépendantes. La voie extrinsèque de la coagulation est régulée par le TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Le TFPI forme un complexe avec le complexe FT/FVIIa et le facteur Xa, limitant ainsi la génération de facteur Xa.

- **Antithrombine**

C'est une serpine qui comporte d'une part un site réactif dans sa partie C terminale qui va se lier aux sérines protéases et, d'autre part, dans sa région N terminale un site de liaison aux héparane-sulfates du vaisseau. La liaison aux héparane sulfates entraîne un changement de conformation de l'AT lui permettant ainsi d'inhiber rapidement : thrombine, Xa, IXa, XIa, XIIa. L'AT n'inhibe pas le VIIa de façon efficace [23-24].

L'AT qui est en circulation se lie, à la fois à l'héparane sulfate à la surface de la cellule endothéliale et aux enzymes cibles : il se forme un complexe ternaire (enzyme-AT-héparane sulfate). Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible : dans le cas de la thrombine (T), l'héparane sulfate (HS) se lie à la fois à l'AT et à la T, alors que dans le cas du facteur Xa, il n'y a pas d'interaction directe facteur XaHS et, seule l'interaction AT-HS conditionne l'inhibition du facteur Xa (Figure N°13).

Le complexe (enzyme-AT) est covalent, donc très stable : l'inhibition est irréversible. Le complexe se détache de l'héparane sulfate et va se fixer sur un récepteur de l'hépatocyte pour être internalisé. (Cette internalisation induit probablement la synthèse d'AT). L'héparane sulfate est alors à nouveau disponible. Cette propriété de l'AT de se lier aux héparane sulfates pour inhiber de façon immédiate les sérines protéases est la base du traitement anticoagulant par un analogue: l'héparine.

Les enzymes de la coagulation échappent au contrôle de l'AT tant qu'elles sont liées aux phospholipides de la membrane plaquettaire mais sont accessibles quand elles diffusent vers la phase liquide.

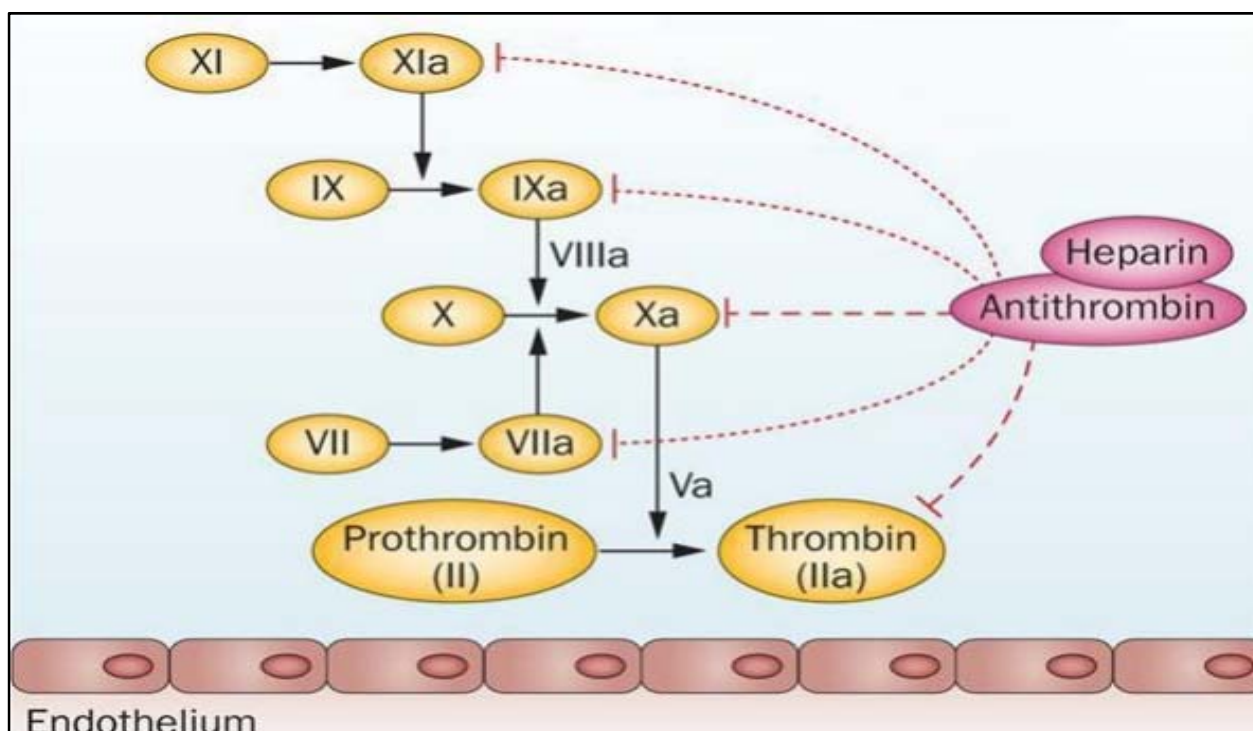


Figure N°13 : Mécanisme d'action de l'antithrombine [24]

- **Protéine C**

La protéine C (PC) est une protéine plasmatique dont l'activation est régulée par un récepteur membranaire de la cellule endothéliale : la thrombomoduline (TM). La TM est présente en grande quantité dans la microcirculation. Elle fixe la thrombine (T) et modifie sa spécificité enzymatique en la transformant en activateur de la protéine C et en la rendant incapable de coaguler le fibrinogène et d'activer les cofacteurs V et VIII ou les plaquettes.

La thrombine en se fixant à la thrombomoduline perd ses propriétés procoagulantes et acquiert des propriétés anticoagulantes. Il existe un deuxième récepteur EPCR (endothelial protein C receptor) dont la densité est très élevée dans les gros vaisseaux exemple : l'aorte. Ce récepteur est capable de fixer la PC et d'accélérer son activation par le complexe T-TM. Son rôle pourrait être de concentrer la PC sur des sites où la TM est peu présente (gros vaisseaux).

La protéine C activée (PCa) est une sérine protéase vitamine K dépendante, elle a besoin pour agir d'un cofacteur qui est la protéine S (PS). La PS n'a pas d'activité enzymatique. Elle circule dans le sang lié en partie à une protéine du système du complément, la C4b Binding protéine (C4bBP). Seule la protéine S libre, (soit environ 40 % de la protéine S totale) a une activité cofacteur [25].

La PCa à l'aide de son cofacteur la PS, fixée sur les phospholipides membranaires va exercer son effet anticoagulant en inactivant par protéolyse le facteur Va et le facteur VIIIa (Figure N°14).

Les complexes d'activation de la prothrombine et du facteur X ne peuvent plus se former efficacement puisque les cofacteurs Va et VIIIa ne sont plus actifs, et la cinétique de production de la thrombine devient très lente. Le système de la PC est lui-même régulé, on connaît deux inhibiteurs de la PCa : la PCI (Protein C Inhibitor) qui est une serpine très efficace, de concentration faible, et l'alpha1 antitrypsine moins efficace mais présente à une concentration élevée.

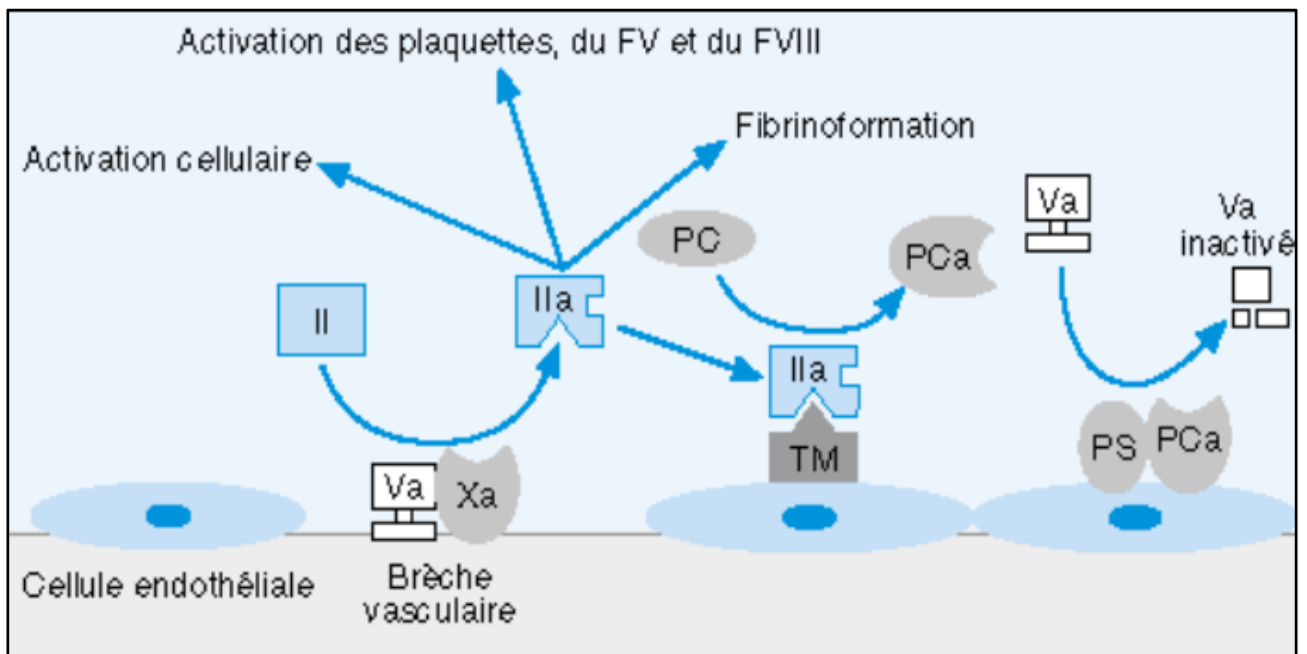


Figure N°14 : La régulation de la coagulation par le système de la Protéine C [26]

- **Protéine S**

La PS est une glycoprotéine à simple chaîne, vitamine K dépendante, de PM : 70 kDa, formé de 635 acides aminés, complexée à 60 % dans le plasma avec la C4BP. La PS est présente dans les granules plaquettaires d'où elle est sécrétée après activation par la thrombine. Chaque plaquette a 400 sites de liaison à la PS. Elle est synthétisée et sécrétée par les cellules endothéliales, et se lie à la surface de ces cellules Par la C4bBP (C4b binding protéine).

La PS est un cofacteur de la PC, est donc un anticoagulant qui a 3 fonctions : Cofacteur de l'inactivation du Va et du VIIIa, Inhibe l'activité de la prothrombinase par interaction avec Va et Xa et Inhibe l'activation du X par interaction avec le VIII [27].

Son inactivation se fait par la thrombine clive PS entre Cystéine (Cys) 47 et Cys72, conduisant à une PS à 2 chaînes qui est inactive, elle perd toute sa capacité cofacteur de PCa. La PS contient 3 sites de clivage par la thrombine : Arginine (Arg) 49, Arg60 et Arg70.

- **TFPI (tissue factor pathway inhibitor)**

La voie exogène est régulée par un inhibiteur plasmatique produit par la cellule endothéliale, le TFPI. Cet inhibiteur comporte 3 domaines de type Kunitz. Le domaine 2 se lie au facteur Xa, le domaine 1 se lie au complexe FT-VIIa et le domaine 3 se lie aux lipoprotéines et aux glycosaminoglycanes (GAGs) [27].

Le TFPI est présent à la fois dans le sang et fixé sur les GAGs de la paroi vasculaire. Cette fraction est probablement la plus importante. Le rôle du TFPI devient important après la génération de faibles quantités du facteur Xa sur lequel se fixe le TFPI, il se forme ensuite un complexe quaternaire (Xa-TFPI-VIIa-FT). Le complexe VIIa-FT est inhibé bloquant ainsi la production de facteur Xa et facteur IXa [28] (Figure N°15).

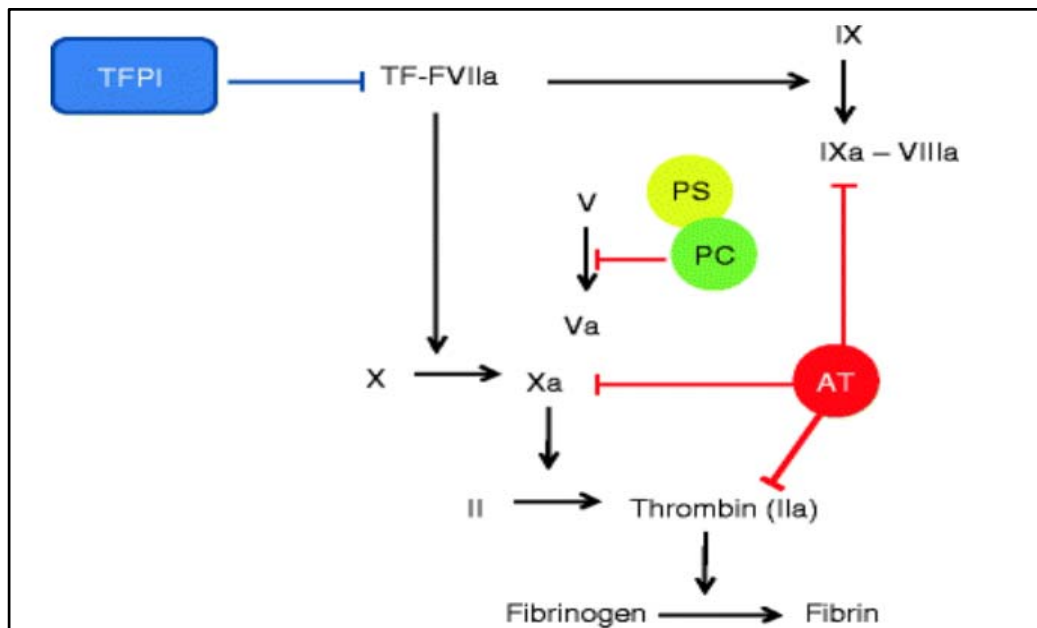


Figure N°15 : Les inhibiteurs de la coagulation [28]

4. Etude des facteurs de risque

La thrombophilie, définie comme un état de coagulation favorisant la survenue d'une MTEV peut être constitutionnelle ou acquise. 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 favorisantes sont identifiées telles que la chirurgie, la grossesse surtout la période du postpartum, et la prise du contraceptif oral.

D'autres situations cliniques peuvent favoriser la survenue d'événement thromboembolique (Tableau N°VII). 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 (néoplasie, leucémie aiguë), relargage de facteurs prothrombotiques lié à une destruction cellulaire (hémoglobinurie nocturne paroxystique, thrombopénie induite par l'héparine) et finalement la 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 [29].

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 anti-phospholipides, hyperhomocystéinémie...), transitoires ou persistants [30].

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 : Facteurs de risque de la maladie thromboembolique [7]

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

Une autre classification a été établie par Le Jeune et al. Ils ont divisé les FDR en FDR transitoires et permanents. Pour chaque groupe, il y avait des FDR démontrés (pour lesquels les résultats de la littérature étaient concordants), suspectés (pour lesquels les résultats de la littérature était discordants) ou ponctuellement rapportés.

Les FDR démontrés sont validés scientifiquement ou reconnus dans diverses conférences de consensus et regroupent des circonstances favorisantes, pour lesquelles il existe

**Bilan de thrombophilie : Expérience du laboratoire d'hématologie
à propos de 200 cas et revue de littérature.**

actuellement des consensus de prophylaxie bien codifiés, des anomalies de la coagulation, génétiques ou acquises, persistantes ou transitoires [31] (Tableau N° VIII et IX).

Tableau N°VIII: Facteurs de risque ou situations à risque permanents [31]

FDR démontrés	<ul style="list-style-type: none"> - Âge élevé ; ethnie caucasienne et afro-américaine ; antécédents personnels et familiaux thromboemboliques veineux ; obésité - Insuffisance cardiaque chronique congestive ; syndrome néphrotique - Cancers solides évolutifs ; hémopathies ; HPN – MICI ; lupus et SAPL ; maladies de Wegener, et Buerger - Varices et insuffisance veineuse chronique; syndrome postphlébitique; compressions veineuses - Paralysie chronique de membre inférieur ; perte de déambulation chronique ; grabatérisation ; institutionnalisation ; hospitalisations répétées - Déficits en protéine C, protéine S, antithrombine ; facteur V Leiden ; mutation G20210A du gène du facteur II ; concentrations élevées en facteurs VIII, IX, XI ; hyperhomocystéinémie et mutation MTHFR - Cathéter veineux central permanent ; pacemaker - Agents antiangiogéniques (thalidomide) ; radiothérapie ; hormonothérapie (tamoxifène) - Contraception orale et traitement hormonal substitutif par estrogènes ; raloxifène ; stimulation ovarienne
FDR suspectés	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculin ; groupe sanguin non-O ; diabète ; hypertension artérielle; hypercholestérolémie ; hypertriglycéridémie ; tabac ; athérosclérose - Antécédent de plus de trois grossesses - BPCO; insuffisance rénale chronique; dialyse chronique; drépanocytose - Angiodysplasies ; malformations veineuses - Élévation chronique des marqueurs inflammatoires (hyperleucocytose, thrombocytose, CRP, Il-6, Il-8, Il- 1b, TNF-alpha) - Concentrations élevées en facteur VII
FDR ponctuellement reportés	<ul style="list-style-type: none"> - Saisons ; alimentation riche en viande - Phéochromocytome ; SLA ; syndrome d'apnées du sommeil - Maladies de Biermer, Churg–Strauss, Horton - Concentrations élevées en lipoprotéine (a), PAI, vWF, TAFI ; déficits en plasminogène ; dysfibrinogénémies - Polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la lipoprotéine lipase, du récepteur 2-adrénergique - Neuroleptiques atypiques ou conventionnels (chlorpromazine) - Toxicomanie

Tableau N°IX: Facteurs de risque ou situations à risque transitoires [31]

FDR démontrés	<ul style="list-style-type: none">- Paralysie récente de membre inférieur- Voyages de longue durée ; alitement/immobilisation ; hospitalisation- Syndromes coronaires aigus ; insuffisance cardiaque aiguë ; insuffisance respiratoire aiguë et décompensation de BPCO ; infections aiguës- Déshydratation aiguë- Grossesse et post-partum- Cathéter veineux central ; procédures vasculaires invasives
FDR suspectés	<ul style="list-style-type: none">- Poussée de maladie inflammatoire systémique- Arthrite aiguë d'un membre inférieur ; tassement vertébral- Ischémie aiguë de membre inférieur- Stripping de varices - Ventilation mécanique ; sédation ; amines vasopressives ; transfusion plaquettaire ; perfusion de cristalloïdes

5. Indications du bilan de thrombophilie

L'utilité du bilan de thrombophilie est très controversée dans la littérature et la MTEV est une pathologie multifactorielle. Plusieurs études ont démontré que le dépistage d'une thrombophilie héréditaire chez des patients non sélectionnés ayant présenté un premier événement de MTEV n'a pas d'influence sur le risque de récurrence [32-33]. Les sociétés savantes sont elles-mêmes partagées quant à la pertinence d'effectuer un bilan de thrombophilie avec des recommandations ces dernières années allant de ne pas faire de bilan ou un bilan très limité par le « British Committee » for Standards in Hématologie [34] à des recommandations nettement plus permissives par « l'International Consensus Statement » [35].

Il est à noter que la majorité des recommandations concernant les thrombophilies héréditaires sont basées sur des niveaux de preuve bas ; il s'agit donc plus de consensus basés sur des opinions d'experts. Plus récemment, « l'American College of Chest Physicians (ACCP) », lors des dernières recommandations en 2012 concernant la prise en charge de la MTEV, ne mentionne pas le bilan de thrombophilie dans la décision de la durée d'anticoagulation [36]. Ceci apparaît cependant dans les dernières recommandations de « l'European Society Of Cardiology (ESC) » datant de 2014 et dans lesquelles il est mentionné que la présence de certaines

thrombophilies biologiques (par exemple en cas d'homozygotie de la mutation Leiden du FV ou du FII) peut motiver une anticoagulation au long cours après un premier événement thrombotique veineux idiopathique [37].

En France, le groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) et la Société française de maladies vasculaires (SFMV) ont émis des recommandations concernant le bilan biologique dans le cadre d'une MTEV [38]. Dans ces recommandations, il est proposé d'effectuer un bilan de thrombophilie en cas de premier épisode de MTEV (thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire) idiopathique avant l'âge de 60 ans. La définition de MTEV idiopathique varie selon les études. L'ESC considère un événement comme idiopathique en l'absence de facteurs provoquant comme la chirurgie, les traumatismes, l'immobilisation, la grossesse, la prise d'une contraception orale ou d'une substitution hormonale dans les 6 semaines à 3 mois avant le diagnostic [37].

La question du bilan de thrombophilie chez les parents du premier degré d'un patient ayant eu un événement thromboembolique veineux idiopathique est également fréquemment soulevée. Là encore, les consensus d'experts divergent mais il semble raisonnable de réserver ce bilan aux parents d'un patient chez qui une thrombophilie sévère est mise en évidence (notamment un déficit en antithrombine, protéines C ou S), en particulier chez les femmes en âge de procréer [39].

Il est à noter qu'une étude de famille récente a montré que les facteurs associés à la survenue d'un événement thromboembolique veineux chez les parents d'un patient avec MTEV sont le caractère idiopathique de l'évènement et la survenue de cet évènement à un jeune âge. La présence des mutations des gènes des facteurs V et II chez les patients n'était pas associée à la survenue d'évènements chez les parents [40].

Actuellement l'ensemble des données tend à limiter le bilan de thrombophilie à des situations bien particulières. Des recommandations de la Société britannique d'hématologie ont été publiées [41]. Ces recommandations intègrent les éléments épidémiologiques et leurs

**Bilan de thrombophilie : Expérience du laboratoire d'hématologie
à propos de 200 cas et revue de littérature.**

implications thérapeutiques, et définissent trois groupes de patients pour lesquels la recherche de thrombophilie est discutée (Tableau N°X).

Tableau N° X : Indications du bilan de thrombophilie [42]

Bilan recommandé	Bilan à discuter	Bilan non recommandé
<ul style="list-style-type: none"> ▪ MTEV récidivante ▪ MTEV avant 45 ans (y compris avec facteur de risque transitoire) ▪ Localisation insolite de la thrombose (cérébrale, mésentérique, portale) ▪ Complications gestationnelles Au moins deux pertes fœtales précoces inexplicées ▪ Éclampsie, prééclampsie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sujet asymptomatique parent d'un patient index ayant un déficit en protéine C, S ou AT ou une mutation facteur V Leiden ▪ Femme asymptomatique apparentée au premier degré à un sujet ayant une thrombophilie ou de nombreux antécédents de MTEV, ET envisageant un traitement hormonal ou une grossesse ▪ Thrombose artérielle chez un sujet jeune sans athérosclérose ni thrombophilie acquise 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépistage systématique de la population générale ▪ Avant la prescription de traitement hormonal ▪ Chez le nouveau-né

La recherche d'une thrombophilie, lorsqu'elle est recommandée, doit s'intéresser à l'ensemble des anomalies responsables, car il n'existe aucune caractéristique clinique permettant de s'orienter vers telle ou telle anomalie. Ce bilan sera réalisé idéalement avant de débiter le traitement anticoagulant ou à distance (un mois) de l'arrêt de celui ci. En effet, les antivitamines K perturbent les dosages des protéines C et S, et l'héparine diminue l'AT. Les anomalies constatées pendant un traitement hormonal ou une gestation doivent être contrôlées à distance. Le Tableau N°XI résume les anomalies à rechercher.

Tableau N° XI : les bilans de thrombophilies recommandés [42]

Recherche de thrombophilie en première intention	Recherche d'autres thrombophilies acquises	Bilan en seconde intention
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recherche de déficit en AT (activité) ; ▪ Recherche de déficit en protéine C (activité) ; ▪ Recherche de déficit en protéine S (activité et protéine S libre) ; ▪ Dosage du facteur VIII ; ▪ Recherche de la mutation G20210A du facteur II ; ▪ Recherche de la mutation facteur V Leiden) ; ▪ Recherche d'anticorps antiphospholipides. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Néoplasie, syndrome myéloprolifératif, syndrome néphrotique, maladies inflammatoires de l'intestin, connectivites ; ▪ Interrogatoire et examen clinique, recherche de protéinurie, NFS, bilan immunologique et imagerie, recherche de mutation de JAK selon orientation clinique. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dysfibrinogénémies (recherche de mutation) ; ▪ Recherche de la mutation C677T MTHFR ; ▪ Dosage de l'activité des facteurs IX et XI ; ▪ Dosage de l'homocystéinémie.

6. Principes du traitement

6.1. Traitement prophylactique

Pour les sujets asymptomatiques on peut distinguer trois grandes situations :

La première concerne la prophylaxie thromboembolique veineuse chez les femmes enceintes sans antécédent de MTEV présentant un SAPL ou un déficit en antithrombine, ou une homozygotie pour la mutation Leiden du facteur V ou de la prothrombine, ou une hétérozygotie composite pour ces deux dernières mutations. Différentes recommandations proposent une anticoagulation préventive par héparine de bas poids moléculaire (par exemple, enoxaparine 40 mg/j) pendant la grossesse et/ou pendant six semaines après l'accouchement [43–44]. Le niveau de preuve de cette attitude thérapeutique reste cependant faible.

La deuxième concerne toutes les femmes pour lesquelles un traitement hormonal (contraceptif, substitutif ou antinéoplasique) serait envisagé. Ces situations associées à certaines thrombophilies majorent nettement le risque thromboembolique [45]. Ce type de traitement est donc contre-indiqué. Le risque absolu d'une telle conjoncture reste très faible et il n'est donc pas recommandé de réaliser un dépistage systématique dans la population générale, mais plutôt un dépistage ciblé [45-46].

La troisième situation concerne tous les sujets asymptomatiques porteurs de thrombophilie en situation à risque (avion, chirurgie, immobilisation...) pour lesquels les modalités prophylactiques restent à définir.

6.2. Traitement curatif

La durée optimale du traitement anticoagulant est établie en fonction du risque de récurrence d'une part, et du risque hémorragique lié au traitement anticoagulant, d'autre part. L'association entre une ou plusieurs anomalies de l'hémostase et la fréquence de récurrence de MTEV est globalement peu évidente. La fréquence des récurrences semble mieux corrélée à la présence d'un facteur de risque médical ou chirurgical [47-48]. Dans les recommandations de la septième conférence de «l'American college of chest physicians (ACCP)» [49], un traitement de six à 12 mois est recommandé pour les thromboses idiopathiques et celles associées à une anomalie isolée de coagulation. Pour les malades porteurs de deux anomalies (homozygote pour la mutation facteur V Leiden ou prothrombine 20210, hétérozygote composite pour le facteur V Leiden et la mutation de la prothrombine 20210, élévation du facteur VIII, hyperhomocystéinémie) ou d'anticorps antiphospholipides, une durée de 12 mois est recommandée (grade 1C). On constate donc que la présence d'anomalies de coagulation ne change pas ou peu la recommandation sur la durée du traitement. Chez les patients ayant un déficit en AT, il est nécessaire d'augmenter les doses d'héparine, voire de compléter en antithrombine [45] pour atteindre une anticoagulation efficace. Les patients présentant un déficit en protéine C sont à risque de nécrose cutanée (surtout les homozygotes) secondaire à

l'introduction des AVK. Il est logique de réaliser un relais moins précoce, et progressif chez ces patients. Mais cette suggestion n'est basée sur aucune donnée clinique. Une supplémentation en folates et vitamine B12 permet de normaliser l'homocystéinémie. Toutefois, l'efficacité de cette mesure ne permet pas de prévenir le risque de récurrence [50–51].

6.3. Facteurs de récurrence

- **Facteurs majeurs ou déterminants**

L'intensité du risque de récurrence thrombo-embolique est déterminée par le caractère réversible ou non du facteur de risque clinique initial. Ainsi en cas d'embolie pulmonaire «provoquée» par un facteur de risque majeur réversible (chirurgie, immobilisation, fractures des membres inférieurs dans les 3 mois), un traitement anticoagulant court (3 mois) est suffisant (recommandation de grade A). En revanche, en cas d'embolie pulmonaire idiopathique (absence de facteur de risque réversible) ou avec facteur de risque persistant (cancer), le risque de récurrence est beaucoup plus élevé : un traitement anticoagulant prolongé d'au moins 6 mois est nécessaire (recommandation grade B). Les patients atteints de cancer ont un risque trois fois plus élevé après et pendant le traitement anticoagulant : le traitement administré doit être poursuivi 6 mois minimum et tant que le cancer est actif ou en cours de traitement. En cas de syndrome des antiphospholipides ou anticoagulant lupique, le risque de récurrence est multiplié par deux à l'arrêt des anticoagulants et la mortalité plus importante, justifiant un traitement d'une durée non limitée dès le premier épisode [52–53] (Tableau N°XII).

- **Facteurs mineurs ou modulateurs**

Le risque de récurrence d'événement thromboembolique pour ces facteurs modulateurs ou mineurs est modéré ou non démontré. De façon générale, ces facteurs peuvent justifier d'allonger ou de diminuer, a minima, la durée du traitement anticoagulant (Tableau N°XII).

Tableau N°XII : Facteurs de risque majeurs et mineurs de récurrence thromboemboliques [53]

Facteurs majeurs (déterminants de la durée de traitement)	Facteurs mineurs (modulateurs de la durée de traitement)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs majeurs transitoires (thrombose provoquée) : <ul style="list-style-type: none"> – 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 médicale aigu dans les 3 derniers mois ▪ Facteurs majeurs persistants : <ul style="list-style-type: none"> – Cancer – Syndrome des antiphospholipides – Thrombose non provoquée ou idiopathique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs d'allongement de la durée de traitement : <ul style="list-style-type: none"> – 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 ▪ Facteurs de diminution de la durée de traitement : <ul style="list-style-type: none"> – Risque hémorragique

6.4. Anticoagulants

- **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.

- **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, et d'une réduction du risque de thrombopénie induit.

- **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).

- **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 2-3) (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) [54].

6.5. Surveillance du traitement

Les traitements AVK doivent être surveillés par la mesure de l'INR c'est-à-dire par le temps de prothrombine (temps de Quick) corrigé en fonction de la sensibilité de la thromboplastine utilisée par le laboratoire. Les discordances provenant de l'utilisation de réactifs différents sont ainsi supprimées. Cette standardisation est indispensable pour d'évidentes raisons : pratiques (mobilité des malades) et théoriques (nécessité d'une standardisation internationale afin de rendre les résultats des études interprétables, quelle que soit leur provenance. 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, sauf dans certaines situations à risque thrombo-embolique élevé, où une fourchette de 3 à 4,5 peut être requise [54].

7. 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.

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

II. Discussion de nos résultats

1. Tranches d'âge

Actuellement, la notion de thrombophilie est appliquée aux thromboses survenant avant l'âge de 45 ans [55–56]. La majorité de nos patients (70%) avait un âge inférieur à 45ans, 30% avaient un âge supérieur à 45 ans, et une moyenne d'âge de 39 ans.

2. 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 [57]. Dans notre étude, on note une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,9.

3. Provenance des bilans

Dans notre étude 84% des demandes provenaient des hospitalisations dans différents services (dont la neurologie, la médecine interne, la cardiologie et la réanimation) et 16% provenaient des consultations externes. Sachant que les tests lors de l'épisode aigu peuvent générer une incertitude quant à la validité des résultats, ce qui entraîne des tests répétés et une augmentation des coûts inutile [58].

De faux résultats positifs peuvent conduire au diagnostic d'une déficience que le patient pourrait ne pas avoir, et des résultats normaux peuvent fournir une fausse assurance. Bien que le test de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) de la mutation du facteur V Leiden et de la prothrombine La mutation du gène G20210A est fiable dans n'importe quel contexte clinique, il n'est pas nécessaire de demander des tests de dépistage de la thrombophilie au service des urgences ou lors d'une hospitalisation pour un accident thrombotique aiguë, car la gestion initiale ne changera pas à la suite de tels tests [58].

4. Indications des demandes

La question de l'utilité du bilan de thrombophilie se pose à l'évidence en cas d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale, dont la gravité potentielle et le risque de récurrence sont connus. Mais il est plus difficile de trancher quand il s'agit d'évènements moins graves, comme les TVP distales ou les thromboses veineuses superficielles (TVS).

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 issue des études portant sur de petits effectifs (entre 17 et 112 patients) incluant, soit un premier épisode, soit pour d'autres études des récurrences de 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 et il n'y a pas actuellement des données fondées sur des preuves permettant d'affirmer l'utilité d'un traitement en cas de TVS, donc même dans le cas d'une découverte de thrombophilie, la durée d'un traitement anticoagulant ne peut être modifiée.

La probabilité de trouver une thrombophilie paraît moins forte en cas de TVP jambière, d'après les résultats de deux études rétrospectives de Caprini et al. 42 % des patients avec TVP distale avaient une thrombophilie contre 61 % de l'ensemble des patients avec TVP [59]. 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 du gène de la prothrombine et 16 % des patients sans thrombophilie [60]. Là aussi, il n'y a pas de démonstration claire de l'utilité du traitement anticoagulant des TVP jambières. Dans ce contexte, on ne voit pas bien ce que pourrait amener une recherche de thrombophilie constitutionnelle à la décision de durée du traitement dont la nécessité n'est pas clairement démontrée [61].

En revanche, la recherche d'anticorps antiphospholipides pourrait être utile, même en cas de TVP distale car leur mise en évidence déboucherait sur la poursuite au long cours des

anticoagulants [61].

Dans notre étude 45.5% des bilans de thrombophilie étaient demandés pour le diagnostic étiologique de thrombose veineuse profonde (91 patients), 29.5% suite à des thromboses artérielles, 10% suite à des embolies pulmonaires, 9% suite à des thrombophlébites cérébrales et 6% soit 12 cas de fausses couches à répétition. Dans une étude faite sur 494 patients au CHU de rennes 45,5% des bilans étaient adressés pour thromboses veineuses 13.2% pour des thromboses artérielles, et 11.7% pour des complications gynéco-obstétricales [62].

5. Répartition des demandes

La recherche d'une thrombophilie, lorsqu'elle est recommandée, doit s'intéresser à l'ensemble des anomalies responsables, car il n'existe aucune caractéristique clinique permettant de s'orienter vers telle ou telle anomalie. Le premier temps consiste à réaliser un hémogramme, à la recherche d'une anomalie acquise un bilan inflammatoire, la recherche d'un anticoagulant lupique et d'anticorps anticardiolipines. La recherche d'une anomalie constitutionnelle selon un consensus récent n'inclura que la recherche d'un déficit en inhibiteurs de la coagulation par le dosage phénotypique de l'antithrombine, des protéines C et S et des mutations du facteur V Leiden et du facteur II Leiden par un test génotypique [63]. Cependant, ce bilan à la recherche d'une anomalie constitutionnelle tel qu'il est décrit, n'est positif que dans 50 % des cas. D'autres anomalies biologiques ont été recherchées et identifiées parmi lesquelles l'élévation du facteur VIII et l'hyperhomocystéinémie. Leur recherche systématique n'a pas fait l'objet d'une recommandation en première intention du fait de leur faible prévalence.

Dans notre étude, différents tests ont été demandés, le bilan associant la recherche de l'activité de la protéine C, la protéine S et l'antithrombine était le plus fréquent (64,5%), les anticorps antiphospholipides représentaient 11.5%, la recherche de la mutation du facteur V et facteur II était de 9,5%, le bilan associant le dosage de la PC, PS, AT et la recherche de mutation du F V était de 7.5% et le bilan associant le dosage du facteur VIII, PC, PS et AT représentait 7 %.

6. Résultats des analyses réalisées

6.1. Positivité du bilan

Dans notre série, une anomalie biologique a été diagnostiquée chez 45,5% des patients. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature. Il est rapporté que 30 à 50 % des déficits sont présents chez les patients avec au moins un épisode thrombotique [64–65].

6.2. Répartition des anomalies

a. Déficit en inhibiteurs de la coagulation

a.1. Déficit en antithrombine

L'antithrombine (AT) est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par les hépatocytes. Son gène est situé sur le chromosome 1 et comporte 6 exons [66]. Elle appartient à la famille des serpinines (serin protase inhibitor). En effet, l'inhibition des sérines protéases se fait en deux temps:

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

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

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

- 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.

- 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.

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 [42].

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

Sur 200 patients de notre étude, 9 présentaient un déficit en antithrombine soit 4,5 %, chez 4 patients c'était un déficit isolé, les 4 autres c'était un déficit combiné. Nos résultats

correspondent à ceux contenus dans les rapports des études précédentes. Un déficit en antithrombine est retrouvé dans 0,5 à 4,9% des cas, parmi les sujets qui présentent un tableau de thrombophilie, selon le degré de sélection des patients. Sa prévalence est de 0,02% dans la population générale et entre 0,5 et 2% chez les sujets aux antécédents thrombotiques [67].

a.2. Déficit en protéine C

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

Le gène de la protéine C est situé sur le chromosome 2 et comporte 9 exons. La transmission du déficit en PC est autosomique dominante. Sur le plan moléculaire, on distingue aussi deux types de déficit :

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

Dans les déficits de type II affectant le site enzymatique, les dosages dont la méthode repose sur les techniques de coagulation et amidolytique sont perturbés. Alors que dans les déficits de type II affectant l'extrémité N-terminale, les dosages amidolytiques donnent des résultats normaux tandis que ceux dont la méthode repose sur une technique de coagulation sont anormaux.

La protéine C est un facteur de l'hémostase dont la demi-vie est courte, environ 6h. Chez un malade atteint d'un déficit hétérozygote en protéine C, l'introduction d'un traitement anticoagulant par antivitamine K abaisse considérablement le taux de la protéine C à un niveau comparable à celui qui est observé chez un homozygote (<5%) avant que le taux des autres facteurs vitamine K dépendants ne soit abaissé (facteur II, X, IX). Ceci peut expliquer l'apparition de nécrose cutanée à l'introduction d'un traitement AVK [68].

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

- Une insuffisance hépatocellulaire.
- Une CIVD
- Traitement par AVK

Dans notre étude 15 patients avaient un déficit en protéine C combiné à d'autres anomalies, et 12 patients présentaient un déficit isolé en PC, au total 27 patient soit 13.5 % des patients de notre étude.

Une étude tunisienne a montré que 20,1% des patients avaient un déficit en PC [69]. Par contre, sa prévalence dans la population générale est d'environ 0,3%, chez les groupes de patients symptomatiques elle représente 3% [42].

La prévalence du déficit sévère (formes homozygotes ou hétérozygotes composites) est estimé à 1 / 500000. Les déficits partiels (formes hétérozygotes) sont beaucoup plus fréquents (1 / 200 - 1 / 500) dans la population générale [70].

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

a.3. Déficit en protéine S

La PS est une glycoprotéine plasmatique de 635 acides aminés et de 78 kDa, circulant à la concentration de 25 g/ml environ soit 350 nM. Sa synthèse, essentiellement hépatique mais

aussi décrite pour une faible part au niveau des mégacaryocytes, des cellules endothéliales ou encore des cellules de Lyedig, nécessite la présence de vitamine K. 60% de la protéine S circule liée de façon non covalente à une protéine du système du complément, la « *C4b-Binding protein* » (C4b-BP), dans un complexe de stœchiométrie 1:1. Comme son nom l'indique, cette protéine lie la fraction C4b du complément par ses chaînes, tout en fixant une molécule de PS lorsqu'elle possède une chaîne (forme C4b-BP β^+). Environ 90 %, soit 250 nM, de la C4b-BP circulante possède une chaîne β et lie de la PS. La PS libre correspond à l'excès de PS par rapport à la concentration de C4b-BP β^+ soit environ 100 nM [71].

Le système PC/PS inhibe les complexes ténase et prothrombinase impliqués dans l'amplification de la génération de thrombine. Ces complexes nécessitent pour fonctionner la présence de deux cofacteurs, les cofacteurs V a et VIII a qui vont être la cible de la PC activée (PCa). La PS agit en tant que cofacteur de la PCa dans la dégradation, par protéolyse limitée, de ces cofacteurs. C'est un système qui nécessite pour fonctionner la présence de Ca^{++} et d'un support phospholipidique apporté, soit par les plaquettes activées, soit par les cellules endothéliales. L'effet cofacteur de la PS est cependant très modeste en regard des manifestations thrombotiques sévères observées chez les patients présentant un déficit homozygote en PS [72]. Ainsi, elle accélère, au mieux, la réaction de protéolyse des F Va et F VIIIa par la PCa d'un facteur 20 [73], à condition d'être libre et intacte.

Le déficit en protéine S de type I est caractérisé par une diminution de la protéine S totale et sa fraction libre.

Dans le type II, le taux de la protéine S totale est normal alors que le taux de la fraction libre est diminué. Le type II est subdivisé en deux sous-types:

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

La transmission de ces déficits est autosomique dominante. L'homozygotie est rare et se manifeste par un purpura fulminans et une maladie thromboembolique très sévère [74].

La grossesse, les carences en vitamine K, le traitement anticoagulant antivitamine K, et l'insuffisance hépatocellulaire diminuent le taux de protéine S. Au cours des syndromes inflammatoires, le taux de la C4b-Binding protein augmente ce qui réduit la fraction libre de la protéine S.

Le déficit en protéine S était le plus fréquent dans notre échantillon, on avait au total 43 des cas de déficit en protéine S soit 21,5%, dont 28 sont des déficits isolés en PS. Selon la littérature ce déficit serait impliqué dans 3 à 6 % des thromboses inexpliquées de l'adulte jeune, alors que sa prévalence est comprise entre 0,03 et 0,13 % dans la population générale [75].

b. Détection des anticorps antiphospholipides

Ce syndrome rare (15/100 000) est défini comme l'association d'au moins un événement clinique de type thrombotique (veineux ou artériel) ou d'une complication gestationnelle (fausse couche, éclampsie) et d'au moins une anomalie biologique mettant en évidence la présence d'anticorps antiphospholipides (Tableau N°XIII) [76]. La persistance de ces anomalies devra être reconstruée par un second dosage à au moins six semaines d'intervalle.

Tableau N° XIII : Définition du syndrome des antiphospholipides [76]

Au moins un événement clinique parmi	ET au moins une anomalie biologique parmi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Événements thrombotiques : <ul style="list-style-type: none"> – Une thrombose artérielle – Une thrombose veineuse – Une thrombose des petits vaisseaux OU ▪ Complications gestationnelles : <ul style="list-style-type: none"> – Fausses couches spontanées précoces récidivantes (avant la dixième semaine de gestation) – Au moins un épisode de mort in utero avant la dixième semaine de gestation – Naissance prématurée en rapport avec une Insuffisance placentaire – Eclampsie ou pré-éclampsie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticardiolipine à un titre modéré ou élevé en IgG ou IgM ▪ Anticoagulant circulant de type lupique ou antithrombinase

Ce syndrome peut être primitif ou secondaire le plus souvent à un lupus érythémateux disséminé, mais aussi plus rarement à une sclérodermie, une polyarthrite rhumatoïde ou une maladie de Behcet. La présence d'anticorps antiphospholipides peut se voir en dehors d'un SAPL.

Elle peut alors être un stigmate d'auto-immunité dans le cadre des pathologies systémiques citées précédemment ou être secondaire à une infection (VIH1, virus varicelle zona, hépatite C, syphilis, paludisme), une lymphoprolifération ou certains médicaments (phénotiazine, quinidine, phénitoïne, hydralazine, procainamide) [77].

La fréquence de ces anomalies varie de 4 à 21 % chez les patients ayant présenté une MTEV. Le risque relatif de thrombose et de récurrence thromboembolique sont respectivement de

l'ordre de 10 et 3 [78]. Ce risque semble mieux corrélé à la présence d'anticoagulant lupique qu'à celle d'anticardiolipine [78].

En pratique, la présence d'anticoagulant circulant est évoquée devant un allongement spontané du temps de céphaline + activateur (TCA). Le diagnostic est confirmé par la non correction du TCA après adjonction de plaquettes normales, puis par la correction après adjonction de phospholipide.

Le traitement anticoagulant peut interférer avec la détection d'anticoagulant circulant. La recherche d'anticorps anticardiolipine se fait par méthode Elisa, le résultat est exprimé en titre d'immunoglobuline G, immunoglobuline M ou immunoglobuline A. Le titre d'anticorps anticardiolipine de type immunoglobuline G semble être le mieux corrélé à la survenue de MTEV.

Cependant, on notera que la variabilité des résultats de ces tests d'un laboratoire à un autre est importante et implique d'exprimer le titre d'anticorps de manière semi-quantitative (titre faible, modéré, important). Récemment, la présence d'anticorps anti-2- glycoprotéine a été incluse dans les critères diagnostiques modifiés de SAPL [79].

Dans notre échantillon, la recherche d'anticoagulants lupiques était positive pour 8% des patients. Ces résultats correspondent aux données de la littérature, une étude américaine a montré la présence d'anticoagulant lupique chez 8 à 14% des patients présentant une MTEV [80].

Le tableau N°XIV ci-dessous nous montre les données épidémiologiques des anticorps dans la population générale.

Tableau N° XIV : Données épidémiologiques des APL dans la population générale en 2010 [81]

	Anticoagulant lupique	Anticorps anticardiolipine	Anticorps anti-b2-glycoprotéine I
Prévalence dans la population générale	1-8%	5%	3,4%
Risque relatif pour un premier événement	2-3	3-10	0.7
Risque relatif pour une récurrence	1,7	2-6	1-6

c. Dosage du facteur VIII

Le facteur VIII est une glycoprotéine plasmatique qui intervient dans la voie endogène de la coagulation : une fois activée par la thrombine, le facteur VIII joue son rôle de cofacteur du facteur IX activé (FIXa) et permet ainsi l'activation du facteur X. Pendant des années, le dosage du facteur VIII n'était utilisé que dans le cadre de l'hémophilie A familiale et encore aujourd'hui, le facteur VIII est classiquement associé dans les esprits à cette pathologie. Pourtant, le facteur VIII peut être perturbé dans d'autres contextes comme la thrombophilie. Il est en effet impliqué dans divers mécanismes pathologiques hémorragiques, mais aussi probablement thrombotiques.

Le facteur VIII est synthétisé essentiellement par le foie (intervention de protéines de transport intracellulaire dites « chaperonnes » notamment Bip et LMAN-1) [82]. Une fois sécrété dans la circulation plasmatique, il se lie immédiatement à sa protéine de transport, le facteur Willebrand (VWF) et ce, de façon non covalente. Le facteur Willebrand protège le FVIII d'une dégradation précoce (demi-vie du FVIII sans VWF : 2 heures versus demi-vie du FVIII avec VWF : 12 heures) [83-84]]. Une fois activé par la thrombine, le facteur VIII activé (F VIIIa) se détache du facteur Willebrand pour se lier immédiatement au facteur IX et jouer son rôle de cofacteur dans la cascade de la coagulation. Ainsi, physiologiquement, le facteur VIII n'est jamais libre dans la circulation, il est soit lié au facteur Willebrand (forme inactive), soit lié au facteur IX (forme active) [84]. Le facteur VIIIa est très instable et perd rapidement son activité de cofacteur : il est

protéolysé par le système inhibiteur des protéines C et S (PC/PS). Le facteur VIII non activé, qui ne s'est pas engagé dans le processus de coagulation, est éliminé par internalisation cellulaire par la voie du LRPR (low density lipoprotein receptor related protein) [84–85].

Le dosage du FVIII est réalisé comme toute analyse d'hémostase sur du plasma citraté. En cas de dosage différé, le plasma citraté doit être doublement centrifugé avant la congélation (recommandations pré-analytiques du groupe d'étude d'hémostase et de la thrombose (GEHT)). Le volume de citrate est adapté à un hématoците (Ht) de 0,3 à 0,55 : en cas d'hématoците extrême, le volume d'anticoagulant doit être adapté selon la formule de Mc Gann. Afin d'éviter toute majoration réactionnelle du taux de facteur VIII (et ainsi un raccourcissement potentiel du temps de céphaline activée (TCA)), la prise de sang doit se faire au repos (patient assis pendant 30 minutes) et en l'absence d'urgence, en dehors de tout contexte infectieux. Le dosage fonctionnel se fait classiquement en routine par mesure d'activité (FVIII:C) en test chromométrique automatisé en un temps. En raison de la présence de polybrène dans les réactifs, le dosage chromométrique peut se faire chez un patient sous héparine. Il existe peu d'interférences analytiques : la plus classique est due à la présence d'un lupus anticoagulant (sous-estimation du facteur VIII se normalisant sur dilutions successives du plasma). L'interférence due aux lupus anticoagulants est problématique en cas de suivi du taux de facteur VIII chez les hémophiles A : le taux mesuré par test chromométrique est en effet peu fiable dans ce cas et d'autant plus altéré et ininterprétable en cas de présence associée d'un allo-anticorps anti-VIII. Le recours au dosage fonctionnel chromogénique, qui reste d'ailleurs le test de référence, est alors nécessaire. Le dosage chromogénique est également à privilégier en cas de traitement par facteur recombinant (suivi, étude de récupération) et c'est le test utilisé par les fabricants pour quantifier le facteur VIII dans les concentrés recombinants [86].

Le dosage immunologique antigénique (FVIII: Ag) est plutôt réservé à la recherche, et au diagnostic de l'hémophilie A en complément de la mesure d'activité (distinction entre formes sévères et modérées). Une étude récente sur une population de sujets sains montre que le taux

de facteur VIII par mesure antigénique est significativement plus haut que par mesure fonctionnelle chromométrique ou chromogénique [86]. Le facteur VIII fait partie des facteurs de la coagulation les plus fragiles. La préparation du plasma doit donc être scrupuleuse et toute diminution sans antécédent doit être contrôlée impérativement sur un deuxième prélèvement. De même, en cas de contexte thrombotique, le dosage du FVIII doit être répété plusieurs fois s'il est élevé. Les valeurs de référence classiquement établies du FVIII vont de 50 à 150 % quels que soient l'âge et le sexe, les sujets de groupe sanguin O pouvant avoir un taux minimal de 36 % [87-88]. Nous verrons que cette différence de taux selon le groupe sanguin n'est pas observée chez le nouveau-né et ne devient significative qu'à partir de l'âge de 13 mois [89]. En cas d'augmentation, les taux peuvent aller à l'extrême jusqu'à 500%.

Récemment, l'équipe de Leiden a montré que l'augmentation du facteur VIII pourrait être associée à un risque accru de thromboses veineuses [90], il est normalement élevé dans certaines situations physiologiques : chez les sujets âgés [91], la femme enceinte, les femmes sous contraception orale, en cas d'inflammation aiguë et également lors de certaines maladies du foie [92]. 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 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 facteur VIII dans le sang chez certains patients qui ont eu une TVP persiste dans le temps et n'est due à aucune étiologie connue [90-93-94-95]. Il s'agit d'une anomalie vraisemblablement constitutionnelle dont la prévalence dans la population générale varie de 1,4% à 4% [93-96], et de 6% à 14% dans la population avec antécédents de thromboses [97]. Dans notre étude 7 patients avaient une élévation du facteur VIII soit 3.5 % mais le dosage de ce facteur a été réalisé seulement chez 7% de notre échantillon ce qui n'est pas très représentatif.

d. Détection de Mutation du F V

La RPCA est lié dans environ 95 % des cas à la substitution d'une arginine par une glutamine en position 506 (R506Q), et ce en raison de la substitution nucléotidique G1691A du gène du facteur V. Le changement d'acide aminé sur ce premier site de clivage du facteur V par la PC explique la RPCA. Le facteur Va non dégradé, peut s'accumuler d'où un état d'hypercoagulabilité avec risque de thrombose [98–99].

Il existe actuellement plusieurs méthodes de détection de la RPCA avec en général une bonne sensibilité pour le FV Leiden et pour certaines une spécificité proche de 98 à 100 %. En cas de positivité du test, la recherche par biologie moléculaire du FV Leiden est indispensable pour établir le caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation.

Dans certains laboratoires la recherche de la mutation est réalisée d'emblée, sans test RPCA préalable.

- **La méthode « globale »**

Dahlback et al. ont décrit en 1993 un test comparant le TCA de patients ayant une thrombophilie clinique à caractère familial en présence et en l'absence de PC activée (PCa) [100]. La PCa est ajoutée dans la solution de chlorure de calcium qui déclenche la coagulation dans le plasma activé par un mélange céphaline + activateur. Le ratio TCA en présence de PCa/TCA sans PCa est significativement abaissé chez les patients ayant une RPCA. Cette méthode dite globale est toutefois influencée par de nombreux facteurs et sujette à de nombreuses interférences. Ainsi, le test n'est pas interprétable chez les patients sous héparine ou antivitamines K. De même, une insuffisance hépatique, la présence d'un lupus anticoagulant [101] ou un excès de facteur VIII ou de fibrinogène, un déficit en PS et au cours des syndromes inflammatoires peuvent fausser le résultat [102]. Des RPCA acquises chez les femmes enceintes ou sous contraception orale ont été également rapportées [103–104]. La spécificité d'une RPCA détectée par cette technique est d'environ 80 % pour son association avec le FV Leiden. Toutefois, malgré ce manque de spécificité, elle pourrait avoir un intérêt car des études ont permis d'établir que la

RPCA non induite par la présence du FV Leiden est aussi un facteur indépendant de risque thrombotique.

- **Les méthodes avec prédilection dans du plasma déficient en facteur V**

La prédilection du plasma à étudier dans un plasma déficient en facteur V permet de rendre le test sensible essentiellement au facteur V comme dans les tests classiquement utilisés pour le dosage coagulométrique des facteurs activateurs de la coagulation [105–106]. L'influence d'un anticoagulant de type lupique ou d'un excès de facteur VIII est également diminuée. Un excès de prothrombine peut cependant diminuer la sensibilité à la PC activée. Le test est possible chez les patients sous antivitamines K et l'adjonction d'inhibiteurs de l'héparine type polybrène permet de réaliser également ce test chez les patients sous héparine aux doses thérapeutique usuelles. Les RPCA détectées avec ce type de méthodes ont une spécificité souvent voisine de 98 à 100 % pour le FV Leiden. Cependant, une insuffisance hépatique sévère peut diminuer la spécificité du test pour le FV Leiden du fait d'une baisse de synthèse du facteur V. Il existe plusieurs variantes de ce test disponibles dans le commerce :

- Un test basé sur la réalisation d'un TCA avec et sans PCa, dit test de Dahlback modifié. Le rapport $TCA + PCa / TCA \text{ sans PCa}$ est habituellement voisin de deux chez les sujets non «résistants», voisin de 1,5 chez les patients hétérozygotes pour le FV Leiden et très voisin de 1 chez les sujets ayant la mutation à l'état homozygote. Cette méthode permet donc, avec une très forte probabilité d'établir le caractère homozygote ou hétérozygote de la mutation FV Leiden.
- Un test basé sur l'étude du temps de coagulation du mélange de plasma à étudier + plasma déficient en facteur V après adjonction de PCa, de venin de vipère Russell et de calcium. Le résultat n'est pas exprimé sous forme de ratio mais en secondes puisque le mélange n'est pas étudié sans PCa. Ce test développé par Diagnostica Stago permet de détecter les RPCA sans préjuger de leur caractère hétérozygote ou homozygote, les valeurs normales étant supérieures à 120 s. La recherche du FV Leiden par biologie

moléculaire doit être réalisée en cas de RPCA pour préciser le caractère homozygote ou hétérozygote de la mutation.

- D'autres tests d'utilisation moins courante, pour la plupart très sensibles pour le FV Leiden mais de spécificité très variables sont disponibles. L'activation distale de la cascade de la coagulation avec des extraits de venins de serpent permet pour certaines techniques d'éliminer les nombreuses interférences observées avec le TCA, en particulier l'excès de facteur VIII, les lupus anticoagulants, les déficits en facteurs et l'insuffisance hépatique [106].

- **La recherche du facteur V Leiden par biologie moléculaire**

S'agissant d'un marqueur génétique, la recherche du FV Leiden peut être soumise, selon les pays, à certaines règles. En France, elle ne peut être pratiquée que dans des laboratoires agréés et selon une procédure bien définie depuis la prescription jusqu'au rendu et à l'archivage des résultats.

En cas de RPCA, la recherche du FV Leiden est indispensable pour préciser son caractère homozygote ou hétérozygote. Cette distinction est très importante car si le risque relatif (RR) de thrombose est de trois à huit en cas d'hétérozygotie pour la mutation, il est de 80 en cas d'homozygotie et le risque de récurrence thrombotique est plus important [107–108]. L'absence de cette mutation doit faire discuter la présence d'autres mutations du facteur V : mutation Cambridge (306 arginine ! thréonine) ou Hong Kong (306 arginine ! glycine) [109–110]. Il faut également éliminer les RPCA acquises, en particulier chez la femme sous traitement estroprogestatifs contraceptif ou substitutif de la ménopause.

Dans notre étude les patients avec une mutation du FV représentent 3% de notre échantillon, d'après la littérature, sa fréquence en France chez les patients ayant des antécédents de thromboses veineuses est de 20 %, alors qu'elle est de 5 % chez la population générale [111]. Une étude a rapporté que 4,4% d'Européens, 7% de Grecs présentent une mutation du FV alors qu'en Afrique, cette anomalie est rare [112].

e. Détection de la mutation du facteur II

La mutation du facteur II, la plus fréquente, est celle qui se manifeste par une augmentation du taux plasmatique du facteur II. En effet, cette mutation est située dans la région 3'UTR (3'untranslated région) à la position la plus extrême où le pré-ARNm est clivé et polyadénylé. Elle est due à un remplacement en position 20210 d'une guanine par une adénine (G 20210 A). Elle entraîne une augmentation du facteur II circulant, tout en maintenant ses fonctions. Par conséquent, le risque de thrombose est plus élevé [113]. La transmission est autosomique dominante. L'homozygotie ainsi que l'hétérozygotie sont possibles. Sa mise en évidence ne peut se faire que par analyse de l'ADN [114]. Par ailleurs, le polymorphisme A19911Ga également été décrit et est associé à une légère augmentation de l'activité de la prothrombine et un risque élevé de thrombose [115]. Ce polymorphisme est associé avec un risque de thrombose veineuse profonde (TVP) multiplié par 1.5 en général.

Dans la Leiden Thrombophilia study (LETS), cette mutation a une prévalence de 2.3% dans la population normale et 6.2% chez les patients ayant des antécédents de thrombose [116]. Dans notre étude la mutation du facteur II était présente chez 3 patients.

f. Autres anomalies

En revanche il existe d'autres Altérations qu'on peut rechercher et qui entrent dans le cadre de thrombophilie, mais qu'on n'a pas incluses dans notre étude du fait de leurs faibles incidences dans la population ou leurs couts élevés.

- **Déficit en protéine Z**

La protéine Z (PZ) est une protéine vitamine K dépendante. Elle a été isolée et caractérisée dans le plasma humain par Broze et Miletich en 1984 [117]. La protéine Z forme un complexe avec l'inhibiteur dépendant de la protéine Z (ZPI) dont elle est le cofacteur [118]. En effet, le ZPI inhibe le F X de la coagulation en présence de phospholipides et de calcium. La présence de la protéine Z multiplie par 1000 la vitesse d'inhibition du F X par le ZPI [119].

- **Augmentation de l'activité du facteur IX**

Une étude récente en 2009, a permis de constater qu'une augmentation de l'activité du F IX constituerait un facteur de risque héréditaire de la thrombophilie. Cette hyper fonctionnalité du FIX serait due à une mutation au niveau du gène de ce facteur : une substitution d'une arginine par une leucine en position 338 (FIX-R338L). En effet, ce facteur a été mis en évidence par les Italiens, qui l'ont nommé : F IX Padoue. Ce facteur serait 8 fois plus actif que le F IX normal [120].

- **Augmentation du taux du facteur XI circulant**

Une élévation du taux de XI augmente de 1,7 fois le risque de survenue de thrombose [121].

- **Anomalies du fibrinogène et de la fibrinolyse**

Fibrinogène : dysfibrinogénémie

Le fibrinogène est formé par l'assemblage de 6 chaînes $A\alpha$, $B\beta$ et γ , deux à deux identiques. Des variant constitutionnels ou dysfibrinogènes peuvent entraîner un risque thrombotique. Ces anomalies sont dues à des Mutations des gènes codant pour chacune des chaînes du fibrinogène. En effet, le risque de thrombose aurait été associé surtout aux variantes $A\alpha$ en position 554 et $B\beta$ en position 14. La mutation en position γ 275 serait une bonne piste de recherche dans ce domaine. Elles peuvent être responsables de troubles de la formation de fibrine, de perturbations de la fibrinolyse ou d'anomalies de l'agrégation plaquettaire. Les dysfibrinogénémies congénitales sont rares [122]. Neuf études dans 7 pays sur 2376 patients ont permis de déduire que la prévalence de dysfibrinogénémie chez les patients ayant des antécédents de thrombose veineuse est faible, soit 0,8 % [123].

Fibrinolyse

L'hypofibrinolyse a longtemps été considérée comme un facteur de risque de thrombose veineuse parce qu'elle était retrouvée chez 20 % à 30 % des malades qui présentent une

thrombose veineuse. Rarement elle est liée à un défaut de libération de l'activateur du plasminogène, le plus souvent, il s'agit d'une augmentation du taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène ou PAI-1. Le PAI-1, c'est une protéine qui augmente dans des états inflammatoires, donc au cours des phases aiguës de la maladie thromboembolique.

- **Hyperhomocystéinémie**

Dans le plasma, l'homocystéine est oxydée en disulfures d'homocystéine (homocystine) et d'homocystéine-cystéine. L'hyperhomocystéinémie est due à des causes variables en fonction de son degré.

- Hyperhomocystéinémie forte (>45 μ mol) : elle peut provenir, en premier lieu, d'une homocystinurie classique qui se traduit par un déficit homozygote en cystathionine- β synthase. En deuxième lieu, elle peut être causée par une homocystinurie par déficit en MTHFR, une enzyme impliquée dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. Dans ce cas, la méthionine plasmatique est abaissée tandis qu'elle est élevée dans l'homocystinurie classique.
- Hyperhomocystéinémie modérée peut être secondaire à une insuffisance rénale, à un cancer, à une LAL, à un LED, à une hypothyroïdie, à la maladie cœliaque, à la maladie de Biermer ou à l'alcoolisme.

- **Récepteur endothélial de la protéine C (EPCR)**

L'EPCR est une protéine transmembranaire sur laquelle se fixe la PC. Ceci permet d'accélérer la vitesse d'activation de la PC par le complexe thrombine-thrombomoduline. L'EPCR existe dans le plasma sous forme soluble circulante. Le gène de l'EPCR est situé sur le chromosome 20. Une augmentation de l'EPCR circulante entraîne une réduction de la PCa capable d'inactiver le FV. Par conséquent, cette anomalie peut augmenter le risque de thrombose [123].

6.3. Répartition des anomalies en fonction du diagnostic

a. Thromboses veineuses

La thrombose veineuse reste l'accident le plus fréquemment rencontré qu'il soit spontané ou provoqué. Ce qui est le cas de notre étude, 129 bilans étaient demandés suite à des thromboses veineuses dont 45.7% avait une thrombophilie. Nos résultats correspondent à ceux de la littérature, d'après les résultats de deux études rétrospectives de Caprini JA et al. : 42 % des patients avec thromboses veineuses avaient une thrombophilie [59].

Parmi toutes les thromboses veineuse qu'on a étudié 2.3% avaient un déficit en AT 6.5% avait un déficit en PC, et 6.5% un déficit en PS. On a comparé nos résultats aux données de littérature (Tableau XV).

Tableau N° XV: Prévalence des déficits en AT, PC, PS dans les principales études de patients avec thrombose veineuse (d'après Mateo et al) [124]

Auteurs	Nombre de patients	Déficit en inhibiteur (%)		
		AT	PC	PS
Briet	113	4,4	11,5	13,2
Glodson	141	3,0	4,3	5
Engesser	203	3,0	6,8	7,8
Heijboer	277	1,1	3,2	2,2
Tobernero	204	0,5	1,5	1,5
Bick	100	8,0	2,0	8
Malm	439	0,7	2,3	2,1
Pabinger	680	2,8	2,5	1,3
Moteo	2132	0,5	3,2	7,3
Notre série	129	2.3	6.5	6.5

b. Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles ne représentent que 30% de l'ensemble des bilans de thrombophilie. Mais semblent plus fréquentes en cas de déficit en protéine S et surtout dans des circonstances majorant le risque artériel [60]. Dans notre série, nous avons réalisés 59 bilans de thrombophilie chez des sujets jeunes ayant présentés un accident vasculaire cérébral ischémique inexpliqué (29.5%), 20 patients avaient un déficit en PS (34%), 4 patients un déficit en PC (7%) contre 35 patients avec un bilan normal (59%). Ces résultats ont été comparés avec une étude similaire [125], 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 syndromes 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 [126–127]. Le nombre élevé de thrombophilie constaté dans notre étude par rapport aux données de la littérature pourrait être expliquée par le fait que le bilan de thrombophilie n'est, en général, demandé que dans les cas où aucune étiologie évidente d'AVCI n'a été retrouvée.

c. Complications gynéco-obstétricales

Au cours de la grossesse, la thrombophilie peut s'exprimer par des thromboses veineuses superficielles ou profondes, une embolie pulmonaire, mais aussi des pertes fœtales, une prééclampsie, une mort fœtal in utéro ou un retard de croissance intra utérin [128].

Sur une étude observationnelle rétrospective réalisée à partir des données du laboratoire d'hémostase du CHU de Rennes, parmi 494 bilans de thrombophilie 58 étaient adressés pour complications obstétricales, soit 11,7% [129]. Dans notre série, on a reçu 12 bilans de thrombophilie pour fausses couches répétées qui représente 6% de tous les bilans demandés, alors que les données actuelles de la littérature suggèrent que les femmes ayant des antécédents

**Bilan de thrombophilie : Expérience du laboratoire d'hématologie
à propos de 200 cas et revue de littérature.**

de complications obstétricales sans cause évidente doivent avoir un bilan d'hémostase même en l'absence d'antécédents thrombotique personnels et ou familiaux [130-131].

L'implication potentielle des états de thrombophilie dans le développement de thromboses lors de la grossesse ou dans la survenue de complications obstétricales a été le motif de nombreuses études, le tableau N°XVI récapitule les données de la littérature.

Tableau N°XVI : Complication obstétricales et thrombophilie (d'après B Brenner) [132]

Thrombophilie	FCS	MFIU	Eclampsie	HELLP
Déficit en AT	++	++	+	
Déficit en PC	+	++	+	
Déficit en PS	+	++	+	+
Mutation du facteur V	++	++	++	+
Mutation du facteur II	+	+	+	
APL	++	++	++	+
Anomalies combinés	++	++	++	+
+ : association possible ++ : association établie				

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature, parmi les 12 bilans demandés 8 étaient positifs : 5 avec APL positif, 2 avec un déficit en an antithrombine et 1 avec mutation du facteur V.

III. Les limites de notre étude

Nous ne pouvons prétendre répondre à la totalité des questions soulevées au cours de notre étude et ce pour plusieurs raisons :

- Le caractère rétrospectif de l'étude ne permet de suivre l'évolution des patients.
- Certaines données n'étaient pas rapportées sur les dossiers des patients en particulier les antécédents, ce qui nous empêche d'étudier d'autres facteurs et situations à risque qui jouent un rôle important dans les accidents thrombotiques.
- Quelques dosages ont été réalisés à la phase aiguë de la thrombose ou sous anticoagulant, ce qui peut fausser les résultats.
- Au laboratoire, nous avons répondu aux demandes adressées par les cliniciens, alors que le bilan de thrombophilie devrait être réalisé en totalité.



RECOMMANDATIONS

- Un bilan de thrombophilie doit être indiqué en cas de survenue d'accident thrombotique spontané (sans facteur déclenchant), une MTEV récidivante avant 45 ans, et chez les femmes ayant des complications obstétricales à répétition.
- Le bilan doit se faire à distance des traitements anticoagulants, prise d'estroprogestatifs, et de l'épisode thrombotique car les facteurs de coagulation et les inhibiteurs physiologiques sont perturbés par les modifications inflammatoires.
- Le bilan de thrombophilie constitutionnel doit se faire après avoir éliminé les pathologies plus fréquentes qui peuvent engendrer une thrombophilie secondaire.
- Le bilan de thrombophilie doit se faire par étapes, tout d'abord les examens de première intention puis si aucune étiologie n'est retrouvée, les examens de deuxième intention peuvent être demandés.
- Quand une anomalie constitutionnelle est révélée le dépistage chez la famille n'est pas systématique mais un bilan chez les apparentés de 1^{er} degré quand il ya risque thrombotique élevé (comme les déficits en antithrombine et dans les familles sévèrement affectées cliniquement) peut être indiqué. Ainsi que chez les jeunes femmes asymptomatiques avant une éventuelle grossesse, sans histoire personnelle de FC, pour analyser le risque thrombogène de la grossesse et discuter la meilleure attitude préventive spécifique.
- Les patients porteurs d'une thrombophilie, doivent disposer d'un document attestant cette anomalie et de le montrer chaque fois qu'ils consultent un médecin qui ne les connaît pas, quelque soit sa spécialité.



CONCLUSION

La thrombophilie désigne l'état d'un patient présentant une prédisposition aux thromboses. Plusieurs étiologies d'origine héréditaire, acquises et mixtes sont à priori recherchés devant une Maladie thromboembolique. La recherche de thrombophilie héréditaire doit être réalisée uniquement si un bénéfice est attendu pour le patient ou ses apparentés familiaux. La mise en évidence d'une anomalie biologique n'expliquerait pas à elle seule un évènement thrombotique, ainsi qu'un bilan négatif ne doit pas faussement rassurer le patient.

L'ensemble des données actuelles tend à limiter le bilan de thrombophilie à des situations bien particulières, comme chez les femmes ayant des fausses couches répétées inexplicées, et chez les jeunes patients suite à un évènement thromboembolique idiopathique, en particulier lorsque l'anamnèse familiale est évocatrice d'une anomalie héréditaire et que la localisation de la thrombose est inhabituelle.

Actuellement il est recommandé de restreindre, en pratique clinique, les explorations au diagnostic de déficits en inhibiteurs (antithrombine, protéine C, protéine S), aux mutations F V et F II, aux antiphospholipides et éventuellement au dosage du F VIII. Ce bilan doit être réalisé idéalement avant de débuter le traitement anticoagulant ou à distance (un mois) de l'arrêt de celui ci. En effet, les antivitamines K perturbent les dosages des protéines C et S, et l'héparine diminue l'AT. Les anomalies constatées pendant un traitement hormonal ou une gestation doivent être contrôlées à distance.

La découverte d'une thrombophilie bien qu'elle ne changerait pas la prise en charge de l'épisode thrombotique, elle permet dans certaines circonstances dites à risque veineux (intervention chirurgicale, immobilisation, traitement hormonal, grossesse, voyage en avion) de mettre en place une prévention du risque de la phlébite.



Fiche d'exploitation

Identité

Nom- prénom	
Identifiant	
Age	
Sexe	
Consanguinité	
Service demandeur	

Antécédents

Thrombose veineuse		
Thrombose artérielle		
Contraception orale		
Tabac		
Immobilisation		
Chirurgie		
Maladie chronique		
Nécrose cutanée		
Grossesse	Fausse couche	
	Pré-éclampsie	
	Retard de croissance intra-utérin	
	Mort fœtale in utero	
TTT en cours		

Diagnostic

AVC ischémique	
Thrombophlébite cérébrale	
Thrombose veineuse profonde	
Embolie pulmonaire	
Fausses couches à répétition	

Bilan biologique

Protéine S	
Protéine C	
Antithrombine	
Facteur VIII	
Temps de céphaline + activateur	
Taux de prothrombine	
Recherche d'APL	
Détection de la résistance de la protéine C activée (mutation du v)	
Mutation du facteur II	



Résumé

Introduction : La thrombophilie est une situation caractérisée par une tendance accrue à la thrombose. Elle résulte d'étiologies diverses impliquant à la fois des facteurs de risque héréditaires et acquis. Notre travail est une étude rétrospective qui s'étale sur une période de neuf années. Notre objectif était d'analyser au sein d'un échantillon de la population marocaine, les résultats des bilans de thrombophilie tout en les comparant aux données d'une littérature actualisée.

Patients et Méthodes : Cette étude a concerné 200 patients ayant présenté une thrombose et dont les bilans de thrombophilie ont été réalisés au Laboratoire d'Hématologie de l'hôpital militaire d'Avicenne (HMA) de Marrakech. Les analyses réalisées sont : Le dosage de l'AT, dosage de la PC, dosage de la PS, la recherche des anticorps antiphospholipides, dosage du facteur VIII, et la recherche par biologie moléculaire de la mutation du facteur V et F II.

Résultats : Le bilan était positif chez 45.5% des cas : le déficit en protéine S était le plus fréquent (30,7%), alors que les déficits combinés représentaient 16.5%, les anticorps anti phospholipides étaient positifs dans 17.6% des cas, 7 cas d'élévation du facteur VIII ont été détectés, 3 cas de mutation du facteur V et 3 cas de mutation du facteur II.

Discussion : Les demandes de bilan de thrombophilie étaient principalement faites pour des thromboses veineuses profondes. Le facteur de risque biologique prédominant était le déficit en PS contrairement aux données littéraires dans les autres pays occidentaux qui notent la mutation su Facteur V comme facteur de risque le plus fréquent.

Abstract

Introduction: Thrombophilia is a situation which can be identified if an increased desire for thrombosis is observed. It is the result of diverse etiologies, which implies both hereditary and newly acquired risk factors. Our mission embodies a retrospective study which lasts for a total period of 9 years. Our objective was to analyze the core of a sample from the Moroccan population as well as the thrombophilia assessment results while comparing them to an updated literature.

Patients and Methods: This study concerns 200 patients who have encountered a case of thrombosis and to whom the thrombophilia assessments have been completed in the Hematology Laboratory located in the Avicenna Military Hospital (AMH) in Marrakech. The procedure included: Anti-thrombin dosage, Protein C dosage, Protein S dosage, a scan for the antiphospholipid antibodies, Eighth Factor dosage, and a scan for the Fifth Factor and Second Factor mutations using molecular biology.

Results: The assessment showed positive results for a total of 45.5% of the cases, the Protein S deficit was the most common one (30.7%), whereas the combined remaining deficits only represented 16.7% of the cases. The antiphospholipid antibodies scan was positive for 17.6% of the cases, 7 cases of an increased Eighth Factor, 3 cases of Fifth Factor mutation, and 3 cases of Second Factor mutation were detected.

Discussion: The thrombophilia assessment requests were mainly performed for profound venous thrombosis cases. The predominant biological risk factor was a Protein S deficiency, unlike the data registered in other occidental countries that classify the Fifth Factor Mutation as the most common risk factor.

ملخص

المقدمة: أهبة التخثر هو الوضع الذي يمكن تحديده إذا لوحظ وجود قابلية متزايدة للتخثر. إنه نتيجة لعوامل متنوعة، مما يعني نتيجة لعوامل متنوعة معرضة للمرض يمكن أن تكون وراثية و مكتسبة. تجسد مهمتنا دراسة استعادية مستمرة لمدة 9 سنوات. كان هدفنا هو تحليل جوهر عينة من السكان المغاربة وكذلك تقييم نتائج التخثر أثناء مقارنتها بأدبيات محدثة .

المرضى والأساليب المستعملة: تتعلق هذه الدراسة ب 200 مريض أصيب بحالة تجلط الدم والذين أكملوا تقييم التخثر في مختبر أمراض الدم الموجود بالمستشفى ابن سينا العسكري في مراكش. شمل الإجراء: جرعة مضادة للهيموفيلات، جرعة بروتين C، جرعة بروتين S، البحث عن الأجسام المضادة للفوسفوليبيد، جرعة العامل الثامن، و طفرة العامل الخامس والعامل الثاني باستخدام البيولوجيا الجزيئية .

النتائج: أظهر التقييم نتائج إيجابية لما مجموعه 45.5 % من الحالات، وكان نقص البروتين S هو الأكثر شيوعا (30.7%)، في حين أن الباقي لم يمثل سوى 16.7% من الحالات. كانت الأجسام المضادة للفوسفوليبيد موجبة ل 17.6% من الحالات ، تم الكشف عن 7 حالات من زيادة عامل الثامن، 3 حالات من طفرة العامل الخامس، و 3 حالات من طفرة العامل الثاني.

المناقشة : تم تنفيذ طلبات تقييم أهبة التخثر بشكل رئيسي لحالات التخثر الوريدي العميق. عامل الخطر البيولوجي السائد كان هو نقص بروتين S، على عكس البيانات المسجلة في بلدان الغرب الأخرى التي تصنف مقاومة البروتين المنشط C على أنها أكثر العوامل الخطرة شيوعا.



BIBLIOGRAPHIE

1. **De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM**
Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management.
Blood 1996;87:3531-44.
2. **Roux A, Sanchez O, Meyer G.**
Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease?
Société de réanimation de langue française 2008;17:355-362.
3. **Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al.**
Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis
N Engl J Med 1996;334:759-62.
4. **Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, et al.**
Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives.
Blood 2009;113:5314-22.
5. **Oger E.**
Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Grouped'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale.
ThrombHaemost, 2000;83(5):657-60.
6. **Elalamy I.**
Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses.
EMC ; Angéologie 2002, 19-2005, 8p.
7. **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.
8. **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: 453-46.

9. **Pinjala RK, Reddy LRC , Nihar RP et al.**
Thrombophilia – How Far and How Much to Investigate?.
Indian Journal of Surgery. Vol. 74, issue n° 2. P : 157–16. 2012.

10. **Bilodeau C, Montella KR .**
Thrombophilia and Thrombosis.
Medical Management of the Pregnant Patient. 2014. P : 133–148.

11. **Piazza G, Hohlfelder B, Goldhaber S Z.**
Risk Factors for Venous Thromboembolism: Recognizing the Spectrum of Risk and Understanding the Role of Thrombophilia Testing.
Handbook for Venous Thromboembolism. 2015. P: 7–14.

12. **Middeldorp S.**
Evidence-based approach to thrombophilia testing. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.*
Vol. 31, issue n° 3. P : 275–281. 2011.

13. **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.

14. **Franzeck 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.

15. **M.M. Samama**
Quarante années d'histoire de la thrombophilie constitutionnelle.
Service d'Hématologie Biologique – Hôtel-Dieu – Paris 2006.

16. **Oger E.**
Incidence of venous thrombo embolism, a community based in western France.
Thromb Haemost 2000; 83: 657–60.

- 17. Tapon—Bretaudière J.**
Bilan biologique de la maladie thrombo-embolique veineuse.
Transfus Clin Biol 2000; 7: 549.
- 18. Vayne, C., & Gruel, Y. (2017).**
Hémostase, thromboses et anticoagulants en néonatalogie.
Bases Scientifiques En Néonatalogie, 683-693.doi:10.1016/b 978-2-294-73742-8.00052-2 52.
- 19. Sylvia Bellucci.**
Physiologie de l'hémostase primaire
01/01/02[13-019-A-05]. *Service d'hématologie biologique, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris France.*
- 20. De Revel, T., & Doghmi, K.**
Physiologie de l'hémostase.
EMC - Dentisterie, 1(1), 71-81.doi:10.1016/j.emcden.2003.05.001.
- 21. Sucker C, Zotz R B.**
The Cell-Based Coagulation Model.
Perioperative Hemostasis. 2014. P: 3-11.
- 22. Dubœuf, S., & Pillon, F.**
L'hémostase, quelques notions de physiologie.
Actualités Pharmaceutiques, 49(501), 14 15.doi:10.1016/s0515-3700(10)70822-3.
- 23. Samama M M, Elalamy I, Depasse F, Gerotziafas G.**
Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements.
2009. P: 3-25.
- 24. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM.**
Inherited risk factors for venous thromboembolism.
Nature Reviews Cardiology. Vol. 11. P: 140-156. 2014.

25. **Gando S, Otomo Y.**
Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock.
Critical Care. Vol. 19. P: 142- 144. 2015.
26. **Vincenot A, Gaussem P.**
Physiologie et régulation cellulaire du système de la protéine C.
Annales de Biologie Clinique, Vol. 55. P : 17-24.
27. **Rogers J H, Bakdash S, Nakashima M O.**
Laboratory Analysis of Coagulation.
The Coagulation Consult. 2013. P: 1-37.
28. **Crawley J T B, Lane D A.**
The Haemostatic Role of Tissue Factor Pathway Inhibitor. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.
Vol. 28, issue n° 2. P : 233-242. 2008.
29. **Nicolaidis AN, et al.**
Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement.
Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol; 24(1):1-26.
30. **BauerKA.**
The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications.
Ann InternMed; 135 : 367-73.
31. **Boukhris, I., Abdallah, M., Bouslema, K., Hamzaoui, S., Larbi, T., Harmel, A., ... Mrad, S.**
La maladie veineuse thromboembolique : quels autres facteurs de risque dans une population nord-africaine ? Une étude de 276 cas.
Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 67(1), 41-47.
doi:10.1016/j.ancard.2016.12.001.
32. **Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, et al.**
Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis.
J Thromb Haemost 2008;6:1474-7.

33. **Baglin T.**
Using the laboratory to predict recurrent venous thrombosis.
Int J Lab Hematol 2011;33:333-42.
34. **Baglin T, Gray E, Greaves M, et al.**
Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia.
Br J Haematol 2010;149:209-20.
35. **Nicolaidis AN, Breddin HK, Carpenter P, et al.**
Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement.
Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2005;24:1-26.
36. **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.**
Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e419S-94S.
37. **Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.**
2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.
Eur Heart J 2014;35:3033-69.
38. **Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al.**
Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline.
J Mal Vasc 2009;34:156-203.
39. **De Stefano V, Rossi E.**
Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives.
A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. Thromb Haemost 2013;110:697-705.
40. **Couturaud F, Leroyer C, Tromeur C, et al.**
Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism.
Blood 2014;124:2124-30.

41. **Emmerich J.**
How to assess thrombophilia and which one ?
Rev Prat 2007;57(7):714—5.

42. **Roux, A., Sanchez, O., & Meyer, G.**
Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ?
Réanimation, 17(4), 355–362.doi:10.1016/j.reaurg.2008.03.011.

43. **Simioni P.**
Who should be tested for thrombophilia ?
Curr Opin Hematol 2006;13(5):337—43.

44. **Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS.**
Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous Thromboembolism.
BMJ 2007;334(7607):1318—21.

45. **Nicolaides AN, et al.**
Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement.
Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2005;24(1):1—26.

46. **Wu O, et al.**
Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. the thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study.
Health Technol Assess 2006;10(11):1—110.

47. **Christiansen SC, et al. Thrombophilia,**
clinical factors, and recurrent venous thrombotic events.
JAMA 2005;293(19): 2352—61.

48. **Baglin T, et al.**
Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study.
Lancet 2003;362(9383):523—6.

49. **Buller HR, et al.**
Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy.
Chest 2004;126(3 Suppl): 401S—28S.
50. **Seligsohn U, Lubetsky A.**
Genetic susceptibility to venous thrombosis.
N Engl J Med 2001;344(16):1222—31.
51. **Den Heijer M, et al.**
Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis ?
Lancet 1995;345(8954):882—5.
52. **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 thrombo- embolism.
N Engl J Med 1995;332:1661-65.
53. **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.
54. **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.
55. **Seligsohn U, Lubetsky A. Seligsohn U, Lubetsky A.**
Genetic susceptibility to venous thrombosis.
N Engl J Med 2001; 344: 1222-31.
56. **Bauer KA.**
The thrombophilias: well-defind risk factors with uncertain therapeutic implications.
Ann Intern Med 2001; 135:367-73.
-

57. **Outuraud F.**
Durée optimale du traitement anticoagulant au décours d'une embolie pulmonaire.
Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28 : 1265—1277.
58. **Connors JM.**
Thrombophilia testing and venous thrombosis.
N Engl J Med. 2017;377(12):1177-87.
59. **Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K.**
Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis.
Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;30:550-5.
60. **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.
J Thromb Haemost 2007;5:98-101.
61. **Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A.**
Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis.
Review of literature data. Thromb Haemost 2006;95:56-64.
62. **J.-S. Allaina, P. Gueret b, T. Le Galloua, C. Cazalets a, A. Lescoat a, P. Jegoa a**
Service de médecine interne,
CHU hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes, France.
63. **Pernod G B-AC, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, Drouet L, Jude B, Lecompte T, Le Gal G, Trillot N, Wahl D**
Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse.
Recommandations GEHT-SFMV 2008. J Mal Vasc 2009 ; 34 : 90.
64. **Zmazen 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.

65. **Kottke–Marchant K, Duncan A.**
Antithrombin deficiency : issues in laboratory diagnosis.
Arch Pathol Lab Med 2002; 126:1326–36.
66. **Lane DA.**
Antithrombin III: summary of first database update. 1994 Sep.
67. **Jude B., Susen, S., Trillot N., Zawadzki C.**
Les thrombophilies constitutionnelles,
Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Cardiologique, CHRU, Lille.
68. **Mingozzi 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.
69. **Kraiem I.**
Evaluation des résultats du bilan de thrombophilie constitutionnelle au cours des thromboses veineuses.
Laboratoire d'Hématologie (LCBM)–Institut Pasteur de Tunis. Laboratoire Central de Biologie Médicale – Institut Pasteur de Tunis.
70. **Gouault–Heilmann.**
Aide–mémoire d'hémostase ed.
Octobre 2006, Médecine–Sciences Flammarion.
71. **Garcia de Frutos P, Alim RI, Hardig Y, Zoller B, Dahlback B.**
Differential regulation of alpha and beta chains of C4b-binding protein during acute-phase response resulting in stable plasma levels of free anticoagulant protein S.
Blood 1994;84:815—22.
72. **Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, MancoJohnson MJ, Jacobson LJ, et al.**
Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans.
J Pediatr 1990;117:750—3.

73. **Rosing J, Hoekema L, Nicolaes GA, Thomassen MC, Hemker HC, Varadi K, et al.**
Effects of protein S and factor Xaon peptide bond cleavages during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein C.
J Biol Chem 1995;270:27852—8.
74. **Zoller B, He X, Dahlback B. Homozygous.**
APC-resistance combined with inherited type I protein S deficiency in a young boy with severe thrombotic disease.
Thromb Haemost 1995;73:743—5.
75. **Pabinger I, Schneider B.**
Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study.
Gesellschaft fur Thrombose-und Hamostaseforschung (GTH) study group on natural inhibitors. ArteriosclerThromb Vasc Biol 1996;16:742—8.
76. **Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S.**
Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome.
Arthritis Rheum 2000;43(2):440—3.
77. **Greaves M.**
Antiphospholipid antibodies and thrombosis.
Lancet 1999;353(9161):1348—53.
78. **Galli M, et al.**
Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature.
Blood 2003;101(5):1827—32.
79. **Miyakis S, et al.**
International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).
J Thromb Haemost 2006;4(2):295—306.

80. **Bontempo F. A.**
The Lupus Anticoagulant –
An Update May, 2001; *Transfusion Medicine Updates*.
81. **Middelorp S, et al**
Adapté de : Br J Haematol 2008 ; Van der Griend R, et al. Neth J Med 2000 ; Meinardi JR,
et al. Br j Haematol 2002 ; Lijfering WM, et al. Br J Haematol 2010.
82. **Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K (1998)**
The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function.
Blood 1; 92: 3983–96.
83. **Wang W, Wang YJ, Kelner DN (2003)**
Coagulation factor VIII: structure and stability.
Int J Pharm 259: 1–15 e *Lenting PJ, Christophe OD, Guéguen P (2010) The disappearing
act of factor VIII. Haemophilia* 16: 6–15.
84. **Saenko EL, Shima M, Sarafanov AG (1999)**
Role of activation of the coagulation factor VIII in interaction with vWf, phospholipid, and
functioning within the factor Xase complex.
Trends Cardiovasc Med 9: 185–92.
85. **Butenas S, Parhami–Seren B, Undas A, et al. (2010)**
The “normal” factor VIII concentration in plasma.
Thromb Res 126: 119–23.
86. **Mohlke KL, Ginsburg D. (1997)**
Von Willebrand disease and quantitative variation in von Willebrand factor.
J Lab Clin Med 130: 252–61.
87. **Michiels JJ, Berneman Z, Gadisseur A, et al. (2006)**
Characterization of recessive severe type 1 and 3 von Willebrand Disease (VWD),
asymptomatic heterozygous carriers versus bloodgroup O-related von Willebrand factor
deficiency, and dominant type 1 VWD.
Clin Appl Thromb Hemost 12: 277–95.

- 88. Souto JC, Almasy L, Muñiz-Díaz E, et al. (2000)**
Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 2024-48.
- 89. Klarmann D, Eggert C, Geisen C, et al. (2010)**
Association of ABO(H) and I blood group system development with von Willebrand factor and Factor VIII plasma levels in children and adolescents.
Transfusion 50: 1571-8.
- 90. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR.**
Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis.
Lancet 1995;345:152-5.
- 91. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD.**
Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging.
Blood 1995;11:3144-9.
- 92. Kelly DA, O'Brien FJ, Hutton RA, Tuddenham EG, Summerfield JA, Scherlock S.**
The effect of liver disease on factors V, VIII and protein C.
Br J Haematol 1995;61:541-8.
- 93. Kraaijenhagen RA, In't Anker PS, Koopman MMW, Reitsma PH, Prins MH, Van den Ende A, et al.**
High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism.
Thromb Haemost 2000;83:5-9.
- 94. O'Donnell J, Tuddenham EGD, Manning R, Kemball C, Johnson D, Laffan M.**
High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction.
Thromb Haemost 1999;81:680-3.

95. **O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M.**
Elevation of FVlllc in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response.
Thromb Haemost 2000;83:10-3.
96. **Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP.**
Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels.
Thromb Haemost 1999;82:1024-7.
97. **De Mitrio V, Marino R, Scaraggi FA, Di Bari L, Giannoccaro F, Petronelli M, et al.**
Influence of factor VIII/von Willebrand complex on the activated protein C resistance phenotype and on the risk for venous thromboembolism in heterozygous carriers of the factor V Leiden mutation.
Blood Coagul Fibrinol 1999;10:409-16.
98. **Shen L, Dahlback B.**
Factor V and protein S as synergistic cofactors to activated protein C in degradation of factor VIIIa.
J Biol Chem 1994;269:18735-8.
99. **Varadi K, Rosing J, Tans G, Schwarz HP.**
Influence of factor V and factor Va on APC-induced cleavage of human factor VIII.
Thromb Haemost 1995;73:730-1.
100. **Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ.**
Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C.
Proc Nat Acad Sci U S A 1993;90:1004-8.
101. **Ehrenforth S, Radkte KP, Scharrer L.**
Acquired activated protein C resistance in patients with lupus anticoagulants.
Thromb Haemost 1995;74:797-8.

102. **Henkens CMA, Bom VJJ, Van der Meer J.**
Lowered APC sensitivity ratio related to increased factor VIII clotting activity.
Thromb Haemost 1995;74:1198-9.
103. **Cumming AM, Tait RC, Fildes S, Keenay S, Hay CR.**
Development of resistance to activated protein C during pregnancy.
Br J Haematol 1995;90:725-7.
104. **Curvers J, Thomassen MC, Nicolaes GA, Van Oerle R, Hamulyak K, Hemker HC, et al.**
Acquired APC resistance and oral contraceptives:differences between two functional tests.
Br J Haematol 1999;105:88-94.
105. **Jorquera JI, Montoto JM, Fernandez MA, Aznar JA, Aznar J.**
Modified test for activated protein C resistance.
Lancet 1994;344:1162-3.
106. **Trossaert M, Conard J, Horellou MH, Samama MM, Ireland H, Bayston TA, et al.**
Modified APC resistance assay for patients on oral anticoagulants.
Lancet 1994;344(8938):1709.
107. **Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH.**
High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance).
Blood 1995;85:1504-8.
108. **Walker ID, Greaves M, Preston FE.**
British Society for Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. Guideline.
Br J Haematol 2001;114:512-28.
109. **Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T.**
Factor V. Cambridge: a new mutation (Arg306!Thr) associated with resistance to activated protein C.
Blood 1998;91:1140-4.

110. **Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R.**
A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood* 1998;91:1135-9. [17] Haute Autorité de Santé.
Test de résistance à la protéine C activé.
111. **Emmerich, J. (2008).**
Thrombophilies rares.
La Revue de Médecine Interne, 29(6), 482-485.doi:10.1016/j.revmed.2008.02.006.
112. **Rees DC.**
World distribution of factor V Leiden,
PMID:7475606, [PubMed - indexed for MEDLINE], Lancet. 1995 Oct 28;346(8983):1133-4.
113. **P.E Morange : Maître de conférences, Praticien hospitalier,**
Mutation 20210 A du facteur II, laboratoire d'hématologie,
centre hospitalier universitaire Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5
France [90-20-0110].
114. **Poort SR, Reitsma PH, Bertina RM.**
A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis.
115. **Chinthamitr Y, V.H., Rosendaal FR, Doggen CJ.**
The association of prothrombin A19911G polymorphism with plasma prothrombin activity and venous thrombosis: results of the MEGA study, a large population-based case-control study.
116. **Felix Ü.M. Van der Meer.**
The Leiden Thrombophilia Study (LETS) Thrombosis and Haemostasis
F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart) 78(1) 631-635 (1997).
117. **BrozeG J.**
Human Protein Z, Blood 1998.
-

- 118. Magy, N.**
La protéine Z : un nouvel élément du bilan de thrombophilie ?
Revmed.2005.07.006.
- 119. BrozeG.**
Protein Z-dependent regulation of coagulation.
Blood;2006.
- 120. Simioni P.,Tormene D., Tognin G., Gavasso S., Bulato C., IacobellisN., et al.**
Evidence of the first X-linked thrombophilia due to a novel mutation in clotting factor IX gene resulting in hyperfunctional F IX: factor IX arginine 338 leucine (Factor IX Padua) [Session Plénière PL-TU-004]. 2004.
- 121. Libourel EJ, Meinardi I.B., Balje -Volkers CP, K Hamulyak, MiddeldorpS, KoopmanMM, Van Pampus EC, PrinsMH, BullerHR, Van der Meer J.**
CoSegregation Of Thrombophilic Disorders In Factor V Leiden Carriers; The Contributions Of Factor VIII, Factor XI, Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor And Lipoprotein(A) To The Absolute
Risk Of Venous Thromboembolism. Janvier 2000.
- 122. Kraiem I., Guerhazi S, Hela Ben A., Meddeb B.**
Association dysfibrinogénémie et thrombose. A propos d'un cas,La tunisie Medicale;
Vol 88 (n°010) :2010, 757 – 760 75. HANSS M.,Anomalies Du Fibrinogène, Une
Thrombophilie D'actualité.
- 123. Haverkate F, Samama M.**
Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC
Subcommittee on Fibrinogen,
Thromb Haemost. 1995 Jan;73(1):151-61.
- 124. Ateo J, Olivier A.**
Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thrombo embolisme -results of Spanish multicentric study on thrombophilia (EMETstudy)
Thromb Haemost 1997; 77:444-51.

- 125. Bogusslavsky J, Gontier A.**
Infarctus cérébraux artériels d'origine hématologique : expérience lausannoise et revue de la littérature.
Rev Neurol 2004; 160 :1029-39.
- 126. M. Caldera A, MOra J, Kotler G M.**
Pulmonary embolism in a patient with pernicious anemia and hyperhomocystenemia.
Chest 2002; 122: 1487-8.
- 127. Lorch H, Schmidt K, Gutsche S.**
Successful partial lysis of a 4-level thrombosis by PA case report.
Klin PEDIATR 2002; 214:79-82.
- 128. Massignona D.**
Fausses couches spontanées et morts fœtales in utero liées à des anomalies de l'hémostase
Revue francophone des laboratoires 2010 ; 421 ; 51_57.
- 129. Allain, J.-S., Gueret, P., Le Gallou, T., Cazalets, C., Lescoat, A., & Jégo, P. (2016).**
La recherche de thrombophilie héréditaire et son impact thérapeutique dans la maladie thromboembolique veineuse : résultats d'une étude monocentrique rétrospective sur 162 patients.
La Revue de Médecine Interne, 37(10), 661-666.doi:10.1016/j.revmed.2016.01.001.
- 130. MelloG, ParrettiE, et al.**
Usefulness of screening for congenital or acquired hemostatic abnormalities in women with previous complicated pregnancies.
Haemostasis 1999; 29:193-203.
- 131. 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.
- 132. Breener B.**
Inherited thrombophilia and pregnancy loss.
Thrombo Haemost 1999; 82:634-40.

قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك

والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم

سِرَّهُمْ.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً

رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح،

والصديق والعدو.



وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

تقييم أهبة التخثر : تجربة مخبرية لأمراض الدم أجريت على 200 مريض ومراجعة للأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/03/21

من طرف

الآنسة رانيا الرامي

المزودة في 04 نوفمبر 1993 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

تقييم التخثر - تجلط الدم - مضاد الثرومبين - بروتين C - بروتين S
طفرة العامل الخامس - طفرة العامل الثاني.

اللجنة

الرئيس	م. آيت عامر	السيد
المشرف	أستاذ في طب أمراض الدم	السيد
الحكام	م. شكور	السيد
	أستاذ في طب أمراض الدم	السيد
	ح. قاصف	السيد
	أستاذ مبرز في الطب الباطني	السيد
	ع. السرغيني	السيد
	أستاذ مبرز في طب التخدير و الإنعاش	السيد
	م. إ. التازي	السيد
	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية	