



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

Année 2022

Thèse N° 095

# Apport de la biologie moléculaire dans le bilan de thrombophilie

## Expérience du laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

---

### THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/03/2022

PAR

**Mr. Anouamane SEBBAR**

Né le 16 mars 1996 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

---

### MOTS-CLÉS

Thrombophilie constitutionnelle - Thrombose - PCR

Mutation du facteur V - Mutation du facteur II

---

### JURY

**Mr. M. AIT AMEUR**

Professeur d'Hématologie Biologique

PRÉSIDENT

**Mr. M. CHAKOUR**

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

**Mr. S. KADDOURI**

Professeur de Médecine Interne

**Mr. Y. EL KAMOUNI**

Professeur de Microbiologie-Virologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قُلْ

هُوَ اللَّهُ أَحَدٌ (1) اللَّهُ الصَّمَدُ

(2) لَمْ يَلِدْ وَلَمْ يُولَدْ (3) وَلَمْ

يَكُنْ لَهُ كُفُوًا أَحَدٌ (4)

صدق الله العظيم

سورة الاخلاص

# 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.*

*Déclaration Genève, 1948*





*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	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl Mrabih Rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAJAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie

BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie

EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie MF
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

#### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vascul	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique

ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie–pathologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie–réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie–réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SALLAHI Hicham	Traumatologie– orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie–mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro–entérologie	SBAL Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d’urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



*DÉDICACES*



الله

À ALLAH

*Le tout puissant, le très miséricordieux, Qui m'a guidé dans le bon chemin, Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*



*Je dois avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.*

*C'est avec grand amour, respect et gratitude que je dédie ce modeste travail comme preuve de respect et de reconnaissance.*

***Je dédie cette thèse à...***

*À mes très chers parents et mes frères*

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement.*

*Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Je vous dédie ce travail qui concrétise votre rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de vos conseils et de vos encouragements.*

*Puisse Allah, tout puissant nous combler tous de santé, du bonheur et nous procurer une longue vie pleine de Son obéissance.*

*À toute ma grande famille*

*Aucune dédicace ne saurait vous témoigner l'affection et la gratitude que je vous porte.*

*Puisse Allah vous procurer bonheur et prospérité.*

*À mes amis*

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

*À tous mes enseignants, du primaire, du collège  
et du lycée.*

*À tous les professeurs, les médecins, et tout le personnel sympa  
de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.*

*À toutes les personnes qui font ou feront partie de  
ma vie.*

*Et finalement, à tous les musulmans partout dans le monde.*

*Que ALLAH vous bénisse et vous comble.*



*REMERCIEMENTS*



*À notre maître et Président de thèse monsieur le  
Professeur M. AIT AMEUR Professeur d'hématologie  
biologique à l'Hôpital Militaire Avicenne de  
Marrakech*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant  
aimablement la présidence de mon jury de thèse.*

*Votre modestie jointe, à vos compétences  
professionnelles et humaines seront pour nous un  
exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à  
votre accueil très aimable. Que ce travail soit  
pour nous l'occasion de vous exprimer notre  
admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez trouver ici, l'expression de mon respect  
et de ma très haute considération.*

*À notre maître et Rapporteur de thèse monsieur le  
Professeur M. CHAKOUR Professeur d'Hématologie  
biologique à l'Hôpital Militaire Avicenne de  
Marrakech*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de  
me confier ce travail. Je vous remercie de votre  
patience, de vos encouragements et de vos  
précieux conseils.*

*Vous m'avez ébloui par votre sympathie, votre  
sérieux, votre modestie, votre honnêteté,  
et toutes vos qualités humaines.*

*Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce  
travail une partie de votre temps précieux et de  
m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.*

*Je suis très fier d'avoir appris auprès de vous et j'espère  
avoir été à la hauteur de votre attente.*

*Veillez croire à l'expression de ma profonde  
reconnaissance et de mon grand respect.*

À notre maître et Juge de thèse Professeur  
S. KADDOURI Professeur agrégé de médecine interne  
à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

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

*Veillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage de  
ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.*

À notre maître et Juge de thèse Professeur  
Y. EL KAMOUNI Professeur agrégé de microbiologie-  
virologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre  
jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos  
connaissances et vos grandes qualités humaines.*

*Veillez accepter, Professeur, nos sincères  
remerciements et notre profond respect.*

À notre maître Professeur H. VAHYAOUI Professeur  
d'hématologie biologique à  
l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

*Je vous remercie pour votre sympathie et votre  
bienveillance.*

*Il m'est particulièrement agréable de vous exprimer  
ma profonde gratitude et ma grande estime.*

À notre maître Professeur A. RAISSI Professeur  
d'hématologie clinique à  
l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Et à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale  
au laboratoire d'hématologie à l'Hôpital Militaire  
Avicenne de Marrakech.

**« Sincère reconnaissance »**



# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>AA</b>	:	Acide aminé
<b>A</b>	:	Adénine
<b>APL</b>	:	Anti phospholipides
<b>Arg</b>	:	Arginine
<b>ARNm</b>	:	Acide ribonucléique messenger
<b>Asp</b>	:	Aspartate
<b>AT</b>	:	Anti-thrombine
<b>ATCD</b>	:	Antécédent
<b>AVC</b>	:	Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	:	Anti-vitamine K
<b>b2GP1</b>	:	Bêta2-glycoprotéine de type I
<b>BST</b>	:	Boucle sensible à la thrombine
<b>C</b>	:	Cytosine
<b>C4bBP</b>	:	C4b binding protein
<b>CHU</b>	:	Centre hospitalier universitaire
<b>CpG</b>	:	Cytosine phosphate guanine
<b>CSPF</b>	:	Cleavage Stimulatory Polyadenylation Factor
<b>CVS</b>	:	Contrôle de vérification de la sonde
<b>ECTIM</b>	:	Étude cas témoin de l'infarctus du myocarde
<b>EDTA</b>	:	Acide éthylène diamine tétra-acétique
<b>EGF</b>	:	Epidermal growth factor
<b>EU</b>	:	Etats-unis
<b>FT</b>	:	Facteur tissulaire
<b>G</b>	:	Guanine
<b>GEHT</b>	:	Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose
<b>GLA</b>	:	Acides $\gamma$ carboxy-glutamiques
<b>HAS</b>	:	Haute Autorité de Santé
<b>HBS</b>	:	Heparin binding site
<b>His</b>	:	Histidine

<b>HMA</b>	:	Hôpital Militaire Avicenne
<b>Ho</b>	:	Homozygote
<b>HPN</b>	:	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
<b>Hz</b>	:	Hétérozygote
<b>IgG</b>	:	Immunoglobuline G
<b>IgM</b>	:	Immunoglobuline M
<b>ICAM-1</b>	:	InterCellular Adhesion Molecule 1
<b>IL1</b>	:	Interleukine 1
<b>IL8</b>	:	Interleukine 8
<b>Kb</b>	:	Kilobase
<b>KHPM</b>	:	Kininogène de haut poids moléculaire
<b>KDa</b>	:	Kilodalton
<b>LETS</b>	:	Leiden Thrombophilia Study
<b>Leu</b>	:	Leucine
<b>MFII</b>	:	Mutation du facteur II
<b>MFV</b>	:	Mutation du facteur V
<b>MFP</b>	:	Myélofibrose primitive
<b>MM</b>	:	Masse moléculaire
<b>MTEV</b>	:	Maladie thrombo-embolique veineuse
<b>MTHFR</b>	:	Méthylène-tétra-hydro-folate réductase
<b>NO</b>	:	Monoxyde d'azote
<b>OR</b>	:	Odds ratio
<b>PABPI</b>	:	Polyadenine binding protein II
<b>PAI-1</b>	:	Inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène
<b>PAP</b>	:	Polyadénine polymérase
<b>Pb</b>	:	Paire de bases
<b>PC</b>	:	Protéine C
<b>PCa</b>	:	Protéine C activée
<b>PCR</b>	:	Polymerase chain reaction
<b>PE</b>	:	Effet pléiotrope

<b>PHS</b>	:	Physician Health Study
<b>PIG-A</b>	:	Phosphatidylinositol glycan A
<b>PK</b>	:	Prékallibréine
<b>PS</b>	:	Protéine S
<b>PV</b>	:	Polyglobulie de Vaquez
<b>RIETE</b>	:	Registre informatisé des patients atteints de MTVE
<b>RPCa</b>	:	Résistance à la protéine C activée
<b>RR</b>	:	Risque relatif
<b>RS</b>	:	Reactive site
<b>SAPL</b>	:	Syndrome des anticorps anti-phospholipides
<b>Ser</b>	:	Sérine
<b>SHBG</b>	:	Sex hormone-binding globulin
<b>SISET</b>	:	Italian Society for Thrombosis and Hemostasis
<b>T</b>	:	Thymine
<b>TE</b>	:	Thrombocytémie essentielle
<b>TFPI</b>	:	Tissue factor pathway inhibitor
<b>TG</b>	:	Thrombin generation
<b>TNF</b>	:	Tumor necrosis factors
<b>TPA</b>	:	Activateur tissulaire du plasminogène
<b>TV</b>	:	Thrombose veineuse
<b>TVP</b>	:	Thrombose veineuse profonde
<b>TVS</b>	:	Thrombose veineuse superficielle
<b>3'UTR</b>	:	3'untranslated région
<b>VCAM-1</b>	:	Vascular cell adhesion molecule 1



*LISTE DES ILLUSTRATIONS*



## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b>	:	Protocole suivi pour le prélèvement
<b>Tableau II</b>	:	Répartition des bilans en fonction de la fréquence et des services demandeurs
<b>Tableau III</b>	:	Répartition des patients en fonction de l'indication
<b>Tableau IV</b>	:	Résultats de la PCR pour les deux mutations
<b>Tableau V</b>	:	Répartition des mutations pour thromboses veineuses profondes
<b>Tableau VI</b>	:	Répartition des mutations pour embolies pulmonaires
<b>Tableau VII</b>	:	Indications de la recherche des mutations du FV et du FII
<b>Tableau VIII</b>	:	Tranche d'âge la plus touchée selon les séries
<b>Tableau IX</b>	:	Pourcentage des indications d'analyses (TVP et EP) selon les séries
<b>Tableau X</b>	:	Prévalence de la MFV (G1691A) selon les séries
<b>Tableau XI</b>	:	Prévalence de la MFV (G1691A) dans différents pays
<b>Tableau XII</b>	:	Prévalence de la MFII (G20210A) selon les séries
<b>Tableau XIII</b>	:	Prévalence de la MFII (G20210A) dans différents pays
<b>Tableau XIV</b>	:	Prévalence de la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) dans la TVP selon les séries
<b>Tableau XV</b>	:	Prévalence de la MFV (G1691A) dans les TVP
<b>Tableau XVI</b>	:	Prévalence de la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) dans l'EP selon les séries
<b>Tableau XVII</b>	:	Prévalence de la MFV (G1691A) dans les EP

## Liste des figures

- Figure 1** : Système GeneXpert (laboratoire d'hématologie-HMA)
- Figure 2** : Instrument GeneXpert (laboratoire d'hématologie-HMA)
- Figure 3** : Répartition des patients par tranches d'âge
- Figure 4** : Répartition des patients par rapport à l'âge de 45 ans
- Figure 5** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 6** : Répartition des bilans en fonction de la fréquence et des services demandeurs
- Figure 7** : Répartition des patients en fonction de l'indication
- Figure 8** : Prévalence de La MFII (G20210A) dans notre série
- Figure 9** : Prévalence de la MFV (G1691A) dans notre série
- Figure 10** : Répartition des mutations pour thromboses veineuses profondes
- Figure 11** : Répartition des mutations pour embolies pulmonaires
- Figure 12** : Triade de Virchow
- Figure 13** : Étapes de la coagulation
- Figure 14** : Schéma classique de la coagulation (in vitro)
- Figure 15** : Structure du FV avant et après activation
- Figure 16** : Activation du FV et inactivation du FVa
- Figure 17** : Influence de la MFII (G20210A) sur la polyadénylation de l'ARNm de la prothrombine
- Figure 18** : Risque thrombotique en fonction du génotype
- Figure 19** : Moyenne d'âge des patients étudiés selon les séries

- Figure 20** : Prévalence de la MFV (G1691A) selon les séries
- Figure 21** : Distribution de la MFV (G1691A) par ordre décroissant de prévalence dans différents pays
- Figure 22** : Prévalence de la MFII (G20210A) selon les séries
- Figure 23** : Distribution de la MFII (G20210A) par ordre décroissant de prévalence dans différents pays
- Figure 24** : Prévalence de la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) dans la TVP selon les séries
- Figure 25** : Prévalence de la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) dans l'EP selon les séries



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b>	<b>04</b>
<b>I. Type d'étude</b>	<b>05</b>
<b>II. Population</b>	<b>05</b>
<b>III. Méthodes</b>	<b>05</b>
1. Cadre d'étude	05
2. Recueil des données	06
3. Méthodes de dosage	06
<b>RÉSULTATS</b>	<b>10</b>
<b>I. Répartition selon l'âge</b>	<b>11</b>
<b>II. Répartition selon le sexe</b>	<b>12</b>
<b>III. Provenance des demandes d'analyses</b>	<b>12</b>
<b>IV. Indications des analyses</b>	<b>13</b>
<b>V. Résultats des analyses</b>	<b>14</b>
<b>VI. Répartition des mutations trouvées en fonction de l'indication</b>	<b>16</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>18</b>
<b>I. Rappels physiologiques et physiopathologiques</b>	<b>19</b>
1. Physiopathologie de la thrombose veineuse (TV)	19
2. Thrombophilie constitutionnelle : Anomalies génétiques des protéines de la coagulation	28
2.1. Mutation du FV G1691A (FV Leiden), autres mutations	28
2.2. Mutations du facteur II	31
2.3. Déficits en inhibiteurs de la coagulation	34
2.4. Augmentation du FVIII circulant d'origine génétique	39
3. Thrombophilie acquise	39
4. Hyperhomocystéinémie	41
5. Manifestations cliniques des mutations du facteur V et du facteur II	43
6. Indications de la recherche de la mutation du FV (G1691A) et de la mutation FII (G20210A)	46

<b>II. Discussion de nos résultats</b>	<b>49</b>
1. Âge	49
2. Sexe	50
3. Provenance des demandes d'analyses	51
4. Indications des analyses	51
5. Résultats des analyses	52
<b>III. Limites de notre étude</b>	<b>64</b>
<b>PERSPECTIVES</b>	<b>65</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>67</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>69</b>
<b>RÉSUMÉS</b>	<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>80</b>



*INTRODUCTION*



Le terme « thrombophilie » désigne d'une part une situation clinique en rapport avec une stase veineuse, des lésions vasculaires, et d'autre part des anomalies biologiques prédisposant aux thromboses. Elle est d'origine multifactorielle et d'expression clinique hétérogène [1].

Sur le plan biologique, ce terme désigne, selon la Haute Autorité de santé (HAS), les anomalies ou particularités de la coagulation, identifiables par des tests de laboratoires, qui prédisposent à la maladie thromboembolique veineuse. Ces anomalies ou particularités, ou encore facteurs de risque biologiques de la Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV), peuvent être héréditaires (génétiques) ou acquis [2].

Génétiquement, la thrombophilie peut être due en premier lieu au déficit en inhibiteurs de la coagulation tels que l'antithrombine, la protéine C ou la protéine S. En deuxième lieu, nous notons les anomalies telles que l'hyperhomocystéinémie, un excès en facteur VIII, la résistance à la protéine C activée [liée le plus souvent à la présence de la mutation du facteur V (MFV) G1691A] et la mutation du facteur II (MFII) G20210A.

Ces deux dernières mutations ont fait l'objet de notre étude.

La mutation du facteur II ou de la prothrombine (G20210A) se rapporte au remplacement d'une Guanine (G) par une Adénine (A) au niveau du nucléotide 20210 dans la région 3' non traduite du gène et est associée à une augmentation des taux plasmatiques de la prothrombine. La mutation du facteur V (G1691A) se rapporte au remplacement d'une G par une A au niveau du nucléotide en position 1691 du gène du facteur V, entraînant la substitution de l'arginine, acide aminé, par la glutamine dans la protéine facteur V, et provoquant la résistance au clivage par la protéine C activée (PCa) [3].

Bien évidemment la recherche de ces anomalies constitutionnelles ne doit pas occulter la nécessité de rechercher des pathologies acquises telles que le syndrome des anti-phospholipides ou la présence d'un cancer [4], et doit s'inscrire dans une prise en charge multidisciplinaire du patient, se basant sur une collaboration clinico-biologique.

L'association de la mutation du facteur II (G20210A) et du facteur V (G1691A) à un risque accru de thrombose veineuse a été bien documentée [5,6,7,8]. Elles sont respectivement présentes dans 2% et 5% de la population générale [3].

Notre étude présente donc un intérêt pour l'identification des facteurs de risque moléculaires de la maladie thromboembolique veineuse, et apporte des arguments biologiques majeurs quant à la décision thérapeutique concernant en particulier les indications de durée de traitement et les éventuelles propositions de traitement anticoagulant au long cours.

Les objectifs de notre étude sont de montrer l'intérêt de la biologie moléculaire dans le bilan de thrombophilie pour le diagnostic étiologique des thromboses inexplicées, préciser ses indications, analyser ses résultats et les comparer aux données de littérature.



*PATIENTS ET MÉTHODES*



## **I. Type d'étude**

C'est une étude rétrospective, descriptive étalée sur une période de deux années, allant de Mai 2018 à Juin 2020. Elle s'est intéressée aux 30 demandes d'étude génétique dans le cadre du bilan de thrombophilie parvenues au service d'Hématologie biologique à partir des différents services de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA), du CHU Med VI et des consultations externes.

## **II. Population**

### **1. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus dans notre étude les patients hospitalisés dans différents services ainsi que des malades vus en consultations externes ayant présenté un épisode thrombotique veineux (thrombose veineuse profonde), une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral ischémique, ou des malades à risque [grossesse avec antécédents (ATCD) de thrombose veineuse] et dont la demande d'étude génétique dans le cadre du bilan de thrombophilie a été réalisée au laboratoire central d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

### **2. Critères d'exclusion**

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

## **III. Méthodes**

### **1. Cadre d'étude**

Au sein du bloc des laboratoires se trouve le laboratoire d'hématologie qui se compose d'une unité de cyto-hématologie et d'une unité d'hémostase.

Dans ses locaux, il y avait une salle dans laquelle étaient installés trois automates de cyto-hématologie, et une salle d'hémostase équipée de trois automates, d'une centrifugeuse et d'un système fermé de biologie moléculaire **GeneXpert**.

Le personnel se composait du Chef du service, d'un Professeur assistant, une équipe des résidents en formation et une équipe des techniciens.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Le personnel procédait à la réception, la vérification du respect de la phase pré-analytique.

## **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 l'HMA.

## **3. Méthodes de dosage**

### **3.1. Phase pré-analytique**

Les étapes de la phase pré-analytique ont été respectées. Les prélèvements étaient réalisés comme décrit le tableau suivant :

**Tableau I : Protocole suivi pour le prélèvement**

<b>Le tube</b>	EDTA en verre siliconé
<b>Aiguille</b>	Diamètre adapté chez l'adulte que chez l'enfant
<b>Le garrot</b>	Il doit être maintenu moins d'une minute le moins serré possible et retiré dès que le sang efflue le tube
<b>La position du tube</b>	Quelle que soit la position
<b>Site de prélèvement</b>	Veineux

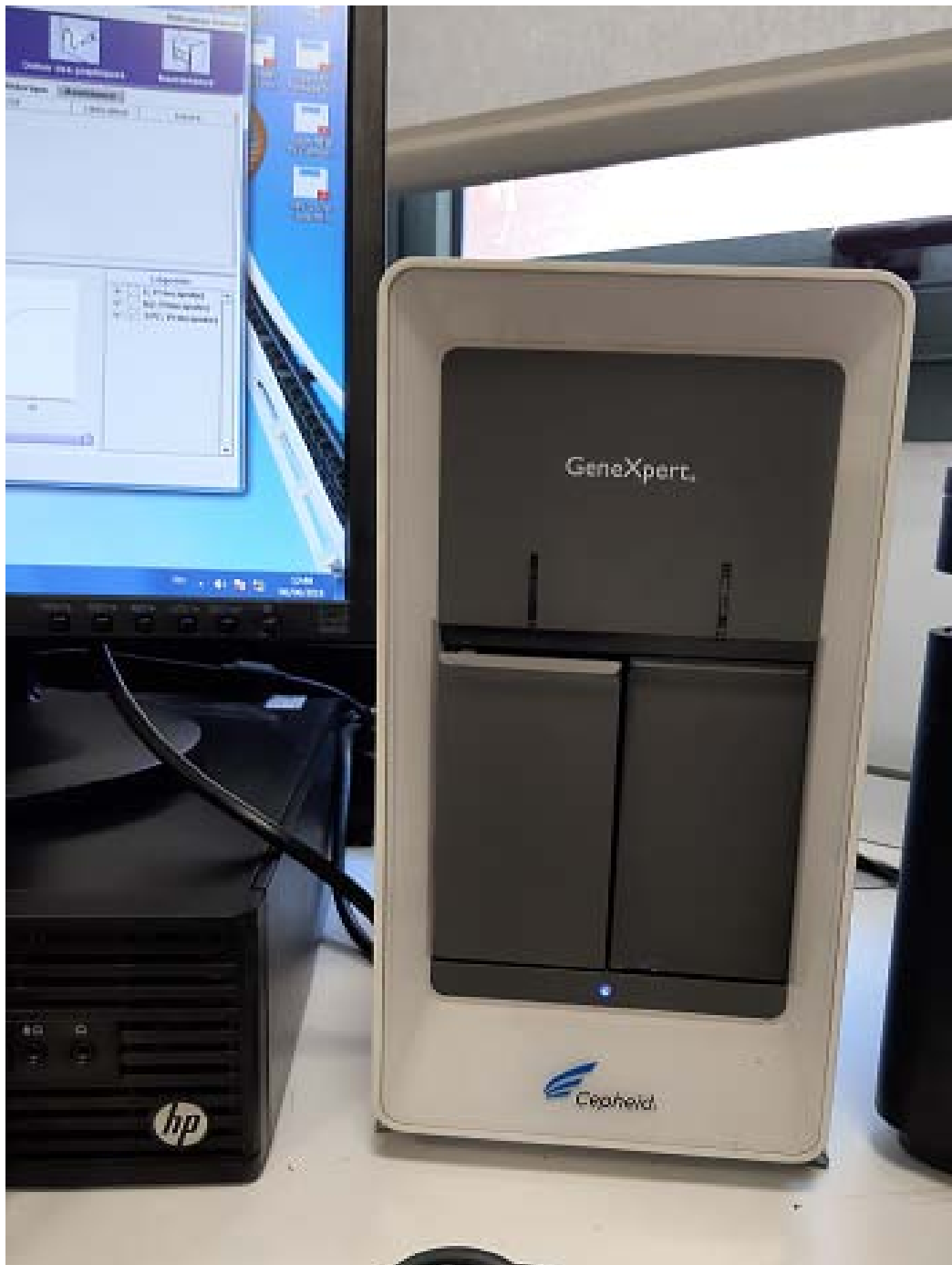
Les conditions de transport étaient dans les normes avec un délai de réalisation des tests moins de 8 heures.

### **3.2. Phase analytique**

La détection de ces deux mutations est réalisée par la technique PCR en temps réel sur un système GeneXpert qui se compose d'un instrument, d'un ordinateur personnel, d'un lecteur de code-barres portatif et d'un logiciel pré-chargé pour l'exécution des tests et l'affichage des résultats.



**Figure 1 : Système GeneXpert (laboratoire d'hématologie-HMA)**



**Figure 2 : Instrument GeneXpert (laboratoire d'hématologie-HMA)**

Ce système GeneXpert automatise et intègre l'extraction du génome des échantillons, l'amplification de l'acide nucléique et la détection de la séquence cible dans du sang total.

Le système exige l'utilisation des cartouches jetables à usage unique qui contiennent les réactifs PCR et qui hébergent le processus de PCR. La contamination croisée entre les échantillons est éliminée, car les cartouches sont indépendantes [9].

Le test Xpert Factor II/Factor V inclut des réactifs pour la détection des allèles normaux et mutants du facteur II et du facteur V dans du sang total prélevé sur anticoagulant EDTA. Chaque cartouche de test contient également un contrôle de vérification de la sonde (CVS) qui vérifie la réhydratation du réactif, le remplissage du tube de PCR dans la cartouche, l'intégrité de la sonde et la stabilité du colorant, assurant ainsi un contrôle qualité interne [9].

Les amorces et les sondes dans le test Xpert Factor II/Factor V déterminent le génotype du gène du facteur II (en position 20210) et/ou le gène du facteur V (en position 1691) [9].

Les résultats sont automatiquement interprétés par le système GeneXpert DX à partir de signaux fluorescents mesurés et d'algorithmes intégrés afin d'identifier les génotypes, puis sont affichés dans les fenêtres « Afficher les résultats ».

### **3.3. Phase post-analytique**

Après impression, le bilan est validé par le biologiste et mis à la disposition des prescripteurs.

### **3.4. Analyse statistique des données**

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

Nous avons exprimé les résultats sous forme d'histogrammes, de secteurs ou de camemberts.

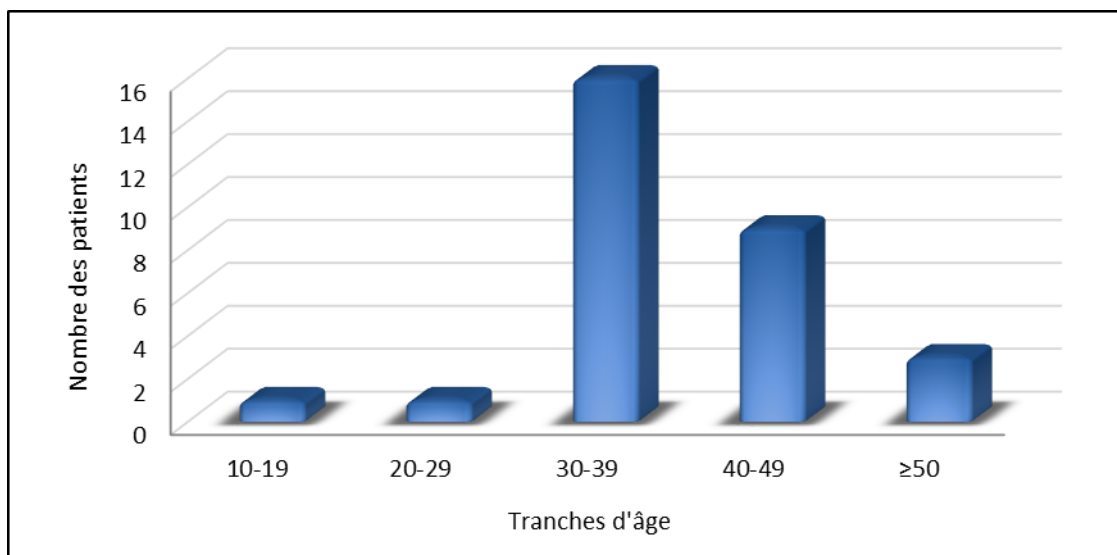


*RÉSULTATS*



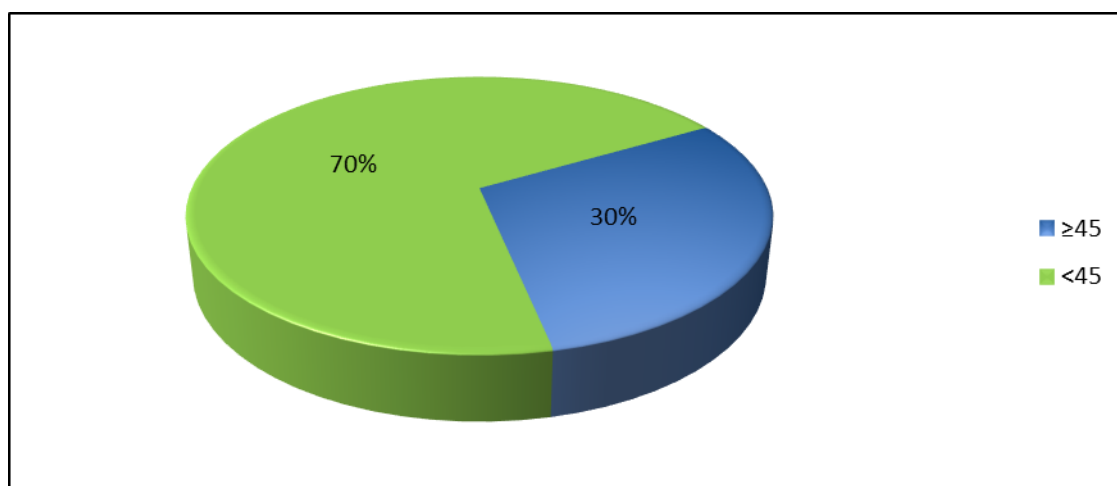
## I. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était 37 ans avec des extrêmes allant de 19 à 53 ans. La majorité se situait entre 30 et 39 ans.



**Figure 3 : Répartition des patients par tranches d'âge**

70% de nos patients étaient âgés de moins de 45 ans et seulement 30% étaient âgés de plus de 45 ans.



**Figure 4 : Répartition des patients par rapport à l'âge de 45 ans**

## II. Répartition selon le sexe

Les patients de notre série étaient répartis en 18 femmes (60%) et 12 hommes (40%).

Nous avons noté une prédominance féminine avec un sexe ratio H/F de 0,6.

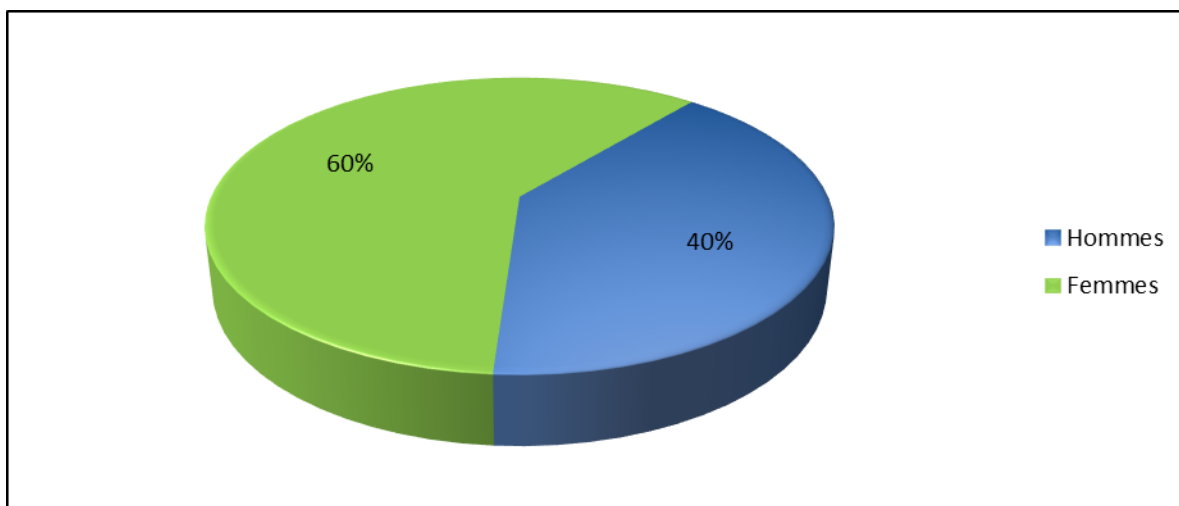


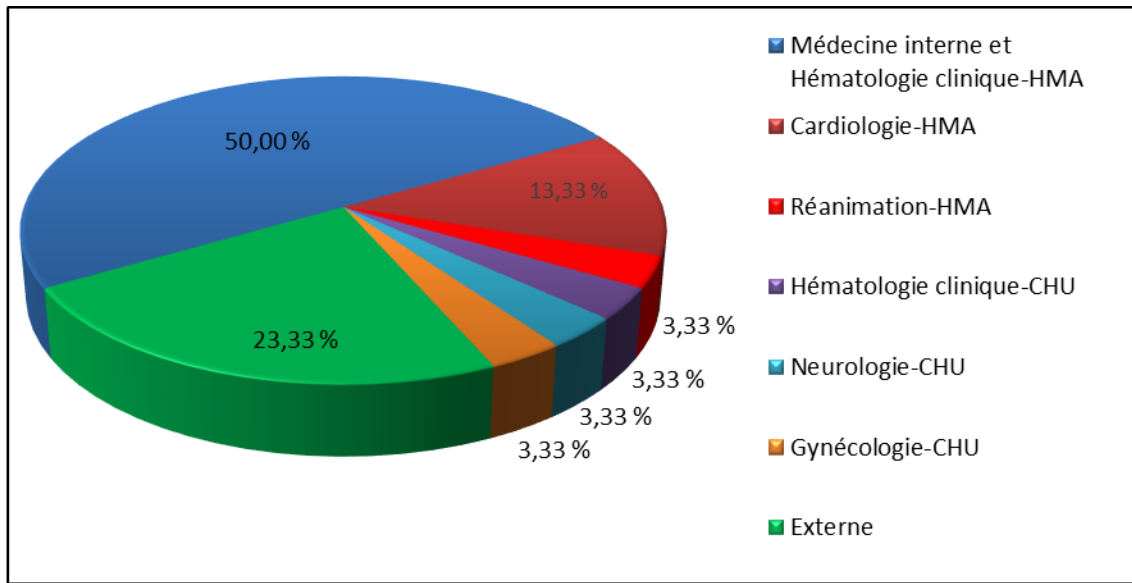
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe

## III. Provenance des demandes d'analyses

Au total, 30 demandes de PCR ont été reçues dont la répartition figure dans le tableau ci-dessous.

Tableau II : Répartition des bilans en fonction de la fréquence et des services demandeurs

Service	Nombre	Pourcentage %
Médecine interne et Hématologie clinique-HMA	15	50,00%
Cardiologie-HMA	4	13,33%
Réanimation-HMA	1	3,33%
Hématologie clinique-CHU	1	3,33%
Neurologie-CHU	1	3,33%
Gynécologie-CHU	1	3,33%
Externe	7	23,33%



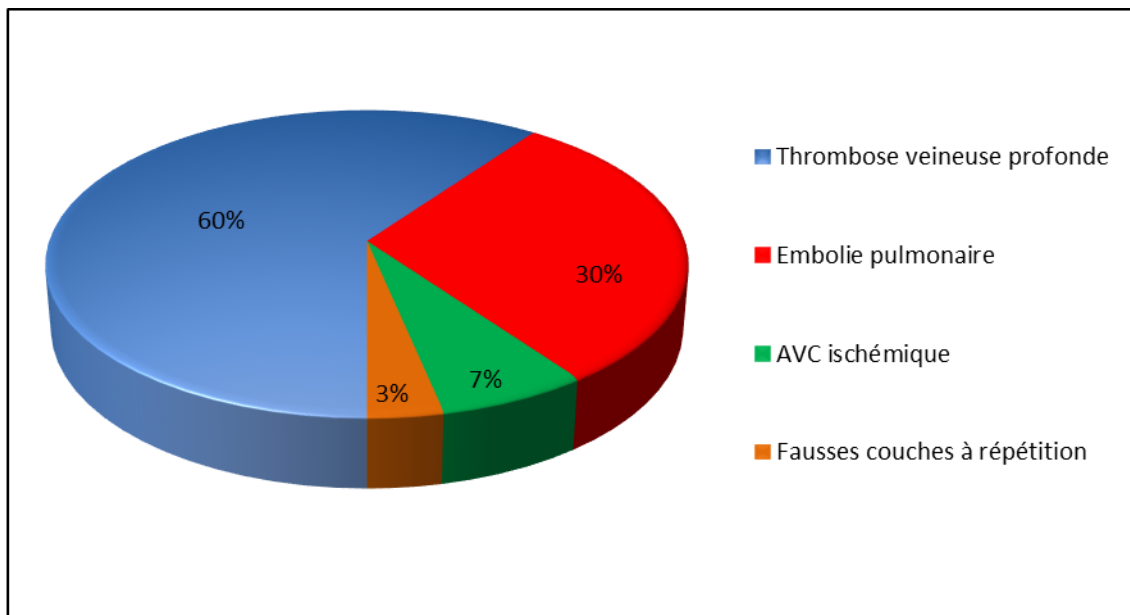
**Figure 6 : Répartition des bilans en fonction de la fréquence et des services demandeurs**

#### **IV. Indications des analyses**

Les demandes de PCR étaient principalement faites pour des thromboses veineuses profondes (TVP) comme le montre le tableau ci-dessous.

**Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'indication**

Indication	Nombre	Pourcentage%
Thrombose veineuse profonde	18	60,00%
Embolie pulmonaire	9	30,00%
AVC ischémique	2	6,67%
Fausse couches à répétition	1	3,33%



**Figure 7 : Répartition des patients en fonction de l'indication**

## V. Résultats des analyses

Parmi les 30 demandes reçues, la mutation du facteur V (G1691A) était trouvée chez un seul patient, par contre la mutation du facteur II (G20210A) était trouvée chez 3 patients.

**Tableau IV : Résultats de la PCR pour les deux mutations**

	Porteurs de la mutation (no)	Non porteurs de la mutation (no)	% des porteurs
MFII (G20210A)	3	27	10.00%
MFV (G1691A)	1	29	3,33%

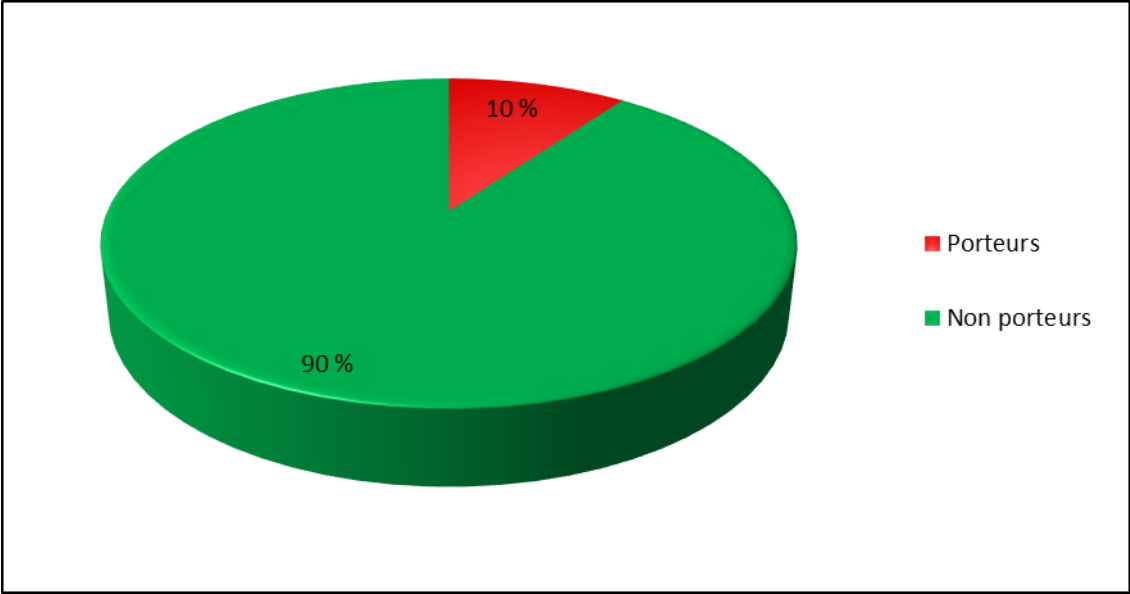


Figure 8 : Prévalence de La MFII (G20210A) dans notre série

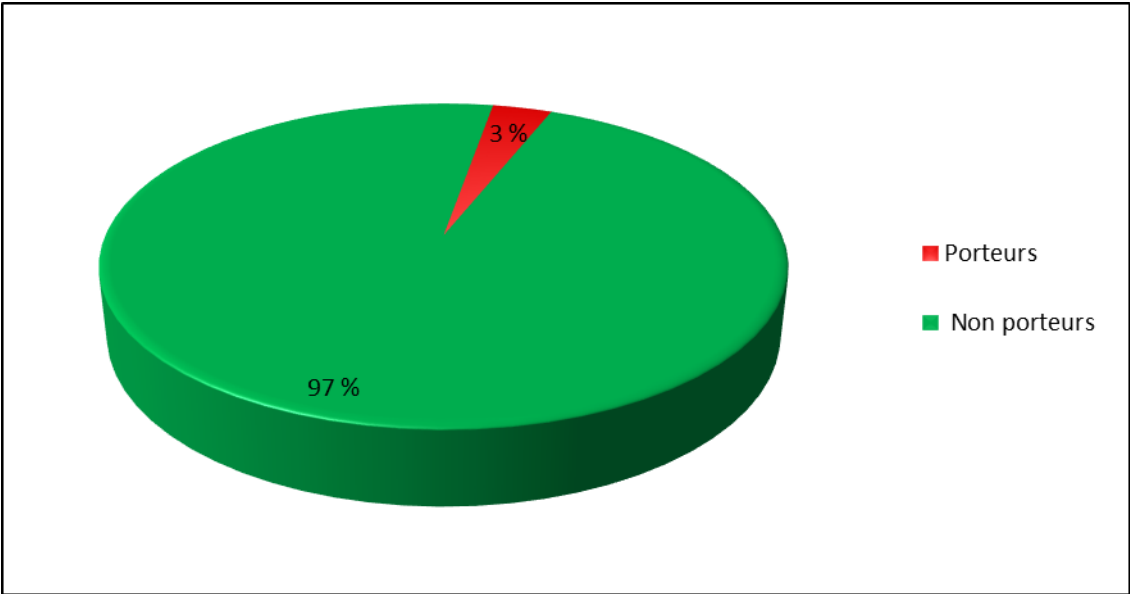


Figure 9 : Prévalence de la MFV (G1691A) dans notre série

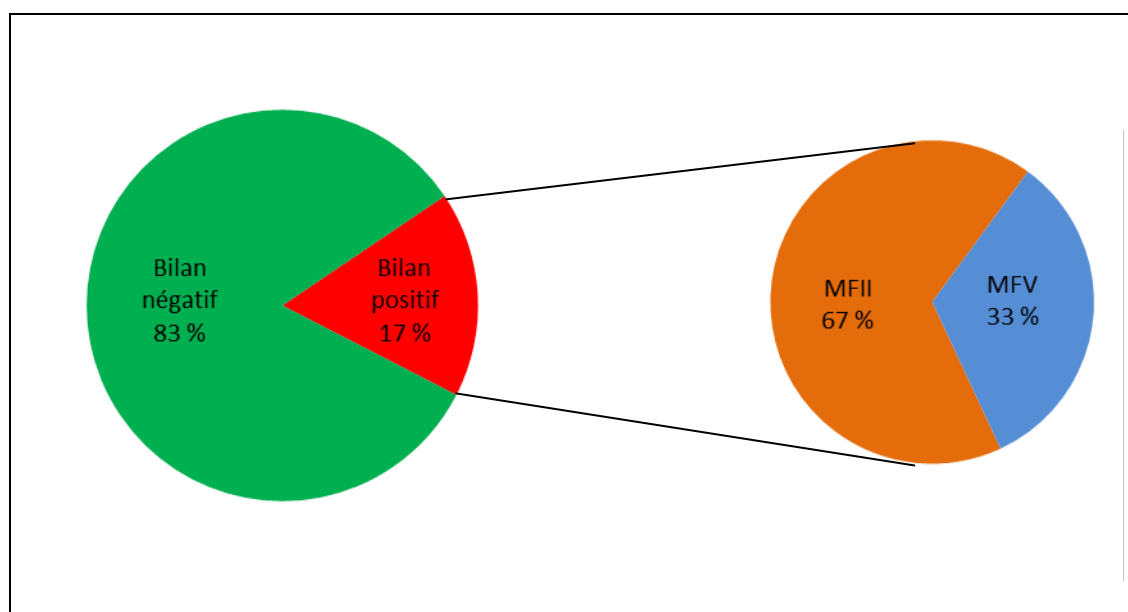
## VI. Répartition des mutations trouvées en fonction de l'indication

### 1. Thrombose veineuse profonde

Parmi 18 demandes de PCR suite à des thromboses veineuses profondes, deux patients étaient porteurs de la mutation du facteur II (G20210A) soit 11.11% et un seul était porteur de la mutation du facteur V (G1691A).

**Tableau V : Répartition des mutations pour thromboses veineuses profondes**

Mutation	Nombre	Pourcentage
MFII (G20210A)	2	11.11%
MFV (G1691)	1	5.5%



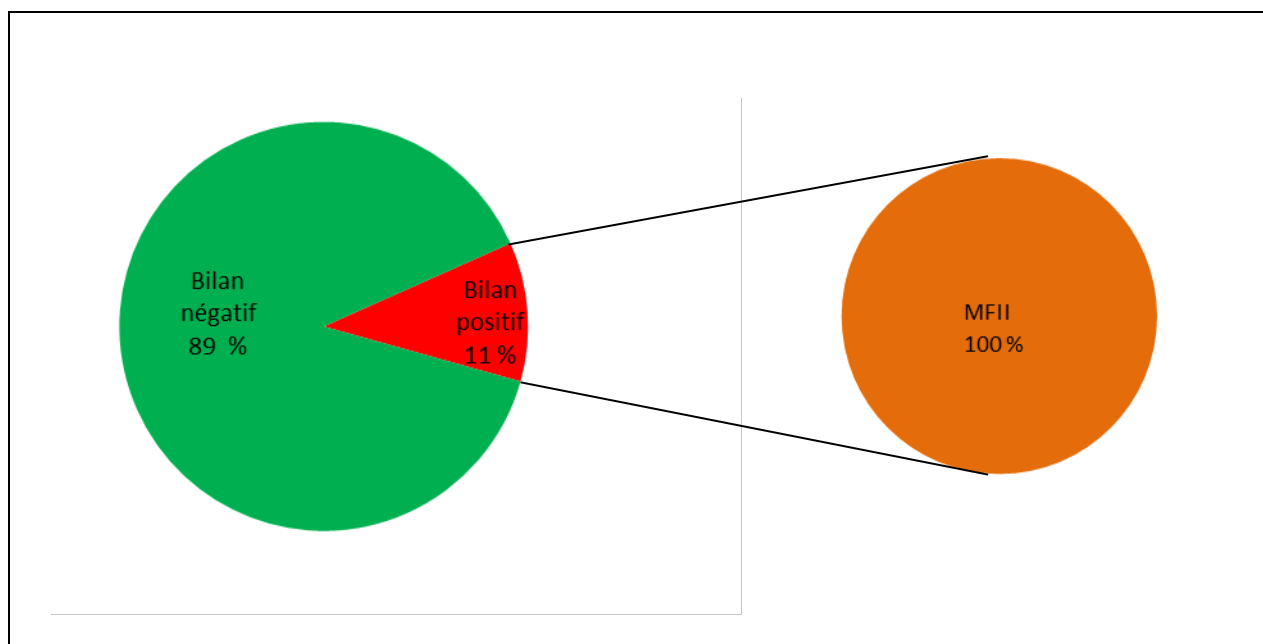
**Figure 10 : Répartition des mutations pour thromboses veineuses profondes**

## 2. Embolie pulmonaire

Parmi 9 demandes suite à des embolies pulmonaires (isolées ou concomitantes à des TVP), une seule était positive pour la MFII (G20210A) soit 11.11%, et aucune pour la MFV (G1691A).

**Tableau VI : Répartition des mutations pour embolies pulmonaires**

Mutation	Nombre	Pourcentage
MFII (G20210A)	1	11,11%
MFV (G1691A)	0	0%



**Figure 11 : Répartition des mutations pour embolies pulmonaires**

## 3. AVC ischémique et fausses couches à répétition

Les demandes de PCR qui ont été reçues pour le diagnostic étiologique des fausses couches à répétition ou d'AVC ischémiques étaient toutes négatives pour les deux mutations étudiées.



*DISCUSSION*



## I. Rappels physiologiques et physiopathologiques

### 1. Physiopathologie de la thrombose veineuse (TV)

Les mécanismes de la constitution d'une thrombose veineuse ont été décrits par Virchow en 1856, donnant lieu à la classique Triade de Virchow. Il s'agit de la stase veineuse, l'hypercoagulabilité et de la lésion endothéliale [10].

L'intégrité de l'endothélium est l'élément principal. Une agression de l'endothélium peut modifier le flux circulatoire local (facteur hémodynamique) et la coagulabilité. D'autre coté, des modifications du flux sanguin (turbulences, stase) peuvent être responsables de lésions endothéliales. Les éléments de la triade de Virchow peuvent être isolés ou interagir pour entraîner la formation d'un thrombus [11].

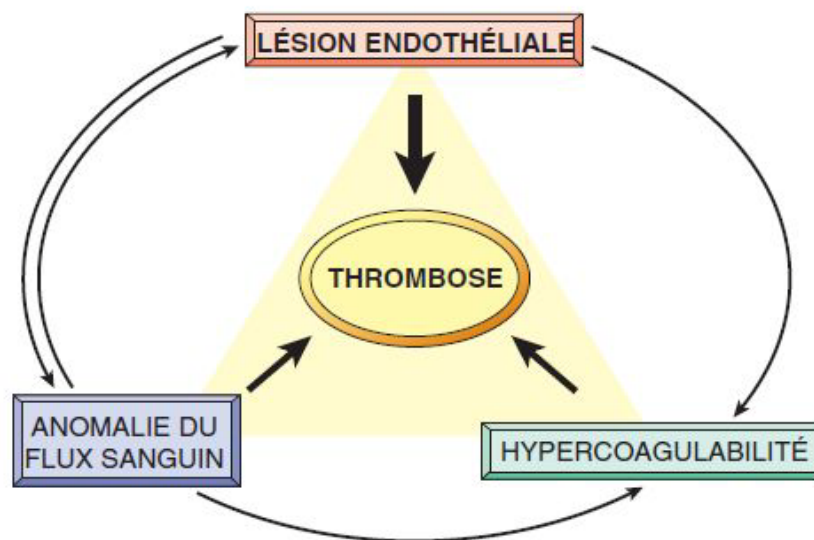


Figure 12 : Triade de Virchow [10]

#### 1.1. Stase veineuse

La stase veineuse est un facteur déclenchant principal des manifestations thromboemboliques veineuses au cours des pathologies médicales qui s'accompagnent fréquemment d'une réduction de mobilité. Elle ralentit le flux sanguin dans les veines, favorise

d'une part l'accumulation des différents facteurs pro coagulants, et d'autre part limite l'élimination des facteurs activés [12].

Parmi les phénomènes qui sont responsables du ralentissement du flux sanguin :

- L'immobilisation ralentit le retour veineux par défaut de contraction musculaire. La réduction de la marche liée à l'état grabataire ou à l'impotence fonctionnelle est un facteur de risque démontré d'accident thrombotique veineux postopératoire [13] ;
- L'obésité, responsable d'une mobilité réduite et associée à une réduction de l'activité fibrinolytique, pourrait ainsi majorer le risque de TVP postopératoire [14] ;
- La compression extrinsèque symptomatique évolutive (responsable d'œdèmes des membres inférieurs) ou la persistance de séquelles post-thrombotiques gênant le retour veineux, majorent le risque thrombotique [15] ;
- La paralysie totale d'un segment de membre, telle celle engendrée par un plâtre, une hémiplégie, un traumatisme médullaire ou toute autre forme de paralysie et d'immobilisation [16] ;
- L'insuffisance veineuse symptomatique avec ou sans varices [17], traduite par une dermite ocre et/ou un œdème de stase et/ou un trouble trophique [18] ;
- La déshydratation peut renforcer l'hypercoagulabilité plasmatique éventuelle par l'hémoconcentration des facteurs pro-coagulants [19] ;
- L'hyperviscosité sanguine en cas d'hypercytose (polyglobulie, hyperleucocytose, leucémie...), de dysglobulinémie (myélome, Waldenström...) est un élément à ne pas négliger [14] ;
- Les dilatations veineuses ou varices, peuvent majorer le risque thrombotique en contexte chirurgical postopératoire, en cas de grossesse ou de prise de contraception orale œstro-progestative [12].

En outre, la stase entraîne une hypoxie locale qui favorise l'apparition de lésions endothéliales et l'expression du facteur tissulaire (FT) [20].

Certes, si la stase est un phénomène physique important de la thrombogénèse, elle est incapable à elle seule de générer un thrombus. En effet, des études ultra-structurales ont révélé l'existence de lésions endothéliales associées responsables d'une perméabilité vasculaire accrue, d'une adhésion leucocytaire et d'une migration cellulaire importante [21].

### **1.2. Lésion endothéliale**

L'endothélium vasculaire n'est pas une simple barrière anatomique entre le sang circulant et les cellules musculaires lisses vasculaires, mais il joue un rôle essentiel dans de multiples régulations physiologiques fondamentales [22].

Les progrès récents de l'hémostase et de la biologie cellulaire ont souligné le rôle actif primordial de la cellule endothéliale dans les mécanismes de régulation de la coagulation, de la fibrinolyse et du maintien de la thrombo-résistance de la paroi vasculaire [23,24]. Un dysfonctionnement endothélial peut favoriser le processus thrombogène.

Les cellules endothéliales capables de synthétiser des substances antithrombotiques telles que la prostacycline, la thrombomoduline, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et les glycosaminoglycanes [21].

Elles secrètent aussi le monoxyde d'azote (NO) qui est un facteur vaso-actif important qui régule la vasodilatation par action sur les cellules musculaires lisses mais aussi inhibe l'agrégation plaquettaire et l'adhésion leucocytaire sur la paroi vasculaire [22].

En cas de lésions endothéliales, il y'a une sécrétion de facteurs pro-coagulants : facteur tissulaire, inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI-1) et le facteur de Von Willebrand. Par ailleurs, les cellules endothéliales possèdent de nombreuses molécules adhésives, assurant les interactions intercellulaires telles que l'adhésion leucoplaquettaire ou leucoendothéliale (E-sélectine, la protéine d'adhésion aux cellules vasculaires 1 (VCAM-1), la

protéine d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1)). Elles sécrètent diverses cytokines pro inflammatoires, contribuant à amplifier l'activation cellulaire au sein du compartiment vasculaire et à renforcer ainsi le profil pro coagulant en cas de lésion vasculaire

(IL1, IL8, TNF alpha...) [21,23,24,25].

Parmi les causes de la lésion endothéliale :

- Les traumatismes opératoires présents en cas de chirurgie de la hanche ou du genou sont particulièrement associés à une incidence accrue de phlébites [26] ;
- Les sclérothérapie : la survenue de thromboses veineuses n'est pas négligeable au décours de séances itératives de sclérothérapie [27] ;
- Les cathéters veineux : la prévalence de thrombose sur cathéter des gros troncs veineux est d'environ 5 % et un tiers des TV des membres supérieurs seraient dues à un cathéter veineux [28] ;
- La mise en place d'une sonde de stimulation cardiaque [29] ;
- Les injections multiples des toxicomanes : ce contexte associe le caractère traumatique itératif au caractère procoagulant des substances injectées (cocaïne, amphétamines, quinine...) [21] ;
- Les ATCD de TV limitent le retour veineux et aggravent la stase veineuse [21].

Même si la lésion endothéliale entraîne bien une adhérence plaquettaire, elle n'est pas suffisante à elle seule pour créer une thrombose [30].

### **1.3. Hypercoagulabilité**

#### ***a. Rappel sur l'hémostase***

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements et de la thrombose. Elle participe à la réparation de la brèche vasculaire et d'une façon générale, elle garde le sang à l'état fluide et assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux [31].

Elle comprend trois étapes [32] :

- Hémostase primaire, première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus blanc ;
- Coagulation plasmatique ou hémostase secondaire, dont le rôle est de consolider le thrombus blanc par la constitution d'un réseau protéique de fibrine qui participe, avec les globules rouges et les plaquettes, à la formation du thrombus, dit thrombus rouge ;
- Fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrino-plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire.

La thrombose survient lorsque le système se déséquilibre au profit de la phase de coagulation.

La coagulation est la succession de réactions enzymatiques en cascade, impliquant les facteurs de la coagulation, qui aboutissent à la formation du réseau de fibrine qui enserre l'amas de plaquettes fixées sur la brèche vasculaire. 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 rétro-activation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire [32].

Les facteurs de la coagulation sont désignés par des numéros allant de I à XIII. À l'exception du facteur XIII qui intervient dans la dernière étape de la coagulation, les autres facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation, ainsi le facteur XII initie la coagulation et le facteur I la termine [12].

Chaque facteur existe sous forme activée, indiquée par la lettre « a ». Ils sont synthétisés au niveau du foie par l'hépatocyte sauf le facteur VIII, et toute insuffisance hépatocellulaire sévère entraîne une diminution globale des facteurs de la coagulation par défaut de production [32].

Parmi les facteurs procoagulants, la thrombine joue un rôle essentiel. Elle est produite par la transformation protéolytique de la prothrombine, activé par le facteur Xa, par le complexe coagulant membranaire appelé prothrombinase. C'est une glycoprotéine formée de deux chaînes polypeptidiques réunies par un pont disulfure [33].

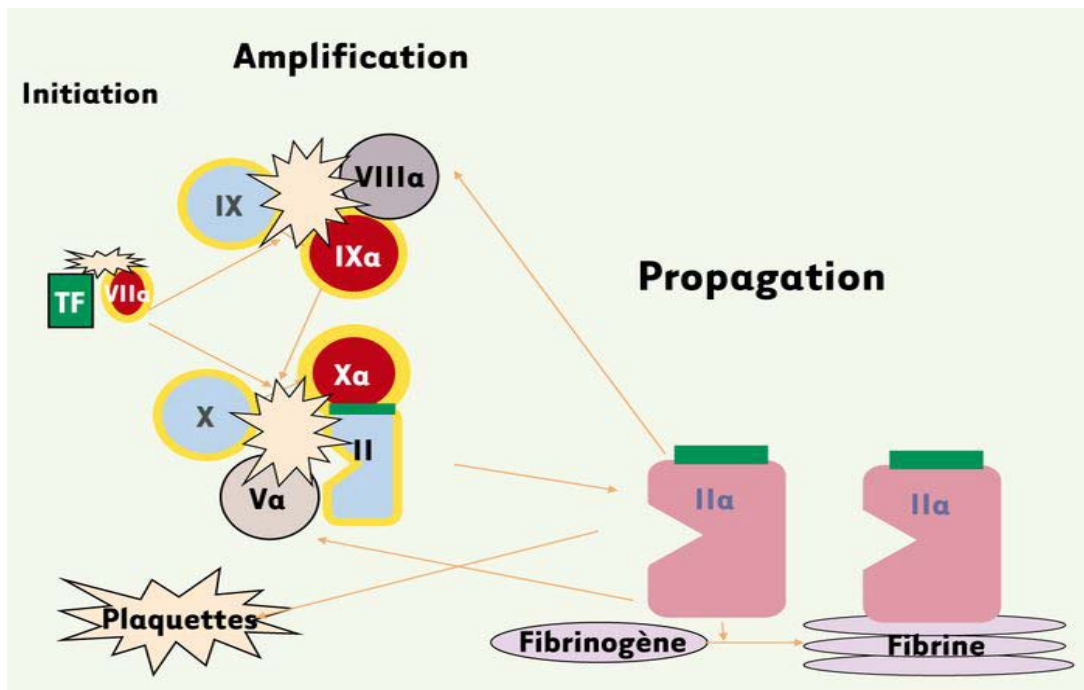
Elle favorise la coagulation [33] :

- La fibrinoformation : en transformant le fibrinogène en fibrinopeptides et fibrine.
- La stabilisation de la fibrine : en activant le facteur XIII qui devient le XIIIa qui stabilise la fibrine.
- La contraction des agrégats plaquettaires : en activant les facteurs V et VIII qui deviennent Va et VIIIa, notamment au niveau des plaquettes.

Elle termine la chaîne des réactions de la coagulation en produisant et stabilisant le caillot de fibrine [33].

La coagulation se déroule en trois phases [34] :

- Initiation de la coagulation.
- Amplification et propagation.
- Fibrino-formation.



**Figure 13 : Etapes de la coagulation [34]**

- Phase d'initiation :
  - In Vivo, la coagulation est initiée par le facteur tissulaire présent dans le sous endothélium.
  - Le FT fixe à la fois le FVII et le FVIIa, à l'état de trace dans le sang circulant.
  - L'autoactivation en présence du FT du FVII en FVIIa.
  - Le complexe binaire FT/FVIIa active le FX et le FIX : L'activation directe du FX est faible car elle est limitée par un inhibiteur : Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI).
  - Le FXa, en présence de FV transforme la prothrombine et génère ainsi les premières traces de thrombine.

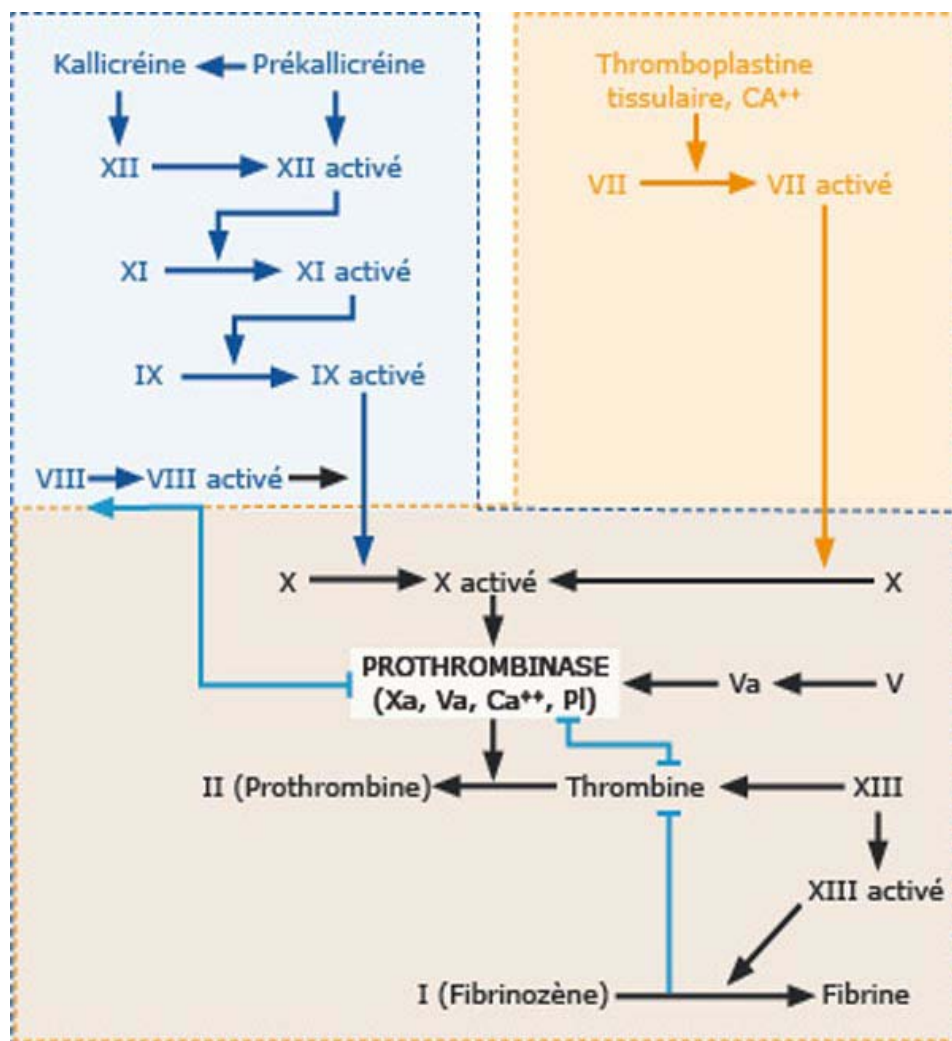
- Phase d'amplification :

La rétro-activation et production explosive de thrombine libre et de thrombine liée au caillot.

La faible quantité de thrombine générée entraîne :

- L'activation et le recrutement de nouvelles plaquettes ;
  - L'activation des cofacteurs FV et FVIII ;
  - L'activation du FXI ;
  - Le FXIa active le FIX ;
  - Le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et la prékallicréine (PK) activent le FXII en FXIIa capable d'activer le FXI.
- Phase de fibrino-formation :

Le "pic de thrombine" provoque la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine Stable après action du FXIIIa.



*En bleu, la voie endogène ;  
En orange, la voie exogène ;  
En noir, la voie finale commune ou tronc commun.*

**Figure 14 : Schéma classique de la coagulation (in vitro) [35]**

Ce système de coagulation met également en jeu ses inhibiteurs, principalement la protéine C (PC), la protéine S (PS), l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et l'antithrombine (AT) (inhibiteur des FXa et IIa), un équilibre s'exerçant habituellement entre génération de thrombine et inhibition de la génération de thrombine. La balance penche du côté de la génération de thrombine en cas d'activation de la coagulation et/ou en cas de déficit en protéines inhibitrices, conduisant au concept d'hypercoagulabilité [36].

Parallèlement, le système fibrinolytique est mis en jeu après activation du plasminogène en plasmine par le tPA. L'équilibre en faveur soit du système de la coagulation, soit du système fibrinolytique conduit à la diminution du thrombus, à la stabilisation de celui-ci ou à sa propagation [37].

- Parmi les facteurs de risque d'hypercoagulabilité :
  - Les antécédents personnels de phlébites multiples inexplicables [18] ;
  - La contraception par estrogènes quelle que soit la dose [38,39] ;
  - La grossesse ou un post-partum [40] ;
  - La notion d'un anticorps anti-phospholipide, anti-cardiolipine ou antiprothrombinase [41,42] ;
  - Le syndrome inflammatoire [43,44] ;
  - Le déficit personnel authentifié en PC, PS, AT III, une résistance à la protéine C activée ou la mutation (G20210A) du gène de la prothrombine [45,46,47].

## **2. Thrombophilie constitutionnelle : Anomalies génétiques des protéines de la coagulation**

### **2.1. Mutation du FV G1691A (FV Leiden), autres mutations**

#### **a. FV Leiden**

La mutation Leiden ou Leiden touche l'acide aminé 506 du cofacteur V de la coagulation. Nous devons à B. Dahlback, les descriptions de la résistance à la PCa liée à la mutation du facteur V, en 1993, et du rôle du FV intact comme cofacteur du système Protéine S/Protéine C activée (PS-PCa) dans l'inactivation du FVIIIa en 1994 [48].

La résistance à la protéine C activée (RPCa) constitue un facteur biologique majeur prédisposant aux manifestations thrombotiques veineuses. Elle est liée dans 85–90% des cas à

une mutation au niveau du FV, avec substitution d'une arginine par une glutamine en position 506, dite FV Leiden. La transmission est autosomique dominante.

Le FV Leiden représente actuellement, par sa fréquence, la première cause de thrombophilie constitutionnelle. Le risque relatif de thrombose veineuse est multiplié par 5 à 10 chez les hétérozygotes et par 50 à 100 chez les homozygotes [49].

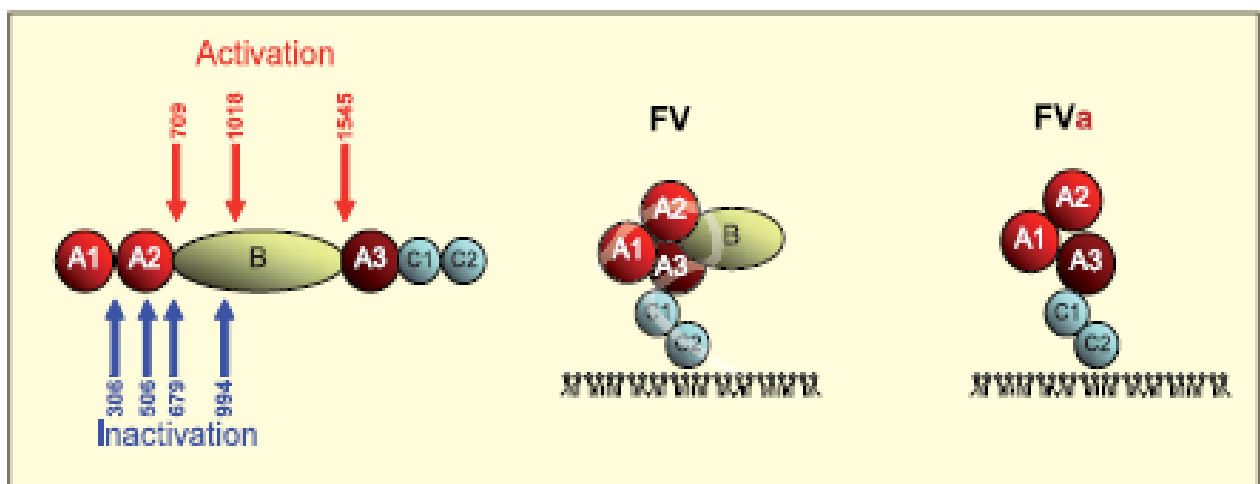
***b. Activation/inactivation du FV***

Le FV est une glycoprotéine de 300 kDa, codée par un gène localisé sur le chromosome 1 comportant 25 exons. Il comporte plusieurs domaines (A1A2BA3C1C3) [49].

***b.1. Activation du FV***

Le FV ne devient un cofacteur efficace du FXa qu'après avoir subi plusieurs coupures de la zone de connexion (B) entre la chaîne lourde (A1–A2) et la chaîne légère (A3–C2–C3). Ces coupures sont réalisées par la thrombine ou le FXa, et elles entraînent un réarrangement des domaines :

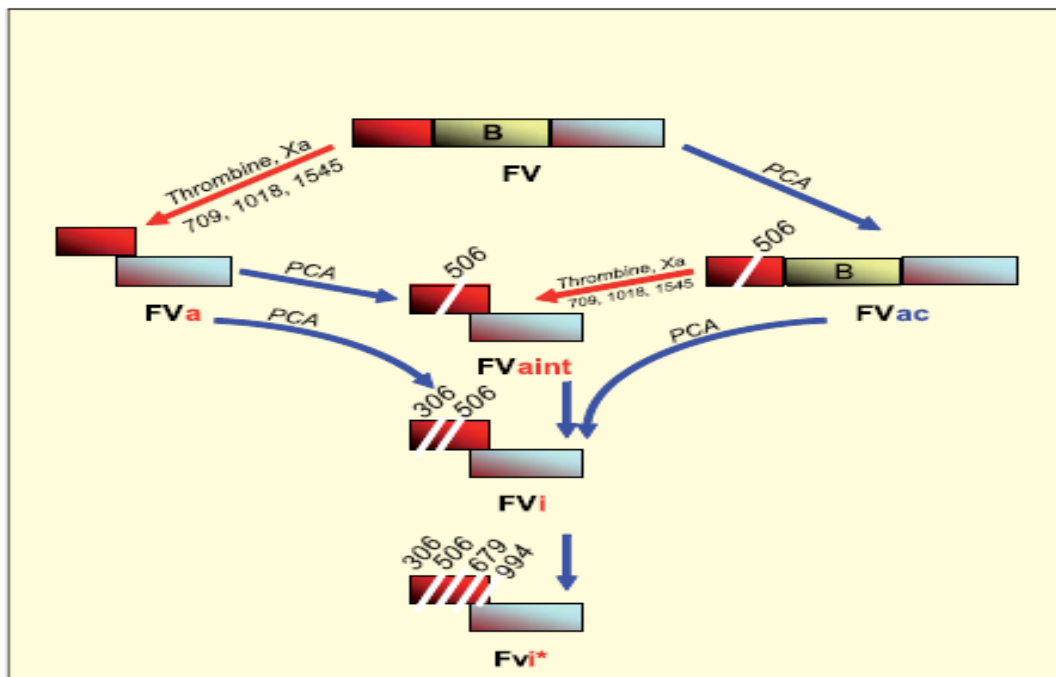
Le domaine B est dissocié du cofacteur, et la chaîne lourde s'assemble à la chaîne légère par des liaisons non covalentes (figure 15) [50].



**Figure 15 : Structure du FV avant et après activation [50]**

***b.2. Inactivation du FVa***

Elle résulte du clivage par la PCa des arginines 306, 506, 679 et 994. L'arginine 506 est la première à être clivée, et la cible préférentielle en cas de concentrations faibles de FVa et de PCa. Cependant, l'inactivation qui en résulte est partielle. Pour être complète, elle nécessite encore la coupure de l'arginine 306 qui est très dépendante de l'activité cofacteur de la protéine S (figure 16) [50].



**Figure 16 : Activation du FV et inactivation du FVa [50]**

***c. Résistance à la protéine C activée***

Le phénotype de résistance à la PCa a été décrit chez certains patients par l'équipe de Dahlback qui en a rapidement élucidé le mécanisme avec la substitution de l'arginine en position 506 par une glutamine [51]. Chez les sujets porteurs, la mutation fait donc disparaître la première cible de la PCa au niveau du FVa, ce qui va retarder la dégradation du FVa. Au niveau du gène, cela correspond à la substitution d'une guanine par une adénine en position 1691 qui définit la mutation Leiden du gène FV.

*d. Autres mutations du FV et la résistance à la PCa*

Deux autres mutations du FV ont été décrites au même locus, la mutation Cambridge (R306T) [52], et la mutation Hong Kong (R306C) [53]. Elles sont rares et leur association avec le risque thrombotique semble faible, avec un phénotype intermédiaire entre le type sauvage et le phénotype R506G hétérozygote [54].

Par ailleurs, une troisième anomalie, allèle R2 a été décrite. Il s'agit d'un variant qui est retrouvé fréquemment et correspond à la mutation du nucléotide 4070 A>G, ou de l'acide aminé H1299R. Il est présent chez 11 à 13 % des populations d'origine caucasienne et asiatique, deux fois moins fréquent dans les populations afro-américaines. Sa présence pourrait augmenter le risque thrombotique, surtout quand il est associé avec la mutation Leiden du FV [55]. L'allèle R2 n'est pas étudié en routine dans le cadre des bilans de thrombose.

**2.2. Mutations du facteur II**

*a. Prothrombine ou FII*

Le FII est la sérine protéase de la phase finale de la coagulation. Elle est transformée en thrombine par la prothrombinase, complexe formé des facteurs Xa, Va, de phospholipides et de calcium. La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine et exerce un grand nombre d'autres fonctions régulatrices.

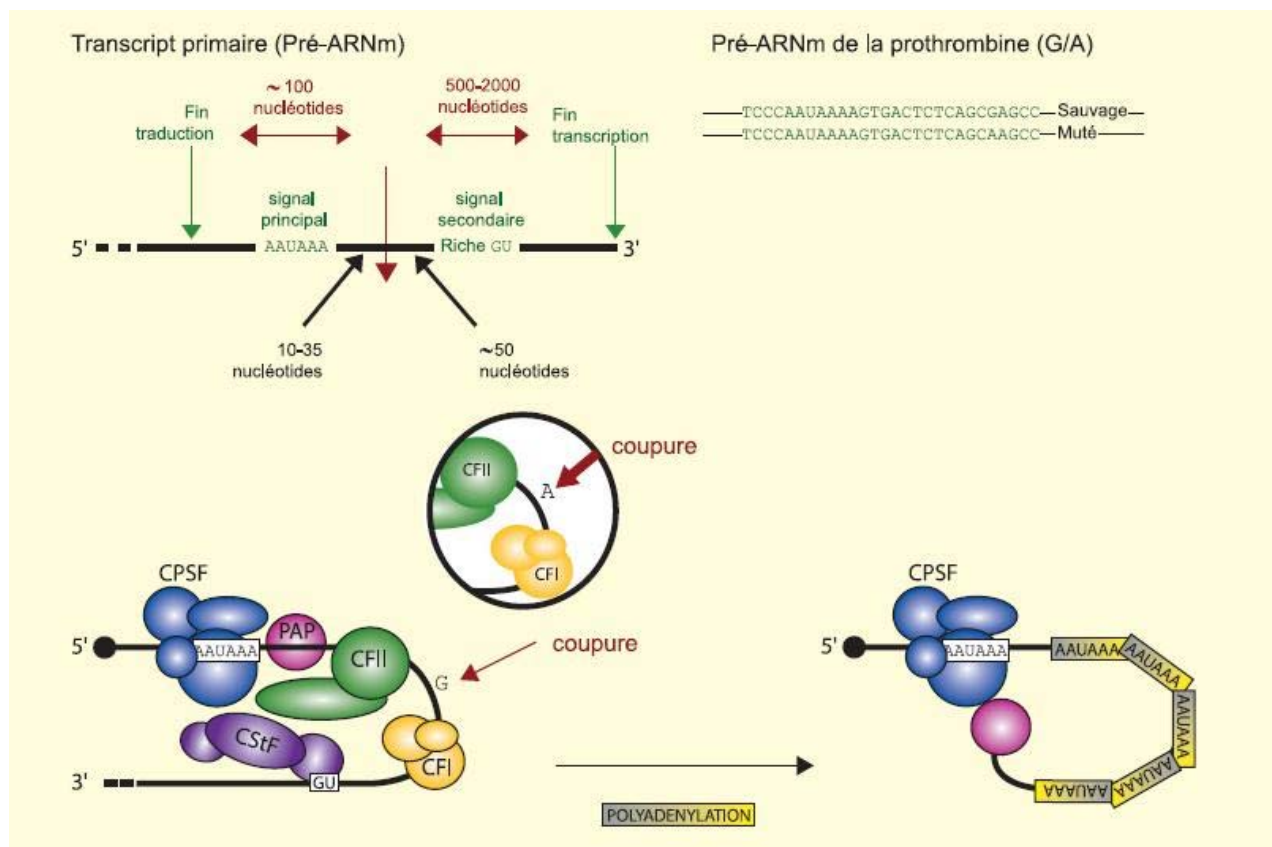
La concentration de prothrombine est, avec l'antithrombine, l'un des deux déterminants majeurs de la génération de thrombine [56]. En effet, des taux de prothrombine à 150 % avec un taux d'antithrombine à 50 % vont générer 7 fois plus de thrombine que des taux à 100 % des deux facteurs [57].

*b. Mutation G20210A de la prothrombine*

La mutation G20210A de la prothrombine, décrite en 1996 par Poort 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 s'accompagne de taux plus élevés de prothrombine circulante, ce qui explique le risque plus élevé de thrombose lié à cette mutation [58].

C'est la première mutation décrite dans cette zone qui s'accompagne d'une augmentation de fonction par rapport au gène sauvage. En effet, l'activité fonctionnelle de l'allèle physiologique G au niveau du site de clivage est moins efficace pour la maturation de l'extrémité 3' que celle de l'allèle muté. La substitution d'une guanine par une adénine lui confère une activité supérieure avec une meilleure reconnaissance du site de clivage, et une accumulation supérieure d'ARNm mature dans le cytoplasme, aboutissant à une augmentation de la synthèse protéique (figure 17).

L'extrémité 3' des ARNm est caractérisée par la présence de nombreux résidus A qui sont ajoutés après la transcription grâce au signal de polyadénylation (AAUAAA). L'ARN pré-messager est coupé à une vingtaine de nucléotides en aval du signal de polyadénylation, puis, par un mécanisme de synthèse complexe faisant intervenir une douzaine de protéines, une queue poly(A) de l'ordre de 200 nucléotides est ajoutée. Au niveau de la région 3'UTR, la première coupure survient en général au niveau d'un nucléotide A. Dans le cas de la prothrombine, le type sauvage présente un G au site de coupure qui va être coupé, mais de façon moins efficace. La mutation rétablit à ce site un nucléotide A. Après la coupure, une poly (A) polymérase (PAP) et sa protéine porteuse (PABPII) assurent la polyadénylation [50].



**Figure 17 : Influence de la MFI1 (G20210A) sur la polyadénylation de l'ARNm de la prothrombine [50]**

Deux autres mutations, rares, touchant les nucléotides 20209 et 20221 ont été décrites [59,60]. Elles s'accompagnent également d'une augmentation de maturation de l'ARNm de la prothrombine et de la synthèse protéique.

Un polymorphisme A19911G a également été décrit comme modulateur du risque de l'allèle 20210A [61]. Il s'accompagne d'un taux de prothrombine augmenté chez les patients ne présentant pas de mutation au niveau du nucléotide 20210 ou hétérozygotes II Leiden. Ce polymorphisme est associé avec un risque global de thromboses veineuses profondes (TVP) multiplié par 1.5 et par 2 chez les hétérozygotes II Leiden [62,63].

### 2.3. Déficits en inhibiteurs de la coagulation

#### a. Antithrombine

##### a.1. Relation structure - activité

L'antithrombine (AT) est une glycoprotéine plasmatique monocaténaire de masse moléculaire (MM) 58 kDa, comportant 432 acides aminés (AA) et quatre chaînes latérales oligosaccharidiques.

Elle est synthétisée par le foie et sa concentration plasmatique moyenne est de 125 mg/l. Sa demi-vie plasmatique moyenne est de 65 heures. Elle appartient à la superfamille des inhibiteurs de sérine-protéases (sérpines).

Elle inactive essentiellement la thrombine et le facteur X activé (Xa), mais également, en présence d'héparine, les facteurs VIIa, XIa et XIIa [64].

Le gène AT est situé sur le chromosome 1, comporte sept exons et s'étend sur 13480 paires de bases (pb). Il existe dix séquences Alu dans les introns, représentant 22 % des séquences introniques, soit quatre fois plus que dans l'ensemble du génome humain. Le rôle de ces éléments répétitifs est inconnu, mais ils peuvent certainement contribuer à la survenue de mutations par délétion d'un segment du gène après recombinaison entre séquences homologues [65].

##### a.2. Anomalies moléculaires

Le déficit en antithrombine était la première anomalie constitutionnelle de l'hémostase expliquant un tableau familial de la maladie thromboembolique veineuse. C'est le déficit congénital causant le tableau clinique le plus grave parmi tous les autres inhibiteurs. Cette anomalie a été identifiée en 1965 par Egeberg et est retrouvée chez 1 à 2 % des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse primitive. La prévalence du déficit en AT symptomatique dans la population générale est comprise entre 1/2000 et 1/5000 [66].

L'anomalie moléculaire responsable du déficit en AT a été identifiée dans de nombreux cas et un ensemble de mutations décrites a été regroupé dans une base de données [67]. Les grandes délétions du gène, relativement rares, expliquent moins de 10 % des déficits de type I. La plupart des mutations retrouvées dans les déficits de type I sont des mutations ponctuelles, des insertions ou des délétions de petite taille (1 à 30 nucléotides) qui peuvent altérer la composition de l'ARN messager, induire un arrêt prématuré de la synthèse ou la production d'une protéine instable ou non sécrétée. Les déficits de type II sont le plus souvent la conséquence de mutations ponctuelles entraînant la substitution d'un acide aminé responsable du dysfonctionnement de la protéine. Les mutations qui génèrent des déficits de type IIRS affectent les AA 392, 393, 394, 382 et 384 du site actif. La plupart des mutations responsables de déficits de type IIHBS sont des mutations faux-sens affectant les résidus Arg 47 et Arg 129, chargés positivement. Leur remplacement par un AA non chargé peut diminuer les interactions ioniques nécessaires à la catalyse de l'inhibition AT protéase par l'héparine. Les mutants à effet pléiotropique (PE) sont souvent porteurs de substitutions des résidus 402 à 407, situés dans la région P9'-P14' de l'AT. Le défaut d'inhibition de la thrombine mis en évidence pourrait être la conséquence d'une anomalie de l'insertion du segment au sein de la molécule d'AT. L'anomalie de l'affinité de l'AT pour l'héparine pourrait démontrer l'existence d'un lien conformationnel entre le site de liaison à l'héparine et le site actif. Dans ces déficits de type PE, des traces de protéine anormale peuvent être mises en évidence dans le plasma [68].

***b. Protéine C***

***b.1. Structure et rôle physiologique***

La protéine C est une glycoprotéine plasmatique de MM 62 kDa, vitamine K-dépendante, comportant 23 % de carbohydrates. Il s'agit du zymogène d'une sérine-protéase à propriétés anticoagulantes. La PC est synthétisée par le foie et circule dans le plasma à la concentration de 3 à 5 mg/l. Sa demi-vie est de 6 à 8 heures [69].

Le gène PC, situé sur le chromosome 2, s'étend sur 11,6 kb et comprend neuf exons. Chacune des régions codantes correspond à un domaine fonctionnel, sauf l'exon I, qui n'est pas traduit. Deux polymorphismes de la région promotrice du gène qui influent sur le taux de PC ont été identifiés (1654 C>T, 1641 A>G). Le génotype CC/GG, associé aux taux de PC les plus bas, est un facteur de risque de thrombose [70].

La PC est synthétisée sous forme d'un polypeptide monocaténaire de 461 AA comportant un peptide leader, un site de reconnaissance de la  $\gamma$ -carboxylase vitamine K-dépendante, une chaîne lourde et une chaîne légère. La PC mature, sous forme bicaténaire, résulte des clivages protéolytiques intracellulaires qui induisent la perte du prépropeptide et le clivage de la forme monocaténaire. La chaîne légère comporte un domaine (résidus 1 à 45) contenant neuf acides  $\gamma$ -carboxyglutamiques (GLA) et deux domaines (résidus 46 à 91 et 92 à 136) analogues à l'epidermal growth factor (EGF). La chaîne lourde comporte le domaine sérine-protéase (185-419) et un peptide d'activation N-terminal lié au domaine catalytique. Le site catalytique est constitué de trois AA :

His 211, Asp 257 et Ser 360. Le domaine GLA permet la fixation d'ions calcium et la formation du complexe enzymatique à la surface des phospholipides anioniques.

In vivo, le complexe formé par la thrombine et son récepteur endothélial, la thrombomoduline, convertit la PC inactivée en PC activée (PCa) capable de dégrader les facteurs Va et VIIIa. L'activation résulte du clivage de la liaison Arg 169-Leu 170 et de la libération du décapeptide N-terminal de la chaîne lourde, qui démasque la poche catalytique [71].

#### ***b.2. Types des mutations retrouvées dans le déficit en PC***

Le déficit en PC a été décrit en 1981, il est retrouvé chez 3 % des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse primitive. Les modes de transmission du déficit en PC apparaissent cependant complexes. En effet, il ressort d'études de cohortes de patients thrombophiliques que la prévalence du déficit en PC associé à des thromboses dans la population générale est comprise entre 1/16000 et 1/36000. Une prévalence beaucoup plus

forte du déficit en PC asymptomatique a cependant été mise en évidence dans des populations saines de donneurs de sang (1/200 à 1/700) [72].

Les mutations retrouvées dans les déficits de type I sont la plupart du temps des mutations ponctuelles faux-sens. Les délétions et les insertions ne surviennent que dans 10 % des cas. Un tiers des mutations ponctuelles surviennent au niveau des nucléotides CpG, points chauds de mutation. La plupart des mutations entraînent un arrêt prématuré de la synthèse ou une modification de la conformation protéique induisant une perte de stabilité. Dans les déficits de type II, plus rares (10 % des déficits rapportés), des mutations faux-sens sont retrouvées principalement au niveau du domaine GLA et du domaine catalytique, dans la séquence du prépropeptide et au niveau du site de clivage par la thrombine.

*c. Protéine S*

*c.1. Relation structure- activité*

La protéine S est un inhibiteur physiologique de la coagulation découvert à Seattle en 1977. Elle intervient comme cofacteur de la protéine C dans l'inhibition des facteurs V et VIII activés de la coagulation.

La PS est une glycoprotéine de 635 acides aminés dont le poids moléculaire est de 70690 daltons. Sa concentration plasmatique est d'environ 20 à 25 mg/l, avec une demi-vie plasmatique de 40 heures. Elle est synthétisée essentiellement par le foie, mais aussi par les mégacaryocytes, les cellules endothéliales vasculaires et même les cellules cérébrales et les cellules de Leydig [73]. La forme mature de la PS (635 AA) consiste en un domaine GLA comportant 11 résidus GLA, un peptide de liaison, une boucle sensible à la thrombine (BST), quatre domaines EGF et une région carboxyterminale présentant des zones d'homologie par rapport à la sex hormone-binding globuline (SHBG) [74].

La PS fait partie des protéines dont la synthèse nécessite la présence de vitamine K qui permet la greffe de résidus  $\gamma$  carboxyglutamiques nécessaires pour la fixation aux phospholipides anioniques via un pont calcique. Le gène de la protéine S est porté par le

chromosome 3 et comprend 15 exons. Ce gène actif PS $\alpha$ , coexiste avec un pseudogène PS $\beta$  inactif. La PS existe dans le plasma sous forme libre (environ 40 %) et sous forme liée à une protéine du système du complément, la C4b binding protein (C4bBP). La PS libre est le support d'une activité anticoagulante en s'impliquant comme cofacteur de la protéine C dans l'inhibition des facteurs Va et VIIIa de la coagulation. Plus récemment, on a décrit un rôle inhibiteur direct de la PS sans le concours de la protéine C sur les facteurs Va, VIIIa et Xa. La fraction liée à la C4bBP aurait même une activité inhibitrice de la prothrombinase et du complexe activateur du FX. La PS serait également un cofacteur du TFPI qui inhibe la voie exogène de la coagulation et cette action de la PS pourrait être d'autant plus intéressante que l'on sait actuellement que la voie extrinsèque de la coagulation est en quelque sorte le démarreur du système.

La liaison de la PS à la C4bBP explique certaines difficultés dans le dosage de la PS. En effet, la C4bBP est une protéine qui augmente en cas d'inflammation (jusqu'à quatre fois la valeur normale), ce qui n'est pas rare au cours des thromboses récentes. De plus, il est établi que la C4bBP est une protéine multimérique de 6 ou 7 chaînes a avec présence ou non d'une chaîne b. La fixation de la PS est possible uniquement sur l'isoforme C4bBP $\beta^+$  qui représente environ 10 % de la C4bBP totale. Ainsi, une augmentation globale de la C4bBP n'est pas forcément associée à une baisse de la PS libre si cette augmentation ne concerne que la forme  $\alpha^+$  [73].

### *c.2. Pathologie moléculaire*

Le déficit congénital en PS a été décrit en 1984. Il est autosomique dominant, avec une pénétrance variable. 50 % des patients hétérozygotes pour le déficit en protéine S développent une TV, les 50 % restants sont asymptomatiques et ne développent jamais de TV. L'incidence annuelle de la thrombose veineuse est de 1,90 %, l'âge médian de présentation étant de 29 ans. Le déficit en protéine S peut survenir à l'état homozygote. L'incidence du déficit congénital léger en protéine S est estimée à 1 sur 500 individus. Le déficit grave en protéine S est rare, et sa prévalence dans la population générale reste inconnue, en raison de la difficulté à diagnostiquer l'affection [75].

Le déficit en protéine S est rare dans la population saine. Dans une étude portant sur 3 788 personnes, la prévalence du déficit familial en protéine S était de 0,03 à 0,13 %. Chez les patients ayant des antécédents familiaux de thrombose ou de thrombose récurrente, la fréquence du déficit en protéine S augmente à 3–5 % [75].

Les mutations décrites dans le déficit en PS dans plus de la moitié des cas, il s'agit de mutations faux-sens. On observe également des micro-insertions ou délétions et quelques codons stop. Quelques grandes délétions ont été mises en évidence. Les mutations ponctuelles entraînant un arrêt prématuré de la synthèse ou une modification de la conformation protéique sont cependant plus fréquentes que les délétions. Quelques substitutions d'AA survenant au site du clivage du propeptide ou dans les domaines EGF génèrent des déficits qualitatifs [76].

#### **2.4. Augmentation du FVIII circulant d'origine génétique [77]**

Le FVIII est une glycoprotéine de 330 kDa codée par un gène localisé sur le chromosome X, mesurant 186 kb et comportant 26 exons. Sa structure est analogue à celle du FV.

Le mécanisme physiopathologique par lequel le FVIII exerce son effet thrombotique est également incertain. Il a été postulé que l'augmentation du FVIII entraîne une augmentation de génération de thrombine (TG) confère un risque significatif de MTEV récurrente.

### **3. Thrombophilies acquises**

#### **3.1. Syndrome des anticorps anti phospholipides (SAPL)**

Le syndrome des anticorps anti phospholipides est une thrombophilie clinico-biologique. Il s'agit d'une maladie auto-immune, caractérisée par la survenue de manifestations thromboemboliques et/ou la survenue de complications obstétricales en présence, au moins à deux reprises, à trois mois d'intervalle, d'anticorps anti phospholipides.

Les critères de classification du SAPL ont été publiés en 2006 à Sydney et ils constituent la définition du SAPL. Pour retenir le diagnostic d'un SAPL, au moins un critère clinique et un critère biologique doivent être associés.

Il existe trois types principaux d'anticorps anti phospholipides : l'anticoagulant circulant de type lupique (phospholipide-dépendant), des anticorps anticardiolipides d'isotype IgG ou IgM et des anticorps anti bêta2-glycoprotéine de type I (b2GP1) d'isotype IgG ou IgM.

La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique est d'avantage associée avec les phénomènes thromboemboliques (OR : 11). Cette association est plus faible en cas de présence d'anticorps anticardiolipine ou anti b2GP1 seuls (OR : 1.6). Le risque de récurrence au décours de SAPL si les anticoagulants sont arrêtés sera de 14 % à 17 % après 1 an, 40 % après 5 ans et plus de 50% après 10 [78].

Il s'agit donc d'une thrombophilie majeure constituant un fort risque pour le premier épisode thromboembolique ainsi que pour la récurrence.

### **3.2. Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)**

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une maladie acquise rare, avec environ 450 cas diagnostiqués en France sur une période de 40 ans. Elle est caractérisée par l'association d'une pancytopenie de type aplasie médullaire et d'une anémie hémolytique à test de Coombs négatif, et par la propension à développer des thromboses, en particulier un syndrome de Budd-Chiari ou une thrombose veineuse cérébrale. Son diagnostic est réalisé par cytométrie en flux. Il s'agit d'une maladie de la cellule souche hématopoïétique de nature clonale, due à une mutation somatique du gène PIG-A. Le traitement fait discuter la greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les formes graves, le traitement immunosuppresseur pour les formes aplasiques et l'éculizumab pour les formes hémolytiques ce qui permet de contrôler également des événements thromboemboliques [79].

### **3.3. Syndromes myéloprolifératifs Phi négatifs [thrombocytémie essentielle (TE), polyglobulie de Vaquez (PV), myélofibrose primitive (MFP)]**

Une mutation somatique de la tyrosine kinase JAK2, substitution d'une Valine par une Phénylalanine en position 617 (V617F), qui permet à la protéine d'induire la différenciation et la prolifération des précurseurs hématopoïétiques sans intervention de facteurs de croissance est

une anomalie thrombogène. Elle est présente dans presque toutes les PV et dans 60 % des TE avec une influence sur le risque thrombotique en fonction du pourcentage d'allèle muté. Elle est de plus facteur de risque de thromboses splanchniques en l'absence de syndrome myéloprolifératif patent. Elle doit être recherchée à l'aide de techniques dont la sensibilité permet de détecter 1–3 % d'allèle muté [80].

### **3.4. Cancers**

L'association entre la maladie thromboembolique et le cancer est bien connue et largement décrite dans la littérature. Déjà au XIXe siècle, Trousseau remarquait que ces deux pathologies apparaissaient souvent de façon concomitante [81].

D'après Chew, les cancers à plus haut risque thrombotique regroupent les néoplasies hématologiques, pulmonaires, gastro-intestinales, pancréatiques, les lymphomes, tumeurs cérébrales, cancers de l'ovaire et du rein [82].

Le risque de thrombose au décours d'un cancer dépend du type et du stade de la maladie, mais également du traitement proposé au patient. La chimiothérapie augmente de 2 à 6 le risque de MTEV [83]. Les chimiothérapies les plus thrombogènes sont les traitements antiangiogéniques. Les traitements hormonaux adjuvants, notamment dans le cancer du sein, augmentent considérablement le risque de thrombose, pour le tamoxifène de 13 % en association avec une chimiothérapie et de 5 % lorsqu'il est administré seul.

## **4. Hyperhomocystéinémie**

L'homocystéine n'est pas une protéine de la coagulation, mais l'hyperhomocystéinémie est un facteur perturbateur potentiel du système de la coagulation favorisant la survenue des thromboses [74].

Dans le plasma, l'homocystéine est oxydée en disulfures d'homocystéine (homocystine) et d'homocystéine-cystéine. On regroupe sous le terme d'homocystéine totale, l'homocystéine

et les deux disulfures qui existent sous forme libre et liée aux protéines. La concentration plasmatique normale de l'homocystéine totale est comprise entre 5 et 16  $\mu\text{mol/l}$  [74].

L'hyperhomocystéinémie peut être primitive, liée à une diminution de l'activité de la méthylénetétrahydrofolate réductase, ou secondaire à une carence vitaminique en folates, B6, B12, à la prise d'antagonistes de folates (comme le méthotrexate, la phénytoïne) ou de la vitamine B6 (comme les œstrogènes, le tabac, la théophylline), ou à une insuffisance rénale (le rein est le principal site de catabolisme de l'homocystéine) [84].

Cette hyperhomocystéinémie est définie à partir du résultat d'un dosage plasmatique sans ou avec dose de charge de méthionine. Le risque relatif de MTEV est de l'ordre de 2 avec une majoration du risque de 1,3 pour une augmentation de 5  $\mu\text{mol/l}$  [84].

- L'hyperhomocystéinémie constitutionnelle est due à des déficits :
  - Le déficit homozygote en cystathionine- $\beta$ -synthase pour la mutation 833 T>C, qui peut ne se traduire que par la survenue d'événements thromboemboliques [85] ;
  - Le déficit homozygote en MTHFR est l'anomalie constitutionnelle des voies de reméthylation. C'est l'anomalie la plus commune ;
  - Le déficit hétérozygote en  $\beta$  cystathionine synthase est fréquent (0,3–1,4 %) [86].

Une autre anomalie fréquente est la présence d'un variant thermolabile de la MTHFR qui possède 50 % de l'activité enzymatique normale. Ce variant résulte d'une substitution C>T du nucléotide 677 du gène transformant une alanine en valine [87]. Lorsqu'il est présent à l'état homozygote, et surtout en présence d'une carence en folates, il peut expliquer des hyperhomocystéinémies très modérées.

Les mécanismes impliqués dans le rôle athérogène et thrombogène de l'hyperhomocystéinémie sont partiellement connus. L'homocystéine entraîne chez le babouin, la desquamation des cellules endothéliales vasculaires, la prolifération des cellules musculaires lisses et l'épaississement de l'intima. D'autres effets sur les cellules endothéliales ont été

décrits : activation du FV, interférence dans l'activation de la PC et l'expression de la thrombomoduline, inhibition du tPA, diminution de la génération d'oxyde nitrique et de prostacycline, induction de l'expression du facteur tissulaire, suppression de l'expression des sulfates d'héparane de la paroi vasculaire, induction d'une RPCa par modification du FV. Il faut cependant, insister sur le fait que la majorité des effets décrits existent pour de fortes concentrations plasmatiques d'homocystéine, supérieures à celles retrouvées chez les patients porteurs d'une hyperhomocystinurie homozygote [88].

## **5. Manifestations cliniques des mutations du facteur V et du facteur II**

### **5.1 Mutation du FV (G1691A) ou facteur V Leiden**

La MFV (G1691A) est un facteur de risque de thrombotique veineux et artériel, ce risque a fait l'objet de plusieurs études qui associent cette mutation à la récurrence de thrombose :

#### ***a. Risque thromboembolique veineux associé à la présence du facteur V Leiden***

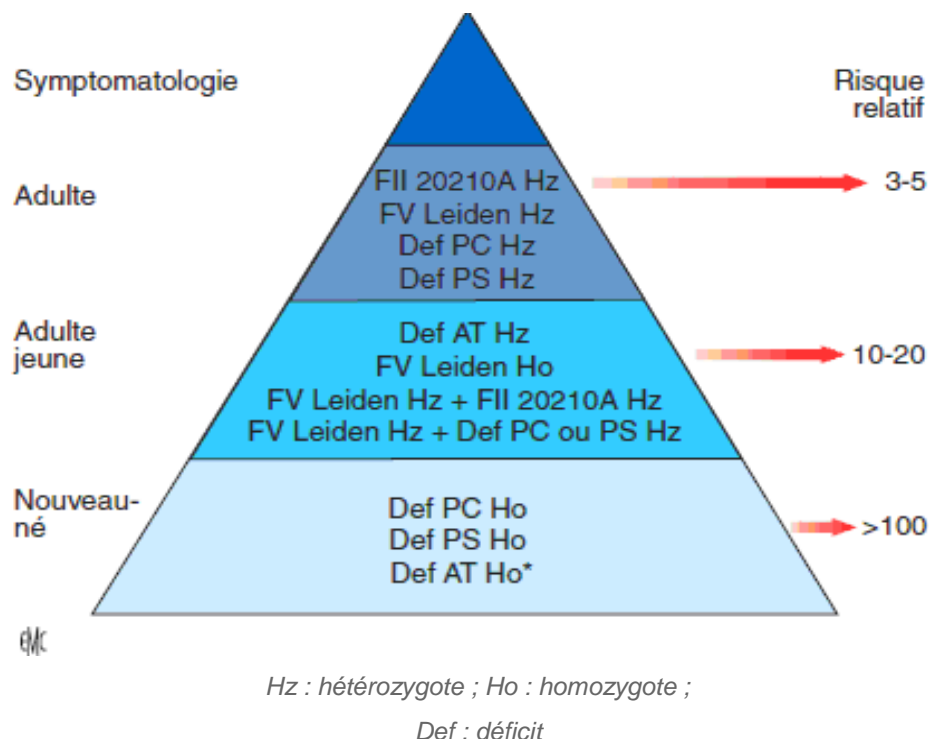
Les données épidémiologiques ont établi sans ambiguïté l'implication du facteur V Leiden et de la RPCA dans la maladie thromboembolique veineuse. Cette relation a été tout d'abord mise en évidence dans la Leiden Thrombophilia Study (LETS), grande étude cas témoin hollandaise comportant 474 sujets ayant présenté une première thrombose veineuse et 474 témoins appariés sur l'âge et le sexe. Le risque relatif était significatif et atteignait 2,7. Les résultats ont par la suite, été confirmés dans de nombreuses autres études [89].

Cette mutation, qui résulte d'un effet fondateur, est observée dans les populations normales avec une fréquence variable en fonction de la localisation géographique (gradient nord-sud, fréquence moyenne 5 %). La mutation augmente le risque de développer une thrombose veineuse profonde d'un facteur 3 à 5 lorsqu'elle est présente à l'état hétérozygote.

Le risque relatif de thrombose veineuse profonde chez les femmes ayant une contraception œstroprogestative est multiplié par quatre par rapport à une population témoin sans contraception, alors qu'il est multiplié par 30 chez celles qui sont hétérozygotes pour le facteur V Leiden et qui ont un traitement œstroprogestatif. Néanmoins, si l'augmentation est

importante en termes de risque relatif, elle reste faible en termes de risque absolu, faisant passer d'un risque de 2,2 à 27,7 pour 10 000 femmes/année. Compte tenu de la forte prévalence de l'anomalie dans la population générale, de nombreux patients sont susceptibles d'être porteurs de l'anomalie à l'état homozygote (0,06 à 0,25 %), le risque relatif de thrombose est alors plus important. Cependant, l'expression clinique du déficit chez ces anomalies homozygotes est considérablement moins sévère que celle observée chez les patients porteurs d'un déficit homozygote en PC ou en PS, et certaines anomalies homozygotes peuvent être totalement asymptomatiques.

Le facteur V Leiden n'est pas associé uniquement à la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Il est également facteur de risque de thrombose veineuse superficielle et de thrombose veineuse cérébrale [90]. Il est associé à la survenue d'accidents obstétricaux et plus particulièrement à la survenue de fausses couches à répétition [91]. En revanche, il n'est pas associé à la survenue d'embolies pulmonaires isolées [92].



**Figure 18 : Risque thrombotique en fonction du génotype [74]**

***b. Risque thrombotique artériel associé à la présence du facteur V Leiden***

De nombreuses équipes ont étudié le rôle du facteur V Leiden dans la survenue d'infarctus du myocarde. Dans l'étude prospective de médecins américains (Physician Health Study, PHS) [93], la présence de la mutation n'est pas associée à la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral ischémique. Dans le cadre de l'étude cas témoin de l'infarctus du myocarde (ECTIM) regroupant 643 patients et 726 témoins, aucune association significative n'est relevée.

Quelques études rapportent, cependant, des associations positives, particulièrement lorsque l'effet conjoint de la mutation et d'un facteur de risque environnemental a été étudié.

Ainsi, dans une étude cas témoin de l'infarctus du myocarde survenant chez la femme jeune (88 patientes, 388 témoins), l'usage du tabac multiplie par 32 le risque relatif d'infarctus du myocarde associé à la présence du facteur V Leiden qui, présent seul, est associé à un risque relatif beaucoup plus faible (2,4) [94].

Dans la méta-analyse de Casas et al (4 598 malades, 13 798 témoins), le facteur V Leiden est modestement mais significativement associé à la survenue d'accident vasculaire cérébral ischémique (RR = 1,44) [95].

**5.2 Mutation du FII (G20210A)**

Les résultats de nombreuses études cas témoin publiées confirment le risque accru de première thrombose veineuse (phlébite et embolie pulmonaire) associé à la présence de l'allèle A (RR compris entre 2 et 6 suivant les études) [89]. En revanche, dans l'étude prospective Public Health Service (PHS), il induit une augmentation plus modeste et non significative du risque (RR = 1,7). L'effet est plus faible que celui du facteur V Leiden (RR = 3) [96]. Il est intéressant de noter que chez les porteurs asymptomatiques de la mutation et issus de familles thrombophiliques (ou avec athérosclérose précoce), le risque d'événement thrombotique veineux (et artériel) étudié en prospectif n'apparaît pas augmenté [97].

Trois méta-analyses ont été réalisées. Dans celles de Kim et de Ye [98,99], La présence de l'allèle A est associée significativement à la survenue d'événements coronariens (RR = 1,3) dans l'étude de Burzotta, la significativité n'est atteinte que chez les sujets de moins de 55 ans (RR = 1,8) [100]. La mutation apparaît également impliquée dans la survenue de fausses couches à répétition [91].

## **6. Indications de la recherche de la mutation du FV (G1691A) et de la mutation du FII (G20210A)**

D'après trois des recommandations, la recherche des mutations des FV et FII ne doit pas être réalisée en routine chez des patients non sélectionnés :

**Tableau VII : Indications de la recherche des mutations du FV et du FII**

Recommandations	Indications
HAS de 2006 [101]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le cas général (hors grossesse) lors d'un bilan étiologique, en particulier chez le sujet de moins de 50 ans, d'une thrombose veineuse profonde inexplicée ou récidivante ou d'une embolie pulmonaire inexplicée ou récidivante ;</li> <li>• Chez la femme enceinte : devant la survenue d'une thrombose veineuse ou ayant des antécédents familiaux de thrombose veineuse prouvés, ou des antécédents personnels de thrombose veineuse.</li> </ul>
SISSET de 2009 [102]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les femmes enceintes asymptomatiques, avec une histoire familiale de MTEV (grade D) ;</li> <li>• Chez les femmes enceintes asymptomatiques, avec une histoire familiale de thrombophilie héréditaire (grade C). Il est suggéré de rechercher la déficience familiale et au moins deux des mutations les plus communes : le facteur V Leiden et la mutation G20210A du gène de la prothrombine ;</li> <li>• Chez les femmes enceintes ayant un antécédent de MTEV (grade C) ;</li> <li>• Chez les femmes enceintes ayant un antécédent de fausses couches multiples ou de mort fœtale intra-utérine inexplicée (grade C) ;</li> <li>• Chez les femmes enceintes ayant un antécédent de pré-éclampsie, de HELLP syndrome, d'hématome rétro placentaire, de retard de croissance fœtal (grade D).</li> </ul>
GEHT de 2009 [103]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de premier épisode de TVP proximale et/ou EP : en cas de premier épisode MTEV non provoquée survenu avant 60 ans, dans le but d'adapter éventuellement la durée de traitement et de définir les conduites à tenir pour les apparentés (grade C) ou chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses (grade C) ;</li> <li>• En cas de récurrence pour toute récurrence de TVP proximale et/ou EP provoquée ou non, dont le premier épisode est survenu avant 60 ans (accord professionnel), ou toute récurrence de TVP distale non provoquée (accord professionnel).</li> </ul>

La recherche des mutations des FV et FII peut également être proposée après discussion au cas par cas dans les indications suivantes :

- En présence d'une histoire familiale de thrombophilie héréditaire, chez la femme enceinte [104] ;
- En cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent au premier degré ayant une homozygotie ou une double hétérozygotie des mutations des FV et FII, chez la femme en âge de procréer avant la prescription d'une contraception œstro-progestative [104].

La recherche des mutations des FV et FII n'est pas indiquée chez les femmes asymptomatiques sans histoire familiale de METV ou avec une histoire familiale de complications obstétriques.

## II. Discussion de nos résultats

### 1. Âge

Actuellement, la notion de thrombophilie est appliquée aux thromboses survenant avant l'âge de 45 ans [105,106]. La majorité de nos patients (70%) avaient un âge inférieur à 45ans, 30% avaient un âge supérieur à 45 ans, avec des extrêmes allaient de 19 à 53 ans et une moyenne d'âge de 37 ans, la tranche d'âge la plus touchée était de 30 à 39 ans.

Pour une étude menée par Favaloro en 2018 en Australie, les tranches d'âge des patients étaient très variables, mais la tranche d'âge la plus touchée allait de 30 à 39 ans, avec une moyenne d'âge de 34 ans [107].

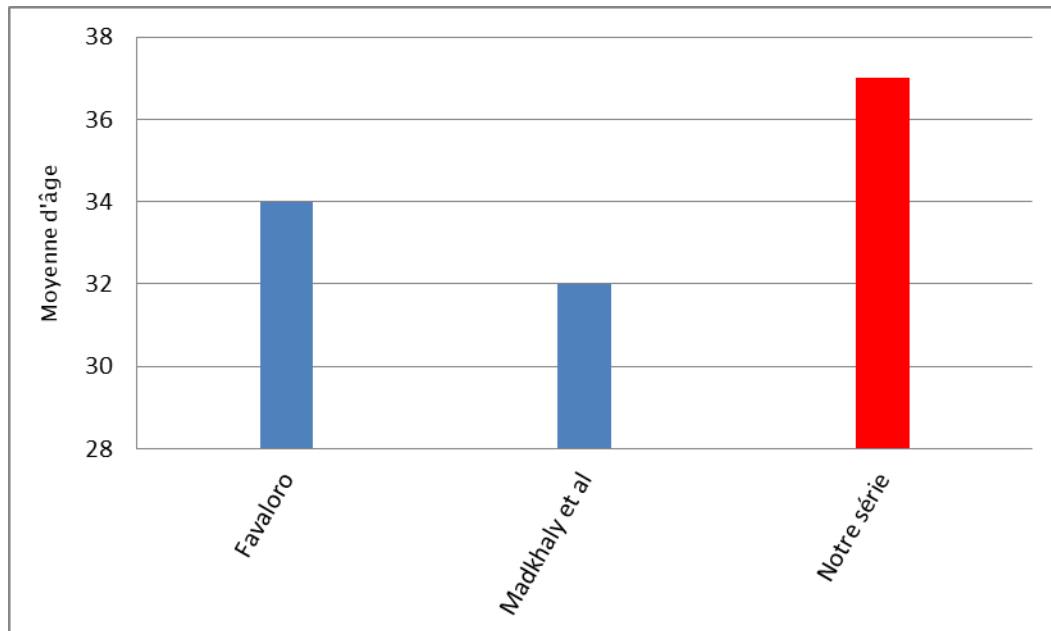
Pour une autre étude de Madkhaly et al faite en Arabie Saoudite, l'âge des sujets étudiés allait de 4 mois à 69 ans, avec une moyenne d'âge de 32 ans et une tranche d'âge prédominante allait de 30 à 39 ans [108].

**Tableau VIII : Tranche d'âge la plus touchée selon les séries**

Étude	Période	Pays	Tranche d'âge la plus touchée
Favaloro. [107]	2016-2018	Australie	30-39
Madkhaly et al. [108]	2013-2018	Arabie Saoudite	30-39
Notre étude	2018-2020	Maroc (Marrakech)	30-39

La tranche d'âge la plus touchée dans notre série concorde avec les données de la littérature.

Une légère différence des moyennes d'âge a été notée selon les mêmes séries comme le montre le diagramme suivant (figure 19) :



**Figure 19 : Moyenne d'âge des patients étudiés selon les séries**

## **2. Sexe**

Dans notre série, nous avons noté une légère prédominance féminine, 60% des femmes contre 40% des hommes, avec un sexe ratio H/F de 0,6.

Favalaro a trouvé 71.8% des femmes contre 28.2% des hommes avec un sexe ratio H/F de 0,4 [107].

Sachant que le sexe n'intervient pas dans le déterminisme des mutations du facteur V ou du gène de prothrombine [109], nous pouvons supposer que les statistiques sont biaisées car les femmes présentent d'autres raisons cliniques pour lesquelles la thrombophilie est plus souvent présente dans ce groupe, par exemple la morbidité de la grossesse ou du fœtus chez les femmes enceintes, ou le risque accru de thrombose associé à la grossesse [107]. Les études évaluent surtout l'effet du sexe sur le risque de récurrence d'événement thrombo-embolique [109].

### **3. Provenance des demandes d'analyses**

Dans notre série 77% des demandes provenaient de différents services (dont la médecine interne, la cardiologie, la réanimation, l'hématologie clinique, la neurologie et la gynécologie) et 23% provenaient des consultations externes. Nous avons constaté que la majorité des demandes ont été prescrites par le service de médecine interne et d'hématologie clinique soit 50% de toutes les demandes.

Bien que le test de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) de la mutation du FV (G1691A) et de la mutation du FII (G20210A) est fiable dans n'importe quel contexte clinique, il n'est pas nécessaire de demander de tels tests de dépistage de la thrombophilie au service des urgences ou lors d'une hospitalisation pour un accident thrombotique aigu, car la gestion d'urgence ne changera pas à la suite de ces tests [110].

### **4. Indications des analyses**

La question de l'utilité de la recherche de la mutation du FII ou du FV 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).

Dans notre série 60% des demandes étaient pour le diagnostic étiologique des thromboses veineuses profondes (18 patients), 30% suite à des embolies pulmonaires (EP), 6.7% suite à des AVC ischémiques, et 3.3% suite à des fausses couches à répétition soit un seul cas.

La majorité des demandes dans l'étude de Favaloro étaient pour le diagnostic étiologique des thromboses veineuses profondes soit 36%, 12% des demandes étaient suite à des embolies pulmonaires et seulement 5% pour le diagnostic étiologique des fausses couches à répétition, le reste des demandes soit 47% était pour autres différentes indications concernant la morbidité de la grossesse ou dans le cadre d'une enquête familiale [107].

Une étude rétrospective menée par Gustavo et al publiée en 2020, analysait 923 tests de PCR a constaté que 70% des demandes étaient pour le diagnostic étiologique des TVP soit 655 tests, 17% suite à des embolies pulmonaires, et 13% suite à des thromboses veineuses superficielles soit 126 tests [111].

**Tableau IX : Pourcentage des indications d'analyses (TVP et EP) selon les séries**

Série	% d'indication	
	TVP	EP
Favaloro. [107]	36%	12%
Gustavo et al. [111]	70%	17%
Notre série	60%	30%

Selon la littérature, la TVP était la première pathologie pour laquelle la mutation du FII (G20210A) et du FV (G1691A) ont été cherchées, l'embolie pulmonaire a pris la deuxième place, ce qui concorde avec les résultats de notre étude.

## **5. Résultats des analyses**

### **5.1 Prévalence des mutations**

#### **❖ Mutation du FV (G1691A)**

Dans notre série, un seul patient avait la mutation du FV (G1691A) à l'état hétérozygote et aucun patient à l'état homozygote et cela correspond à une fréquence totale de 3.3%.

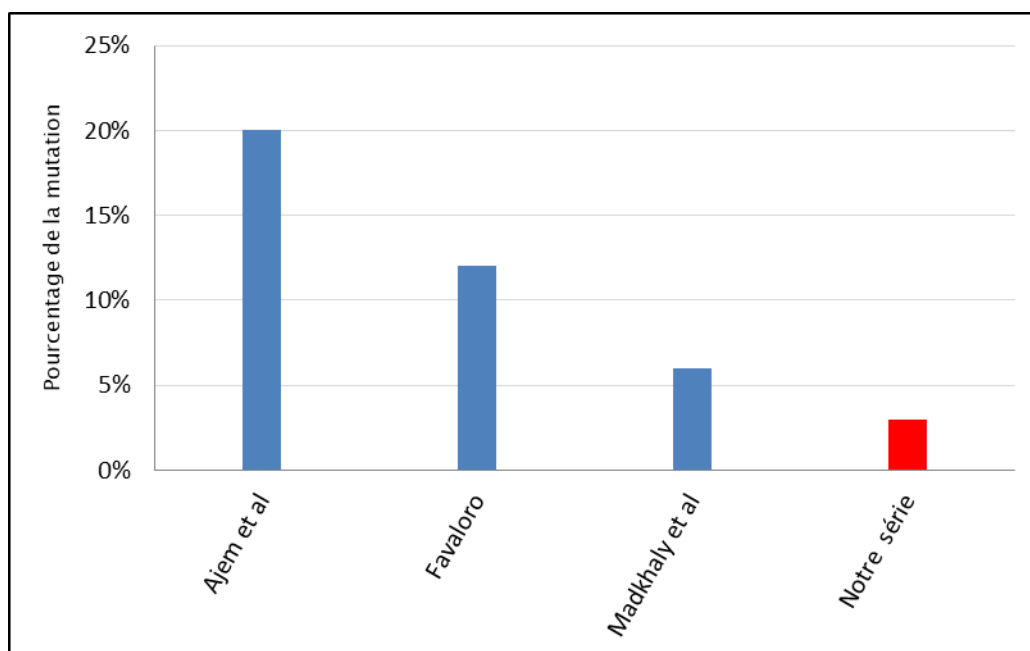
Dans l'étude de Ajem et al menée en Tunisie en 2006, 26 patients avaient la même mutation parmi 128 patients étudiés, 16 à l'état hétérozygote et 10 à l'état homozygote avec une fréquence totale de 20% [112].

Favaloro a objectivé 293 mutations hétérozygotes et 11 mutations homozygotes parmi 2633 tests réalisés avec une fréquence totale de 11.3% [107].

Madkhaly et al ont trouvé 84 mutations hétérozygotes et 6 mutations homozygotes parmi 1524 tests réalisés avec une fréquence totale de 5.9% [108].

**Tableau X : Prévalence de la MFV (G1691A) selon les séries**

Série	Tests (no)	Mutation (ho et hz) no	Mutation (ho et hz) %
Ajem et al. [112]	128	26	20%
Favaloro. [107]	2633	304	11.5%
Madkhaly et al. [108]	1524	90	5.9%
Notre série	30	1	3.3%



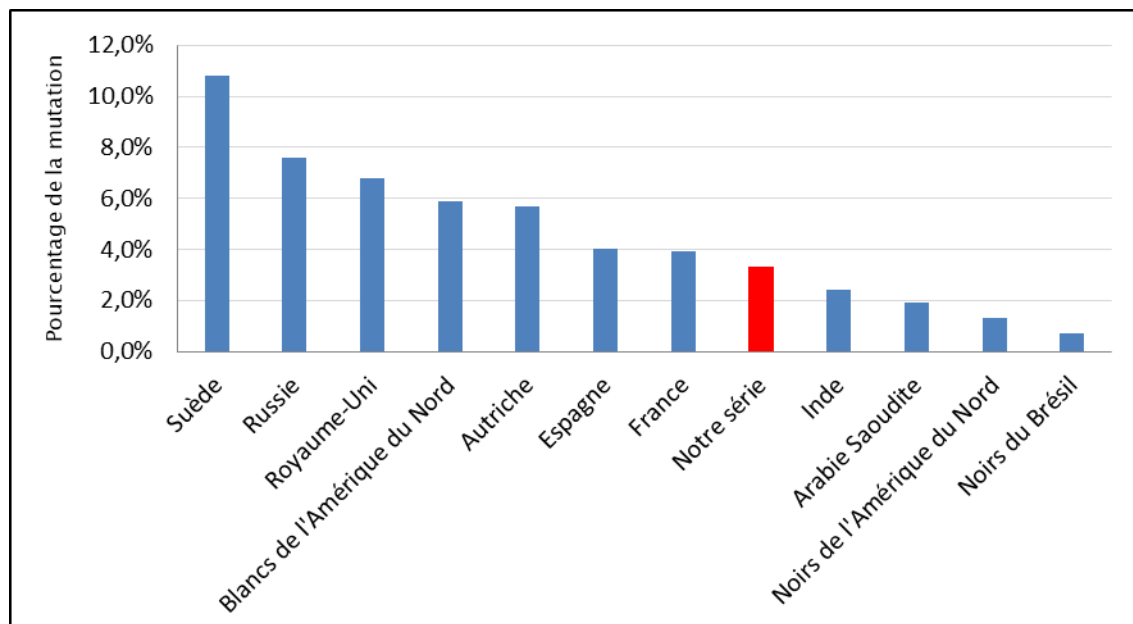
**Figure 20 : Prévalence de la MFV (G1691A) selon les séries**

Une méta-analyse de la littérature publiée en 2009 a étudié la prévalence de la mutation du FV (G1691A) chez des sujets avec des antécédents de MTEV à travers le monde (tableau XI, figure 21) [113] :

**Tableau XI : Prévalence de la MFV (G1691A) dans différents pays [113]**

Pays	Individus testés	Hétérozygotes (Hz)%	Homozygotes (Ho)%	Prévalence totale%	P
<b>Europe</b>					
Suède	101	9.9	0.9	10.8	0.04
Royaume-Uni	381	6.8	0	6.8	0.33
Autriche	104	4.8	0.9	5.7	0.50
Espagne	50	4	0	4	1
France	51	3.9	0	3.9	1
<b>Afrique</b>					
Sénégal	96	0	0	0	NA
Zambie	95	0	0	0	NA
Kenya	308	0	0	0	NA
<b>Asie et Moyen-Orient</b>					
Russie	156	6.4	1.2	7.6	0.21
Inde	203	2.4	0	2.4	1
Arabie Saoudite	255	1.9	0	1.9	1
Chine	254	0	0	0	NA
<b>Amérique du Nord</b>					
Blancs	704	5.9	0	5.9	0.49
Noirs	307	1.3	0	1.3	0.62
<b>Amérique du Sud</b>					
Indiens du Pérou	19	0	0	0	NA
Indiens du Brésil	83	0	0	0	NA
Noirs du Brésil	137	0.7	0	0.7	0.56
Notre série	30	3.3	0	3.3	

NA : Non applicable



**Figure 21 : Distribution de la MFV (G1691A) par ordre décroissant de prévalence dans différents pays [113]**

En comparant statistiquement nos résultats avec ceux de la littérature, nous trouvons qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre notre série et les études faites en Amérique du Nord et du Sud, en Inde, en Arabie Saoudite, en Russie, en Autriche et au Royaume-Uni. Par contre, il y a une différence statistiquement significative entre notre série et l'étude faite en Suède concernant la prévalence de la mutation du FV (G1691A).

❖ **Mutation du FII (G20210A)**

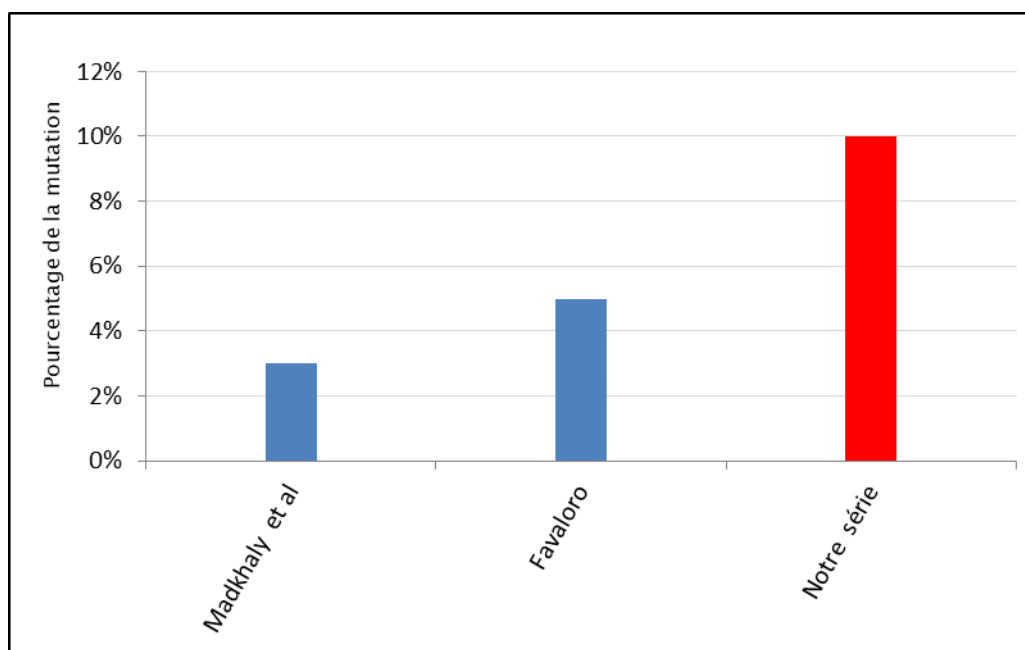
Dans notre série, trois patients avaient la mutation du FII (G20210A) et étaient tous à l'état hétérozygote. Cela correspond à une fréquence totale de 10%.

L'étude de Madkhaly et al a objectivé 29 mutations hétérozygotes et une seule homozygote parmi 1023 tests réalisés, avec une fréquence totale de 2.9% [108].

L'étude de Favaloro a trouvé 101 mutations hétérozygotes et une seule homozygote parmi 2083 tests réalisés avec une fréquence totale de 4.8% [107].

**Tableau XII : Prévalence de la MFII (G20210A) selon les séries**

Série	Tests (no)	Mutation (ho et hz) no	Mutation (ho et hz) %
Madkhaly et al. [108]	1023	30	2.9%
Favaloro. [107]	2083	102	4.8%
Notre série	30	3	10%



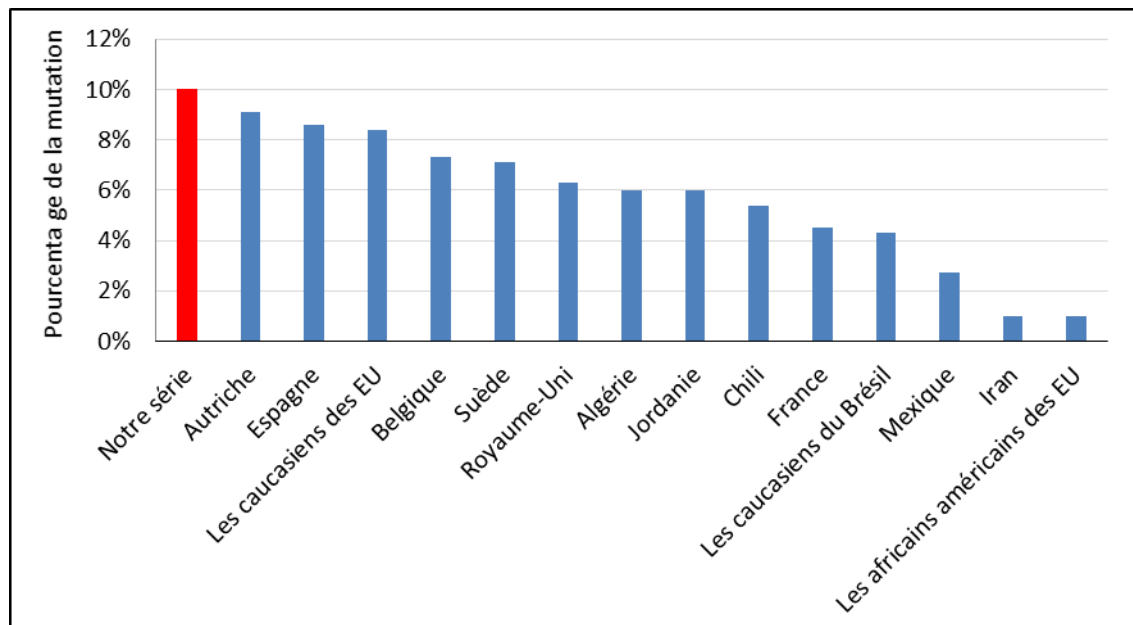
**Figure 22 : Prévalence de la MFII (G20210A) selon les séries**

Une méta-analyse de la littérature faite en 2016 a étudié la prévalence de la mutation du FII (G20210A) chez des sujets avec des antécédents de MTEV à travers le monde (tableau XIII, figure 23) [114] :

**Tableau XIII : Prévalence de la MFII (G20210A) dans différents pays [114]**

Pays	Individus testés	Hétérozygotes (Hz)%	Homozygotes (Ho)%	Prévalence totale%	P
<b>Afrique</b>					
Algérie	67	6	0	6	0.43
<b>Asie</b>					
Chine	267	0	0	0	NA
Inde	124	0	0	0	NA
Iran	72	1	0	1	0.001
Jordanie	594	5.8	0.2	6	0.44
<b>Europe</b>					
France	469	4.5	0	4.5	0.16
Espagne	729	8.6	0	8.6	1
Autriche	154	9.1	0	9.1	1
Belgique	193	7.3	0	7.3	0.61
Suède	99	7.1	0	7.1	0.59
Royaume-Uni	320	6.3	0	6.3	0.42
<b>Amérique du Nord</b>					
Mexique	37	2.7	0	2.7	0.08
Les caucasiens des EU	924	8.4	0	8.4	0.81
Les africains américains des EU	179	1	0	1	0.009
<b>Amérique du Sud</b>					
Les caucasiens du Brésil	116	4.3	0	4.3	0.15
Chili	149	5.4	0	5.4	0.28
Notre série	30	10	0	10	

NA : Non applicable



**Figure 23 : Distribution de la MFII (G20210A) par ordre décroissant de prévalence dans différents pays [114]**

En comparant statistiquement nos résultats avec ceux de la littérature, nous trouvons qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre notre série et les études faites en Europe, en Algérie, en Amérique du sud, en Jordanie et pour les caucasiens des EU. Par contre, il y a une différence statistiquement significative entre notre série et les études faites en Mexique, en Iran et pour les africains américains des EU concernant la prévalence de la MFII (G20210A).

Nous pouvons conclure que la prévalence de la mutation du FII (G20210A) est prépondérante par rapport à la prévalence de la mutation du FV (G1691A) chez la majorité des populations à travers le monde, ce qui rejoint les résultats de notre étude.

## **5.2 Répartition des mutations en fonction de l'indication (TVP, EP)**

### **a. Thrombose veineuse profonde**

La thrombose veineuse profonde reste l'accident le plus fréquemment rencontré qu'il soit spontané ou provoqué. Ce qui était le cas dans notre étude, 18 demandes étaient reçues par

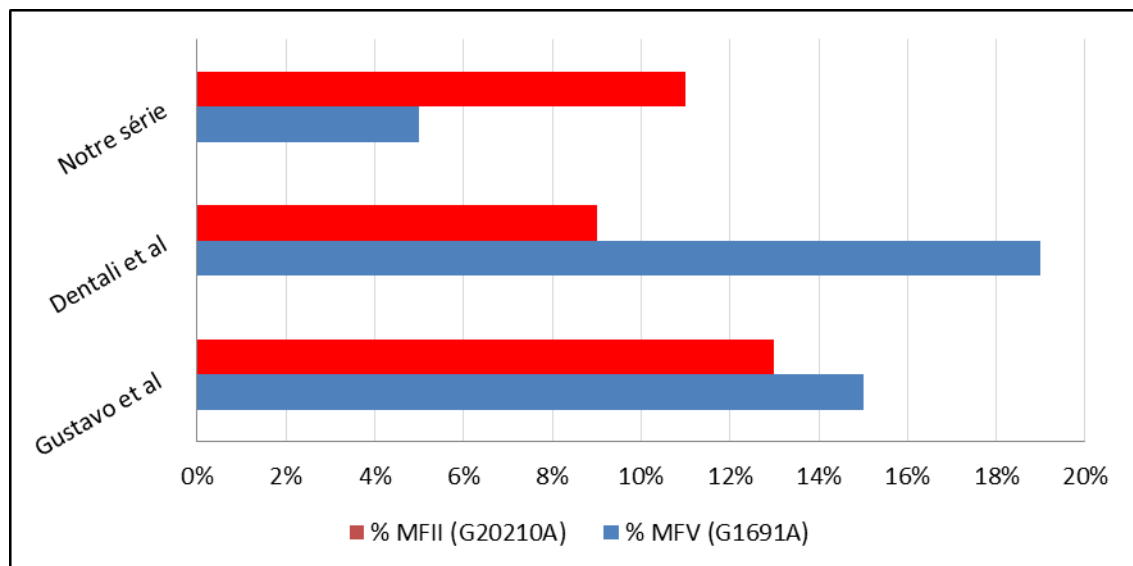
notre laboratoire suite à des thromboses veineuses profondes dont 11,11% avaient la mutation du FII (G20210A) soit deux patients et une seule patiente qui avait la mutation du FV (G1691A) soit 5,5%.

Parmi 343 analyses de PCR suite à des TVP, Gustavo et al ont objectivé 52 mutations du FV (G1691A) soit 15.2%, et 45 mutations du FII (G20210A) soit 13.1% [111].

Selon une méta-analyse de la littérature publiée en 2012 par Dentali et al, la mutation du FV (G1691A) était présente chez 1576 des 8140 patients atteints de TVP soit 19,4%, et la mutation du FII (G20210A) était présente chez 650 patients parmi 7062 soit 9.2% [115].

**Tableau XIV : Prévalence de la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) dans la TVP selon les séries**

Série	TVP (no)	% MFV (G1691A)	% MFII (G20210A)
Gustavo et al. [111]	343	15.2%	13.1%
Dentali et al. [115]	8140/7062	19.4%	9.2%
Notre série	18	5.5%	11.11%



**Figure 24 : Prévalence de la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) dans la TVP selon les séries**

Une méta analyse menée par Corral et al en 2010 a étudié la prévalence de la mutation du FV (G1691A) dans les TVP selon différents auteurs (tableau XV) [116] :

**Tableau XV : Prévalence de la MFV (G1691A) dans les TVP [116]**

Auteur. Année d'étude	TVP		P
	No	% MFV (G1691A)	
Manten 1996	211	17%	0.01
Martinelli 1997	106	23%	0.0008
Baglin 1997	471	20%	0.004
Leroyer 1997	90	14%	0.07
De Moerloose 2000	83	16%	0.03
Margaglione 2000	346	24%	0.0004
Ordóñez 2000	148	18%	0.01
Boyanovsky 2001	45	33%	1.57
Meyer 2001	345	18%	0.01
Emmerich 2001	1327	20%	0.005
Juul 2004	117	19%	0.007
Arsov 2006	145	24%	0.0005
Schulman 2007	425	30%	1.37
Stralen 2008	2063	20%	0.009
Mäkelburg 2010	134	22%	0.001
Toutes les études	6056	21%	0.002
Notre série	18	5.5%	

En comparant statistiquement nos résultats avec ceux de la littérature, on trouve qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre notre série et les études de Leroyer, Boyanovsky et Schulman. Par contre, il y a une différence statistiquement significative entre notre série et le reste des études concernant la prévalence de la MFV (G1691A) dans les TVP.

Selon la littérature, la thrombose veineuse profonde est liée à la présence de la mutation du FV (G1691A) plutôt que la mutation du FII (G20210A), ce qui ne concorde pas avec les résultats de notre étude. Cela pourrait être biaisé par le nombre limité de nos patients qui ne permet pas d'estimer la vraie prévalence des mutations.

***b. Embolie pulmonaire (isolée ou concomitante à une TVP)***

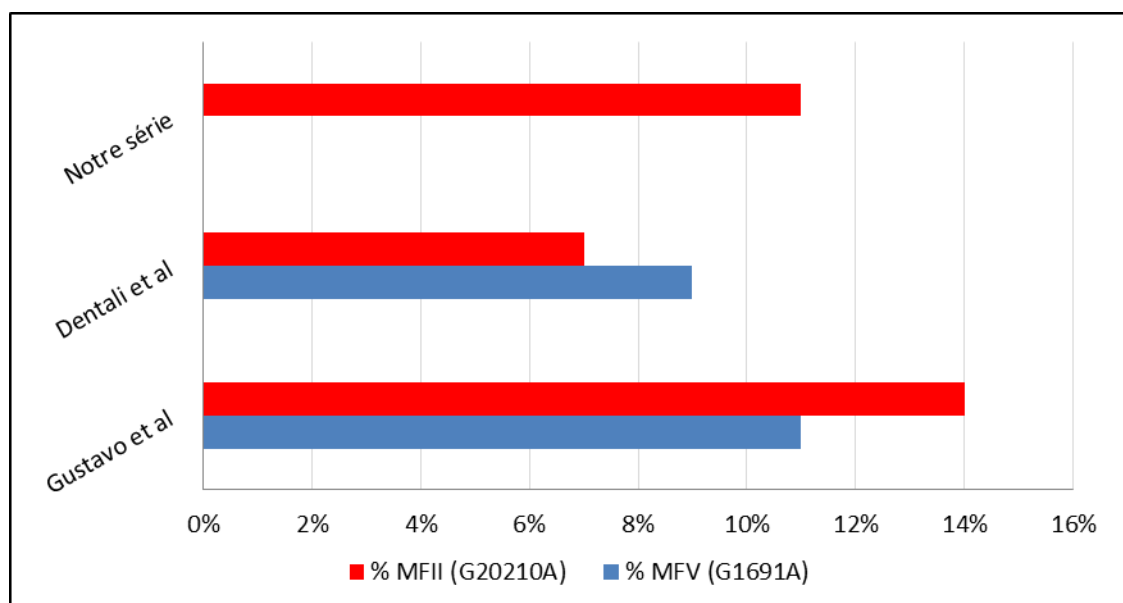
L'embolie pulmonaire (EP) est considérée comme une complication de la thrombose veineuse profonde (TVP). Et par conséquent, les facteurs de risque génétiques de la TVP et de l'EP sont donc supposés être les mêmes. Cependant, en 1996, Desmarais et ses collaborateurs ont décrit pour la première fois que la mutation du FV (G1691A) était associée à un risque moindre d'embolie pulmonaire que de thrombose veineuse profonde [117]. Une analyse récente du registre RIETE a également révélé une incidence plus faible de cette mutation chez les patients souffrant d'embolie pulmonaire [116]. Ce paradoxe a tellement concordé avec les résultats de notre étude que parmi 9 demandes de PCR reçues par notre laboratoire suite à des EP, aucune n'était positive à la mutation du FV (G1691A), et seulement une était positive à la mutation du FII (G20210A) soit 11.11%.

Chez 164 patients atteints d'EP, Gustavo et al ont trouvé 18 porteurs de la mutation du FV (G1691A) soit 11%, et 23 porteurs de la mutation du FII (G20210A) soit 14% [111].

Parmi 2977 analyses de PCR suite à des EP, Dentali et al ont trouvé 272 mutations du FV (G1691A) soit 9.1%, et 185 mutations du FII (G20210A) parmi 2515 analyses de PCR soit 7.4% [115].

**Tableau XVI : Prévalence de la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) dans l'EP selon les séries**

Série	EP (no)	% MFV (G1691A)	% MFII (G20210A)
Gustavo et al. [111]	164	11%	14%
Dentali et al. [115]	2977/2515	9,1%	7,4%
Notre série	9	0%	11.11%



**Figure 25 : Prévalence de la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) dans l'EP selon les séries**

La méta analyse de Corral et al a étudié aussi la prévalence de la mutation du FV (G1691A) dans les embolies pulmonaires (tableau XVII) [116] :

**Tableau XVII : Prévalence de la MFV (G1691A) dans les EP [116]**

Auteur. Année d'étude	EP	
	No	% MFV (G1691A)
Manten 1996	68	10%
Martinelli 1997	106	12%
Baglin 1997	207	12%
Leroyer 1997	78	15%
Moerlose 2000	99	14%
Margaglione 2000	301	9%
Ordóñez 2000	98	6%
Boyanovsky 2001	83	20%
Meyer 2001	428	12%
Emmerich 2001	464	15%
Juul 2004	99	21%
Arsov 2006	45	13%
Schulman 2007	70	10%
Stralen 2008	1250	11%
Mäkelburg 2010	41	12%
Toutes les études	3529	12%
Notre série	9	0%

En analysant les données des tableaux XV et XVII, nous avons constaté que la mutation du FV (G1691A) est associée plutôt au développement des TVP, allant de 12% pour les embolies pulmonaires à 21% pour les TVP, ce qui rejoint les résultats de notre étude.

### III. Limites de notre étude

- ❖ Le nombre limité de nos patients ne nous a pas permis de bien comparer statistiquement nos résultats avec la littérature ou de les généraliser sur la population marocaine.
- ❖ Certaines données n'étaient pas rapportées sur les dossiers des patients en particulier les antécédents, ce qui nous a empêché de connaître d'autres facteurs et situations à risque qui jouent un rôle important dans les accidents thrombotiques.
- ❖ Le manque de données et d'études marocaines sur la MFV (G1691A) et la MFII (G20210A) nous a caché la vraie prévalence de ces mutations chez la population marocaine.
- ❖ L'accès aux moyens de diagnostic moléculaire reste à ce jour dans notre contexte très insuffisant et se limite à un nombre restreint de centres hospitaliers.



*PERSPÉCTIVES ET  
RECOMMANDATIONS*



Nous devons nous orienter vers une médecine prédictive personnalisée, en s'appuyant sur des scores prédictifs prenant en compte à la fois les facteurs de risque acquis et/ou génétiques de thrombophilie, mais aussi l'utilisation des scores génétiques de risque prenant en compte les allèles à risque permettant ainsi de classer les patients en fonction de leur risque de thrombose veineuse.

Le développement et la généralisation des techniques de biologie moléculaire ouvre de nouvelles perspectives de recherche. Plutôt que de restreindre la recherche de facteurs de risque génétiques de thrombophilie à la mutation du facteur V (G1691A) et du facteur II (G20210A), il est désormais possible de séquencer les 133 gènes impliqués dans la MTEV, en particulier les gènes de l'AT, la PC et la PS. Cette stratégie se justifie par le fait que le dosage plasmatique des inhibiteurs ne permet pas toujours l'identification de la mutation causale.

Les différents hôpitaux marocains doivent se lancer dans telles études génétiques pour établir une base de données sur la prévalence de ces deux mutations et leurs implications dans la maladie thromboembolique veineuse chez la population marocaine.

Il est indispensable de disposer de données permettant de guider les prescriptions médicales concernant le bilan de thrombophilie.

Les patients porteurs d'une thrombophilie doivent disposer d'un document attestant cette anomalie et de le montrer à leurs médecins de famille qui doivent également connaître cette pathologie et les risques qu'elle engendre.



## *CONCLUSION*



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

Les aspects physiopathologiques des thrombophilies constitutionnelles sont préoccupants et constituent un domaine de recherche très dynamique. Les tests de biologie moléculaire à la recherche de la mutation du gène du facteur V (G1691A), et du gène du facteur II (G20210A) appartiennent aujourd'hui au bilan biologique de thrombophilie.

Ces deux mutations sont assez fréquentes et leurs implications thérapeutiques et préventives de la MTEV sont considérables, mais elles ne doivent pas masquer l'importance, dans un bilan étiologique, de rechercher les autres facteurs pathologiques favorisants (néoplasie, syndrome myélo-prolifératif, syndrome néphrotique...) et aux conséquences thérapeutiques aussi importantes. Parallèlement, les facteurs environnementaux (tant les facteurs favorisants que les facteurs déclenchant) doivent être pris en considération.

La recherche de ces deux mutations devrait être réalisée en suivant les recommandations des sociétés savantes, car elle reflète d'intérêt dans des situations spécifiques et son coût n'est pas négligeable, et lorsqu'elle est recommandée, doit s'intégrer dans un bilan de thrombophilie, car il n'existe aucune caractéristique clinique permettant de s'orienter vers telle ou telle anomalie.

La découverte de la mutation du facteur V (G1691A) ou de la mutation du facteur II (G20210A), bien qu'elle ne changerait pas la prise en charge d'urgence de l'épisode thrombotique, elle permet dans les 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, et par conséquent, diminuer la morbi-mortalité de la maladie thrombo-embolique.



## *ANNEXES*



## Fiche d'exploitation

### Identité

Nom- prénom	
Identifiant	
Âge	
Sexe	
Consanguinité	
Ethnie	
Groupe sanguin	
Service demandeur	

### Antécédents

Thrombose veineuse	
Thrombose artérielle	
Contraception orale	
Tabac	
Immobilisation	
Chirurgie	
Maladie chronique	
Nécrose cutanée	

<b>Grossesse</b>	Fausse couche	
	Retard de croissance intra-utérin	
	Mort fœtale in utero	
	Prématurité	
	Pré-éclampsie	
	Eclampsie	
	<b>ATCD familial thrombo-embolique</b>	
<b>Anomalie constitutionnelle chez un membre de la famille</b>		

### Terrain

<b>Obésité</b>	
<b>Néoplasie</b>	
<b>Maladie chronique</b>	
<b>TTT en cours (AVK, héparine, neuroleptiques)</b>	
<b>Contraception hormonale</b>	
<b>TTT hormonale substitutif</b>	

### Diagnostic

Thrombose veineuse profonde	
Embolie pulmonaire	
AVC ischémique	
Fausse couches à répétition	

### Bilan biologique

Mutation du facteur V	
Mutation du facteur II	
Antithrombine	
Protéine C	
Protéine S	
Détection de la résistance à la protéine C activée	
Recherche d'anticorps APL	
Dosage du facteur VIII	
Dosage de l'homocystéine	
Temps de céphaline+activateur	
Taux de prothrombine	
Hémogramme	



## Résumé

**Introduction** : La thrombophilie est une situation clinique en rapport avec une stase veineuse, des lésions vasculaires, et d'autre part des anomalies biologiques prédisposant aux thromboses. Elle résulte d'étiologies diverses impliquant à la fois des facteurs de risque héréditaires et acquis. Notre travail est une étude rétrospective qui s'est étalée sur une période de deux années. Notre objectif était d'analyser au sein d'un échantillon de la population marocaine, les résultats de PCR à la recherche de la mutation du facteur V (G1691A) et du facteur II (G20210A) qui appartiennent aujourd'hui au bilan biologique de thrombophilie, tout en les comparant aux données de la littérature.

**Patients et Méthodes** : Cette étude a concerné 30 patients ayant présenté principalement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et dont les tests de PCR ont été réalisés au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

**Résultats** : 60% des demandes de PCR étaient pour des thromboses veineuses profondes et 30% suite à des embolies pulmonaires. Au total, 10% des patients testés avaient la mutation du FII (G20210A) et seulement 3% avaient la mutation du FV (G1691A). Parmi les patients qui ont présenté une thrombose veineuse profonde, seulement 11% avaient la mutation du FII (G20210A) et 5% avaient la mutation du FV (G1691A). Pour les PCR faites suite à des embolies pulmonaires, 11% étaient positives à la mutation du FII (G20210A) et aucune mutation du FV n'a été détectée.

**Discussion** : Dans notre série, la tranche d'âge la plus touchée allait de 30 à 39 ans avec une nette prédominance féminine, les tests de PCR étaient principalement demandés pour des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, ce qui rejoint les données de la littérature. La mutation du FII (G20210A) était prédominante par rapport à la mutation du FV (G1691A), ce qui concorde avec les données littéraires dans la plupart des pays occidentaux. La majorité des données littéraires ont rapporté que la présence de la mutation du FV (G1691A) est associée à un risque moindre d'embolie pulmonaire que de thrombose veineuse profonde, avec

des prévalences allaient respectivement de 12% à 21%, ce qui était concordant avec les résultats de notre étude. Dans notre série, la thrombose veineuse profonde était liée principalement à la présence de la mutation du FII (G20210A) que la mutation du FV (G1691A) contrairement aux données littéraires, ce qui était probablement dû à la taille limitée de notre échantillon.

## Abstract

**Introduction:** Thrombophilia is a clinical situation related to venous stasis, vascular lesions, and on the other hand biological abnormalities predisposing to thrombosis. It results from various etiologies involving both hereditary and acquired risk factors. Our work is a retrospective study that spanned a period of two years. Our objective was to analyze in a sample from the Moroccan population, the results of PCR for the mutation of the factor V (G1691A) and the factor II (G20210A), which are now part of the biological work-up of thrombophilia, while comparing them to the data of literature.

**Patients and methods:** This study involved 30 patients with mainly deep vein thrombosis and pulmonary embolism whose PCR tests were performed at the Hematology Laboratory of the Avicenne Military Hospital in Marrakech.

**Results:** 60% of the PCR requests were for deep vein thrombosis and 30% for pulmonary embolism. In total, 10% of the patients tested had the mutation of the factor II (G20210A) and only 3% had the mutation of the factor V (G1691A). Of the patients who presented with deep vein thrombosis, only 11% had the mutation of the factor II (G20210A) and 5% had the mutation of the factor V (G1691A). For PCR done following pulmonary embolism, 11% were positive for the mutation of the factor II (G20210A) and no mutation of the factor V was detected.

**Discussion:** In our series, the most affected age group was 30 to 39 years with a clear female predominance, PCR tests were mainly requested for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, which is consistent with data from the literature. The FII (G20210A) mutation was predominant over the FV (G1691A) mutation, consistently with literature data in most Western countries. The majority of literature data have reported that the presence of the mutation of the factor V (G1691A) is associated with a lower risk of pulmonary embolism than deep vein thrombosis, with prevalences ranging from 12% to 21%, respectively, which was consistent with the results of our study. In our series, deep vein thrombosis was related mainly to the presence

of the FII mutation (G20210A) than the FV mutation (G1691A) contrary to the literature data, which was probably due to the limited size of our sample.

## ملخص

**مقدمة :** أهبة التخثر هي حالة سريرية مرتبطة بالركود الوريدي والآفات الوعائية، ومن ناحية أخرى بالتشوهات البيولوجية التي تؤدي إلى تجلط الدم. تنتج عن مسببات مختلفة تشمل عوامل الخطر الوراثية و المكتسبة. عملنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي امتدت على فترة سنتين. كان هدفنا هو تحليل داخل عينة من السكان المغاربة، نتائج تفاعل البلمرة المتسلسلة بحثاً عن طفرة مورثة العامل الخامس (أ1691ج) ومورثة العامل الثاني (أ20210ج) اللتان بتتميان اليوم إلى التقييم البيولوجي لأهبة التخثر، مع مقارنتها ببيانات من الأدبيات المحدثه.

**المرضى والأساليب المستعملة :** تضمنت هذه الدراسة 30 مريضاً يعانون بشكل رئيسي من تجلط الأوردة العميقة و الانسداد الرئوي ، و الذين استفادوا من اختبارات تفاعل البلمرة المتسلسلة في مختبر أمراض الدم بمستشفى ابن سينا العسكري في مراكش.

**النتائج :** 60% من طلبات تفاعل البلمرة المتسلسلة كانت من أجل تجلط الأوردة العميقة و30% بعد الانسداد الرئوي. إجمالاً، 10% من المرضى الذين تم اختبارهم وجدنا لديهم طفرة مورثة العامل الثاني (أ20210ج) و 3% طفرة مورثة العامل الخامس (أ1691ج). من بين المرضى الذين أصيبوا بجلطات الأوردة العميقة، 11% فقط لديهم طفرة العامل الثاني (أ20210ج) و 5% لديهم طفرة العامل الخامس (أ1691ج). بالنسبة لتفاعلات البلمرة المتسلسلة التي قمنا بها تبعا لانسدادات رئوية، 11% كانت إيجابية لطفرة العامل الثاني (أ20210ج) ولم يتم ايجاد أي طفرة للعامل الخامس.

**المناقشة :** في سلسلتنا، كانت الفئة العمرية الأكثر تضرراً من 30 إلى 39 عاماً مع غلبة أنثى واضحة ، وكانت اختبارات تفاعل البلمرة المتسلسلة مطلوبة بشكل أساسي من أجل تجلط الأوردة العميقة و الانسداد الرئوي ، وهو ما يتوافق مع بيانات الأدبيات. كانت طفرة مورثة البروثرومبين (أ20210ج) سائدة على طفرة العامل الخامس (أ1691ج)، بما يتوافق مع بيانات

الأدبيات في معظم البلدان الغربية. أفادت غالبية بيانات الأدبيات أن وجود طفرة العامل الخامس (أ1691ج) مرتبط بانخفاض خطر الإصابة بالانسداد الرئوي مقارنة بتجلط الأوردة العميقة، مع انتشار يتراوح من 12% إلى 21% على التوالي ، وهو ما يتوافق مع نتائج دراستنا. في سلسلتنا، ارتبط تجلط الأوردة العميقة بشكل أساسي بوجود طفرة العامل الثاني (أ20210ج) مقارنة بطفرة العامل الخامس (أ1691ج) على عكس بيانات الأدبيات، والتي ربما كانت بسبب الحجم المحدود لعينتنا.



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Elalamy I.**  
Thrombophilies constitutionnelles.  
*Encyclopedie Medico-chirurgicale (Edition scientifique et Medicale Elsevier SAS, Tous droits reserves), Angeologie 2002 ; 19-2080.*
  
2. **Haute autorité de santé.**  
Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée.  
*Recommandations en santé publique ; juillet 2014.*
  
3. **Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, et al.**  
American college of medical genetic consensus statement on factor V leiden mutation testing.  
*Genetics in Medicine. 2001 ; 3(2) : 139-148.*
  
4. **Roux A, Sanchez O, Meyer G.**  
Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ?  
*Societe de reanimation de langue francaise 2008 ; 17 : 355-362.*
  
5. **B. Zoeller, P.G. de Frutos, A. Hillarp, B. Dahlback.**  
Thrombophilia as a multigenic disease.  
*Haematologica 1999 ; 84:59-70.*
  
6. **V. De Stefano, E. Rossi, K. Paciaroni, G.**  
Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications.  
*Leone. Haematologica 2002 ; 87 : 1095 - 1108.*
  
7. **A Tripodi and P.M. Mannucci.**  
Laboratory investigation of thrombophilia.  
*Clinical Chemistry 2001 ; 47 : 1597-1606.*

8. **E. B. Spector, W. W. Grody, C. J. Matteson, Glenn E. Palomaki, Daniel B. Bellissimo, Dayna J. Wolff, Linda A. Bradley et Al.**  
Technical standards and guidelines: Venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing) : A disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories.  
*ACMG Standards and Guidelines July/August 2005, Vol. 7, No. 6.*
9. **Cepheid.**  
Xpert® Factor II & Factor V.  
*301-0590F, Rév. B Août 2017.*
10. **Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M.**  
Pulmonary embolism in pregnancy.  
*The Lancet. 2010 ; 375(9713) : 500-12.*
11. **Janas A.**  
Evaluation de la pratique clinique des médecins généralistes de la région de MIDI PYRENEES concernant la prescription du bilan étiologique dans la maladies thromboembolique veineuse [Doctorat en médecine].  
*Toulouse: Université Toulouse III – Paul Sabatier Faculté de médecine ; 2015.*
12. **Oueriagli NZ.**  
La maladie thromboembolique veineuse au chu Hassan II de Fès. Etude rétrospective à propos de 204 cas 2008.  
*Faculté de médecine et de pharmacie, Fès, 2008.*
13. **McKinley WO, Jackson AB, Cardenas DD, Michael J.**  
Long-term medical complications after traumatic spinal cord injury : a regional model systems analysis.  
*Archives of physical medicine and rehabilitation. 1999 ; 80(11) : 1402-10.*
14. **Gensini GF, Prisco D, Falciani M, Comeglio M, Colella A, editors.**  
Identification of candidates for prevention of venous thromboembolism.  
*Seminars in thrombosis and hemostasis ; 1997 : Copyright© 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc.*

15. **Sigel B, Justin JR, Gibson M, Felix Jr M.**  
Embolism by Multivariate Analysis.  
*Arch Surg.* 1979 ; 114 : 188-92.
16. **Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC.**  
Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice.  
*Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1992 ; 73 : S379-S91.
17. **Prescott R, Jones D, Vasilescu C, Henderson J, Ruckley C.**  
Smoking and risk factors in deep vein thrombosis.  
*Thrombosis and haemostasis.* 1978 ; 40(1) : 128-33.
18. **Kakkar VV, Stringer MD, Hedges AR, Parker CJ, Welzel D, Ward VP, et al.**  
Fixed combinations of low-molecular weight or unfractionated Heparin plus dihydroergotamine in the prevention of postoperative deep vein thrombosis.  
*The American journal of surgery.* 1989 ; 157(4) : 413-8.
19. **Goldhaber SZ.**  
Clinical overview of venous thromboembolism.  
*Vascular Medicine.* 1998 ; 3(1) : 35-40.
20. **Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, Timmerman JJ, Spek CA, Van Deventer SJ, et al.**  
The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation.  
*Blood.* 2000 ; 96(2) : 554-9.
21. **Elalamy I.**  
Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses.  
*EMC 2002* : 19-2095.
22. **Prati C, Demougeot C, Guillot X, Godfrin-Valnet M, Wendling D.**  
Dysfonction endothéliale et rhumatisme.  
*Revue du Rhumatisme.* 2014 ; 81(5) : 362-7.

23. **Doran F, Drury M, Sivyer A.**  
A simple way to combat the venous stasis which occurs in the lower limbs during surgical operations.  
*British Journal of Surgery.* 1964 ; 51(7) : 486-92.
24. **Mammen EF.**  
Pathogenesis of venous thrombosis.  
*Chest.* 1992 ; 102(6) : 640S-4S.
25. **Ware JA, Heistad DD.**  
Platelet-endothelium interactions.  
*New England Journal of Medicine.* 1993 ; 328(9) : 628-35.
26. **Planes A, Vochelle N, Fagola M.**  
Total hip replacement and deep vein thrombosis. A venographic and necropsy study.  
*Bone & Joint Journal.* 1990 ; 72(1) : 9-13.
27. **Green D.**  
Sclerotherapy for the permanent eradication of varicose veins : theoretical and practical considerations.  
*Journal of the American Academy of Dermatology.* 1998 ; 38(3) : 461-75.
28. **Smith JP.**  
Thrombotic complications in intravenous access.  
*Journal of intravenous nursing : the official publication of the Intravenous Nurses. Society.* 1998 ; 21(2) : 96-100.
29. **Monsuez J, Larroque P, Fiessinger J, Giudicelli C, Aubert I, Rouffy J, editors.**  
Phlebitis of the arm. Apropos of 45 cases.  
*Annales de medecine interne ;* 1986.
30. **Thomas D, Merton R, Wood R, Hockley D.**  
The relationship between vessel wall injury and venous thrombosis : an experimental study.  
*British journal of haematology.* 1985 ; 59(3) : 449-57.

- 31. Nejjar N.**  
La phase préanalytique en hémostase.  
*Données de la littérature et enquête réalisée au laboratoire d'hématologie de l'HMIMV de Rabat 2010.*
- 32. De Revel T, Doghmi K.**  
Physiologie de l'hémostase.  
*EMC-dentisterie. 2004 ; 1(1) : 71-81.*
- 33. Jobin F.**  
L'hémostase.  
*Presses Université Laval ; 1995.*
- 34. Drouet L, Ripoll L.**  
Cibles des médicaments antithrombotiques.  
*M/S : médecine sciences. (2006) ; 22(10), 887-892.*
- 35. Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deneys V, editors.**  
Malformations veineuses et coagulopathie.  
*Annales de chirurgie plastique esthétique ; 2006 : Elsevier.*
- 36. Ekhimari H.**  
Thromboprophylaxie en milieu médical, état des lieux à l'hôpital Militaire Avicenne-Marrakech. [doctorat en médecine].  
*Marrakech : Université Cadi Ayyad Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech ; 2017.*
- 37. Meneveau N.**  
Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.  
*Available from : <http://www.besanconcardio.org/cours/26thrombose.php#02> 2001.*
- 38. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D, Ramsdell J.**  
Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis.  
*The American journal of medicine. 1992 ; 92(3) : 275-82.*

39. **Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D.**  
Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study.  
*British medical journal (Clinical research ed).* 1986 ; 292(6519) : 526.
  
40. **Coon WW.**  
Epidemiology of venous thromboembolism.  
*Annals of surgery.* 1977 ; 186(2) : 149.
  
41. **Simioni P, Prandoni P, Zanon E, Saracino M, Scudeller A, Villalta S, et al.**  
Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A casecontrol study.  
*Thrombosis and haemostasis.* 1996 ; 76(2) : 187-9.
  
42. **Ames P, Tommasino C, Iannaccone L, Brillante M, Cimino R, Brancaccio V.**  
Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies--a crucial role for acquired free protein S deficiency.  
*Thrombosis and haemostasis.* 1996 ; 76(2) : 190-4.
  
43. **Koster T, Rosendaal F, Reitsma P, Briet E, Vandenbroucke J.**  
Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A casecontrol study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS).  
*Thrombosis and haemostasis.* 1994 ; 71(6) : 719-22.
  
44. **Wakefield T, Greenfield L, Rolfe M, Strieter R, Abrams G, Kunkel S, et al.**  
Inflammatory and procoagulant mediator interactions in an experimental baboon model of venous thrombosis.  
*Thrombosis and haemostasis.* 1993 ; 69(2) : 164-72.
  
45. **Finazzi G, Barbui T.**  
Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S.  
*Thrombosis and haemostasis.* 1994 ; 71(1) : 15-8.

**46. Pabinger I, Schneider B.**

Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S- deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study Group on Natural Inhibitors.

*Thrombosis and haemostasis. 1994 ; 71(5) : 548-52.*

**47. Bauer KA, Rosenberg RD.**

Congenital antithrombin III deficiency : insights into the pathogenesis of the hypercoagulable state and its management using markers of hemostatic system activation.

*The American journal of medicine. 1989 ; 87(3) : 539-543.*

**48. Nicolaes GA, Dahlbäck B.**

Factor V and thrombotic disease : description of a janus-faced protein.

*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol 2002 ; 1, 22(4), 530-538.*

**49. Manuel du Résident.**

Hématologie II.

*Edition tsunami. Exclusivité 2009 ; 13-000-M-56.p6.*

**50. G.Freyburger, S.Labrouche.**

Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques.

*SPECTRA BIOLOGIE n° 162. Novembre 2007.*

**51. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T. et al.**

Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.

*Nature, 1994, 369, 64-67.*

**52. 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(4), 1140-1144.*

53. **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(4), 1135-1139.*
54. **Norstrøm E, Thorelli E, Dahlbäck B.**  
Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge.  
*Blood, 2002 ; 100(2), 524-530.*
55. **Folsom Ar, Cushman M., Tsai My, Aleksic N., Heckbert Sr, Boland Ll, Tsai Aw, Yanez Nd, Rosamond Wd.**  
A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors.  
*Blood, 2002 ; 99(8), 2720-2725.*
56. **Butenas S., Mann Kg.**  
Blood coagulation.  
*Biochemistry (Mosc), 2002, 67(1), 3-12.*
57. **Butenas S, Van't Veer C, Mann Kg,**  
Normal|| thrombin generation.  
*Blood, 1999, 94(7), 2169-2178.*
58. **Poort Sr, Rosendaal Fr, Reitsma Ph, Bertina Rm.**  
A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis.  
*Blood, 1996, 15, 88(10), 3698-3703.*
59. **Warsawsky I., Hren C., Sercia L., Shadrach B., Deitcher Sr, Newton E., Kottke Marchant K.**  
Detection of a novel point mutation of the prothrombin gene at position 20209.  
*Diagn. Mol. Pathol. 2002, 11(3), 152-156.*
60. **Wylenzek M, Geisen C, Stapenhorst L, Wielckens K, Klingler Kr.**  
A novel point mutation in the 3' region of the prothrombin gene at position 20221 in a Lebanese/Syrian family.  
*Thromb. Haemost., 2001, 85(5), 943-944.*

- 61. Ceelie H, Bertina Rm, Van Hylckama Vlieg A., Rosendaal Fr, Vos Hl.**  
Polymorphisms in the prothrombin gene and their association with plasma prothrombin levels.  
*Thromb. Haemost, 2001 ; 85(6), 1066-1070.*
- 62. Martinelli I, Battaglioli T, Tosetto A, Legnani C, Sottile L, Ghitto R, Mannucci Pm.**  
Prothrombin A19911G polymorphism and the risk of venous thromboembolism.  
*J. Thromb. Haemost, 2006, 4(12), 2582-2586.*
- 63. Chinthammitr Y, Vos Hl, 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.  
*J. Thromb. Haemost, 2006 ; 4(12), 2587-2592.*
- 64. Harper PL, Carrell RW. The Serpins. In : Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EG, Editors.**  
Haemostasis and thrombosis.  
*New York : Churchill Livingstone. 1994. p. 641-53.*
- 65. Olds Rj, Lane Da, Chowdhury V, De Stefano V, Leone G, Thein Sl.**  
Complete nucleotide sequence of the antithrombin gene : evidence for homologous recombination causing thrombophilia.  
*Biochemistry .1993 ; 32 : 4216-24.*
- 66. M. Berruyer, M. Hanss, P. Ffrench, M. Dechavanne.**  
Anomalies constitutionnelles de l hémostasé.  
*Revue Française des Laboratoires, janvier 2002, N// 339.*
- 67. J. Emmerich.**  
Thrombophilies rares.  
*La Revue de médecine interne 29. 2008 ; 482-485.*

68. **Lane DA, Olds RJ, Boisclair M, Chowdhury V, Thein SL, Cooper DN, Et Al.**  
Antithrombin III mutation database : first update.  
*ThrombHaemost.1993 ; 70 : 361-9.*
69. **Foster DC, Yoshitake S, Davie EW.**  
The nucleotide sequence of the gene for human protein C.  
*Proc Natl Acad Sci USA.1985 ; 81 : 4673-7.*
70. **Aiach M, NicaudV, Alhenc-Gelas M, Gandrille S, Arnaud E, Amiral J, et al.**  
Complex association of protein C gene promoter polymorphism with circulating protein C levels and thrombotic risk.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol .1999 ; 19 : 1573-6.*
71. **Walker FJ, Fay PJ.**  
Regulation of blood coagulation by the protein C system.  
*Am Soc Exp Biol J.1992 ; 6 : 2561-6.*
72. **Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, et al.**  
Protein C deficiency : A database of mutations, 1995update.  
*Thromb Haemost .1995 ; 73 : 876-89.*
73. **S. Guermazi, J. Conar.**  
Les déficits congénitaux en protéine S.  
*difficultés diagnostiques. Pathologie Biologie 57. 2009 ; 483-487.*
74. **M. A .Gelas, M. Aiach.**  
Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose.  
*EMC. 2007 ; 13-022-B-60.*
75. **Ashish Gupta , Aung M. Tun , Kush Gupta , Faiz Tuma**  
Protein S Deficiency.  
*StatPearls Publishing ; 2021 Jan. 2021 Aug 29.*
76. **Gandrille S, Borgel D, Sala N, Espinosa-Parrilla Y, Simmonds R, Rezende S, Et Al.**  
Protein S deficiency : a database of mutations summary of the first update.  
*Thromb Haemost. 2000 ; 84 : 918.*

77. **J.K. Ryland, A.S. Lawrie, I.J. Mackie, S.J. Machin.**  
Persistent high factor VIII activity leading to increased thrombin generation—A prospective cohort study.  
*Thrombosis Research* ; 12 July 2011.
78. **Galli M.**  
Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature.  
*Blood*. 2003 Mar 1 ; 101(5) : 1827-32.
79. **Socié G, Peffault de Latour R, Mary J-Y.**  
Hémoglobinurie paroxystique nocturne.  
*EMC – Hématologie*. 2010 Jan ; 5(1) : 1-9.
80. **How J, Zhou A, Oh ST.**  
Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms pathophysiology and molecular mechanisms of disease.  
*Ther Adv Hematol*. 2017 ; 8(3) : 107-18.
81. **Trousseau A.**  
Phlegmatia alba dolens.  
*Paris : Édition JB Ballière et fils ; 1868.*
82. **Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH.**  
Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers.  
*Arch Intern Med*. 2006 Feb 27 ; 166(4) : 458-64.
83. **Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR.**  
Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study.  
*J Thromb Haemost*. 2006 Mar 1 ; 4(3) : 529-35.

84. **A. Roux, O. Sanchez, G. Meyer.**  
Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ?  
*Réanimation. 2008. 17, 355–362.*
85. **Gaustadnes M, Rüdiger N, Rasmussen K, Ingerslev J.**  
Familial thrombophilia associated with homozygosity for the cystathionine b-synthase 833TC mutation.  
*Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2000 ; 20 : 1392–5.*
86. **Gaustadnes M, Rüdiger N, Rasmussen K, Ingerslev J.**  
Familial thrombophilia associated with homozygosity for the cystathionine b-synthase 833TC mutation.  
*Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2000 ; 20 : 1392–5.*
87. **Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al.**  
A candidate genetic risk factor for vascular disease : a common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase.  
*Nat Genet. 1995 ; 10 : 111–3.*
88. **Harpel PC, Zhang X, Borth W.**  
Homocysteine and hemostasis : pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis.  
*J Nutr. 1996 ; 126 : 1285S–1289S (suppl4).*
89. **Emmerich J, Rosendaal FR, CattaneoM, MargaglioneM, DeStefanoV, Cumming T, et al.**  
Combined effect of factorVleiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism–pooled analysis of 8 case–control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study group of pooled–analysis in venous thromboembolism.  
*Thromb Haemost. 2001 ; 86 : 809–16.*
90. **Dentali F, Crowther M, Ageno W.**  
Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis : a meta–analysis.  
*Blood ; 2006 ; 107 : 2766–73.*

91. **Pabinger I, Vormittag R.**  
Thrombophilia and pregnancy outcomes.  
*Thromb Haemost. 2005 ; 3 :1603-10.*
  
92. **Bounameaux H.**  
Factor V Leiden paradox : risk of deep vein thrombosis but not of pulmonary embolism.  
*Lancet ; 2000 ; 356 :182-3.*
  
93. **Wai Khoo H, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW.**  
Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia.  
*Arch Intern Med. 2006 ; 166 : 729-36.*
  
94. **Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth Jr. WT, et al.**  
Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women.  
*Blood. 1997 ; 89 : 2817-21.*
  
95. **Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P.**  
Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke. Thirty-two genes involving approximately 18 000 cases and 58 000 controls.  
*Arch Neurol. 2004 ; 61 : 1652-62.*
  
96. **Ridker Pm, Hennekens Ch, Miletich Jp.**  
G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men.  
*Circulation 1999 ; 99 : 999-1004.*
  
97. **Coppens M, Van De Poel MH, Bank I, Hamulyak K, Van Der Meer J, Veeger NJ, Et Al.**  
A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation.  
*Blood. 2006 ; 108 : 2604-7.*

98. **Kimrj, Becker RC.**  
Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies.  
*Am Heart J.* 2003 ; 146 : 948-57.
99. **Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, Et Al.**  
Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease : metaanalysis of 66 155 cases and 91 307 controls.  
*Lancet.* 2006 ; 367 : 651-8.
100. **Burzotta F, Paciaroni K, De Stefanov, Crea F, Maseria, Leone G, Et Al.**  
G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes : a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects.  
*Heart* 2004 ; 90 : 82-6.
101. **Haute Autorité De Santé.**  
Test de résistance à la protéine C activée. Recherche de la mutation Facteur V Leiden. Recherche de la mutation G20210 G>A de la prothrombine.  
*Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2006.*
102. **Italian Society For Haemostasis And Thrombosis, Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, Et Al.**  
Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy. Guidelines.  
*Thromb Res* 2009 ; 124(5) : e19-e25.
103. **Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, Et Al.**  
Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques.  
*Sang Thromb Vaiss* 2009 ; 21(Suppl) : 5-11.
104. **Haute Autorité De Santé.**  
Biologie des anomalies de l'hémostase : Recherche des mutations G1691A et G20210A - Rapport d'évaluation : Tome VII.  
*HAS / Service évaluation des actes professionnels / juillet 2011.*

105. **Seligsohn U, Lubetsky A. Seligsohn U, Lubetsky A.**  
Genetic susceptibility to venous thrombosis.  
*N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1222–31.
106. **Bauer KA.**  
The thrombophilias : well-defind risk factors with uncertain therapeutic implications.  
*Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 367–73.
107. **Emmanuel J. Favaloro**  
Genetic Testing for Thrombophilia–Related Genes: Observations of Testing Patterns for Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin Gene “Mutation” (G20210A).  
*Semin Thromb Hemost* 2019 ; 45(07) : 730–742
108. **Fatimah Madkhaly, Abdulaziz Alshaikh, Hala Aba Alkhail, Randa Alnounou, And Tarek Owaidah.**  
Prevalence of positive factor V Leiden and prothrombin mutations in samples tested for thrombophilia in Saudi Arabia.  
*Am J Blood Res* 2021 Jun 15 ; 11(3) : 255–260. *Ecollection* 2021.
109. **Outuraud F.**  
Durée optimale du traitement anticoagulant au décours d'une embolie pulmonaire.  
*Revue des Maladies Respiratoires* (2011) 28 : 1265—1277.
110. **Connors JM.**  
Thrombophilia testing and venous thrombosis.  
*N Engl J Med.* 2017 ; 377(12) : 1177–87.
111. **G. Cernera, Al. Di Minno, F. Amato, A. Elce, R. Liguori, D. Bruzzese, A. Miriam Di Lullo, et Al.**  
Molecular Analysis of Prothrombotic Gene Variants in Venous Thrombosis: A Potential Role for Sex and Thrombotic Localization.  
*J Clin Med.* 2020 Apr 2 ; 9(4) : 1008.

112. **A. Ajem, A. Slama, F.B.H. Slama and T. Mehjoub.**  
Prevalence of factor V Leiden mutation in patients with thrombosis in Tunisia.  
*Eastern Mediterranean Health Journal, Vol. 15, No. 6, 2009*
113. **Manuel du Résident.**  
Hématologie II.  
*Edition tsunami. Exclusivité 2009 ; 13-000-M-56.p6.*
114. **Margaret Dziadosz and Laxmi V. Baxi.**  
Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and implications in women's health : a systematic review.  
*Blood Coagulation and Fibrinolysis 2016, 27 : 00-00*
115. **F. Dentali , W. Ageno, S. Bozzato, A. Malato, M. Gianni, A. Squizzato And D. Prisco.**  
Role of factor V Leiden or G20210A prothrombin mutation in patients with symptomatic pulmonary embolism and deep vein thrombosis : a meta-analysis of the literature.  
*Thromb Haemost 2012 ; 10 : 732-7.*
116. **J. Corral, V. Roldán, and V. Vicente.**  
Deep venous thrombosis or pulmonary embolism and factor V Leiden : enigma or paradox.  
*haematol. 2010. 023432.*
117. **Desmarais S, de Moerloose P, Reber G, Minazio P, Perrier A, Bounameaux H.**  
Resistance to activated protein C in an unselected population of patients with pulmonary embolism.  
*Lancet. 1996 ; 347(9012) : 1374-45.*

# قسم الطبيب

## أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، مَسْخَرًا كُلِّ رِعَايَتِي الطَّبِيبِيَّةِ

لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ أَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ

فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تُجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



كلية الطب  
و الصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 095

سنة 2022

# دور البيولوجيا الجزيئية في تقييم أهبة التخثر تجربة مختبر أمراض الدم بمستشفى ابن سينا العسكري بمراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/03/31  
من طرف

## السيد النعمان الصبار

المزدداد في 16 مارس 1996 بمراكش  
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية

أهبة التخثر الوراثية - تجلط الدم - PCR - طفرة العامل الخامس - طفرة العامل الثاني

## اللجنة

الرئيس	السيد	م. أيت عمرو
المشرف	السيد	م. شكور
الحكام	السيد	س. قدوري
	السيد	ي. الكاموني
		أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات