

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA**

**FACULTE DE MEDECINE El Mahdi SI-AHMED**

\*\*\*\*\*

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



## **Mémoire**

**Présenté pour l'obtention du diplôme de  
Docteur en Pharmacie**

# **La maladie thromboembolique veineuse et la thrombophilie héréditaire.**

**Présenté par : - Kheira Djihad MARFOUA  
- Ilham HAMDI  
- Amina BEKHLIFA**

**Soutenu publiquement le : 19 juillet 2022**

Devant le jury :

<b>BOUCHEDOUB.Y</b>	Professeur en immunologie	U.S.D. Blida	<b>Président</b>
<b>HAMIDA</b>	Professeur en médecine interne	U.S.D. Blida	<b>Examinatrice</b>
<b>AOUAM.N</b>	Maitre assistante en hémobiologie	U.S.D. Blida	<b>Examinatrice</b>
<b>HAMEL.H</b>	Maitre assistante en hémobiologie	U.S.D. Blida	<b>Promotrice</b>

**Année universitaire : 2021/2022**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

---

# Remerciements

---

On remercie tout d'abord le bon Dieu tout puissant qui nous a donné la force et le courage pour terminer ce travail ;

Après avoir achevé ce travail, on s'aperçoit que le plus dur reste à faire, qui remercions-nous en premier quand on sait que la contribution de tous est efficiente.

- Notre profonde gratitude va à notre promotrice, Madame le Docteur **HAMEL** Maître-Assistant à la Faculté de Médecine - Blida, pour l'insigne honneur qu'elle nous a fait en acceptant de nous diriger pour la réalisation de cet mémoire.
- Avec beaucoup de plaisir, j'exprime ma reconnaissance à Monsieur le Professeur **BOUCHDOUB** à la Faculté de Médecine - Blida pour avoir accepté de présider cette séance.
- Notre respectueuse gratitude va à Madame le Professeur **HAMIDA**, à l'université Saad Dahleb – Blida pour sa présence et ses brillantes idées ;
- Nos sincères remerciements et vont à Madame le Docteur **AOUAM** Maître-Assistant à la Faculté de Médecine – Blida. Nous sommes infiniment reconnaissantes pour sa disponibilité, ses conseils et ses idées malgré ses préoccupations.
- A Professeur **ABDI** chef service du laboratoire centrale Franz Fanon Blida, qui a dirigé ce travail, nous a apporté toute sa compétence et son aide.

Que soient également vivement remercier, les membres du jury pour leur obligeance en examinant ce travail :

Je remercie très sincèrement Monsieur le Docteur **BENMADIOUNI** au CHU Laghouat pour son aide précieuse et toutes ses orientations.

Enfin, que celles et ceux qui m'ont apporté leur aide pour la réalisation de cet ouvrage trouvent ici ma profonde sympathie.

Kheira Djihad MARFOUA

Ilham HAMDI

Amina BEKHLIFA

---

## Dédicaces

---

*A mon très cher père, l'homme le plus parfait dans le monde,  
mon grand exemple et le secret de ma réussite ;*

*A ma mère, source de compassion et de tendresse l'exemple de  
patience et sacrifice, raison de mon existence  
et le support de ma vie ;*

*A la mémoire de ma grand-mère qui a toujours souhaité  
me voir la meilleure ;*

*A mes très chères sœurs : Amal et son mari Ahmed HARRAT, Fatima  
Zohra et Mériem ;*

*A mon unique et très cher frère : Tahar et sa femme Khadidja ;*

*A mes très chers neveux : Khadidja, Zineb, Mohamed et Ahmed ;*

*A la mémoire de ma tante : Aicha ;*

*A la mémoire de mon oncle : Semahi ;*

*A tous mes oncles et tantes et surtout Zohra et Belkacem ;*

*A mon beau-père et mon maître BOUZIDI Bachir, ma belle-mère  
SAHLAOUI Yamina et mon fiancé BOUZIDI Salah Eddine ; qui  
n'ont pas cessé de me conseiller et m'encourager.*

*A toutes les familles : MARFOUA, LAMRI et BELHADJ.*

*Kheira Djihad MARFOUA*

---

## Dédicaces

---

*Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail a ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leurs exprimer mon amour sincère.*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tous mon respect : mon chère pere NOUREDDINE.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère YAMINA.*

*A mes grands-parents AHMIDA et OM EL KHEIR, qui m'ont montré la voie du Seigneur, aidé et encouragé. Je leur dédie ce travail représentant le fruit de leurs prières pendant tout mon cycle d'étude.*

*A ma chère soeur Fatima et mon futur epoux Ali qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études*

*A tous mes oncles et mes tantes surtout BOUHAFES,  
ABDELKADER, MAMMA, SAMIA, KHEIRA et TATA  
YAMINA.*

*A mes deux chères petits frères YUCEF et MOHAMED*

*A mon beau-père HAMZA et ma belle-mère Kheira*

*A tous mes cousins, cousines et mes chères amis,*

*Merci pour leur amour et leur encouragement.*

*Ilham HAMDI*

---

## Dédicaces

---

*Je dédie ce mémoire :*

*À mes très chers parents : Boussaria Fatiha et benkhelifa madani  
Que nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments, l'amour,  
le respect que j'ai pour vous, J'ai conscience de tous les sacrifices que  
vous avez dû faire pour me permettre de mener mes études dans les  
meilleures conditions possibles. Que dieu le tout puissant vous  
préserve, vous accorde la santé, et vous protège de tout mal.*

*À mes sœurs : Zola, Ikram et Ayate.*

*Que je remercie pour votre soutien et encouragements, je n'aurais pas  
pu rêver mieux que vous. Je vous dédie ce travail tout en vous  
souhaitant le bonheur et le succès.*

*À Toute la famille Benkhelifa, Boussaria, Djoudi et Takhi.*

*À mes copines qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus  
de succès*

*À tous ceux que j'aime.*

*Amina BEKHELIFA*

## **Résumé**

La maladie thromboembolique veineuse résulte de l'interaction de plusieurs facteurs, connus depuis Rudolf Virchow (1856). L'amélioration des connaissances de l'hémostase a conduit à décrire des anomalies de l'hémostase associées au développement d'une thrombose veineuse, c'est la thrombophilie.

**Objectifs :** La présence d'une anomalie congénitale de la coagulation peut augmenter le risque de survenue d'un premier épisode de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ou de récurrence. Ce travail a évalué la fréquence des thrombophilies constitutionnelles et les autres facteurs de la thrombose veineuse au sein d'une population de MTEV, pour savoir si la thrombophilie constitutionnelle seule est suffisante pour déclencher une thrombose.

**Matériel et méthodes :** C'est une étude descriptive rétrospective multicentrique qui comporte 91 patients hospitalisés au niveau de l'hôpital Franz Fanon de Blida et au niveau du service de la médecine interne au l'EPH de Laghouat, pendant la période allant de janvier 2018 à janvier 2022. On a analysé les dossiers médicaux des patients en suivant une fiche de recueil. Ces dossiers étaient récupérés des archives des services après consultation des registres d'hospitalisation on a sélectionné les informations des patients sur un fichier d'Excel, puis on les a transférés sur SPSS pour faire l'analyse statistique.

**Résultats :** 18 patients présentent une thrombophilie constitutionnelle. Les différentes prévalences sont pour les déficits en inhibiteurs (antithrombine 4%, protéine C 4 %, protéine S 5,5%), la résistance à la protéine C activée 5%.

**Conclusion :** Selon notre étude nous avons confirmé que les patients des facteurs de risque thrombotiques sont susceptibles de présenter plusieurs épisodes de thrombose, et que ces patients ont généralement un ou plusieurs antécédents familiaux, ce qui explique pourquoi la thrombophilie est dite maladie familiale.

**Mots clés :** Triade de Virchow, thrombose veineuse, maladie thromboembolique veineuse, thrombophilie constitutionnelle, fréquence, facteur de risque, Antithrombine, protéine C, protéine S, RCPa.

**ملخص**

ينتج مرض الانسداد التجلطي الوريدي عن تفاعل عدة عوامل معروفة منذ (1856) Rudolf Virchow . أدى تحسين المعرفة بالتخثر الى وصف للتشوهات المرتبطة بالتخثر وهو التهاب الوريد الخثاري.

**الأهداف:** قد يؤدي وجود تخثر غير طبيعي خلقي إلى زيادة خطر حدوث النوبة الأولى من مرض الانسداد التجلطي الوريدي (MTEV) أو تكراره. قيم هذا العمل تواتر التخثرات البنيوية وعوامل أخرى للتخثر الوريدي في مجموعة من MTEV، لمعرفة ما إذا كان التهاب الوريد الخثاري وحده كافياً لتحفيز تجلط الدم.

**المادة والطرق:** دراسة وصفية متعددة المراكز بأثر رجعي تضم 91 مريضاً على مستوى المستشفى الجامعي فرانز فانون في البلدة وعلى مستوى قسم الطب الباطني في المستشفى الجامعي الأعواط، خلال الفترة من يناير 2018 إلى يناير 2022. تم تحليل السجلات الطبية للمرضى باستخدام ورقة جمع البيانات. تم استرجاع هذه الملفات من أرشيف الخدمات بعد الاطلاع على سجلات التنويم بالمستشفى، وتم اختيار معلومات المريض في ملف Excel، ثم نقلها إلى SPSS للتحليل الإحصائي.

**النتائج:** 18 مريضاً يعانون من التهاب الوريد الخثاري. حالات الانتشار المختلفة هي لنقص المثبط) مضاد الثرومبين 4%، البروتين C 4%، البروتين S (5.5%، مقاومة البروتين C المنشط 5%.

**الخلاصة:** وفقاً لدراستنا، فقد أكدنا أن المرضى الذين يعانون من عوامل خطر التخثر من المرجح أن يصابوا بعدة نوبات من الخثار، وأن هؤلاء المرضى لديهم عموماً سوابق عائلية واحدة أو أكثر، وهو ما يفسر سبب القول بأن التهاب الوريد الخثاري مرض عائلي.

**الكلمات المفتاحية:** ثلاثية فيرشو، الخثار الوريدي، مرض الانسداد التجلطي الوريدي، التهاب الوريد الخثاري الوراثي، التردد، عوامل الخطر، مضاد الثرومبين، البروتين C، البروتين S، مقاومة البروتين C المنشط.



## *Venous thromboembolic disease and hereditary thrombophilia.*

### **Abstract**

Venous thromboembolic disease results from the interaction of several factors known since Rudolf Virchow (1856). Improved knowledge of haemostasis has led to description of abnormalities of haemostasis associated with the development of venous thrombosis, it's thrombophilia.

**Objectives:** The presence of a congenital coagulation anomaly may increase the risk of occurrence of a first episode of venous thromboembolic disease (VTE) or recurrence. This work evaluated the frequency of constitutional thrombophilias and other factors of venous thrombosis in a population of VTE, to know if constitutional thrombophilia alone is sufficient to trigger thrombosis.

**Material and methods:** This is a multicentric retrospective descriptive study which includes 91 patients hospitalized in the Franz Fanon hospital in Blida and internal medicine department at the EPH in Laghouat, during the period from January 2018 to January 2022. The medical records of the patients were analyzed using a data collection sheet. These files were retrieved from the archives of the services after consultation of the hospitalization registers, the patient information was selected on an Excel file, then transferred to SPSS for statistical analysis.

**Results:** 18 patients presented with constitutional thrombophilia. The different prevalences are for inhibitor deficiencies (antithrombin 4%, protein C 4%, protein S 5.5%), resistance to activated protein C 5%.

**Conclusion:** According to our study we have confirmed that patients with thrombotic risk factors are likely to present several episodes of thrombosis, and that these patients generally have one or more family antecedents, which explains why thrombophilia is said to be a family disease.

**Key words:** Virchow's triad, venous thrombosis, venous thromboembolic disease, constitutional thrombophilia, frequency, risk factors, Antithrombin, protein C, protein S, RCPa.

# Liste des abréviations

---

- ABRT** : Avortement spontané
- ACC** : Anti coagulants circulants
- ACL**: Anticorps anti cardiolipines
- Anti  $\beta$ 2-GPI**: Anticorps anti béta 2 glycoprotéine 1
- APL** : Anticorps antiphospholipide
- ARNm** : Acide Ribonucléique messenger.
- AT** : Antithrombine
- AVK** : Antagonistes de la vitamine K
- Ca** : Calcium
- CHU** : Centre hospitalo universitaire
- Elisa** : Enzyme linked immunoabsorbant assay
- FT** : Facteur tissulaire
- FVL** : Facteur V leiden
- FVL** : Facteur V Leiden
- GEHT** : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
- Gla** : Acide  $\gamma$ -carboxyglutamique
- GP** : Glycoprotéine
- HBS** : Heparin binding site
- HDL** : Lipoprotéine de faible densité
- IC** : Indice de confiance
- IgG** : Immunoglobuline G
- IgM** : Immunoglobuline M
- IR** : Index de Rosner
- ISTH** : Société internationale d'hémostase et de thrombose
- LA** : Lupus anticoagulant
- LDL** : Lipoprotéines de haute densité

**MTEV** : Maladie thrombo-embolique veineuse

**PAI-1** : Inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène

**PC** : Protéine C

**PdF** : Produit de dégradation de la fibrine

**PDGF** : Facteur de croissance dérivée des plaquettes

**PS** : Protéine S

**PSL** : Protéine S libre

**PST** : Protéine S totale

**RPCa** : Résistance à la protéine C Activé

**RR** : Risque Relatif

**RS** : Reactive site

**SAPL** : Syndrome des antiphospholipides

**TCA** : Temps de céphaline activateur

**TFPI** : Tissue factor pathway inhibitor

**TM** : Thrombomoduline

**TP** : Taux de prothrombine

**TQ** : Temps de Quick

**TVP** : Thrombose veineuse profonde

**TXA2** : Thromboxane A2

**VWF** : Facteur Van Willebrand

**$\alpha$ 2-AP** : Alpha 2 anti plasmine

**$\beta$ 2GP1** : Beta 2 glycoprotéine 1

# Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1</b> : Propriétés des facteurs anti-thrombogènes synthétisés par les cellules endothéliales .....	07
<b>Tableau 2</b> : Les principales caractéristiques des protéines de la coagulation .....	16
<b>Tableau 3</b> : Facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) .....	26
<b>Tableau 4</b> : Traitement anticoagulant prolongé .....	35
<b>Tableau 5</b> : Types des phospholipides .....	37
<b>Tableau 6</b> : Démarche diagnostique pour la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique .....	40
<b>Tableau 7</b> : Les valeurs de la courbe d'étalonnage de l'Anti thrombine .....	57
<b>Tableau 8</b> : Les valeurs de la courbe d'étalonnage de la protéine S.....	59
<b>Tableau 9</b> : Les valeurs de la courbe d'étalonnage de la protéine C .....	60
<b>Tableau 10</b> : La répartition des cas de MTEV selon les services .....	63
<b>Tableau 11</b> : Le mode de l'âge selon le sexe.....	65
<b>Tableau 12</b> : La répartition des cas de MTEV selon la clinique .....	66
<b>Tableau 13</b> : Répartition des cas de MTEV selon les résultats du bilan de thrombophilie.....	66
<b>Tableau 14</b> : Répartition des cas de thrombophilie positif selon les déficits simples ou associés .....	66
<b>Tableau 15</b> : Répartition des cas thrombophilie positive avec un déficit simple selon leurs types de déficits .....	67
<b>Tableau 16</b> : La répartition des cas de MTEV selon la thrombophilie et le sexe .....	67
<b>Tableau 17</b> : La répartition des cas de MTEV selon les antécédents thrombotiques .....	68
<b>Tableau 18</b> : La répartition des cas de MTEV selon les pathologies associées .....	68
<b>Tableau 19</b> : La répartition des cas de MTEV selon les antécédents familiaux .....	69
<b>Tableau 20</b> : La répartition des cas de MTEV selon l'existence de facteurs de risque thrombotiques .....	69

<b>Tableau 21</b> : La répartition des cas de MTEV selon le nombre de facteurs de risque présent .....	70
<b>Tableau 22</b> : La répartition des cas de MTEV selon le type de facteurs de risque .....	70
<b>Tableau 23</b> : La répartition des cas de MTEV selon le nombre de facteurs de risque associée .....	71
<b>Tableau 24</b> : La relation entre antécédents thrombotique personnels et chaque facteur de risque (étude univariée) .....	72
<b>Tableau 25</b> : La comparaison entre thrombophilie et antécédents thrombotiques personnels.....	73
<b>Tableau 26</b> : La comparaison entre la thrombophilie et les antécédents familiaux .....	73
<b>Tableau 2</b> : La comparaison entre Facteurs de risques thrombotiques et antécédents thrombotiques .....	74
<b>Tableau 28</b> : La comparaison entre Facteurs de risque et antécédents familiaux .....	75
<b>Tableau 29</b> : La comparaison entre thrombophilie + Facteurs de risques thrombotiques et antécédents thrombotiques .....	75

# Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Structure de la paroi veineuse .....	06
<b>Figure 2</b> : Les trois étapes de l'hémostase .....	09
<b>Figure 3</b> : Schéma de l'hémostase primaire .....	12
<b>Figure 4</b> : Cascade de la coagulation .....	19
<b>Figure 5</b> : Schéma représentatif de l'action de plasmine sur la fibrine .....	21
<b>Figure 6</b> : Le déroulement de la fibrinolyse .....	22
<b>Figure 7</b> : Manifestations cliniques de l'athérombose selon le territoire .....	24
<b>Figure 8</b> : La triade de Virchow .....	26
<b>Figure 9</b> : Calcul du score de probabilité clinique de TVP selon Wells .....	28
<b>Figure 10</b> : Stratégies diagnostiques d'une TVP en fonction de la probabilité clinique ....	29
<b>Figure 11</b> : Scores de probabilité clinique de l'embolie pulmonaire .....	32
<b>Figure 12</b> : Stratégies Diagnostiques devant une embolie pulmonaire non grave .....	33
<b>Figure 13</b> : Stratégies Diagnostiques devant une embolie pulmonaire grave .....	34
<b>Figure 14</b> : Coagulometre Stago-START .....	50
<b>Figure 15</b> : Coagulometre Diagon Coag4D .....	51
<b>Figure 16</b> : La répartition des cas de MTEV selon le nombre des patients .....	63
<b>Figure 17</b> : La répartition des cas de MTEV selon le sexe des patients .....	64
<b>Figure 18</b> : La répartition des cas de MTEV selon les classes d'âge des patients .....	64
<b>Figure 19</b> : La répartition des deux sexes en fonction de l'Age .....	65

---

# Sommaire

---

<b>Remerciment</b> .....	<b>III</b>
<b>Dédicaces</b> .....	<b>IV</b>
<b>Résumés</b> .....	<b>VII</b>
<b>Liste d'abréviation</b> .....	<b>X</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>XII</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>XIV</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>01</b>
<b>PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>05</b>
Chapitre I : Rappel anatomique et physiologique.....	05
I.1.- La paroi veineuse .....	05
I.1.1.- Une tunique interne ou intima.....	05
I.1.2.- Une tunique moyenne ou média .....	05
I.1.3.- Une tunique externe ou adventice.....	06
I.2.- Les veines profondes .....	06
I.2.1.- Réseau veineux des membres supérieurs.....	06
I.2.2.- Réseau veineux des membres inférieurs .....	06
I.3.- Physiologie de la circulation veineuse systémique.....	07
Chapitre II : Physiologie de l'hémostase.....	09
II.1.- L'hémostase primaire .....	09
II.1.1.- Les acteurs de l'hémostase Primaire .....	10
II.1.2.- Le déroulement de l'hémostase primaire.....	10
II.2.- L'hémostase secondaire : coagulation.....	12
II.2.1.- Les acteurs de la coagulation.....	12
II.2.2.- Déroulement de la coagulation .....	16

II.2.3.- Régulation de la coagulation .....	18
II.3.- La fibrinolyse.....	19
II.3.1.- Les Acteurs de la fibrinolyse .....	19
II.3.2.- Le déroulement et régulation de la fibrinolyse.....	20
Chapitre III : La maladie thrombotique.....	23
III.1.- Définition de la Thrombose.....	23
III.2.- Thrombose artérielle .....	23
III.3.- Thrombose veineuse.....	25
Chapitre IV : L'expression clinique de la thrombose veineuse : La MTEV.....	27
IV.1.- Thrombose Veineuse Profonde (TVP).....	27
IV.1.1.- Définition .....	27
IV.1.2.- Diagnostic .....	27
IV.2.- L'embolie pulmonaire (EP) .....	30
IV.2.1.- Définition .....	30
IV.2.2.- Diagnostic .....	31
Traitement.....	34
Surveillance .....	35
Chapitre V : La thrombophilie.....	36
V.1.- Définition .....	36
V.2.- La thrombophilie acquise .....	36
V.2.1.- Le syndrome des anti phospholipides (SAPL).....	36
V.3.- La thrombophilie constitutionnelle .....	40
V.3.1.- Le déficit des inhibiteurs de la coagulation.....	40
V.3.2.- Résistance à la protéine C activée .....	44
V.3.3.- Une mutation du nucléotide 20210 G/A du facteur II.....	45
V.3.4.- Autres formes de thrombophilie constitutionnelle .....	46
<b>DEUXIEME PARTIE : MATERIEL &amp; METHODES .....</b>	<b>49</b>
I. OBJECTIFS.....	49



I.1 Objectif principal.....	49
I.2 Objectif secondaire.....	49
II. MATERIELS.....	49
II.1 Population d'étude .....	49
II.2 Automate (semi automate).....	50
II.2.1 Nom et principe de fonctionnement.....	50
II.2.2 Réactifs utilisés et préparation .....	51
II.3 Autres matériels utilisés .....	53
III. METHODOLOGIES.....	54
III.1 Recueils des informations.....	54
III. 2 Prélèvements : conditions pré-analytique.....	54
III. 3 Enregistrement.....	55
III.4 Etapes analytiques .....	55
III.4.1 Bilan d'hémostase de routine .....	55
III.4.2 Dosage de l'antithrombine AT .....	57
III.4.3 Dosage de la protéine S .....	58
III.4.4 Dosage de la protéine C.....	59
III.4.5 Détection de la résistance à la protéine C activée .....	60
III.5 Analyse statistique.....	61
<b>TROISIEME PARTIE : Resultats.....</b>	<b>63</b>
I. Description de la population.....	63
I.1.- Nombre.....	63
I.2.- Description des patients selon les Services hôpitaux.....	63
I.3.- Description de la population selon Sexe .....	64
I.4.- Description de la population selon l'Age.....	64
I.5.- Description de la population selon Sexe / Age .....	65
I.6.- Description de la population selon la clinique .....	66
I.7.- Thrombophilie.....	66

I.8.- Antécédents thrombotiques .....	68
I.9.- Antécédents personnels (autres que thromboses) .....	68
I.10.- Antécédents familiaux de thromboses .....	69
II. Facteurs de risque de thrombose .....	69
II.1.- Facteurs de risque de thrombose simples .....	70
II.2.- Facteurs de risque de thrombose associés.....	71
II.3.- La relation entre antécédents thrombotique personnels et chaque facteur de risque (étude univariée) .....	72
III. Les comparaisons .....	73
III.1.- Comparaison entre la thrombophilie et les antécédents thrombotiques personnel	73
III.2.- Comparaison entre la thrombophilie et les antécédents familiaux .....	73
III.3.- Comparaison entre Facteurs de risque thrombotiques et antécédents thrombotiques .....	74
III.4.- Comparaison entre Facteurs de risque et antécédents familiaux.....	75
III.5.- Comparaison entre thrombophilie + Facteurs de risques thrombotiques et antécédents thrombotiques.....	75
<b>Discussion générale .....</b>	<b>76</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>80</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>82</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>86</b>

---

# *Introduction*

---

## Introduction

L'hémostase s'avérait un équilibre parfait maintenant une fluidité sanguine mais aussi une coagulation optimale lors des hémorragies, la moindre anomalie pouvant perturber cet équilibre. Les patients prédisposés aux thromboses présentent généralement soit une anomalie sanguine (stase sanguine ou hypercoagulabilité), soit une anomalie de l'endothélium vasculaire, ces anomalies portent aujourd'hui le nom de « **triade de Virchow** ». [1]

La principale manifestation clinique de la thrombose veineuse est la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), elle regroupe les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes, constitue un important problème de santé publique de par sa fréquence, les difficultés diagnostiques et thérapeutiques qu'elle pose et l'importance morbi-mortalité dont elle est responsable. [2]

La survenue d'un épisode de MTEV résulte d'un jeu complexe de facteurs de risque génétiques et environnementaux dont le pouvoir thrombogène peut varier ; les facteurs de risque hérités sont principalement liés au système hémostatique. [3]

Lorsque le principal mécanisme responsable est une hypercoagulabilité, la maladie est désignée par le terme « thrombophilie ». Les patients souffrant de thrombophilie ont une tendance soit à présenter des thromboses à un âge inhabituellement précoce, soit à faire des thromboses récidivantes. La thrombose veineuse est le symptôme prédominant avec un risque accru en présence d'autres facteurs de risque. La thrombophilie peut être héréditaire ou acquise. [1]

La relation de cause à effet, chez un patient donné, entre la présence de cette anomalie et la survenue d'une thrombose est de ce fait souvent difficile à établir. Son dépistage repose en premier lieu sur une bonne anamnèse, suivie d'un examen biologique. Il est ensuite important de confirmer le diagnostic car un traitement adéquat peut être prescrit pour éviter des complications thrombotiques.

Notre travail s'inscrit dans le cadre du diagnostic biologique de la thrombophilie constitutionnelle. Il vise principalement à déterminer sa fréquence chez une population qui thrombose. Et vise secondairement à déterminer la relation entre la thrombophilie et les

autres facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse, l'ordre de prédominance des anomalies biologiques de la thrombophilie constitutionnelle et la prévalence des différents facteurs de risque de maladies thromboemboliques veineuses observés.

---

# **PREMIERE PARTIE**

---

## **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

---

## **PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **Chapitre I : Rappel anatomique et physiologique**

#### **I.1.- La paroi veineuse**

Cette paroi est formée par trois tuniques.

##### **I.1.1.- Une tunique interne ou intima**

C'est la partie la plus interne de la paroi. Elle comprend :

###### **a. L'endothélium**

- Formé d'une fine couche de cellules aplaties, juxtaposées, directement en contact avec le sang ;
- Responsables de la sécrétion des substances vasodilatatrices (NO, prostacycline, bradykinine), vasoconstrictrices (endothéline, angiotensine, thromboxane A2) ;
- Ainsi que la sécrétion des substances antiagrégantes (prostacycline, ADPase), anticoagulantes (thrombomoduline, TFPI, Heparane sulfate), fibrinolytique (activateur du plasminogène) et des facteurs de croissance ;
- L'endothélium constitue une barrière **thromborésistante** grâce à ces propriétés et son revêtement impropre à l'adhésion plaquettaire et à la coagulation.

###### **b. L'espace sous-endothéliale**

- Il est constitué de cellules attachées ;
- Il est composé de collagène, fibres élastiques et microfibrilles, qui sont des éléments de la matrice extracellulaire ;
- Contrairement à l'endothélium, l'espace sous-endothéliale est **thrombogène** (Il contient le collagène non fibrillaire de type IV au niveau de la membrane basale et le collagène fibrillaire, essentiellement de type III) [4] en facilitant l'adhésion plaquettaire et l'activation de la coagulation. [5]

##### **I.1.2.- Une tunique moyenne ou média**

Constituée de fibres musculaires lisses, de fibres élastiques noyées dans un tissu conjonctif et de collagène ;

Le dosage entre ces trois variétés de cellules est différent suivant la fonction de la veine, et si dans les veines proches du cœur le tissu fibreux ou fibro-élastique prédomine, dans les veines des membres inférieurs, c'est le tissu musculaire qui prédomine.

### I.1.3.- Une tunique externe ou adventice

Formée de tissu conjonctif qui contient des éléments élastiques musculaires et nerveux ainsi que des lymphatiques qui vont contribuer à assurer la bonne trophicité de la veine. [2]

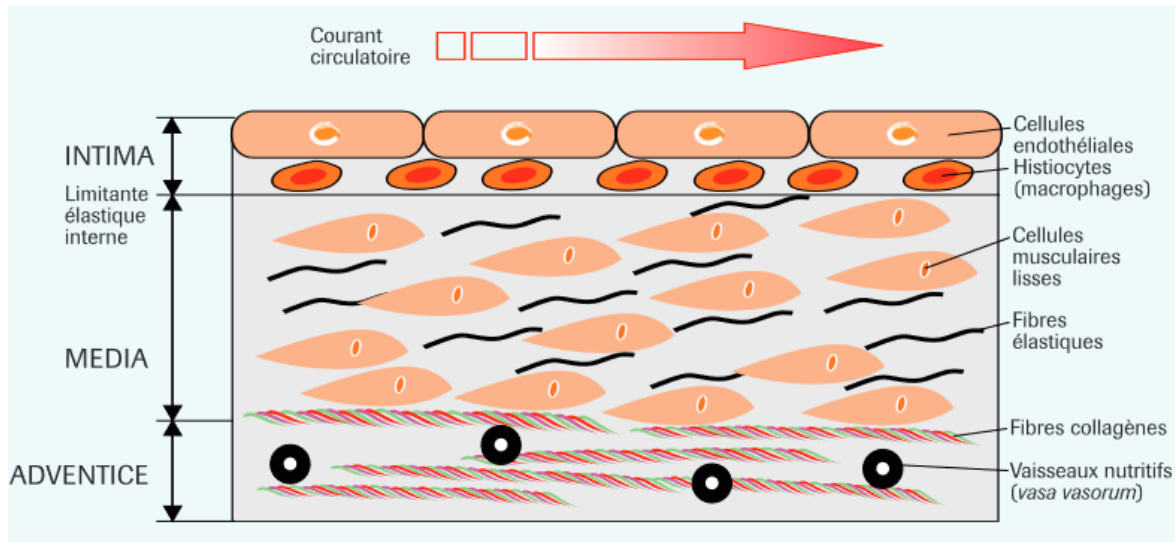


Figure 1 : Structure de la paroi veineuse [5]

## I.2.- Les veines profondes

### I.2.1.- Réseau veineux des membres supérieurs

- Situé au-dessus de la fascia brachial et antébrachial, il est sous cutané ;
- Les veines profondes suivent le même trajet que les artères. Chaque artère est accompagnée par deux veines satellites, sauf pour l'artère axillaire qui est accompagnée par une seule veine, la veine axillaire.
- Ces veines sont reliées entre elles par des anastomoses transversales et sont munies de valvules. [6]

### I.2.2.- Réseau veineux des membres inférieurs

#### a. Veines profondes tributaires de la veine iliaque interne

Elles drainent la région glutéale et la région postérieure de la cuisse.

#### b. Veines profondes tributaires de la veine iliaque externe

- Ce sont des veines satellites des artères ;



- Chaque artère est accompagnée par deux veines reliées entre elles par des anastomoses transversales, sauf pour l'artère poplitée et l'artère fémorale qui sont accompagnées par une seule veine ;
- Ces veines sont munies de valvules. [7]

### I.3.- Physiologie de la circulation veineuse systémique

La circulation veineuse systémique ramène le sang vers l'atrium droit, mais constitue aussi un réservoir sanguin variable. Mue par un très faible gradient de pression, cette circulation est délicate, dépendant, en particulier, de l'intégrité de la paroi veineuse de la continence des valvules. Elle est soumise à des contraintes importantes, notamment en fonction de la posture, et son bon fonctionnement est essentiel au couplage cardiovasculaire et aux adaptations physiologiques. [8,9]

En effet, à l'état physiologique, Les cellules endothéliales contiennent l'équipement nécessaire à la synthèse, la conservation et la sécrétion de substances biologiquement actives telles que les substances aux propriétés anticoagulantes. [10]

Il existe un équilibre entre les facteurs pro et anti thrombogènes synthétisés par les cellules endothéliales. Citons :

**Tableau 1: Propriétés des facteurs anti-thrombogènes synthétisés par les cellules endothéliales [4, 10, 11]**

<i>Facteurs</i>	<i>Propriétés</i>
<i>Prostacycline (PGI2)</i>	Vasodilatatrices et antiagrégantes.
<i>Monoxyde d'azote (NO)</i>	Vasodilatatrices et antiagrégantes.
<i>Bradykinine</i>	Plus puissants vasodilatateurs connus.
<i>Antithrombine III, a2 macroglobuline</i>	Inhibiteur de protéases de la coagulation
<i>L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA)</i>	Activateurs de la fibrinolyse
<i>Thromboxane A2</i>	- Stimule l'activation de nouveaux thrombocytes tout en augmentant l'agrégation plaquettaire. - Vasoconstricteur durant l'inflammation.
<i>Thrombomoduline (TM)</i>	Régulateur d'hémostase
<i>Héparane sulfate</i>	Cofacteur de l'antithrombine (AT)
<i>ADPase</i>	Antiagrégant très puissant

Il est dit de l'endothélium qu'il est le garant de la santé du vaisseau. En cas de situation pathologique, l'endothélium changera de fonctions pour acquérir des propriétés pro-thrombotiques (lors de l'apparition d'une brèche vasculaire afin de stopper l'hémorragie), pro-inflammatoires et pro-oxydantes. [12]

La surface des cellules endothéliales en contact avec le sang est recouverte d'une enveloppe cellulaire, le glycocalyx, riche en protéines glycosylées possédant de nombreuses charges électro-négatives. Grâce à la synthèse de glycocalyx, les cellules endothéliales ne réagissent pas à l'état normal avec les éléments figurés du sang. [13]

## Chapitre II : Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui assurent l'arrêt du saignement au niveau d'une brèche vasculaire.

On distingue 4 étapes dans l'hémostase, qui sont simultanées et étroitement liées :

- Une vasoconstriction immédiate destinée à limiter la brèche vasculaire.
- La formation du clou plaquettaire (hémostase primaire).
- La formation du caillot de fibrine (coagulation proprement dite).
- La phase de dissolution du caillot et de cicatrisation (fibrinolyse).

Les mécanismes mis en jeu dépendent de la taille de la lésion : l'hémostase primaire suffit à arrêter le saignement des lésions capillaires, alors que si le vaisseau lésé est de plus gros calibre, il doit être renforcé par la coagulation. [14,11]

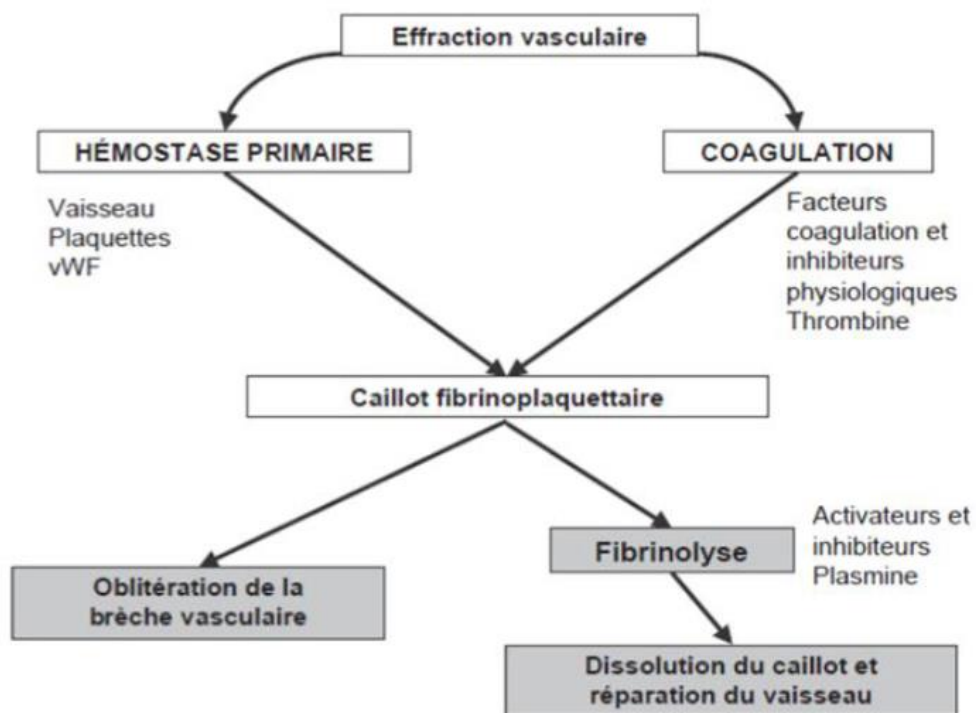


Figure 2 : Les trois étapes de l'hémostase [15]

### II.1.- L'hémostase primaire

Est définie comme succession d'événements qui aboutissent au colmatage initial d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot essentiellement plaquettaire (clou plaquettaire). Elle met en jeu 4 facteurs.

### II.1.1.- Les acteurs de l'hémostase primaire

#### a. Les plaquettes

- Les plaquettes sanguines sont des fragments cytoplasmiques provenant des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Elles circulent sous forme discoïde.
- Elles sont constituées d'un **système membranaire** complexe, d'un **cytosquelette** et de **granules intra plaquettaires**.
- Les plaquettes ont la propriété d'adhérer à diverses macromolécules de la matrice sous-endothéliale, grâce à des récepteurs glycoprotéiques ancrés dans la membrane plasmique, la glycoprotéine Ib, récepteur du vWF, et la glycoprotéine IIb-IIIa, récepteur du fibrinogène. Cette adhésion plaquettaire va déclencher l'activation des plaquettes.

#### b. Le facteur de Von Willebrand

- Le VWF est une GP multimérique synthétisée par les cellules endothéliales vasculaires pour 70 % et par les mégacaryocytes pour 30 %. Il est de ce fait présent dans le sang circulant, les plaquettes et les mégacaryocytes, l'endothélium et le sous-endothélium vasculaires.
- Il a un double rôle, un rôle majoritaire au cours de l'hémostase primaire où il permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium via la GP Ib plaquettaire. Et un rôle aussi important dans l'activation de la coagulation plasmatique puisque c'est la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant ou anti hémophilique A qui catalyse la vitesse de réaction de l'activation du facteur X par le facteur IX activé au sein de la micelle phospholipidique que constitue la membrane plaquettaire activée.

#### c. Le fibrinogène

- Il s'agit d'une protéine soluble synthétisée par le foie, d'un poids moléculaire de 340 000 environ.
- Il est formé de six chaînes polypeptidiques a, b et c, identiques deux à deux, réunies par plusieurs ponts disulfures.
- Au cours de l'hémostase primaire, le fibrinogène joue un rôle de cofacteur qui, par fixation à la membrane plaquettaire, permet, en présence de calcium ( $Ca^{++}$ ), la formation de ponts inter plaquettaires définissant l'agrégat. [4]

#### d. La paroi vasculaire

### II.1.2.- Le déroulement de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire passe par deux temps :

**a. Temps vasculaire**

Après une lésion vasculaire, l'hémostase primaire est favorisée par une vasoconstriction immédiate du vaisseau lésé. C'est un élément de défense très court, qui permet de réduire le flux sanguin. [16]

**b. Temps plaquettaire**

Son but est de tenter, de colmater la brèche vasculaire. Cette fonction de « colmatage » qui aboutit à la formation du « clou plaquettaire » ou thrombus blanc et est assuré par les plaquettes. Trois phénomènes vont concourir à l'obstruction de la brèche vasculaire par le clou plaquettaire :

**- L'adhésion :**

C'est un phénomène passif induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec les structures sous-endothéliales hautement thrombogènes comme le collagène et les microfibrilles, mises à nu par la rupture de la couche endothéliale, via des interactions spécifiques entre les récepteurs plaquettaires et leurs ligands.

La GPIIb/IIIa plaquettaire, par l'intermédiaire de la fixation du VWF plasmatique, permet l'adhésion des plaquettes aux microfibrilles et aux collagènes (de types I et III).

**- Activation et sécrétion des plaquettes ;**

L'activation des cellules plaquettaires est caractérisée par deux phénomènes principaux, leur changement de forme et leur activation métabolique :

- **Changement de forme** : Discoïdes à l'état de repos, les plaquettes activées deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion. Un autre phénomène induit un changement de la forme de la membrane, le « flip-flop » membranaire, permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma. Cette modification permet aux phospholipides chargés négativement, de s'extérioriser et de devenir disponibles pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, amplifiant par-là considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation.
- **L'activation métabolique** : Les granules intracytoplasmiques fusionnent avec le système canaliculaire ouvert et y libèrent leur contenu dans le plasma. Ce phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA<sub>2</sub>) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique. Par ailleurs, la plaquette activée génère de nombreuses substances pharmacologiquement actives à partir de ses phospholipides membranaires comme l'acide arachidonique. Celui-ci est métabolisé par la phospholipase A<sub>2</sub> pour aboutir à la TXA<sub>2</sub>, puissant agent vasoconstricteur et proagrégant.

### - L'agrégation :

Le fibrinogène est le facteur essentiel de l'agrégation, il crée de véritables ponts adhésifs inter plaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la gpIIb/IIIa. Il s'agit d'un phénomène actif requérant ici aussi énergie et disponibilité de  $Ca^{++}$ . [18]

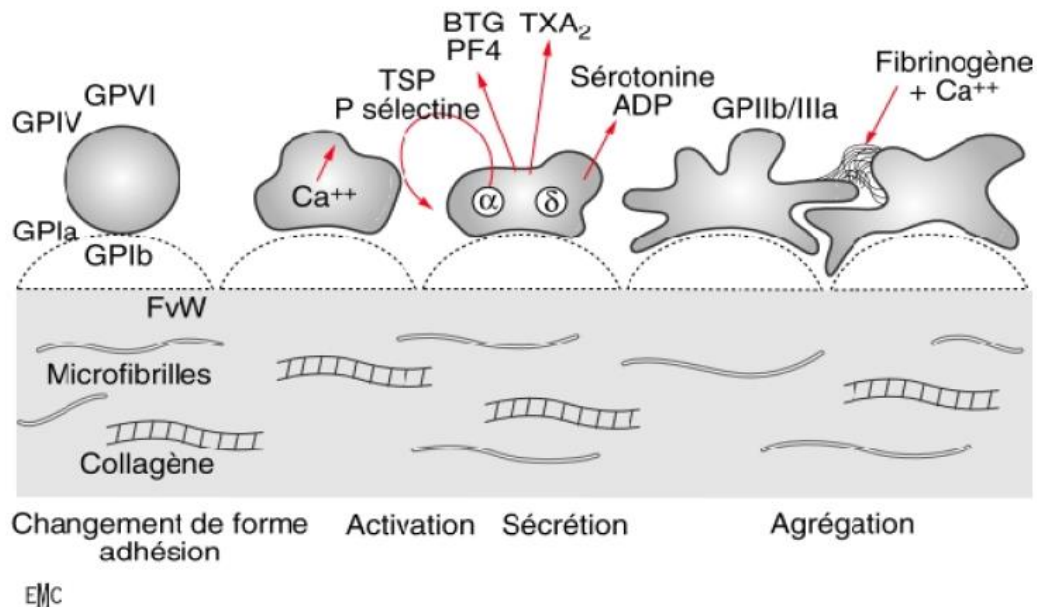


Figure 3 : Schéma de l'hémostase primaire [18]

## II.2.- L'hémostase secondaire : coagulation

Est l'aboutissement d'une série de réactions enzymatiques, qui s'enchainent à la surface plaquettaire fixée sur la brèche vasculaire, à la transformation du fibrinogène en fibrine insoluble solidifiant le thrombus blanc et conduisant ainsi à l'arrêt du saignement.

La formation de ces enzymes elle-même contrôlée par un faisceau d'inhibiteurs plasmatique et cellulaire permettant à la localiser uniquement au niveau de la brèche vasculaire.

La rupture de cet équilibre a pour conséquence soit un risque hémorragique ou thrombotique.

### II.2.1.- Les acteurs de la coagulation

#### a. Facteur tissulaire

Il s'agit d'une protéine membranaire, synthétisée de façon constitutive par les fibroblastes présent dans l'adventice des vaisseaux.

#### b. Les protéines de coagulation

- *Lieux de synthèse :*

- Toutes les protéines de la coagulation sont synthétisées dans l'hépatocyte avant d'être secrétées dans la circulation. Certaines sont aussi produites par d'autres organes (F VIII, produit également par la rate et le poumon ; protéine S, produite également l'endothélium vasculaire).
- Les protéines vitamine K-dépendantes (F. II, VII, IX et X, protéines C et S) subissent dans l'hépatocyte des modifications post-traductionnelles qui sont indispensables à l'acquisition de leur activité fonctionnelle.

• ***Les 12 facteurs de coagulation : (Tableau 2)***

Ils sont, pour la majorité, désignés par des chiffres romains. Une fois activé, les facteurs de coagulation porte leur nom suivi du suffixe « a ».

Ils sont regroupés en différentes catégorie, selon leur structure et leur fonction (Tableau).

- Substrats : Fibrinogène
- Zymogène : activité enzymatique : II, VII, IX, X, XI, XII, XIII, Prékallikereine.
- Cofacteurs : V, VII, KHPM (Kininogène de haut poids moléculaire). [14]

• ***Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation :***

Sont répartis en 3 familles selon leur mode d'action :

▪ **Les inhibiteurs de sérine-protéases ou serpins :**

- Sont des protéines monocaténaires qui possèdent dans leur région N terminale un centre réactif qui leur permet de se comporter comme un substrat suicide pour l'enzyme cible avec laquelle ils forment des complexes irréversibles.
- Les serpins qui contrôlent la coagulation sont l'antithrombine (AT), le cofacteur II de l'héparine (HCII), et plus accessoirement l' $\alpha$ 1-antitrypsine et le C1-inhibiteur. L'AT et le HCII ont la particularité de posséder dans leur région N terminale des structures qui leur permettent de se fixer sur certains glycosaminoglycanes, dont l'héparine, propriété qui accélère considérablement leur interaction avec leur(s) enzyme(s) cible(s). [19]

**1- AntiThrombine (AT) :**

- L'antithrombine 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 est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. [20]
- L'AT comporte deux sites fonctionnels fondamentaux : le site réactif dans sa partie C terminale qui comporte l'arginine (Arg) 393 et la sérine (Ser) 394, et le site de

liaison aux héparane sulfates dans sa région N terminale qui comporte la région des acides aminés 41 à 49 et 107 à 156.

- Sa concentration plasmatique est de 180 à 300 mg/L. [21] [22]

### **2- Cofacteur 2 de l'héparine (HCII) :**

Est un inhibiteur de sérine protéase synthétisée par les hépatocytes. Sa concentration plasmatique est voisine de 1  $\mu\text{mol/l}$ . Il inhibe la thrombine, la chymotrypsine et d'autres enzymes de groupes de chymotrypsines. [23]

### **3- Autres inhibiteurs de sérine protéases :**

D'autres serpins comme l' $\alpha$ 1-antitrypsine et le C1-inhibiteur sont capables d'inhiber certaines des enzymes de la coagulation, mais leur rôle *in vivo* est peu important. [24]

#### **▪ Le système de la Protéine C :**

##### **• La protéine C :**

- La protéine C (PC) est un inhibiteur physiologique de la coagulation, vitamine-K dépendante, synthétisée dans le foie et activée par la thrombine. [25]
- Son activation est régulée par un récepteur membranaire de la cellule endothéliale : la thrombomoduline qui est présente en grande quantité dans la microcirculation [26]. Elle fixe la thrombine et modifie sa spécificité enzymatique en la rendant incapable de coaguler le fibrinogène et d'activer les cofacteurs V et VIII ou les plaquettes et en la transformant en activateur de la protéine C.
- Il existe un deuxième récepteur (EPCR pour endothelial protein C receptor) dont la densité est très élevée dans les gros vaisseaux (aorte). Ce récepteur est capable de fixer la protéine C et d'accélérer son activation par le complexe thrombine-thrombomoduline. Son rôle pourrait être de concentrer la protéine C sur des sites où la thrombomoduline est peu présente (gros vaisseaux).
- Sa concentration plasmatique est de 4 $\mu\text{g/ml}$  sous forme inactive. [19]

##### **• La protéine S :**

La protéine S est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle agit comme cofacteur de la protéine C activée (PCa). Elle fait partie des protéines vit K-dépendants qui permet la greffe de résidus  $\gamma$  carboxyglutamiques nécessaires pour la fixation aux phospholipides anioniques via un pont calcique. La protéine S circule dans le sang sous deux formes : 40% sous forme libre biologiquement active, et 60 % sous forme liée à une protéine du système du complément, la C4b binding protein (C4bBp), inactive.

Sa concentration plasmatique est de 25g/ml.[27]



▪ **TFPI** (Tissu Factor pathway inhibitor):

Est une protéine plasmatique monocaténaire qui porte trois domaines. Sa partie N terminale riche en acides aminés chargés positivement lui permet de se fixer aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire. [19]

**c. Les phospholipides membranaires**

- Ils constituent une surface moléculaire catalytique permettant le déclenchement de la coagulation par l'activation des facteurs procoagulants.
- La coagulation est un processus de surface dont le déclenchement, la rapidité d'exécution et la restriction locale sont assurés par ces phospholipides membranaires exposés lors de conditions pathologiques ou réactionnelles. [17]

**d. Ca<sup>++</sup>**

- Permet la fixation des facteurs vit k dépendants sur les phospholipides plaquettaires.
- Nécessaire à l'expression enzymatique du facteur XIIIa et à la stabilisation des cofacteurs : V et VIIIa. [14]

Tableau 2: les principales caractéristiques des protéines de la coagulation [14]

	<i>Masse moléculaire (kDa)</i>	<i>Fonction</i>	<i>Concentration plasmatique (mg/L)</i>	<i>Demi-vie plasmatique (h)</i>
<i>I (fibrinogène)</i>	340	Substrat	2-4 X 10 <sup>3</sup>	120
<i>II (prothrombine)*</i>	72	Zymogène	100-150	80
<i>V</i>	330	Cofacteur	5-10	24
<i>VII*</i>	50	Zymogène	0,35-0,6	6
<i>VIII (f.antihémophilique A)</i>	330	Cofacteur	0,1-0,2	12
<i>X*</i>	59	Zymogène	7-17	48
<i>IX (f.antihémophilique B)*</i>	57	Zymogène	3-5	24
<i>XI</i>	160	Zymogène	3-6	60
<i>XII</i>	80	Zymogène	30-40	60
<i>XIII (f.stabilisant de la fibrine)</i>	320	Zymogène	20-30	240
<i>Prékallikréine</i>	85	Zymogène	25-50	35
<i>Kininogène de haut poids moléculaire</i>	100	Cofacteur	60-90	150
<i>Antithrombine</i>	65	Serpine	180-300	60
<i>Protéine C*</i>	62	Zymogène	2,7-6	6
<i>Protéine S*</i>	70	Cofacteur	25	ND
<i>HC II</i>	65	Serpine	60-110	60
<i>TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)</i>	42	Inhibiteur de type Kunitz	0,1	ND

Tous les zymogènes sont des précurseurs de sérine protéases sauf le F.XIII (zymogène d'une transglutaminase). \* : Synthèse vitamine K-dépendante.

## II.2.2.- Déroulement de la coagulation

### a. Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire

- Lors d'une lésion vasculaire, le FT présent dans l'adventice fixe à la fois le facteur VII et les traces de facteurs VIIa du sang circulant, avec auto activation immédiate de F.VII. Le complexe binaire FT/VIIa active ensuite simultanément les facteurs IX et X fixés sur les surfaces membranaires, initiant ainsi la voie exogène de la coagulation.
- Cette voie d'activation de la coagulation, qui est primordiale, est désignée sous le nom de voie exogène (in vivo).

**b. Formation de la thrombine et amplification du processus**

- Les F IXa et Xa activent leurs substrats respectifs (les F X et II) à la surface des membranes des plaquettes activées et formation des premières molécules de thrombine.
- La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation par :
  - Stimulation des plaquettes qui passent à proximité et se fixent sur son récepteur (recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes).
  - Elle active les cofacteurs VIII et V cofacteurs des F IXa et FXa respectivement.
  - L'activation d'autres cellules en particulier les leucocytes et les cellules vasculaires.
  - L'activation de F XI (phénomène lent).

**c. Activation du facteur XI et phase contact**

Le F.XI n'est pas seulement activé de façon rétroactive par la thrombine, mais peut être par le contact de protéines plasmatiques (F. XII, prékallikreine ou Pk, kininogène de haut poids moléculaire ou KHPM) avec le sous-endothélium.

En cas de lésion de l'endothélium, le facteur XII et son cofacteur KHPM, et par intermédiaire de cette dernière, la prekallikreine et le facteur XII et son cofacteur KHPM, et par intermédiaire de cette dernière, la prekallikreine et le facteur XI se fixent au sous-endothélium. Ce contact induit :

- L'activation de la prekallikreine en kallikreine par une protéase de la paroi vasculaire.
- La kallikreine active à son tour le facteur XII qui lui-même active le facteur XI en présence de HPM et  $Ca^{++}$ .
- Le facteur XIIIa amplifie le processus en activant de façon rétroactive la prekallikreine.
- Le XIa assure la transformation du IX en IXa (formation d'un complexe Tenase (IXa, VIIIa) +  $Ca^{++}$  + PF3)
- Et ce complexe Tenase assure donc la stimulation du facteur en X et Xa.

Le rôle de cette voie d'activation de la coagulation (appelée voie endogène) est mineur, et les déficits même sévères en F. XII et Pk ou KHPM n'entraînent pas d'augmentation du risque hémorragique.

**d. Formation du caillot de fibrine**

- Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, la thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine enveloppe solidement l'agrégat de plaquettes pour former le caillot.
- Formation de fibrine insoluble par stabilisation de la fibrine grâce au XIIIa. (L'activation du F XIII est réalisée par la thrombine). Le F.XIIIa est une transglutaminase qui stabilise le caillot en créant des liaisons covalentes entre les différentes chaînes de plusieurs monomères.
- Cette liaison conduit à la formation d'un caillot de fibrine très solide.
- Cette fibrine solide s'enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot. [14]

### II.2.3.- Régulation de la coagulation

L'extension des réactions de la coagulation à distance de la brèche vasculaire est limitée par l'effet de dilution, dû au flux sanguin, et par différents systèmes physiologiques, qui sont tous sous le contrôle de la cellule endothéliale. Les systèmes de régulation négative ont une grande importance physiologique pour le maintien de la fluidité du sang. En effet, les déficits constitutionnels, même modérés, en inhibiteurs physiologiques comme l'AT, la protéine C ou la protéine S, s'accompagnent très clairement d'une augmentation du risque de thrombose.

- **Les inhibiteurs de sérine-protéases ou serpinés :**

- 1- AntiThrombine (AT) :**

- Inhibiteur majoritairement de thrombine et Xa et modérément IXa, XIa, XIIa et kallikréine.
    - Action lente, mais la fixation AT avec ces cofacteurs Heparans sulfate (endothéliale) ou l'héparine (exogène) augmente 1000 fois sa vitesse d'inhibition. [19]

- 3- Cofacteur 2 de l'héparine (HCII) :**

- Est une autre serpine capable d'inhiber la thrombine. Son action est potentialisée par un autre glycosaminoglycane (le dermatane sulfate).
    - La dégradation des complexes enzyme-HCII se fait de la même façon que pour les complexes enzyme-AT. [23]

- **Le système de la Protéine C :**

- La PCa, à l'aide de son cofacteur la protéine S, tous deux fixés sur les phospholipides membranaires, va exercer son effet anticoagulant en inactivant par protéolyse les facteurs Va et VIIIa.[27]
    - Les complexes d'activation de la prothrombine et du facteur X ne peuvent plus se former efficacement puisque les cofacteurs Va et VIIIa ne sont plus actifs et la cinétique de production de la thrombine devient très lente. [19]

- **TFPI (Tissu Factor pathway inhibitor):**

Le TFPI inhibe la voie du FT en formant un complexe quaternaire avec le FT/FVIIa/ FXa. [19]. Il se lie d'abord au site actif du FXa pour former un complexe binaire

dans lequel celui-ci est neutralisé, puis, en présence de calcium, se lie secondairement au FT/VIIa. [28]

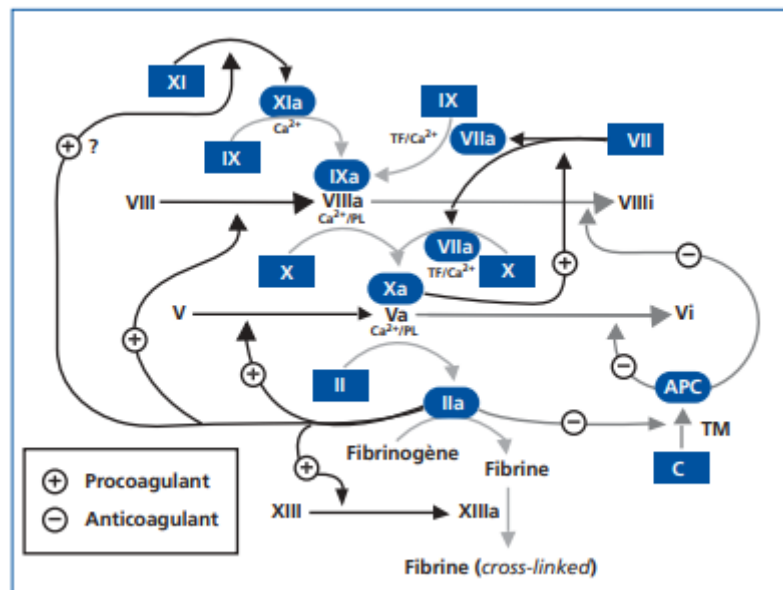


Figure 4: Cascade de la coagulation [29]

### II.3.- La fibrinolyse

La fibrinolyse est une conséquence directe et souhaitable de la coagulation, un processus physiologique qui vise à assurer la reperméabilisation des vaisseaux thrombosés et la restitution de la circulation. [30]

#### II.3.1.- Les Acteurs de la fibrinolyse

##### a. La fibrine

Une protéine fibreuse formée lors de la coagulation par la thrombine à partir de fibrinogène, considérée comme **substrat** principal de la fibrinolyse.

##### b. Le plasminogène

C'est un zymogène, molécule inactive sécrétée par le foie. Ses récepteurs sont portés par de nombreux types cellulaires : leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales, hépatocytes. Ils permettent de focaliser l'activité du plasminogène sur les surfaces cellulaires. [31]

##### c. Les activateurs de plasminogène

- **T-PA (Tissue plasminogen activator)**

L'activateur principal. Synthétisé par les cellules endothéliales.

- **u-PA (uninary-plasminogen activator ou pro-urokinase)**

Considérée comme un activateur humoral de la fibrinolyse, jouant un rôle plus secondaire au niveau tissulaire. Il est formé par protéolyse de la pro-urokinase native.

**d. Les inhibiteurs de la fibrinolyse****• *L' $\alpha$ 2-antiplasmine*****• *PAI-1***

Une glycoprotéine d'origine essentiellement endothéliale et hépatocytaire.

**• *PAI-2***

Principalement synthétisé par le placenta et les macrophages. Son taux plasmatique augmente progressivement au cours de la grossesse, pour s'effondrer brutalement après la délivrance.

**• *TAFI (Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)***

Une enzyme inhibitrice de la liaison plasminogène-fibrine.

**II.3.2.- Le déroulement et régulation de la fibrinolyse****a. Les activateurs de plasminogène****• *T-PA (Tissue plasminogen activator)***

Il protéolyse la région terminale de la molécule de plasminogène et la transforme en plasmine, protéine bicaténaire dont les deux chaînes sont reliées par un pont disulfure. Dans le plasma, l'activité du t-PA sur le plasminogène est faible. Son action est 1000 fois plus importante sur le plasminogène adsorbé à la fibrine que sur le plasminogène libre car il présente une forte affinité pour la fibrine.

**• *U-PA (uninary-plasminogen activator ou pro-urokinase)***

Il se lie au plasminogène pour l'activer, mais au contraire du t-PA, il ne possède pas d'affinité pour la fibrine.

**b. La plasmine**

- Une protéase qui provoque principalement la protéolyse de la fibrine, cela donne naissance à des produits de dégradation poly- ou dimérisés, assemblage variable des fragments D avec les fragments X, Y et E, dont la quantité est appréciée par le dosage des D-dimères.
- Secondairement il provoque la protéolyse de plusieurs molécules impliquées dans la coagulation : facteurs V, VIII, IX, XI et glycoprotéine Ib-IX de la membrane plaquettaire. [30]

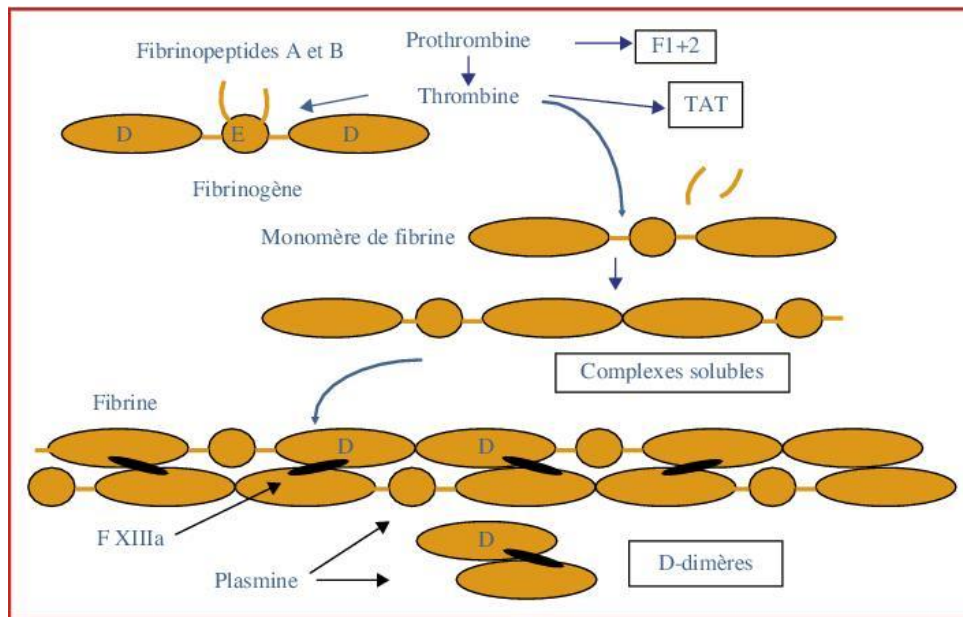


Figure 5 : Schéma représentatif de l'action de plasmine sur la fibrine [30]

### c. Les inhibiteurs de la fibrinolyse

#### • *L' $\alpha$ 2-antiplasmine*

Elle inhibe la plasmine en se fixant par des liaisons covalentes aux sites lysine des « kringles » de la molécule. Elle se lie également au fibrinogène et au facteur XIII. Cette double affinité permet de retarder l'effet du t-PA sur le plasminogène adsorbé et assure l'inhibition de la plasmine libre présente dans le plasma. En revanche l' $\alpha$ 2-antiplasmine ne peut exercer son action une fois la plasmine adsorbée sur la fibrine, puisque les sites lysine de cette dernière sont déjà occupés par la liaison à la fibrine.

#### • *PAI-1*

- Il inhibe le t-PA et l'u-PA en formant avec ces activateurs du plasminogène un complexe inactif covalent.
- Sa concentration plasmatique est largement excédentaire par rapport à celle des activateurs, de sorte qu'il exerce un effet inhibiteur puissant sur les réactions fibrinolytiques systémiques. [32]
- Son effet inhibiteur est considérablement diminué en présence de fibrine, car le t-PA adsorbé sur la fibrine ne présente plus ses sites de fixation à son inhibiteur.
- Inversement, plus l'agrégat de fibrine polymérisé est important et complexe, moins il est accessible à l'effet pro fibrinolytique du t-PA. Le PAI-1 fait l'objet d'une régulation physiologique particulière.
- La grossesse normale s'accompagne d'une augmentation progressive des taux plasmatiques de PAI-1, interprétée comme une préparation à l'inhibition des phénomènes fibrinolytiques de l'accouchement.

#### • *TAFI*

Le TAFI s'oppose à l'action de la fibrine sur le t-PA et inhibe ainsi l'amplification du processus fibrinolytique. La protéine C limite l'effet du TAFI sur la fibrine et possède ainsi une activité pro fibrinolytique de cinétique lente.

Au total, la régulation de la fibrinolyse physiologique est un processus complexe, véritable cascade d'activation et d'inhibition réciproque, qui vise essentiellement à limiter les conséquences du processus de dégradation de la fibrine au niveau du caillot sans débordement temporel ou spatial. Tout au long de l'hémostase, il y a un équilibre permanent entre la coagulation et la fibrinolyse. Le but ultime de la fibrinolyse est de dissoudre le caillot sanguin, lorsque la réparation du tissu est achevée. [30]

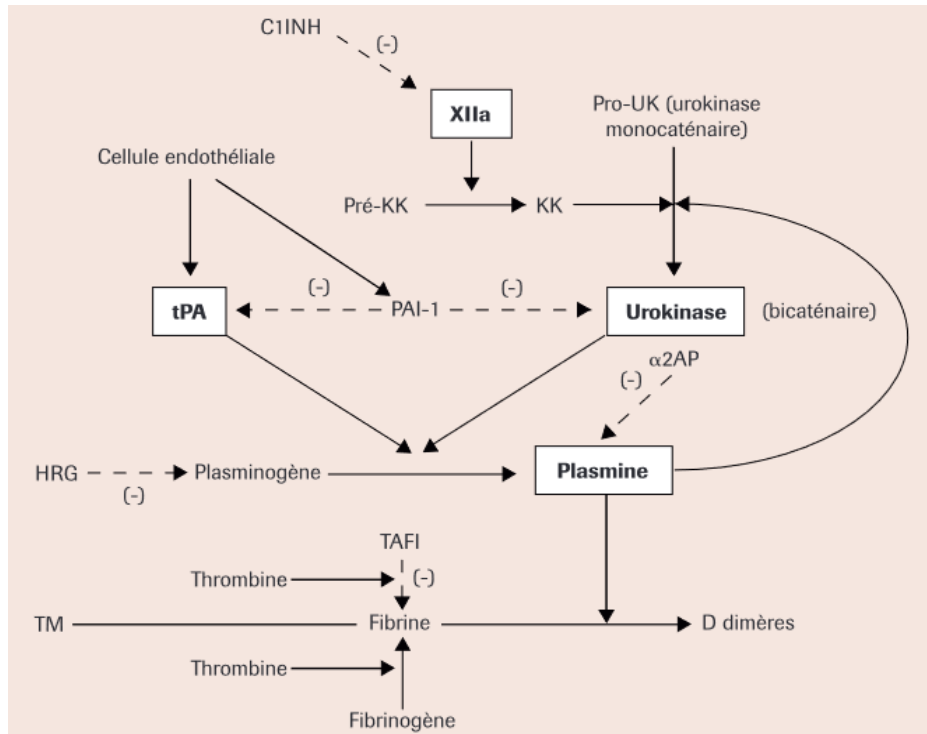


Figure 6 : Le déroulement de la fibrinolyse [33]



### **Chapitre III : La maladie thrombotique**

#### **III.1.- Définition de la Thrombose**

C'est la formation d'un caillot (thrombus) de sang dans une veine (thrombose veineuse) ou une artère (thrombose artérielle). [34]

#### **III.2.- Thrombose artérielle**

##### **a. Physiopathologie**

L'athéromatose est une pathologie inflammatoire dont l'évolution est émaillée par accidents athéromatose imprévisibles pouvant engager le pronostic vital. Son évolution est lente, progressive et à bas bruit, elle laisse la possibilité au praticien de ralentir son progression.

La vulnérabilité de la plaque d'athérome est substrat physiopathologique de l'athéromatose. Le mécanisme le plus fréquent est la rupture de cette plaque.

Les facteurs de risque d'athéromatose (hyperlipidémie, diabète, hypertension, obésité, tabagisme, sédentarité, stress, infections...) contribuent à la création d'un état d'hypercoagulabilité sanguine (augmentation du fibrinogène, du facteur Willebrand, du PAI-1, hyperagrégabilité plaquettaire). Contrairement à la thrombose veineuse, la participation de facteurs génétiques reste à évaluer. Les anticorps antiphospholipides et l'hyperhomocystéinémie sont également facteurs de risque artériel.

La formation de la plaque d'athérome implique quatre mécanismes :

- La pénétration des lipoprotéines dans l'intima artérielle ;
- Le recrutement des monocytes et leurs transformations en macrophages puis en cellules spumeuses
- La réaction inflammatoire ;
- La formation de la chape fibreuse.

Au cours de l'évolution des plaques d'athérome, la capsule fibreuse peut s'amincir par infiltration continue de cholestérol et de cellules inflammatoires. Cette capsule plus mince peut alors se rompre sous l'influence des forces mécaniques et des contraintes de cisaillement, l'accident aigu est pratiquement toujours soit une rupture soit une érosion de la plaque. La conséquence est un processus thrombotique qui conduit à la formation d'un thrombus riche en plaquettes. [34]

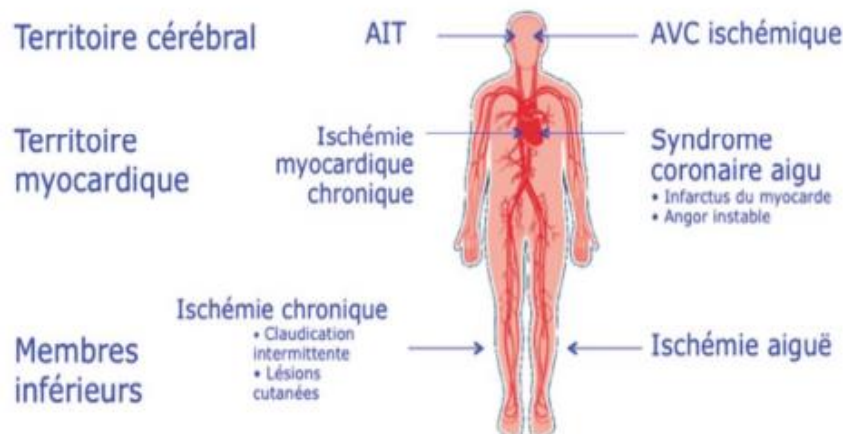


Figure 7: Manifestations cliniques de l'athéromatose selon le territoire [35]

Les examens utilisés en routine pour diagnostiquer une thrombose artérielle:

- Les thromboses périphériques, sont essentiellement : l'écho-doppler et le scanner.
- Les thromboses des coronaires, le diagnostic est posé grâce à une coronographie.

Au niveau des carotides, par l'écho-doppler, et dans le cerveau par l'IRM cérébrale. [34] [35]

## b. Traitement

La participation initiale très majoritaire (voire exclusive) des plaquettes dans le processus de thrombose de flux rapide explique que la prévention et la prise en charge initiale des thromboses artérielles repose **essentiellement sur les antiplaquettaires** mais la participation secondaire de la coagulation dans la stabilisation, l'extension et la propagation du processus thrombotique explique l'efficacité de l'association d'anticoagulants et l'utilisation ciblée à cette époque des thérapeutiques fibrinolytiques.

**Les antiplaquettaires** : les inhibiteurs des fonctions plaquettaires sont utilisés pour limiter la participation des plaquettes à la progression de la maladie athéromateuse et pour prévenir les complications thrombotiques de l'athérosclérose coronaire (infarctus du myocarde) ou cérébral (AVC), de l'angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent, ou des artérites des membres inférieurs.

On distingue les inhibiteurs des fonctions ou de l'activation des plaquettes (Aspirine, Thiénoïdine et dipyridamole) et les anti-agrégants (antagonistes de  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ).

- **Acide acétylsalicylique (aspirine et analogues)**

- L'aspirine agit par acétylation irréversible de la cyclo-oxygénase présente de façon constitutive dans les plaquettes (Cox1) : elle bloque ainsi la production de thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>, agent pro-agrégant et vasoconstricteur).
- L'effet persiste pendant le temps de renouvellement des plaquettes (8-10 jours).

- L'aspirine est un agent anti-agrégant plaquettaire efficace à des doses beaucoup plus faibles que celles qui sont nécessaires à l'activité anti-inflammatoire.
  - La dose recommandée pour obtenir un effet antiplaquettaire est de 75 à 160 mg/j.
  - **Clopidogrel (Plavix)**
    - Dérivé thiényropyridique. Après avoir été métabolisé dans le foie, il bloque de façon irréversible mais partielle le récepteur à l'ADP couplé à l'adényl-cyclase (P2Y<sub>12</sub>).
    - L'effet du médicament est observé pendant le temps de renouvellement des plaquettes (8-10 jours).
  - **Antagonistes de l'intégrine  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (ou GPIIb/IIIa)**
    - Un anticorps monoclonal murin humanisé (Abciximab, Réopro) se fixe sur le récepteur  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 et inhibe l'agrégation des plaquettes.
    - Cet anticorps a servi de chef de file pour le développement de molécules synthétiques bloquant l'interaction de  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 avec le fibrinogène : Tirofiban (Agrastat), Eptifibatide (Integrilin).
    - Ces médicaments, administrés par voie intraveineuse en association avec d'autres antithrombotiques (héparine, aspirine), réduisent les complications ischémiques des angioplasties coronariennes et des poses de stent. Ils semblent prometteurs dans les syndromes coronariens aigus, en particulier chez les patients à haut risque (diabétiques).
- [14]

### III.3.- Thrombose veineuse

#### a. Physiopathologie

La thrombose veineuse est l'obstruction d'une veine par un thrombus. Ce thrombus est essentiellement composé de fibrine et de globules rouges, avec une part variable de leucocytes et de plaquettes. La TV est multifactorielle, avec des facteurs de risque acquis et/ou constitutionnels. [14]

Depuis 150 ans, avec Rudolf Virchow, on retient que les trois causes principales de thromboses veineuses sont :

- **La stase sanguine** : favorise la thrombogénèse en réduisant l'inactivation du processus de coagulation se formant au niveau d'une lésion vasculaire par défaut d'apport de nouvelles quantités d'inhibiteurs circulants.
- **Les lésions pariétales endothéliales** : permettent le contact entre le sang et la matrice extra-cellulaire sous-endothéliale.
- **L'hypercoagulabilité sanguine** : le potentiel des inhibiteurs naturels de la coagulation est réduit par rapport au potentiel des systèmes pro coagulants. [36]



Figure 8: La triade de Virchow [36]

Un cercle vicieux se déclenche avec une hypoxie locale et une distension vasculaire qui favorisent la stase veineuse, qui activent l'endothélium permettant l'accumulation de microparticules exprimant le facteur tissulaire de manière assez similaire à l'accumulation de ces particules exprimant le facteur tissulaire sur les plaquettes activées dans la thrombose artérielle. [37]

Ce facteur tissulaire micro particulaire se liant à l'endothélium activé et le facteur tissulaire exprimé par l'endothélium lui-même quand il est activé et le facteur tissulaire exprimé par des cellules localement activées aboutissent à une initiation de la réaction de coagulation et à la formation d'un caillot. [38]

Ainsi, l'augmentation des microparticules portant le facteur tissulaire contribue aux états d'hypercoagulabilité et au risque thromboembolique augmenté. [39,40,41]

On peut classer les Facteurs de risques de MTEV :

- Soit en facteurs de risque acquis versus génétiques.
- Soit en facteurs de risque permanents versus transitoires (faciles à différencier suivant le contexte).

Tableau 3: Facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). [42]

<i>Facteurs déclenchants transitoires</i>	<i>Facteurs de risque persistants</i>
<i>Chirurgie récente : Orthopédie (prothèse, fracture de hanche) ; Neurochirurgie ; Abdominale lourde ; carcinologique.</i>	<i>Thrombophilie biologique acquise / constitutionnelle : SAPL, déficit en AT, en prot C, en prot S, mutation du nucléotide 20210 G/A du facteur II, Résistance à la protéine C activée et Autres</i>
<i>Traumatologie : Fractures des membres inférieurs &lt; 3 mois, immobilisation prolongée (plâtre, attelle).</i>	<i>Maladies inflammatoires : Lupus, Syndrome néphrotique, MICI, maladie de Behçet.</i>
<i>Immobilisation : ≥ 3j (AVC, Insuffisance cardiaque aiguë, décompensation respiratoire aiguë, sepsis...).</i>	<i>Cancer : actif ou traité ; syndrome myéloprolifératif ; chimiothérapie.</i>
<i>Obstétrique : Grossesse, post partum.</i>	<i>Caractéristiques générales Age (risque croissant), obésité (IMC &gt; 30).</i>
<i>Gynécologie : CO oestroprogestative, THS oral.</i>	<i>Antécédents personnels de MTEV.</i>
<i>Voyage : Prolongé (avion &gt; 5h).</i>	

## Chapitre IV : L'expression clinique de la thrombose veineuse : La MTEV

Par définition, la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV) est une entité qui regroupe deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. [43]

### IV.1.- Thrombose Veineuse Profonde (TVP)

#### IV.1.1.- Définition

La TVP est une maladie fréquente. Sa présentation clinique est polymorphe et le diagnostic repose sur des stratégies non invasives, basées sur des scores de probabilité clinique, associées à un dosage de marqueurs biologiques et à des examens d'imagerie. Le traitement repose sur l'utilisation d'anticoagulants à dose curative. [44]

#### IV.1.2.- Diagnostic

##### a. Diagnostic clinique

###### • *Les signes cliniques*

- Sont très variables d'une personne à l'autre et peuvent souvent manquer ;
- Font évoquer le diagnostic mais sont spécifiques ;
- Dépendent de la topographie de la thrombose.
- On distingue :
  - **Signes généraux** : fébricule, pouls grim pant de Mahler (accélération progressive), angoisse.
  - **Signes locaux de thrombose veineuse du membre inférieur** :
    - **Douleur** en regard de la zone concerné, provoquée par la dorsiflexion du pied (signe de Homans), la palpation musculaire ;
    - **Impotence** fonctionnelle à la mobilisation du membre concerné ;
    - **Perte du ballotement** du mollet ;
    - **Œdème** du membre en amont ;
    - Signes **inflammatoires** cutanés (érythème, augmentation de la chaleur locale).
    - Parfois cordon induré palpable, dilatation du réseau veineux d'amont. [45]

###### • *Score de probabilité clinique (SCORE DE WELLS)*

Le terrain de survenue est essentiel pour estimer la probabilité clinique de thrombose : rôle primordiale de l'interrogatoire. [45]

Le premier score de probabilité utilisable a été développé par Wells et al. [45]

<b>Contexte de survenue</b>		
Cancer en traitement actif ou palliatif		+1
Paralysie ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur		+1
Alitement > 3 jours ou Chirurgie < 4 semaines		+1
<b>Signes cliniques</b>		
Sensibilité d'un trajet veineux		+1
Augmentation de volume d'un membre inférieur entier		+1
Augmentation de volume d'un mollet > 3 cm		+1
Œdème unilatéral prenant le godet		+1
Collatéralité veineuse non variqueuse		+1
<b>Autre diagnostic au moins aussi probable que celui de TVP</b>		-2
<i>Scores de probabilité clinique de TVP=</i>		<i>Somme des items</i>
	<b>Score</b>	<b>Probabilité de TVP</b>
Forte probabilité clinique de TVP	3 ou plus	70% de TVP
Probabilité clinique intermédiaire de TVP	1 ou 2	30% de TVP
Faible probabilité clinique de TVP	-1 ou 0	5% de TVP

Figure 9 : Calcul du score de probabilité clinique de TVP selon Wells [45]

## b. Diagnostic paraclinique

### • *D-Dimères*

- Produits de dégradation de la fibrine stabilisée.
- Test ELISA rapide : si positif ( $\geq 500 \mu\text{g/L}$  le plus souvent) → traduit la présence d'un thrombus actif.

Très utiles puisque sa valeur prédictive négative = 99 %, en cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire+++.

- Nombreux faux positifs (thrombose artérielle, sepsis, nécrose, syndrome inflammatoire, cancer, postopératoire, alitement, choc, grossesse, patients hospitalisés), donc valeur prédictive positive faible.

### • *Echographie veineuse Doppler*

- Excellent examen diagnostique (sensibilité et spécificité de l'ordre de 90%)
- Limites usuelles de l'échographie : la qualité de l'examen dépend de celle de l'opérateur, de la machine et de la possibilité de bien visualiser les trajets veineux ;

- L'examen doit être bilatéral et comparatif ;
- Une veine normale est vide d'écho, est compressible sous la sonde et le flux Doppler varie avec la respiration ;
- Signes de thrombose veineuse : incompressibilité, absence de flux en Doppler pulsé, thrombus échogène visible dans la lumière ;

Peut préciser l'ancienneté du thrombus, son extension, son caractère occlusif. [45]

### c. Stratégies diagnostiques

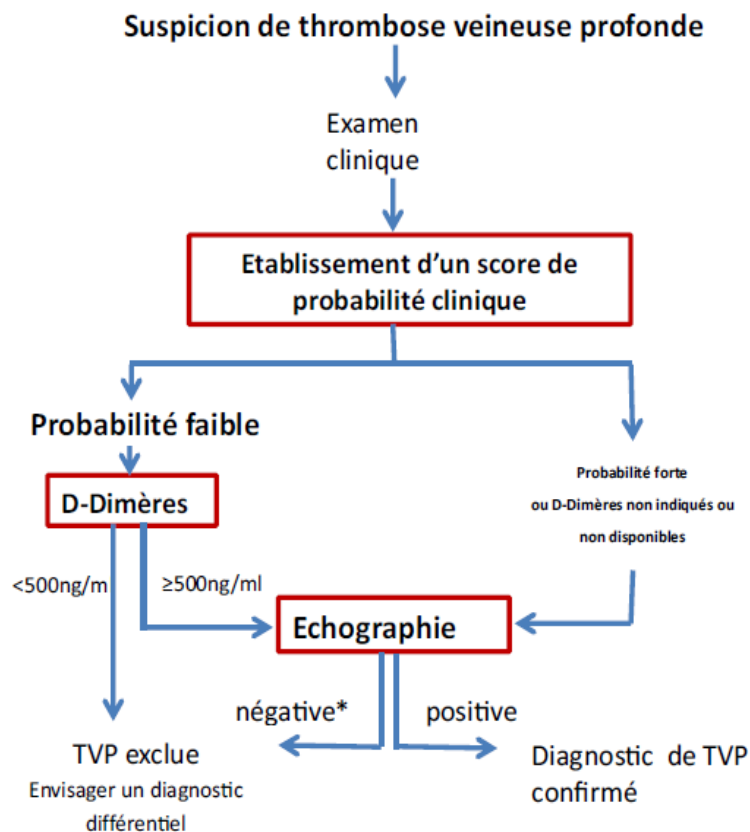


Figure 10 : Stratégies diagnostiques d'une TVP en fonction de la probabilité clinique. [44]

### d. Diagnostic différentiel

#### • *Devant un œdème des membres inférieurs*

- Maladie post phlébitique ;
- Insuffisance veineuse ;
- Insuffisance cardiaque ;
- Hypo albuminémie.

#### • *Devant une douleur des membres inférieurs*

- Hématome profond ;

- Rupture musculaire ou tendineuse ;
- Sciatique tronquée ;
- Crampe.
- ***Devant une inflammation des membres inferieurs***
  - Lymphangite ;
  - Erysipèle, dermohypodermite, fasciite.

#### e. Complications

- ***Migration embolique : embolie pulmonaire***
  - Complication la plus grave et la plus fréquente.
  - A rechercher systématiquement.
- ***Extension locale sous traitement***
  - Suspectée devant l'absence d'amélioration clinique.
  - Confirmée par une nouvelle échographie veineuse.
  - Doit conduire à vérifier la bonne gestion du traitement plus qu'une résistance au traitement.
- ***Récidive***

Doit faire rechercher impérativement un facteur favorisant méconnu (néoplasie, thrombophilie) après s'être assuré de la bonne conduite du traitement de l'épisode précédent.
- ***Maladie veineuse post-thrombotique***

Insuffisance veineuse secondaire à une thrombose veineuse profonde [44]

### IV.2.- L'embolie pulmonaire (EP)

#### IV.2.1.- Définition

C'est la migration de thrombus formé au niveau des membre inferieur, le long des veines fémorales, iliaques et la veine cave inférieure pour aller dans le ventricule droit ou il sera envoyé par la suite au niveau du tronc de l'artère pulmonaire où dans ses branches de division entraînant des conséquences respiratoires et hémodynamiques. [45]



**IV.2.2.- Diagnostic****a. Diagnostic clinique****• Signes évocateurs**

- Signes généraux : fébricule à 38° C, angoisse ;
- Tachycardie régulière >100/min ;
- Polypnée > 20c/min ;
- **Auscultation pulmonaire normale contrastant avec la dyspnée ;**
- Syndrome pleural liquidien le plus souvent minime ;
- Signes de TVP.

**• Signes évoquant une embolie pulmonaire grave**

- Insuffisance cardiaque droite aigüe : reflux ou turgescence jugulaire, hépatalgie.
- Pouls paradoxal (diminution inspiratoire de l'amplitude du pouls).
- Cyanose en air ambiant.
- Détresse respiratoire aigüe : Tachypnée > 30 cycles/min et tirage.
- Insuffisance circulatoire aigüe : hypotension artérielle <90mmHg de systolique, tachycardie, oligurie, marbrure, extrémités froides et cyanosées, sueurs, polypnée, confusion, angoisse, agitation. [45]

**• Scores de probabilité clinique**

Score de Wells		Score de Genève		Score de Genève révisé	
Items	Score	Items	Score	Items	Score
Antécédent d'EP ou TVP	1,5	Antécédent d'EP ou de TVP	2	Âge > 65 ans	1
Fréquence cardiaque > 100	1,5	Fréquence cardiaque > 100	1	Antécédent d'EP ou TVP	3
Chirurgie ou immobilisation récente	1,5	Chirurgie récente	3	Chirurgie ou fracture datant de ≤ 1 mois	2
Signes cliniques de TVP	3	Âge		Néoplasie active	2
Diagnostic alternatif moins probable que l'EP	3	60–79	1	Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
Hémoptysie	1	> 80	2	Hémoptysie	2
Cancer	1	Gaz du sang artériel		Fréquence cardiaque	
		CO <sub>2</sub> (kPa)		75–94	3
		< 4,8	2	≥ 95	5
		4,8–5,19	1	Douleur à la palpation des veines profondes d'un membre inférieur et œdème unilatéral	4
		O <sub>2</sub> (kPa)			
		< 6,5	4		
		6,5–7,99	3		
		8–9,49	2		
		9,5–10,99	1		
		<i>Radiographie thorax</i>			
		Atélectasie	1		
		Élévation	1		
		hémidiaphragme			
<i>Probabilité clinique</i>		<i>Probabilité clinique</i>		<i>Probabilité clinique</i>	
Faible	< 2	Faible	0–4	Faible	0–3
Intermédiaire	2–6	Intermédiaire	5–8	Intermédiaire	4–10
Élevée	> 6	Élevée	≥ 9	Élevée	≥ 11
« Dichotomique »					
EP peu vraisemblable	≤ 4				
EP vraisemblable	> 4				

Figure 11: Scores de probabilité clinique de l'embolie pulmonaire [45]

## b. Diagnostic paraclinique

En effet, il n'existe pas de test diagnostique à la fois simple, non invasif, parfaitement sensible et spécifique. Par conséquent, il est nécessaire d'interpréter les tests diagnostiques à la lumière de la probabilité clinique pour obtenir un diagnostic de certitude.

### • Examens de première intention permettant d'évoquer le diagnostic

- Gazométrie artérielle : Classiquement la triade : Hypoxémie, Hypocapnie, Alcalose ventilatoire. Avec Effet shunt :  $PaO_2 + PaCO_2 < 120$  mm Hg. Mais c'est **aspécifique**.
- Radiographie pulmonaire : Signes en rapport avec l'obstruction de l'artère pulmonaire et avec la bronchoconstriction. Souvent **normale**.
- Electrocardiogramme : Peut-être normal. **Tachycardie sinusale = signe ECG le plus fréquent**.
- Biologie : élévation de la troponine ou du BNP ou NT-PRO-BNP = facteur de gravité et de mauvais pronostic de l'EP

### • Examens de seconde intention = permettant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'EP

- D-dimères : indiqué en cas de probabilité clinique faible ou modérée, afin d'exclure le diagnostic d'EP.
- Échographie veineuse des membres inférieurs : TVP MI présente dans 50% des cas d'EP prouvée.
- Scintigraphie pulmonaire : A la recherche d'un **défaut segmentaire de perfusion dans un territoire normalement ventilé**. La positivité de la scintigraphie, si elle concorde avec la clinique, suffit au diagnostic d'EP.
- Angioscanner thoracique multi-barrettes : permet d'éliminer une EP distale, surtout si la probabilité clinique n'est pas forte. Indiqué en cas d'EP grave (=avec choc) mal tolérée hémodynamiquement car une EP grave est le plus souvent proximale.
- Angiographie pulmonaire : **Examen de référence**. Indiqué en cas d'absence de diagnostic formel après angio-scanner ; scintigraphie et échodoppler des MI chez un patient présentant une probabilité clinique forte ou un diagnostic discordant. **A éviter dans l'EP grave +++**. [46]

### c. Stratégies Diagnostiques

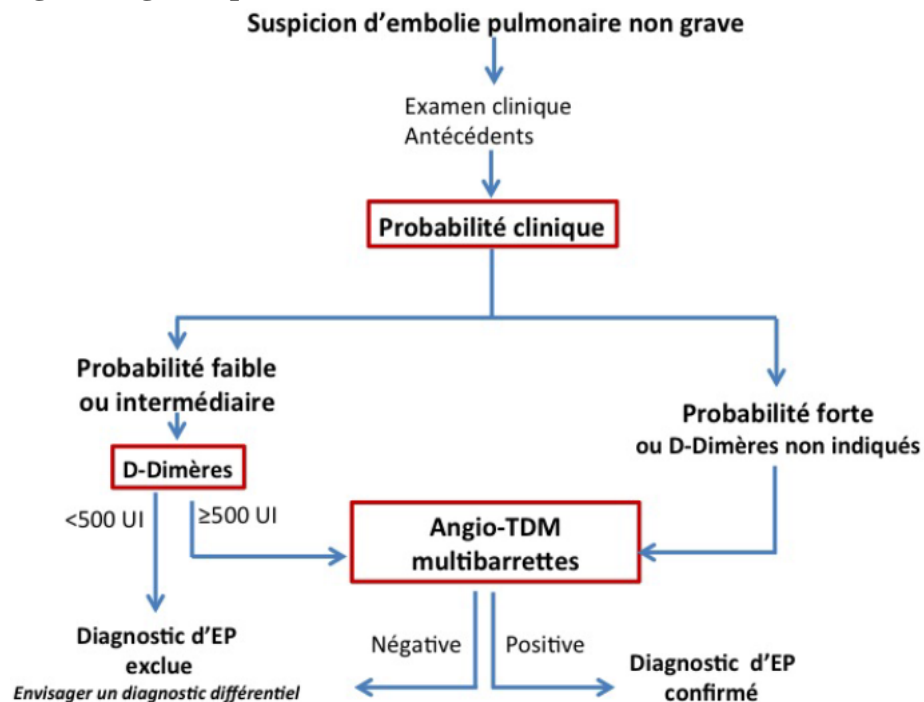


Figure 12: Stratégies Diagnostiques devant une embolie pulmonaire non grave [44]

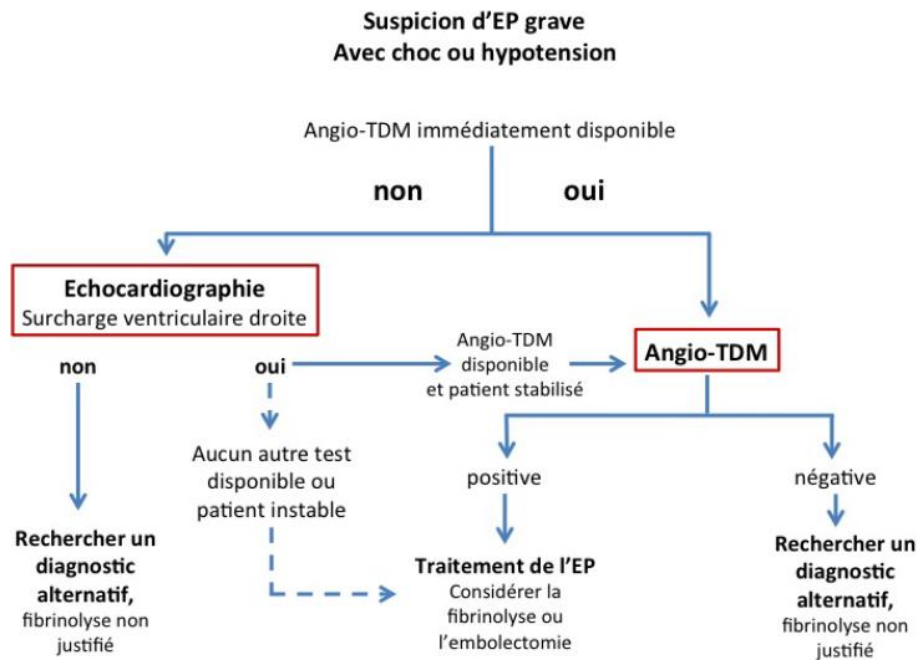


Figure 13 : Stratégies Diagnostiques devant une embolie pulmonaire grave [44]

## Traitement

Une fois la phlébite diagnostiquée, le traitement est administré sans délai. Il a pour objectif de dissoudre le caillot sanguin qui obstrue la veine, et donc d'éviter sa migration via le flux sanguin vers les poumons (embolie pulmonaire).

L'implication majoritaire des phénomènes de coagulation dans le développement des processus thrombotiques de flux lent explique que les anticoagulants sont les thérapeutiques préférentielles voire uniques à utiliser dans la prévention et le traitement des processus thromboemboliques veineux et d'origine cardiaque.

### a. Traitement anticoagulant en aigu

- **Héparine non fractionnée (HNF)**

- Elle peut être prescrite indifféremment par voie sous-cutanée ou intraveineuse continue.
- Elle doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel (500UI/kg/j) puis adaptée au TCA (1,56 à 2,5 fois la valeur du témoin) ou par la mesure de l'héparinémie.

- **Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et fondaparinux**

Ils sont préférés à l'HNF compte tenu de :

- Une plus grande commodité d'emploi ;
- L'absence d'adaptation des doses à test d'hémostase ;
- Une réduction du risque de thrombopénie induite.

Pour les HBPM en injections sous-cutanées :

- Daltéparine (Fragmine<sup>®</sup>) : 100 UI/kg/12h ;
- Nadroparine (Fraxiparine<sup>®</sup>) : 85 UI/kg/12 h ;
- Nadroparine (Fraxodi<sup>®</sup>) : 171 UI/kg/24h ;
- Tinzaparine (Innohep<sup>®</sup>) : 175 UI/kg/24h.
- Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) : 7,5 mg/24 h pour un poids entre 50 et 100 kg.

### b. Traitement anticoagulant prolongé

Tableau 4: Traitement anticoagulant prolongé [45]

<i>TVP proximale</i>	<i>TVP distale</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Le traitement AVK prévient la récurrence thrombo-embolique. L'INR doit être maintenu entre 2 et 3.</i></li> <li>- <i>La durée du traitement est illimitée chez les patients présentant un cancer évolutif mais par HBPM (cf. infra).</i></li> <li>- <i>La durée est de 3 mois chez ceux dont le facteur déclenchant est réversible (TVP postopératoire, par exemple).</i></li> <li>- <i>La durée est supérieure à 3 mois en l'absence de facteur déclenchant (TVP ambulatoire). Dans ce contexte, elle peut être illimitée surtout s'il s'agit d'une forme récidivante ou en cas de thrombophilie.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas de premier épisode de TVP distale symptomatique avec facteur déclenchant évident et en l'absence de facteurs de risque persistant, un traitement anticoagulant à dose curative est maintenu seulement 6 semaines par antivitamines K (INR cible 2,5).</li> <li>- Le traitement est prolongé à 3 mois en cas :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme idiopathique ;</li> <li>- Facteur de risque persistant ;</li> </ul> </li> <li>- Forme récidivante ou survenant dans un contexte de cancer évolutif (HBPM dans ce cas).</li> </ul>

### Surveillance

- Surveillance habituelle des anti thrombotiques :
  - Efficacité :
    - TCA à H4 si héparine non fractionnée
    - Anti-Xa pour les héparines de bas poids moléculaire : uniquement si clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/mn ou en cas de poids extrêmes.
    - Pas de surveillance pour le fondaparinux.
    - INR pour le AVK.
  - Tolérance :
    - Clinique : signes de saignement.
- Plaquettes 2 fois/semaines sous héparine (non fractionnée et bas poids moléculaire).
- Surveillance de l'évolution locale et de l'absence de signe d'embolie pulmonaire. [47] [48] [49]

## Chapitre V : La thrombophilie

### V.1.- Définition

La thrombophilie associe la présence d'anomalies biologiques favorisant la survenue de thromboses ainsi que l'expression clinique de celles-ci. A cela peut s'ajouter des anomalies génétiques à l'origine du caractère constitutionnel de la pathologie et qui prédisposent le patient à un terrain d'hypercoagulabilité. Ces anomalies génétiques sont suspectées essentiellement en cas de survenue des manifestations thrombotiques à un âge précoce, en présence d'antécédents familiaux ou en cas de récurrence. [50]

### V.2.- La thrombophilie acquise

La thrombophilie acquise peut être due soit à :

#### V.2.1.- Le syndrome des anti phospholipides (SAPL)

##### a. Définition

Le syndrome des anticorps antiphospholipides est une maladie auto-immune caractérisée par la survenue d'évènements thrombotiques (artériels, veineux ou obstétricaux) en présence d'anticorps anti-phospholipides. Ces anticorps anormaux sont dirigés contre les phospholipides, qui sont les constituants principaux des membranes des cellules de notre organisme. Ils peuvent également être dirigés contre des protéines liées aux phospholipides, telles que la bêta2-glycoprotéine ou la prothrombine.

Il existe deux types de syndrome des antiphospholipides : les syndromes des antiphospholipides dits primaires, qui sont des syndromes des antiphospholipides isolés (sans autre pathologie associée), ou les syndromes des antiphospholipides dits secondaires, associés à une autre maladie auto-immune, le plus souvent un lupus. [51]

##### b. Épidémiologie

L'incidence réelle du SAPL demeure inconnue ; Les estimations ont indiqué une incidence d'environ 5 nouveaux cas par 100 000 personnes par an, avec une prévalence d'environ 40-50 cas pour 100 000 personnes. Par contre, les données sur la prévalence des aPIs dans la population générale sont un peu plus étoffées.[52]

##### c. Les anticorps incriminé dans le SAPL

##### • *Phospholipides*

Les phospholipides incriminés dans le SAPL sont des constituants normaux des membranes biologiques, organisés en bicouches et classés selon leur charge nette.

Tableau 5 : Types des phospholipides [53]

<i>Phospholipides anioniques</i>	<i>Phospholipides neutres</i>
- <i>La cardiolipine (ou di phosphatidylglycérol)</i>	- <i>La phosphatidyléthanolamine</i>
- <i>La phosphatidylsérine</i>	- <i>La sphingomyéline</i>
- <i>L'acide phosphatidique</i>	- <i>La phosphatidylcholine.</i>
- <i>Le phosphatidylglycérol</i>	
- <i>Le phosphatidylinositol</i>	

- **APL**

Les anticorps antiphospholipides sont une famille d'auto-anticorps ayant des spécificités et des affinités diverses ; ils sont dirigés contre les phospholipides, contre les protéines liant les phospholipides (aussi appelées cofacteurs) ou contre les deux ; ils peuvent avoir un effet pathogène en interférant avec les phospholipides membranaires des cellules endothéliales et des plaquettes ou avec les phospholipides impliqués dans la cascade de la coagulation, les anticorps antiphospholipides les plus importants en clinique sont :

- **L'anticoagulant lupique (LA)** qui va se lier aux phospholipides et entraîner la suractivation des plaquettes (responsable de la coagulation).
- **Les anticorps anti-cardiolipines (aCL)** : ils s'agissent d'auto-anticorps dirigés contre la cardiolipine, ces anticorps peuvent être de type IgM ou IgG (plus thrombogènes). [54]
- **Anticorps dirigés contre la  $\beta 2$  glycoprotéine I ( $\beta 2$ -GPI)** : est une protéine présente dans le plasma, Elle se lie aux phospholipides chargés négativement. En se liant aux phospholipides, la  $\beta 2$ -GPI change de conformation et expose un épitope cryptique auquel peuvent se lier des anticorps. [55]

#### d. Mécanismes pathogéniques

La physiopathologie du syndrome des antiphospholipides reste en grande partie méconnue. En effet, le rôle pathogène direct des aPLs ou des anticofacteurs est rarement démontré malgré l'existence de modèles expérimentaux. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquelles les anticorps anti phospholipides favorisent les thromboses [56]

- **A l'échelon moléculaire** : Les anticorps anti phospholipides sont capables d'inhiber les réactions anticoagulantes sur les membranes cellulaires. En effet, ils

inhibent la protéine C, l'activité antithrombine, l'activité anticoagulante de la  $\beta$ 2-GPI et déplacent l'annexine V qui est un anticoagulant puissant.

- **A l'échelon cellulaire** : Les anticorps anti phospholipides agissent au niveau :
  - Des monocytes : ils favorisent l'expression du facteur tissulaire., ce qui entraînera un état inflammatoire et pro coagulant.
  - Des cellules endothéliales : ils augmentent l'activité pro coagulante (grâce à l'expression du facteur tissulaire et de molécules d'adhésion), diminuent la fibrinolyse et dérèglent les eicosanoïdes.
  - Les anticorps antiphospholipides se lient essentiellement à la  $\beta$ 2 glycoprotéine I et par son intermédiaire, aux plaquettes, augmentant l'expression de la sélectine E et du facteur tissulaire, provoquant les thromboses.[57]
  
- **Les phénomènes d'insuffisance placentaire** : les avortements spontanés survenant à cause de thrombose placentaire sont liés à des anticorps dirigés contre des phospholipides placentaires anticoagulant (PAP-I ) ou annexine V (protéine associée à la membrane cytoplasmique du syncytiotrophoblaste et synthétisée par les cellules trophoblastiques placentaires). Cette fixation induit un état d'hypercoagulabilité et une anomalie de modification de la prolifération et la différenciation trophoblastique qui bouchent les vaisseaux qui permettent d'apporter l'oxygène et les nutriments au fœtus en entraînant un avortement.[55]

#### e. Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides

Les critères diagnostiques du SAPL ont été définis à Sapporo et publiés en 1999. Ces critères ont été actualisés par des experts internationaux lors du congrès sur le SAPL de 2004 à Sidney, et publiés en 2006. Le diagnostic de SAPL repose sur la présence d'un critère clinique et d'un critère biologique.

- **Critères cliniques Selon Sidney (une manifestation au moins)**

- Au moins une thrombose vasculaire : artérielle, veineuse profonde, capillaire, confirmée par imagerie ou histologie.
- Ou des complications obstétricales :
  - Au moins 3 fausses couches spontanées, consécutives, inexplicées, précoces (avant la 10e semaine de gestation) ;
  - Une mort fœtale in utero (après la 10e semaine de gestation) inexplicée avec fœtus de morphologie normale ;
  - Au moins un accouchement prématuré (avant la 34e semaine de gestation) avec fœtus de morphologie normale, par prééclampsie sévère, éclampsie ou insuffisance placentaire.



- **Critères biologiques (présence sur deux prélèvements à au moins 12 semaines d'intervalle)**

- LA : Allongement des tests de coagulation plasmatique, selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
- aCL : Présence (sérum ou plasma) d'anticorps aCL isotype G et/ou M à des taux moyens à élevés (taux > 40 GPL ou > 40 MPL ou > 99e percentile), détecté par un test Elisa.
- a $\beta$ 2-GPI : Présence (sérum ou plasma) d'anticorps a $\beta$ 2-GPI isotype G et/ou M (taux > 99e percentile), détecté par un test Elisa. [58] [59]
- **Classification biologique :**
  - Catégorie I : plusieurs critères biologiques présents (quelle que soit la combinaison de critères biologiques positifs)
  - Catégorie IIa : LA seul
  - Catégorie IIb : aCL seul
  - Catégorie IIc : anti-2-glycoprotéine I seul [60]

**f. Diagnostic du syndrome des anticorps anti phospholipides**

Les APL peuvent être détectés par deux méthodes : méthodes immunologiques type ELISA pour les aCL et anti- $\beta$ 2GP1 de classe IgG et IgM, et des tests de coagulation permettant de mettre en évidence les LA.[61]

- **Tests de coagulation**

Les tests de coagulation permettent de mettre en évidence un **anticoagulant circulant de type lupique**, c'est-à-dire capable de prolonger les temps de tests de coagulation mettant en jeu des phospholipides. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique est très spécifique du SAPL. Il existe une association forte entre celle-ci et la survenue d'événements thrombotiques ou de pertes fœtales.

Anticoagulant lupique présent dans le plasma, à au moins deux occasions espacées d'au moins 12 semaines, détecté selon les recommandations de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis du sous-comité « Lupus Anticoagulant Phospholipid Dependiant Antibodies », ces recommandations comportent quatre étapes :

Tableau 6 : Démarche diagnostique pour la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique [62]

1. *Tests de dépistage : Détection d'un allongement des tests de coagulation.*

2. *Effet inhibiteur : Mise en évidence d'une activité inhibitrice par épreuve de mélange sur un plasma témoin (M+T) évaluée sur l'index d'anticoagulant circulant ou de Rosner.*

*Cet indice se calcule à l'aide des temps de céphaline activée ou TCA :*

- *TCA du patient.*
- *TCA témoin.*
- *TCA mélange obtenu en mélangeant le plasma témoin avec celui du patient.*

$$IR\% = (TCA \text{ mélange} - TCA \text{ témoin}) / TCA \text{ patient.}$$

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

3. *Test de confirmation : Mise en évidence de la dépendance de l'allongement du test de coagulation vis-à-vis des phospholipides : raccourcissement ou correction du temps de coagulation par apport d'un excès de phospholipides.*

4. *Exclusion de la présence d'un inhibiteur spécifique dirigé contre un facteur de la coagulation (par exemple facteur VIII).*

#### • *Tests immunologiques ELISA*

C'est un test de biochimie analytique couramment utilisé pour détecter la présence d'un ligand dans un échantillon liquide à l'aide d'anticorps dirigés contre la protéine à mesurer. La recherche d'anticorps anti-cardiolipine et anti-β2-GPI sont détectés par méthode immuno-enzymatique (ELISA).[63]

### V.3.- La thrombophilie constitutionnelle

La thrombophilie constitutionnelle peut être due soit à :

#### V.3.1.- Le déficit des inhibiteurs de la coagulation

##### a. Déficit en antithrombine

#### • *Épidémiologie*

La prévalence du déficit en AT symptomatique dans la population générale est comprise entre 1/2000 et 1/5000.

La fréquence des déficits dans la population normale serait de 0,02%. Certaines formes de déficit qualitatif, bien tolérées, pourraient être plus fréquentes. Parmi les sujets qui présentent un tableau de thrombophilie, un déficit en antithrombine est retrouvé dans 0,5 à 4,9% des cas, selon le degré de sélection des patients. [64]

#### • *Anomalies moléculaires*

Le déficit en antithrombine était la première anomalie constitutionnelle de l'hémostase expliquant un tableau familial de la maladie thromboembolique veineuse. Cette anomalie a été identifiée en 1965 par Egeberg. Le gène de l'antithrombine est situé sur le chromosome 1, comporte sept exons et s'étend sur 13 480 paires de bases, la transmission est dominante. [65]

Les déficits en antithrombine sont hétérogènes. Plusieurs ont été identifiés et tous ne présentent pas le même risque thrombotique.

- Les déficits de type I sont des déficits quantitatifs dus à des micro insertions ou des micro délétions à l'origine d'une absence d'expression de l'allèle muté. La protéine présente dans la circulation est normale mais en quantité diminuée.
- Les déficits type II sont des déficits qualitatifs, caractérisés par des mutations ponctuelles dans des domaines fonctionnels. Ils correspondent à la synthèse d'une protéine anormale incapable de neutraliser la thrombine (type II "reactive site" ou RS) ou incapable de fixer l'héparine (type II "heparin binding site" ou HBS).

Les déficits hétérozygotes de type I et II RS confèrent un risque de thrombose supérieur aux autres déficits. Les déficits homozygotes sont probablement létaux. Comparé au type I et II RS, le type II HBS confère un faible risque thrombotique voire même chez les hétérozygotes qui ont un niveau de risque comparable aux sujets non déficitaires. [66]

#### • *Le dosage de l'antithrombine*

- Le dépistage des déficits en AT repose sur la mesure de l'activité cofacteur de l'héparine, altérée dans tous les types de déficit. Celle-ci évalue la capacité inhibitrice de l'AT sur la thrombine ou le FXa ajouté en quantité fixe et en excès en présence d'une forte concentration d'héparine. L'activité enzymatique résiduelle est évaluée par sa capacité à cliver un substrat chromogène spécifique.

- La caractérisation du type nécessite ensuite la réalisation d'un dosage immunologique, réalisé par méthode ELISA ou par immunoturbidimétrie.

- La différenciation des types II HBS (activité progressive normale) et RS (activité progressive basse) repose sur une mesure de l'activité en l'absence d'héparine (activité « progressive »).

- Valeur normale : À la naissance : 60 % ; l'adulte (80–120 %). [67]

#### • *Variations physiologiques et physiopathologiques*

Le taux d'AT plasmatique est abaissé :

- Chez le nouveau-né ;
- Au cours de la prise d'estrogènes ;
- Au cours de l'insuffisance hépatique ;
- Au cours de la CIVD ;
- Traitement à l'héparine ;
- Syndrome néphrotique. [68]

#### **b. Déficit en protéine C**

##### • *Épidémiologie*

Le déficit en PC a été décrit en 1981, il est retrouvé chez 3 % des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse primitive. 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). [69]

##### • *Anomalies moléculaires*

Le déficit en protéine C est dû à des mutations du gène PROC (2q13-q14) situé sur le chromosome 2 qui contrôle la production de la protéine C. [70]

Les déficits sont de transmission autosomale dominante. Deux grands types de déficit en PC sont décrits :

- Les déficits quantitatifs (type I), les plus fréquents (90 %) sont caractérisés par une réduction équivalente de l'activité et de la concentration, secondaire à une réduction de synthèse ou de stabilité d'une protéine fonctionnellement normale.
- Les déficits qualitatifs (type II) sont la conséquence de la synthèse d'une PC dont l'activité est réduite alors que sa concentration plasmatique est normale. Ils peuvent affecter le site actif (type IIAM (amidolytique) ou d'autres régions de la protéine qui sont impliquées dans le fonctionnement du système de la PC (interactions PC/phospholipide, /PS, /FVa, /FVIIIa) → (type IIAC (anticoagulant)). [71]

##### • *Le dosage de la Protéine C*

- Le dépistage des déficits en PC repose sur la mesure de l'activité dans un test de coagulation (PC activité), altérée dans tous les types de déficit. Après activation en PC activée, ces méthodes mesurent l'activité anticoagulante de la PCa.

- Le typage du déficit passe par l'étude de la fonctionnalité enzymatique du site actif de la PC par technique colorimétrique, ainsi que par dosage immunologique.
- Valeur normale : à la naissance 50% ; adulte 70 et 140 %. [67]

- **Variations physiologiques et physiopathologiques**

Le taux de PC plasmatique est abaissé :

- Chez le nouveau-né ;
- Au cours d'une maladie hépatique ;
- Au cours de la CIVD ;
- Traitement par warfarine. [71]

**c. Déficit en protéine S**

- **Épidémiologie**

Le déficit en PS a été décrits en 1984. Il est retrouvé chez 2 à 3 % des patients thrombophiliques. Aucune étude de la prévalence du déficit en PS dans la population générale n'a été publiée. L'extrapolation des résultats obtenus dans des cohortes de patients atteints de thrombose permet de l'estimer à 1/33 000. [72]

- **Anomalies moléculaires**

Le déficit en PS est lié à des mutations variées du gène PROS1 (3q11-q11.2) de la protéine S situé sur les chromosomes 3. Les mutations décrites dans les déficits 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. [73]

Les déficits sont de transmission autosomale dominante. Trois grands types de déficit en PS sont décrits :

- Le type I, quantitatif, défini par une diminution des taux d'activité et d'antigène de PS totale (PST) et PS libre (PSL) ;
- Le type II, qualitatif, associant un taux normal de protéine S totale et de protéine S libre mais une activité réduite ;
- Le type III, associé à une diminution des taux de PS Ag libre et de PS activité, mais des taux normaux en PS Ag total. [74]

- **Le dosage de la Protéine S**

Le diagnostic des déficits en PS repose sur :

- La mesure de la concentration de la PS totale et de la PS libre par méthode immunologique.

- La mesure de son activité cofacteur de la PCa dans un test de coagulation.
- Valeur normale : 75% à 130%. [67]

- **Variations physiologiques et physiopathologiques**

Le taux de PS plasmatique est abaissé :

- Phase aiguë de la thrombose (attendre 1 mois)
- Grossesse (le taux diminue dès les premières semaines).
- Prise d'oestroprogestatifs.
- Traitement AVK (le dosage ne doit pas être réalisé : attendre au moins 1 mois).
- Insuffisance hépatique.
- Réaction inflammatoire aiguë (touchant essentiellement la fraction libre et l'activité par augmentation de la C4b-BP et déplacement de l'équilibre en faveur de la forme liée).
- Coagulopathie de consommation.
- Cancers.
- Traitement par L-Asparaginase.
- Infection par le VIH. [71]

### V.3.2.- Résistance à la protéine C activée

#### a. Facteur V Leiden

- **Définition**

Le facteur V est "un accélérateur de la coagulation". Il s'agit d'une protéine qui se trouve dans le plasma et qui participe au processus de la coagulation sanguine. C'est le cofacteur enzymatique du facteur X. Une mutation du gène du facteur V est responsable de la formation d'un facteur V particulier, appelé Facteur V Leiden, Leiden étant la ville aux Pays-Bas où cette mutation a été identifiée en 1994. La mutation touche un seul acide aminé et elle est responsable d'une insensibilité du Facteur V aux freins naturels de la coagulation sanguine qui ne peuvent plus limiter ou éviter une accélération de la coagulation. [75]

- **Épidémiologie**

La prévalence varie considérablement selon les populations. Le taux le plus haut est dans la population blanche puisque 5 à 8 % de cette population serait hétérozygote pour cette mutation avec des variations considérables selon les pays (10 à 15 % d'hétérozygotes en Suède, 2 à 3 % en Grèce)

La prévalence des homozygotes est de 1/5000. La mutation est très rare dans les populations noires, asiatiques et les aborigènes australiens. [76]

- **Anomalies moléculaires**

Le facteur V Leiden (FVL) est une mutation ponctuelle caractérisée par le remplacement du nucléotide G par un A en position 1 691 de l'exon X du gène du FV, à l'origine du remplacement de l'Arg 506 par une glutamine. Ce polymorphisme modifie ainsi le site prépondérant de clivage du FVa par la PCa, à l'origine du phénomène de « résistance plasmatique à l'action de la PCa ». [67]

- ***La recherche de la résistance à la protéine C activée RPCa (FV Leiden)***

Le test repose sur des tests de la coagulation qui mettent en évidence, si le facteur V est muté, un allongement du temps de coagulation plasmatique après ajout de protéine C activée. La RPCa se traduit par l'absence d'allongement du temps de céphaline activée en présence de PCa. Ce test phénotypique ne permet pas d'affirmer la présence d'une anomalie génétique ni le statut d'hétérozygotie ou d'homozygotie. La recherche de la substitution G/A 1 691 est réalisée aisément sur l'ADN à l'aide de techniques classiques de biologie moléculaire (amplification par technique PCR et digestion enzymatique).

Après amplification de la zone d'ADN d'intérêt par technique de PCR, les fragments sont digérés par une enzyme qui reconnaît le site de coupure GGA normal en position 1 691 du gène du FV. Cette coupure génère 2 fragments de 163 paires de bases (bp) et 37 bp. En cas de mutation FVL, la coupure dans le site muté GAA ne se fait pas, à l'origine d'un fragment de 200 bp non digéré par l'enzyme. [77]

- ***Variations physiologiques et physiopathologiques***

La résistance à la PCA peut également être acquise, comme au cours de la grossesse, de la prise de pilule contraceptive, du cancer ou de la présence d'un anticoagulant circulant. [78]

**b. Autres mutations du facteur V**

D'autres mutations du facteur V ont été décrites avec des conséquences variables. Elles sont rares et leur association avec le risque thrombotique semble faible.

La mutation R306 est responsable du facteur V Hong Kong (R306 G) et du facteur V Cambridge (R306 T). Le facteur V Cambridge est associé avec une diminution de l'activité cofacteur de la PCA et a une résistance modérée à la PCA sur les tests basés sur le temps de thromboplastine partielle activée.

La mutation I359 T, ou facteur V Liverpool, résulte en une N glycosylation anormale de l'Asn357, ce qui cause également une diminution de l'activité cofacteur de la PCA dans l'inactivation du facteur VIIIa et la prolongation du temps de thromboplastine activée. Le facteur V Liverpool est associé à un risque majeur de thrombose. [77]

### V.3.3.- Une mutation du nucléotide 20210 G/A du facteur II

#### a. Définition

Le FII est la serine 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. 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. [79]

#### b. Épidémiologie

Cette anomalie a été identifiée par PCR chez 18% des sujets qui présentaient un tableau de thromboses récidivantes, et chez seulement 1% des sujets témoins. De plus, cet allèle est associé à un taux un peu plus élevé de facteur II plasmatique : la plupart des sujets porteurs de la mutation se trouvent dans le quartile le plus élevé des taux de facteur II (> 115%). Il a ensuite été confirmé que la prévalence de l'allèle 20210A était effectivement de 1 à 2% dans la population normale. Par contre, chez les sujets présentant une tendance thrombotique, la prévalence est de l'ordre de 5 à 7%, selon les plus récentes études, donc un peu moins élevées qu'initialement signalé. Le risque relatif de thrombose veineuse serait augmenté de 3 à 5 fois, et serait plus élevé chez les sujets qui présentent en même temps un facteur V. [80]

#### c. Anomalies moléculaires

Le polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine (FII 20210 G > A) se situe en aval de la séquence codante, dans la région 3' non traduite (3'UTR). Elle est située dans une région fonctionnelle qui conditionne la maturation des ARN messagers (ARNm).

Le FII 20210 G > A augmente l'efficacité du clivage et de la maturation, entraîne une accumulation d'ARNm mature dans le cytoplasme et une augmentation de la synthèse protéique. Ce mécanisme explique l'association significative de la mutation à des taux élevés de FII qui a été mise en évidence. Cette augmentation de concentration pourrait, par son impact sur la génération de thrombine, expliquer l'influence de la mutation sur le risque thrombotique.

#### d. La recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine

La recherche du variant 20210 G>A de la prothrombine est fondée sur l'amplification par PCR (polymerase chain reaction) d'une région du gène de la prothrombine ciblant l'anomalie moléculaire. Les modalités opératoires permettant de mettre en évidence la mutation à partir du produit de PCR sont diverses. [81]



### V.3.4.- Autres formes de thrombophilie constitutionnelle

#### a. Augmentation du FVIII circulant d'origine génétique

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 FVIII exerce son effet thrombotique est également incertain. Il a été postulé que l'augmentation de FVIII entraîne une augmentation de génération de thrombine (TG) confère un risque significatif de MTEV récurrente. Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité coagulante du facteur VIII. [82]

#### b. Hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un acide aminé souffré. Il a été montré qu'un taux élevé d'homocystéine expose à un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux et artériels.

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), à une insuffisance rénale (le rein est le principal site de catabolisme de l'homocystéine). [83]

Deux enzymes sont impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine, la méthylène tétra-hydrofolate réductase (MTHFR) et la cystathionine bêta-synthase (CBS). Une mutation touchant l'une de ces deux enzymes peut être à l'origine d'une hyperhomocystéinémie constitutionnelle.

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.
- 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 %). [84]

#### c. Le déficit congénital en plasminogène (DCP)

Quelques rares cas de déficit autosomal dominant hétérozygote en plasminogène ont été rapportés associés à des événements thromboemboliques veineux. Néanmoins, la prévalence du déficit est rare et de nombreux individus présentent une hypo ou dysplasminogénémie restent asymptomatiques, ce qui a mis en doute l'imputabilité de la pathologie à ces anomalies. [85]

---

# **DEUXIEME PARTIE**

---

## **MATERIEL & METHODES**

---

## **DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES**

### **I. OBJECTIFS**

#### **I.1 Objectif principal**

L'objectif principal de ce travail a été de déterminer la fréquence des thrombophilies héréditaires dans une population de MTEV confirmée, pendant la période allant de janvier 2018 à janvier 2022.

#### **I.2 Objectif secondaire**

- Déterminer la relation entre la thrombophilie et les autres facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.
- Déterminer l'ordre de prédominance des anomalies biologiques de la thrombophilie constitutionnelle.
- Déterminer la prévalence des différents facteurs de risque de maladies thromboemboliques veineuses observés.

### **II. MATERIEL**

#### **II.1 Population d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, polycentrique sur dossiers incluant les maladies thromboemboliques veineuses dans différents services (neurologie, gynécologie, pédiatrie...) au niveau de laboratoire central de l'hôpital Franz Fanon de Blida et au niveau du service de la médecine interne au l'EPH de Laghouat, pendant la période allant de janvier 2018 à janvier 2022. La sélection des patients était selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

##### **II.1.1 Critères d'inclusion**

- Patients ayant présenté une TVP ou une EP dont le diagnostic a été confirmé par un examen d'imagerie (échodoppler des MI, angio-IRM/TDM) validé.
- Patients ayant fait des thromboses récidivantes ou des thromboses multiples.
- Patients ayant fait une thrombose avec des antécédents familiaux de thromboses.
- Patientes ayant présenté des ABRT précoces sans causes obstétricales.

### II.1.2 Critères d'exclusion

- Patients ayant présenté un autre type de thrombose artériel
- Patients sous anticoagulants (sous AVK) moins de 1 mois.
- Patients ayant présenté une thrombose récente moins de 3 mois.

## II.2 Automate (semi automate) matériels non biologique

### II.2.1 Nom et principe de fonctionnement



**Figure 14 : Coagulometre Stago-START**

STAGO-START est un analyseur de coagulation semi-automatique, permet la réalisation de tous les tests chronométriques. Avec un fonctionnement assez simple et une bonne fiabilité.



Figure 15 : Coagulometre Diagon Coag4D

DIAGON COAG4D est un analyseur de coagulation semi-automatique, permet la réalisation des tests immunoturbidimétriques photométriques. Avec un fonctionnement assez simple et une bonne fiabilité.

### III.2 Réactifs utilisés et préparation

#### A. Pour TQ

**Le réactif** : Thromboplastine calcique.

#### B. Pour TCK

- **Réactif 1** : Céphaline activateur.
- **Réactif 2** :  $\text{CaCl}_2$ .

#### C. Pour le dosage de l'AT

- **Réactif 1** : Flacon contenant 1 ml de suspension de microparticules de latex recouvertes d'anticorps de lapin anti-AT humaine.
- **Réactif 2** : Flacon contenant 4 ml de tampon glycine.
- Préparation et conservation des réactifs :

- Verser le contenu d'un flacon de réactif 2 (R2) dans un flacon de réactif 1 (R1) ;
- Laisser la suspension se stabiliser pendant 15 min à température ambiante (18-25°C) ;
- Puis homogénéiser doucement avant l'emploi.

#### **D. Pour le dosage de la protéine S**

- **Réactif 1** : plasma humain lyophilisé, dépourvu de protéine S.
- **Réactif 2** : protéine C activée humaine, lyophilisée
- **Réactif 3** : préparation contenant du facteur Va bovin, lyophilisée.
- Préparation et conservation des réactifs :
  - Reconstituer chaque flacon de réactif 1, 2 ou 3 avec exactement 1 ml d'eau distillée ;
  - Laisser la solution se stabiliser pendant 60 min à température ambiante (18-25°C) ;
  - Puis homogénéiser doucement avant l'emploi ;

#### **E. Pour le dosage de la protéine C**

- **Réactif 1** : plasma humain lyophilisé, dépourvu de protéine C.
- **Réactif 2** : fraction hautement purifiée de venin d'Agkistrodon contortix contortix capable d'activer spécifiquement la protéine C, lyophilisée en présence d'un activateur spécialement sélectionné pour le dosage de la protéine C.
- Préparation et conservation des réactifs :
  - Reconstituer chaque flacon de réactif 1 et 2 avec exactement 1 ml d'eau distillée ;
  - S'assurer de la complète réhydratation du réactif 1 en agitant par rotation ;
  - Laisser la solution (réactif 1 et 2) se stabiliser pendant 30 min à température ambiante (18-25°C) ;
  - Puis homogénéiser doucement avant l'emploi.

**F. Pour la détection de la résistance à la protéine C activée**

- **Réactif 1** : plasma humain immunodéplété en facteur V et enrichi en phospholipides lyophilisé.
- **Réactif 2** : préparation lyophilisée contenant du venin de *Crotatus viridis helleri*.
- **Réactif 3** : réactif contenant de la protéine C activée d'origine humaine en milieu calcique, lyophilisé.
- **Réactif 4** : plasma humain normal, citraté, lyophilisé, utilisé comme contrôle négatif.
- **Réactif 5** : plasma humain citraté, lyophilisé, utilisé comme contrôle positif.
- Préparation et conservation des réactifs
- **Réactifs 1, 2 et 3** :
  - Reconstituer chaque flacon par 2 ml d'eau distillée
  - Laisser la solution s'agiter pendant 1 heure à température ambiante (18-25°C)
  - Puis agiter doucement pour homogénéiser avant emploi
- **Réactifs 4 et 5** :
  - Reconstituer chaque flacon par 1 ml d'eau distillée, **agiter vigoureusement**
  - Laisser la solution s'agiter pendant 1 heure à température ambiante (18-25°C)
  - Puis agiter doucement pour homogénéiser avant emploi.

**III.3 Autres matériels utilisés**

- Micropipette.
- Centrifugeuse.
- Bain marie.
- Réfrigérateur.

- Pissette pour l'eau distillée.
- Les micro-tubes.
- Tubes essai.

### **III.METHODOLOGIES**

#### **III.1 Recueils des informations**

##### **G. Le déroulement**

On a analysé les dossiers médicaux des patients en suivant une fiche de recueil (voir annexe). Ces dossiers étaient récupérés des archives des services après consultation des registres d'hospitalisation.

##### **H. La fiche de recueil**

- Les éléments sociodémographiques : l'identité du malade, l'âge, le sexe, la profession.
- Motif de consultation ou d'hospitalisation (Thrombose).
- Le type, le siège et la date de l'accident thromboembolique
- Antécédents personnels (ancienne épisode de thrombose).
- Antécédents familiaux de la MTEV.
- Facteurs de risque de la MTEV (l'Age ; le sexe ; l'obésité ; les maladies inflammatoires comme la maladie cœliaque, la dysthyroïdie, Behçet, polyarthrite rhumatoïde, lupus...; l'immobilisation ; les antécédents personnels et familiales de MTEV ; la thrombophilie ; le groupe sanguin).
- Les données cliniques et paracliniques.
- Traitement en cours.

#### **III. 2 Prélèvements : conditions pré-analytique**

- Les modes de prélèvement ont été réalisés selon les recommandations édictées par l'international society on thrombosis and haemostasis (ISTH) et du GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose 1998) :
- Prélèvement chez un patient à jeun d'une matière grasse :



- **Le tube** : Citraté (citrate trisodique 0,109M (3,2%)) en verre siliconé.
- **Le remplissage du tube** :
  - Le tube citraté est rempli en deuxième position après le tube sec. Il doit respecter la formule 1 volume anticoagulant/ 9 sangs.
  - Le tube est soigneusement agité par 8 à 10 retournements successifs afin d'homogénéiser le prélèvement avec l'anticoagulant.
- **Le garrot** : il doit être maintenu moins d'une minute le moins serré possible et retiré dès que le sang efflue le tube.
- **Site de prélèvement** : Plis du coude.
- **La température ambiante** : entre 18 et 22 °c.
- **Centrifugation** : 15 min à 2000-2500 g
- Tout échantillon hémolysé, coagulé ou volume sang /anticoagulant non respecté est rejeté, et un résultat avec mention « prélèvement non conforme » est rendu au patient.

### III. 3 Enregistrement

Pour une bonne traçabilité, on procède à l'enregistrement des patients dans un registre de Bilan de Thrombose, dans lequel on mentionne le nom des patients, l'âge, le service, les paramètres demandés.

### III.4 Etapes analytiques

#### III.4.1 Bilan d'hémostase de routine

#### A. TQ

La mesure du TP explore la voie extrinsèque de la coagulation, notamment les facteurs VII, V, X, II et le fibrinogène.

- **Mode opératoire**
  - Déposer les cupules dans la zone de coagulation de coagulometre.

- Mettre une bile dans chaque cupule.
- Mettre 50  $\mu$ L de plasma citraté du patient dans une cupule.
- Incubation 1 min.
- Transférer dans la zone de lecture puis ajouter 100  $\mu$ L de réactif.
- Lecture : Le temps exprimée en seconde puis converti en pourcentage a l'aide d'une courbe d'étalonnage tracé sur papier semi-logarithmique.

- ***Interprétation***

- TQ-TP physiologique: TQ= 12s-14s / TP=70%-100%

**B. TCK**

La mesure du TCK explore la voie intrinsèque de la coagulation (facteurs : XII, XI, IX, VIII) et la voie commune (facteurs X, V, II).

- ***Mode opératoire***

Les réactifs : céphaline activateur et le CaCl<sub>2</sub>.

- Déposer les cupules dans la zone de coagulation de coagulometre.
- Mettre une bile dans la cupule.
- Mettre 50  $\mu$ L de plasma citraté du patient et ajouter 50  $\mu$ L de céphaline activateur.
- Incubation 3 min.
- Transférer dans la zone de lecture puis ajouter 50  $\mu$ L de CaCl<sub>2</sub> .
- Lecture.

- ***Interprétation***

- TCK pathologique : un écart de 8 à 10 s par rapport au témoin.

### III.4.2 Dosage de l'antithrombine AT

#### A. Principe de dosage

C'est un dosage antigénique par méthode immuno-turbidométrique, basé sur l'augmentation de la turbidité d'une suspension de micro particularités de latex mesurée par photométrie (DIAGON COAG4D).

Lorsque des microsphères de latex sur lesquelles sont fixés par covalence des anticorps spécifiques de l'AT sont mises en présence de l'AT du plasma à tester, la réaction Ag-Ac entraîne une agglutination de ces microsphères.

Ce phénomène induit une augmentation de la turbidité du mélange réactionnel et donc une élévation de l'absorbance du milieu.

L'amplitude de cette augmentation est fonction de la quantité d'AT contenue dans le plasma testé.

#### B. Réactifs et matériels auxiliaires

- Solution NaCl 0.15 M (9g/l)
- Unicalibrateur
- System control N + P : contrôles normal et anormal.
- Equipement habituel aux laboratoires d'analyses médicales.

#### C. Mode opératoire

- *Etalonnage*

La courbe d'étalonnage est réalisée à l'aide du STA- Unicalibrateur

Tableau 7 : Les valeurs de la courbe d'étalonnage de l'Anti thrombine

<i>TAUX D'AT (%) DE L'UNICALIBRATEUR</i>	<b>93</b>	<b>46,5</b>	<b>23,25</b>	<b>11,62</b>
<i>TAUX DE DILUTION EN NACL 0.15 M</i>	1/10	1/20	1/40	1/80

- **Dosage**

- Le dosage s'effectue à la température ambiante (18-25°C).
- Dans une cupule, mettre 25ml de plasma dilué au 1/10eme par le sérum physiologique.
- Incubation pendant 120s et ajouter 125ml du réactif.
- Lecture

- **Résultats**

Le coagulometre mesure de l'absorbance à une longueur d'onde 590nm puis le converti en activité AT par la courbe d'étalonnage.

**D. Valeur normale**

Une activité AT normal se situe entre 80 et 120%.

**III.4.3 Dosage de la protéine S****A. Principe de test**

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

**B. Réactif et matériels auxiliaires**

- Le tampon Owren-koller.
- CaCl<sub>2</sub> 0,025 M.
- Unicalibrateur.
- System control N+P : control normal et pathologique.
- Equipement habituel aux laboratoires d'analyse médicale.

**C. Mode opératoire**

- **Etalonnage**

La courbe d'étalonnage est réalisée à l'aide du STA- Unicalibrateur.

Tableau 8 : Les valeurs de la courbe d'étalonnage de la protéine S

<b>TAUX DE PROT S (%) DE L'UNICALIBRATOR</b>	<b>79</b>	<b>39,5</b>	<b>19,75</b>	<b>9,87</b>
<b>TAUX DE DILUTION A L'OWREN-KOLLER</b>	1/10	1/20	1/40	1/80

- **Dosage**

- Dans une cupule, mettre 50µl de plasma dilué au 1/10ème par le tampon Owren-koller et ajouter 50µl de R1 et 50µl de R2
- Incubation pendant 180s et puis lecture par le CaCl<sub>2</sub>.

- **Résultats**

Le coagulomètre mesure un temps de coagulation puis le converti en activité protéine S par la courbe d'étalonnage tracé sur papier bi-logarithmique.

#### D. Valeur normale

Un taux d'activité protéine S normal se situe entre 75 et 130%.

### III.4.4 Dosage de la protéine C

#### A. Principe de test

C'est un dosage chromométrique. En présence de l'activateur spécifique extrait du venin d'Agkistrodon c. contortrix, la protéine C est transformée en protéine C activée, capable d'inhiber le facteur VIII et le facteur V et, ce faisant, de prolonger le temps de céphaline + activateur d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en excès (Réactif 1) à l'exception de la protéine C à doses apportée par le plasma du patient.

#### B. Réactifs et matériels auxiliaires

- Le tampon Owren-koller.
- CaCl<sub>2</sub> 0,025 M.
- Unicalibrateur.
- System control N+P : control normal et pathologique.

- Equipement habituel aux laboratoires d'analyse médicale.

### C. Mode opératoire

- *Etalonnage*

La courbe d'étalonnage est réalisée à l'aide du STA- Unicalibrateur.

Tableau 9 : Les valeurs de la courbe d'étalonnage de la protéine C

TAUX DE PROT C (%) DE L'UNICALIBRATOR	103	51,5	25,75	12,87
TAUX DE DILUTION A L'OWREN-KOLLER	1/10	1/20	1/40	1/80

- *Dosage*

- Dans une cupule, mettre 50µl de plasma dilué au 1/10eme par le tampon Owren-koller.
- Ajouter 50µl de R1, 50µl de R2 et 50µl de R3
- Incubation pendant 120s et puis lecture par le CaCl<sub>2</sub>.

- *Résultats*

Le coagulometre mesure un temps de coagulation puis le converti en activité protéine S par la courbe d'étalonnage tracé sur papier bi-logarithmique.

### D. Valeur normale

Un taux d'activité normal de la protéine C est entre 70 et 140%

### III.4.5 Détection de la résistance à la protéine C activée

#### A. Principe du test

- Le principe repose sur un allongement anormalement faible du temps de coagulation du plasma testé en présence de PCa et en milieu calcique.
- La coagulation de l'échantillon dilué est réalisée en présence de plasma efficient en facteur V et de venin de *Crotalus viridis helleri*.
- Ce venin agissant comme un activateur du facteur X, déclenche la coagulation à ce niveau et élimine l'interaction des facteurs situés en amont.

- L'allongement du temps de coagulation d'un plasma normal en présence de PCa résulte de la capacité de la PCa apportée par le réactif 3, à inactiver le facteur Va du plasma testé.

**B. Réactif et matériels auxiliaires**

- Le tampon Owren-Koller
- Equipement habituel aux laboratoires d'analyses médicales.

**C. Mode opératoire**

Dans une cupule mettre 50 $\mu$ l du plasma dilué à 1/10ème par le tampon Owren-Koller, ajouter R1, R2 et R3.

**D. Valeur normale**

- Temps de coagulation > 120s : normal
- Temps de coagulation <120s : Présence de RCPa

**III.5 Analyse statistique**

Afin de compléter notre étude statistique, on a fait rentrer les données qu'on a recueillies sur une feuille d'Excel puis on les a transférées dans SPSS. Le logiciel SPSS 20.0 pour Windows (Statistical Package for the Social Sciences) est un système complet d'analyse des données.

Selon nos objectifs nous avons calculés **La Probabilité (P)**: Elle permet de savoir si les résultats sont significatifs ou non. Nous avons utilisé le test KHIDEUX, qui est un test statistique pour les données qualitatives, il permet de comparer entre deux ou plusieurs échantillons et rechercher la liaison entre les données. Si  $P > 0,05$  la différence n'est pas significative, et si  $P < 0,05$  la différence est significative.

---

# **TROISIEME PARTIE**

---

## **RESULTATS & DISCUSSIONS**

---



## TROISIEME PARTIE : RESULTATS

Dans cette partie nous avons répartie nos résultats en différents chapitres. Dans le premier chapitre nous avons décrit notre population selon différents paramètres épidémiologique. Le deuxième été consacré pour les facteurs de risques de MTEV. Pour le troisième on a établi les associations statistiques entre la survenue de la MTEV et les différents facteurs de risques.

### I. Description de la population

#### I.1.- Nombre

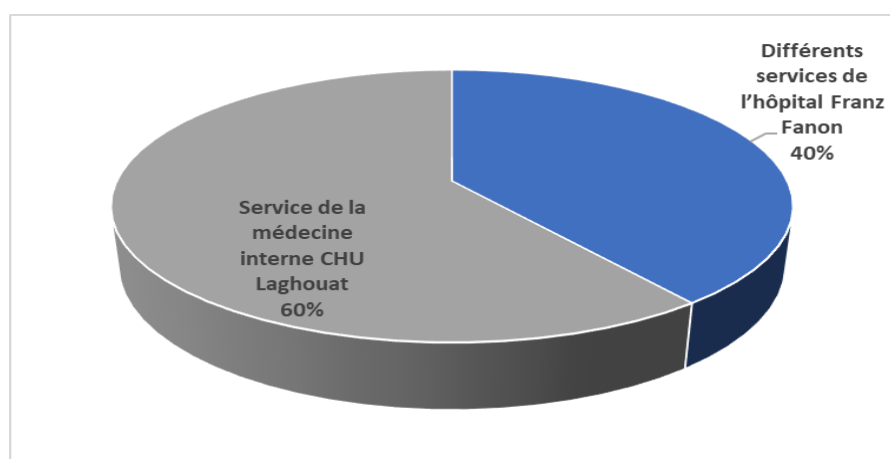


Figure 16 : La répartition des cas de MTEV selon le nombre des patients.

Une population de nombre de 91 patients avec MTEV confirmée, 36 au niveau des différents services de l'hôpital Franz Fanon (40%) et 55 au niveau de service de la médecine interne CHU Laghouat (60%) a été étudié pendant la période allant de janvier 2018 à janvier 2022.

#### I.2.- Description des patients selon les Services hôpitaux

Tableau 10 : La répartition des cas de MTEV selon les services.

SERVICE	Effectif	%
MEDECINE INTERNE	65	72
HEMATOLOGIE	6	7
NEPHROLOGIE	6	7
GYNECOLOGIE	5	5
REANIMATION	4	4
NEUROLOGIE	2	2
PEDIATRIE	1	1
CARDIOLOGIE	1	1

ENDOCRINOLOGIE	1	1
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>100</b>

La majorité de nos patients 72% ont consulte au niveau du service de la médecine interne.

**I.3.- Description de la population selon Sexe**

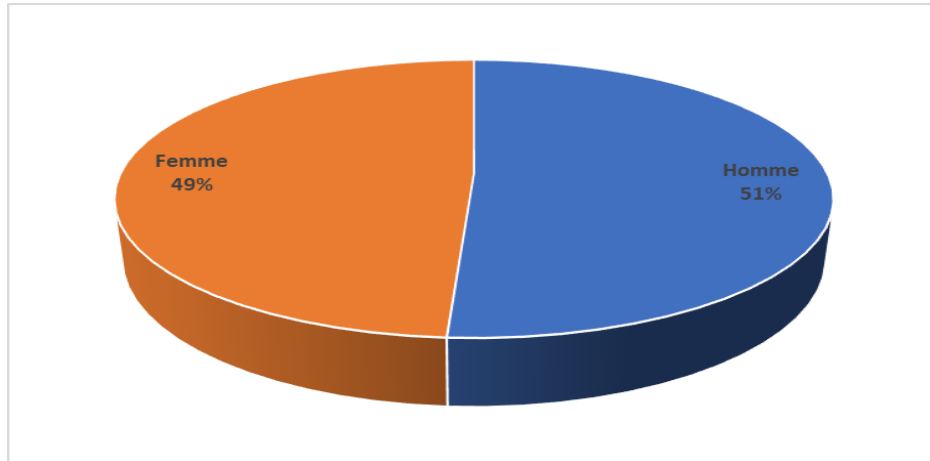


Figure 17 : La répartition des cas de MTEV selon le sexe des patients.

En ce concerne la répartition des patients selon le sexe, l’analyse de pourcentages a montré que 51% de notre population sont des hommes contre 49% des femmes. Nous notons qu’il n’y a pas de prédominance entre les deux sexes, la sex-ratio est de 1,02.

**I.4.- Description de la population selon l’Age**

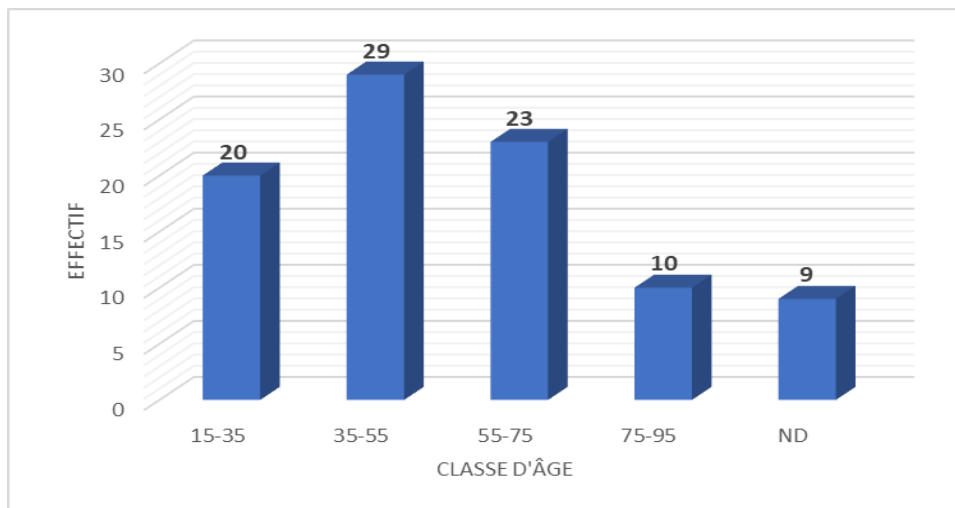
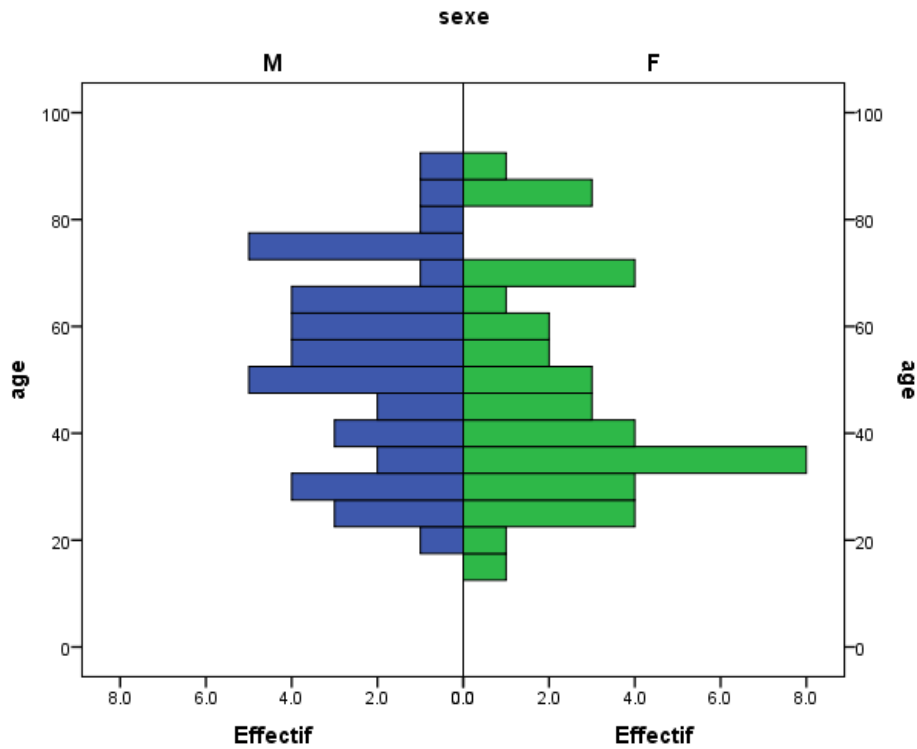


Figure 18 : La répartition des cas de MTEV selon les classes d’âge des patients.

L’âge de nos patients est déterminé à partir de la date de diagnostic de la maladie. Cet âge s’échelonne entre 15 et 95 ans avec une moyenne de  $49,76 \pm 18,86$ . Nos résultats ont montré une fréquence importante de patients atteints de thrombose dans les tranches

d'âges 35 à 55 ans et 55 à 75 ans et auxquelles, nous avons enregistré respectivement un pourcentage de 32% et 25%.

**I.5.- Description de la population selon Sexe / Age**



**Figure 19 : La répartition des deux sexes en fonction de l'Age.**

Pour les femmes, la moyenne d'âge est de 53ans ±19, le pic d'effectif est entre 20 et 40 ans ce qui correspond à l'âge de procréation.

Pour les hommes, la moyenne d'âge est de 47ans ±18, la répartition d'effectif est homogène avec une concentration au delà de 50ans

**Tableau 11 : Le mode de l'âge selon le sexe**

AGE	
SEXE	MODE
HOMME	58
FEMME	35

Pour les femmes l'âge le plus fréquent est de 35ans, et pour les hommes est de 58 ans.

### I.6.- Description de la population selon la clinique

Tableau 12 : La répartition des cas de MTEV selon la clinique.

<i>PATHOLOGIE</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>TVP</i>	68	75
<i>EP</i>	14	15
<i>ABRT</i>	9	10
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>100</b>

Notre population de MTEV a présenté des différentes expressions cliniques, la plus fréquente était la thrombose veineuse profonde TVP 75%, suivie par embolie pulmonaire EP 15% et des avortements a répétition ABRT 9%.

### I.7.- Thrombophilie constitutionnelle

Tableau 13 : Répartition des cas de MTEV selon les résultats du bilan de thrombophilie constitutionnelle.

<i>THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>POSITIVE</i>	18	20
<i>NEGATIVE</i>	73	80
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>100</b>

Nos résultats montrent que (20%) soit 18 patients ayant une thrombophilie constitutionnelle, tandis que (80%) soit 73 patients ne possèdent pas d'anomalies biologiques.

Tableau 14 : Répartition des cas de thrombophilie positif selon les déficits simples ou associés.

<i>DÉFICITS</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>SIMPLES</i>	15	83
<i>ASSOCIES</i>	3	17
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>

Nos résultats montrent que 83% ayant une thrombophilie constitutionnelle avec un seul type d'anomalie biologique, tandis que 17% ont deux types d'anomalie, 2 patients

d'entres eux ont un déficit en protéine C + protéine S, le patient restant a un déficit en protéine S et une résistance à la protéine C activée.

**Tableau 15 : Répartition des cas thrombophilie positive avec un déficit simple selon leurs types de déficits.**

<i>Déficits</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>ANTITHROMBINE</i>	3	20
<i>PROTEINE C</i>	3	20
<i>PROTEINE S</i>	5	33
<i>RPCA</i>	4	27
<b><i>Total</i></b>	<b>15</b>	<b>100</b>

D'après nos résultats, il existe une légère prédominance en faveur de protéine S 33% suivi par la RCPa 27% et en dernier l'anti thrombine et la protéine C 20%.

**Tableau 16 : La répartition des cas de MTEV selon la thrombophilie constitutionnelle et le sexe.**

<i>SEXE</i>	<i>THROMBOPHILIE constitutionnelle</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<b><i>HOMME</i></b>	<i>Positive</i>	8	9
	<i>Négative</i>	38	42
<b><i>FEMME</i></b>	<i>Positive</i>	10	11
	<i>Négative</i>	35	38
<b><i>Total</i></b>		<b>91</b>	<b>100</b>

En ce concerne la répartition des patients selon la thrombophilie et le sexe, nous notons qu'il n'y a pas de prédominance entre les deux sexes,  $P= 0,57$  donc ces résultats ne sont pas significatifs.

**I.8.- Antécédents thrombotiques****Tableau 17 : La répartition des cas de MTEV selon les antécédents thrombotiques.**

<i>ANTECEDENTS DE THROMBOSE</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>PRESENCE</i>	36	40
<i>ABSENCE</i>	20	22
<i>NON DETERMINE</i>	35	38
<b><i>Total</i></b>	<b>91</b>	<b>100</b>

Chez nos patients, nous notons que (22%) soit 20 patients sont sans antécédents thrombotiques, tandis que (40%) soit 36 patients ont déjà présenté de thrombose au préalable.

**I.9.- Antécédents personnels (autres que thromboses)****Tableau 18 : La répartition des cas de MTEV selon les pathologies associées.**

<i>ANTÉCÉDENTS PERSONNELS AUTRES QUE THROMBOSE</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>HTA</i>	8	9
<i>Maladie inflammatoire</i>	23	25
<i>ABRT</i>	6	7
<i>Diabète +HTA</i>	7	8
<i>Diabète +Maladie inflammatoire</i>	2	2
<i>HTA +Maladie inflammatoire</i>	4	4
<i>Diabète +HTA +Maladie inflammatoire</i>	3	3
<i>ABRT +Maladie inflammatoire</i>	2	2
<i>RAS</i>	36	40
<b><i>Total</i></b>	<b>91</b>	<b>100</b>

Chez nos patients, nous notons que 40% sont sans antécédents personnels alors que la majorité 60% avec des pathologies associées représentées principalement par : maladies inflammatoires 25% et HTA 9%.

### I.10.- Antécédents familiaux de thromboses

Tableau 19 : La répartition des cas de MTEV selon les antécédents familiaux.

<i>ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE THROMBOSE</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>PRESENCE</i>	18	20
<i>ABSENCE</i>	60	66
<i>NON DETERMINE</i>	13	14
<b><i>Total</i></b>	<b>91</b>	<b>100</b>

Dans notre population, la majorité des patients 66% n'ont pas d'antécédents familiaux de thrombose.

### II. Facteurs de risque de thrombose

On a pris en considération tous les facteurs de risque sauf la thrombophilie.

Tableau 20 : La répartition des cas de MTEV selon l'existence de facteurs de risque thrombotiques.

<i>FACTEURS DE RISQUE THROMBOTIQUES</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
<i>PRESENCE</i>	83	91
<i>ABSENCE</i>	8	9
<b><i>Total</i></b>	<b>91</b>	<b>100</b>

La majorité 91% des patients ont des facteurs de risque thrombotiques.

Tableau 21 : La répartition des cas de MTEV selon les associations des facteurs de risque présent.

<b>FACTEURS DE RISQUE</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<i>UN SEUL FACTEUR</i>	44	48
<i>PLUSIEURS FACTEURS</i>	39	43
<i>AUCUN</i>	8	9
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>100</b>

Dans notre population, nous notons que 9% présentent une thrombose sans facteur de risque, tandis que le reste est reparti entre patients avec facteur de risque simple 48% et patients avec facteur de risque associés 43%.

### II.1.- Facteurs de risque de thrombose simples

Tableau 22 : La répartition des cas de MTEV selon le type de facteurs de risque.

<b>FACTEURS DE RISQUE SIMPLE</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
Cancer	6	14
Maladie inflammatoire	11	25
Age	6	14
Obésité	3	7
Contraception	1	2
Antécédents thrombotiques	14	31
Chirurgie	3	7



En ce qui concerne les 48% avec un seul facteur de risque. Les facteurs de risques simples sont essentiellement représentés par les antécédents thrombotiques personnels 31% suivie par les maladies inflammatoires 25%.

## II.2.- Facteurs de risque de thrombose associes

Tableau 23 : La répartition des cas de MTEV selon le nombre de facteurs de risque associe.

	<b>FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>DEUX FACTEURS DE RISQUE</b>	Age + Maladie inflammatoire	3	8
	Antécédents thrombotiques + Maladie inflammatoire	8	20
	Antécédents thrombotiques + Cancer	2	5
	Antécédents thrombotiques + Age	2	5
	Antécédents thrombotiques + immobilisation	5	13
	Antécédents thrombotiques + contraception	1	3
	Antécédents thrombotiques +Tabac	2	5
	Tabac+ Maladie inflammatoire	2	5
	<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>28</b>
<b>TROIS FACTEURS DE RISQUE</b>	Age + Maladie inflammatoire + Antécédents thrombotiques	7	18
	Age + Immobilisation + Antécédents thrombotiques	4	10
	Age + Maladie inflammatoire +Tabac	1	3
	<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>13</b>
<b>QUATRE FACTEURS DE RISQUE</b>	Age + Maladie inflammatoire+ Immobilisation + Antécédents thrombotiques	2	5
	<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
	<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

Parmi les patients avec plusieurs facteurs de risque, nous avons note 28% avec deux facteurs (représentés essentiellement par maladie inflammatoire + antécédents thrombotiques personnels), 13% avec trois facteurs (représentés essentiellement par Age+ maladie inflammatoire + antécédents thrombotiques personnels) et 2% avec plus de trois

facteurs (représentés essentiellement par Age + maladie inflammatoire + antécédents thrombotiques personnels+ Immobilisation).

**II.3.- La relation entre antécédents thrombotique personnels et chaque facteur de risque (étude univariée)**

**Tableau 24 : La relation entre antécédents thrombotique personnels et chaque facteur de risque (étude univariée)**

FACTEURS DE RISQUE	ANTECEDENTS THROMBOTIQUES PERSONNELS		P	RR IC
	PRESENCE	Absence		
Cancer	4	2	0,84	
Maladie inflammatoire	18	5	0,31	
Age >60	15	3	0,5	
Obésité (IMC>30)	0	0	ND	
Contraception	1	0	0,7	
Immobilisation	13	0	0,005	1,58 1,29-1,84
Chirurgie	0	0	ND	
Antécédents Obstétriques	4	1	0,68	
Thrombophilie	9	6	0,35	
Tabac	2	0	0,48	

Selon nos résultats nous avons noté l’immobilisation comme facteur de risque significatif P= 0,005 par rapport aux antécédents thrombotiques personnels et cela veut

dire que les patients immobilisés sont 1,58 fois plus susceptibles de développer des thromboses récidivantes avec un intervalle de confiance 1,29 - 1,84.

### III. Les comparaisons

#### III.1.- Comparaison entre la thrombophilie constitutionnelle et les antécédents thrombotiques personnels

Tableau 25 : La comparaison entre thrombophilie constitutionnelle et antécédents thrombotiques personnels.

<i>Thrombophilie constitutionnelle</i>					
<i>Antécédents thrombotiques personnels</i>	<i>Positif</i>	<i>%</i>	<i>Négative</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
<i>PRESENCE</i>	9	50	38	52	<b>47</b>
<i>ABSENCE</i>	6	33	14	19	<b>20</b>
<i>ND</i>	3	17	21	29	<b>24</b>
<b><i>Total</i></b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>91</b>

Dans notre population, 18 patients ont une anomalie biologique de la thrombophilie constitutionnelle, la majorité d'entre eux 50% ont des antécédents. 73 patients leurs bilans thrombophilie reviennent négatifs, la majorité d'entre eux 52% ont des antécédents thrombotiques de thrombose.

Ces résultats ne sont pas significatifs  $P=0,35$ .

#### III.2.- Comparaison entre la thrombophilie constitutionnelle et les antécédents familiaux

Tableau 26 : La comparaison entre la thrombophilie constitutionnelle et les antécédents familiaux.

<i>Thrombophilie constitutionnelle</i>				
<i>Antécédents thrombotiques familiaux</i>	<i>Positif</i>	<i>%</i>	<i>Négative</i>	<i>%</i>
<i>PRESENCE</i>	10	56	8	11
<i>ABSENCE</i>	8	44	65	89
<b><i>Total</i></b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>

Selon nos résultats, nous avons noté 18 patients avec une thrombophilie constitutionnelle positive, 10 d'entre eux ont un ou plusieurs membres de famille qui ont déjà présenté une ou plusieurs thromboses.

Aussi, nous avons noté 73 patients avec une thrombophilie constitutionnelle négative, 8 d'entre eux ont des antécédents familiaux.

Le  $P=0,00$ , donc ces résultats sont très significatifs. Ils signifient que les patients avec des antécédents familiaux sont 5 fois plus susceptibles d'avoir une anomalie biologique constituant une thrombophilie constitutionnelle, avec un intervalle de confiance 2.339 - 10.99.

### III.3.- Comparaison entre Facteurs de risque thrombotiques et antécédents thrombotiques

Tableau 2 : La comparaison entre Facteurs de risques thrombotiques et antécédents thrombotiques.

<i>Antécédents thrombotiques personnels</i>	<i>FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE</i>				<i>Total</i>
	<i>Positif</i>	<i>%</i>	<i>Négative</i>	<i>%</i>	
<i>PRESENCE</i>	38	54	9	43	<b>47</b>
<i>ABSENCE</i>	10	14	10	48	<b>20</b>
<i>ND</i>	22	32	2	9	<b>24</b>
<b><i>Total</i></b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>91</b>

Dans notre population, 70 patients ont des facteurs de risque de thrombose, la majorité d'entre eux 54% ont des antécédents thrombotiques.

21 patients n'ont aucun facteur de risque, 9 d'entre eux ont des antécédents thrombotiques.

Le  $P=0,015$  donc ces résultats sont significatifs, ce qui veut dire que les patients avec un ou plusieurs facteurs de risque thrombotiques sont 1,67 fois plus susceptibles de présenter plusieurs épisodes de thrombose, avec un intervalle de confiance 1.021 - 2.561.

### III.4.- Comparaison entre Facteurs de risque et antécédents familiaux

Tableau 28 : La comparaison entre Facteurs de risque et antécédents familiaux.

## FACTEURS DE RISQUE THROMBOTIQUE

<i>Antécédents familiaux</i>	<i>PRESENCE</i>	<i>ABSENCE</i>	<i>Total</i>
<i>Positif</i>	13	5	<b>18</b>
<i>%</i>	72	28	<b>100</b>
<i>Négative</i>	57	16	<b>73</b>
<i>%</i>	78	22	<b>100</b>
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>21</b>	<b>91</b>

Dans notre population, 18 patients ont des antécédents thrombotiques familiaux, la majorité d'entre eux 72% ont des facteurs de risque. 73 patients n'ont pas des antécédents familiaux, la majorité d'entre eux 78% ont des facteurs de risque de thrombose.

Ces résultats ne sont pas significatifs  $P=0,59$ .

### III.5.- Comparaison entre thrombophilie constitutionnelle + Facteurs de risques thrombotiques et antécédents thrombotiques

Tableau 29 : La comparaison entre thrombophilie constitutionnelle + Facteurs de risques thrombotiques et antécédents thrombotiques.

#### THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE + FACTEURS DE RISQUE

<i>Antécédents thrombotiques personnels</i>	<i>Positif</i>	<i>%</i>	<i>Négative</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>
<i>PRESENCE</i>	7	58	40	51	<b>47</b>
<i>ABSENCE</i>	2	17	18	23	<b>20</b>
<i>ND</i>	3	25	21	26	<b>24</b>
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>79</b>	<b>100</b>	<b>91</b>

En ce qui concerne l'association d'une thrombophilie, la présence d'au moins d'un facteur de risque de thrombose et un ou plusieurs antécédents thrombotiques, parmi nos patients, on remarque que seulement 7 patients possèdent cette association. Alors que pour le reste des cas, la répartition est comme suit :

- 2 patients présentent une thrombophilie + un facteur de risque sans aucun antécédent thrombotique ;
- 40 patients n'ont pas une association de thrombophilie + facteur de risque mais ont déjà présenté une ou plusieurs thromboses ;
- 18 patients pour lesquels on n'a rien signalé.

$P=0,6$ , donc ces résultats ne sont pas significatifs.

---

# *Discussion générale*

---

## DISCUSSION GENERALE

Notre étude était basée sur la recherche des différents déficits de thrombophilie constitutionnelle chez 91 patients ayant présenté une MTEV confirmée. Concernant la localisation, la TVP était la forme clinique la plus fréquente de la MTEV avec un pourcentage de 75%, suivi par l'embolie pulmonaire 15% et les ABRT 10%. Autres localisations peuvent également survenir le plus souvent dans des contextes pathologiques spécifiques (veine cérébrale, veine cave, veine porte, veine sous hépatique, veine des membres supérieurs). D'une autre part, nos résultats montrent que 20% des patients (18 patients) ayant de thrombophilie constitutionnelle, et 80 % des patients (73 patients) sans thrombophilie constitutionnelle.

Nos résultats ont montré une fréquence importante de patients atteints de thrombose dans les tranches d'âges 35 à 55 ans et 55 à 75 ans. Ceci se concorde avec ce qui a été prouvé par l'étude de Oger et al, que l'incidence annuelle de la maladie thromboembolique veineuse croît de manière exponentielle avec l'âge qui est un facteur de risque thrombotique indépendant [86] [87]. D'autres études, une réalisée à Madagascar en 2019 a trouvé que la tranche d'âge la plus représentée est de plus de 60 ans avec un pourcentage de 37,50%, [88] l'autre réalisée à Laghouat en 2019 a trouvé 48% des patients avec un âge supérieur à 60 ans. [89]

Selon nos résultats, il y'avait pas de prédominance entre les deux sexes, cependant il a été prouvé que les femmes sont plus exposées à la MTEV que les hommes dans la même tranche d'âge durant la période reproductive qui est associée à la grossesse et à l'utilisation des contraceptifs oraux par contre elle est généralement plus fréquente chez l'homme, après la quarantaine [90], cela se concorde avec notre étude ou on a noté un pic d'effectif est entre 20 et 40 ans pour femme ce qui correspond à l'âge de procréation, et pour homme, la répartition d'effectif était homogène avec une concentration au delà de 50ans. Dans d'autres études, une réalisée à Madagascar en 2019 [88], ils ont noté une prédominance masculine (53,13%), l'autre réalisée à Laghouat en 2019, ils ont noté une légère prédominance féminine (51%). [89]

La prise d'une contraception orale œstroprogestative multiplie par 4 le risque de thrombose veineuse. Le risque est plus important durant la première année d'utilisation. [91]. Selon notre étude seulement 2 femmes ont pris un œstroprogestatif. L'excès de risque lié à la contraception orale n'apparaît donc pas important en risque absolu, mais il s'agit tout de même de la première cause de thrombose veineuse dans la tranche d'âge de 20 à 39 ans. [92] Une étude faite à Madagascar en 2019 a trouvé que la contraception présente 40% des facteurs de risques gynéco-obstétricaux, aussi les résultats de cette étude ont montré que selon le genre et l'âge, les femmes jeunes entre 35-45 ans étaient plus touchées, s'expliquant par l'utilisation de contraception hormonale chez cette tranche d'âge de patientes. [88]. Autre étude faite à Laghouat en 2019 a trouvé que la contraception présentait 8% des facteurs de risque. [89]

D'après l'étude de Oger et al, la fréquence des ATCD de MTEV varie de 6 à 28% selon les séries ce qui est non conforme avec nos résultats (46,15%). [86]. Par contre, une étude réalisée a Madagascar en 2019 a trouvé 12,5% des patients qui présentaient des antécédents thrombotiques ce qui se concorde avec l'étude de Oger et al. [88]. Une autre étude réalisée a Laghouat en 2019 a noté que 52% des patients avec des thromboses récidivantes. [89]

Pour les autres pathologies associant une thrombose, dans notre population la majorité (60%) ont une maladie sous-adjacente, ce qui se concorde avec une étude faite à Laghouat en 2019, avec un pourcentage de 77%. [89]

Les études réalisées par Anderson et al, en 1991 et 1992 ; ont montré que l'obésité (correspond à un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 chez les hommes et 25 supérieur ou égal à 28,6 chez les femmes) est un facteur indépendant de la MTEV [93]. Ce qui était contradictoire avec nos résultats non significatifs. Une autre étude réalisée à Madagascar en 2019 a trouvé que 6,3% des patients avaient l'obésité comme facteur de risque. [88]

Le débat sur l'intérêt d'un dépistage carcinologique systématique en cas de thrombose notamment veineuse MTEV reste vif puisque le cancer constitue un facteur de risque important de la thrombose veineuse. [94]. Dans notre population seulement 8 patients ce qui fait 9% ont un cancer. Dans une autre étude réalisée en Madagascar, 25% des patients avaient le cancer comme facteur de risque de MTEV. Autre étude faite à Laghouat en 2019 a trouvé que le cancer présentait 20% des facteurs de risque. [88]

Un certain degré d'immobilisation ou d'alitement peut conduire à un dysfonctionnement musculaire et diaphragmatique, ce qui diminue le flux veineux dans les jambes et provoque la stase veineuse [95]. Dans l'étude qu'on a effectuée, la majorité des patients immobilisés présentaient des thromboses récidivantes, et cela signifie que les sujets immobilisés sont 1,58 fois plus susceptibles de développer plusieurs thromboses. Plusieurs études ont conclu que l'immobilisation était associée au risque de la MTEV. Selon Ouldzein H et al, [96], l'alitement représente 35% des patients atteints d'EP. Une autre étude de Healy. B et al, [97], a montré que l'immobilité due à une position assise prolongée au travail, était associée à un risque de MTEV 2.8 fois plus élevé. Selon une étude menée par Fletcher HM et al, la MTEV était associée à l'immobilisation ; pour 36.3% des femmes recrutées [98]. Autre étude faite à Laghouat en 2019 a trouvé que l'immobilisation présentait 9% des facteurs de risque. [89]

Le déficit en AT a été de 3 cas avec un pourcentage de 4%. D'autres études portant sur ce déficit réalisé en Algérie en 1993 à Alger sur 93 patients 6.5% de déficit, [99] en 2014 à Tlemcen sur 185 patients 9,7% de déficit [100] et en 2019 à Laghouat sur 0 patients 0% de déficits [89]. Une étude réalisée au Maroc en 2019 a trouvé 7% de déficit. [101]

Le déficit en protéine C a été de 3 cas avec un pourcentage de 4%. Autres études réalisées en Algérie ont trouvé 6,5% en 1993 à Alger [99], 6,4% en 2014 à Tlemcen [100].



Et 5,72% en 2019 à Laghouat [89]. Une étude réalisée au Maroc en 2019 a trouvé 12% de déficit. [101]

Le déficit en protéine S a été de 5 cas avec un pourcentage de 5,5%. Autres études réalisées en Algérie ont trouvé 3,2% en 1993 à Alger [99], 14,8% en 2014 à Tlemcen [100] et 00% en 2019 à Laghouat [89]. Une étude réalisée au Maroc en 2019 a trouvé 17% de déficit.[101]

La résistance de la protéine C activée a été de 4 cas avec un pourcentage de 5%. Des autres études réalisées en Algérie ont trouvé, 8,1% en 2014 à Tlemcen [100] et 3% en 2019 à Laghouat [89]. Une étude réalisée au Maroc en 2019 a trouvé 11% de déficit. [101]

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse, ainsi que le risque de récurrence, augmente de manière indépendante avec la présence d'un facteur de risque. [102]. Dans notre étude, nous avons noté un  $P = 0,01$ , ce qui confirme que les patients avec un ou plusieurs facteurs de risque thrombotiques sont 1,67 fois plus susceptibles de présenter plusieurs épisodes de thrombose. Une étude réalisée en France en 2021 a trouvé que la prévalence des facteurs prothrombotiques majeur était significativement associée à une récurrence thrombotique ( $P=0,026$ ,  $RR=4,2$  [1,18-14,91]). [103]

Le caractère constitutionnel d'une thrombophilie clinique peut être suspecté sur la notion d'antécédents familiaux de pathologie thrombotique veineuse. [104]. Selon notre étude, la majorité des patients qui ont présenté plusieurs épisodes de thromboses, ont un ou plusieurs membres de famille avec une thrombophilie constitutionnelle confirmée. Ces résultats sont très significatifs  $P=0,00$ , les patients avec des antécédents familiaux sont 5 fois plus susceptibles d'avoir une anomalie biologique constituant une thrombophilie constitutionnelle, ce qui prouve que la thrombophilie est une maladie familiale. Selon une étude faite en France, Le risque d'avoir une anomalie thrombotique héréditaire était 3,64 fois plus élevé en cas d'antécédents familiaux de MVEV. [105].

La principale difficulté rencontrée de façon itérative, dans notre étude était le manque des données car les dossiers médicaux présentaient beaucoup d'insuffisance surtout dans le volet de la recherche étiologique et de la prise en charge thérapeutique, mais également dans le suivi et l'évolution.

---

# *Conclusion*

---

## Conclusion

L'étude qu'on a menée nous confirme que la maladie thromboembolique peut être multifactorielle. Il apparaît donc nécessaire d'en connaître les facteurs de risque et d'identifier les patients à haut risque afin de limiter son incidence et sa mortalité.

Bien que la thrombophilie ne fasse pas encore l'objet d'une définition parfaitement consensuelle, on peut considérer qu'elle désigne « un ensemble d'anomalies congénitales ou acquises entraînant un risque accru de thromboses, sachant qu'un nombre important de sujets porteurs de cette anomalie n'en développeront jamais ». Cela veut dire que beaucoup de patients ont plusieurs facteurs de risque mais ne développent jamais de thrombose, Bien que certains, sans avoir de facteur de risque connu, développent des thromboses inexpliquées. [106]

Selon notre étude, la thrombophilie constitutionnelle représente un facteur de risque important de la survenu de thrombose, mais elle n'est pas indépendante car généralement elle nécessite l'association à un autre facteur déclenchant et non seulement un facteur de risque pour développer une thrombose. [107]

Vu le peu d'études faite en Algérie surtout à Blida un problème a été rencontré pour faire une comparaison entre les résultats de notre étude et les autres études.

Dans la continuité de ce travail de recherche décrit dans ce mémoire, il serait intéressant d'explorer la thrombophilie en parallèle avec d'autres facteurs de risque thrombotiques. Donc il est important d'explorer les déficits constitutionnels des inhibiteurs de la coagulation qui sont les déficits en protéine S, protéine C, l'antithrombine III et la résistance à la protéine C active

Il aurait été mieux d'établir une comparaison entre une population thrombotique et une population non thrombotique, car il existe des sujets ayant des anomalies biologiques constitutionnelles mais sont toujours asymptomatiques et n'ont jamais développé de thrombose. Mais vu le manque de réactifs, cela était impossible à faire.

Il serait intéressant à l'avenir de poursuivre l'étude de la thrombophilie comme facteur de risque de la MTEV sur un plus grand échantillon, en s'intéressant autant à la thrombophilie acquise qu'à la thrombophilie constitutionnelle.

---

*Références  
bibliographiques*

---

## Références bibliographiques

- 1- Livre, Martin R. Howard, Peter J. Hamilton Hématologie 2<sup>ème</sup> édition
- 2- Livre, L. Larifla Athérosclérose – Hypertension – Thrombose
- 3- Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Rev. Mal. Respir. 2019
- 4- Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-019-A-05, 2002, 9 p
- 5- Olivier Meyer, CHU Bichat, Paris Eric Hachulla, Service de Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez, Lille. Classeur Immunopathologie pour le Praticien Chapitre 10, page 6
- 6- Livre Pr. Si Salah Hammoudi Le cours d'anatomie appareil locomoteur membre supérieur tome I
- 7- Livre Pr. Si Salah Hammoudi Le cours d'anatomie appareil locomoteur membre inférieur tome II
- 8- Levick JR. An introduction to cardiovascular physiology. 4<sup>th</sup> ed. London: Arnold; 2003
- 9- Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012
- 10- Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. Am J Cardiol. 1995 23 ;75(6) :67B-70B
- 11- Olivier Meyer, CHU Bichat, Paris Brigitte Jude, Institut d'Hématologie-Transfusion, CHRU Lille Dominique Lasne, Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Necker, Paris Sophie Susen, Institut d'Hématologie-Transfusion, CHRU Lille Eric Hachulla, Service de Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez, Lille. Classeur Immunopathologie pour le praticien chapitre 11, page 4/6
- 12- Six, Isabelle ; Chillon, Jean Marc ; Kamel, Saad (2020). La structure et la fonction vasculaires. Revue Francophone des Laboratoires, 2020(523), 30–39
- 13- Ryan US, Ryan JW. The ultrastructural basis of endothelial cell surface functions. Biorheology. 1984 ;21(1-2) :155-70
- 14- Livre J.-P. Lévy / B. Varet. Et all Hématologie et transfusion 2<sup>ème</sup> édition
- 15- Ismail ELALAMY, François DEPASSE, Gregoris GEROTZIAFAS, Meyer-Michel SAMAMA. Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Samama M. hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. ELSEVIER MASSON, 2009
- 16- Levy JP, Varet B et coll. Physiologie de l'hémostase primaire. Hématologie et transfusion. Paris : Collection Abrégés Masson, 2001. 297-300
- 17- T de Revel ; K Doghmi (2004). Physiologie de l'hémostase
- 18- Bellucci, Sylvia. Physiologie de l'hémostase primaire. EMC - Hématologie, 2005
- 19- Bezeaud A et Guillin MC. Physiologie de la coagulation. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-019-A-20, 2001, 7 p
- 20- M. A. Gelas, M. Aiach. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. EMC. 2007

- 21- M. Alhenc-Gelas, M. Aillaud, B. Delahousse, G. Freyburger, A. Le Querrec, G. Reber. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2009. Vol. 21, 12-39
- 22- Ruggeri ZM. Mechanisms initiating platelet thrombus formation. *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 611
- 23- Tollefsen D.M., *Heparin cofactor deficiency*, *Archives of Othology and Laboratory Medicine*, 2002; 126 (11) 1394-1400
- 24- Meilinger M, Gschwentner C, Burger I, Haumer M, Wahrmann M, Szollar L et al. Metabolism of activated complement component C3 is mediated by the low-density lipoprotein receptor-related protein/a2-macroglobulin receptor. *J Biol Chem* 1999
- 25- Joel L. Moake, MD, Baylor College of Medicine Dernière révision totale janv. 2021
- 26- Esmon CT. Regulation of blood coagulation. *Biochim Biophys Acta* 2000
- 27- Biomnis- précis de biopathologie analyses médicales spécialisées 2021
- 28- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007
- 29- I. Mahé, C. Caulin, J.-F. Bergmann ; *Presse Med* 2005, Masson, Paris
- 30- FOURRIER, F (2002). Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation *Fibrinolysis and fibrinogenolysis in intensive care*
- 31- Rijken DC, Sakharov DV. Basic principles in thrombolysis: regulatory role of plasminogen. *Thromb Res* 2001
- 32- Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000
- 33- Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin. *Physiologie de la coagulation*. EMC - Hématologie. 2001
- 34- Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF. taskforce for the redefinition of myocardial infarction. *Universal definition of myocardial infarction*. s.l.: *Eur Heart J* 2007
- 35- Paul JL, Baudin B. *Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces*. *Revue francophone des laboratoires*. Février 2009
- 36- Kroegel C, Reissig A. Principal mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration* 2003
- 37- Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol* 1974; 27: 517-28
- 38- Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2005
- 39- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008
- 40- Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004
- 41- Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009
- 42- Livre Dr. David ATTIAS, Pr. Nicolas LELLOUCHE , *cardiologie vasculaire 7e édition* 2016

- 43- Galanaud JP, Messas E, Blanchet-Deverly A, Quéré I, Wahl D, Pernod G. Management of venous thromboembolism: a 2015 update. *Rev Med Interne* 2015
- 44- Messas E, et al. Prise en charge de la thrombose veineuse profonde en 2015
- 45- Livre, M. Gautier, D. Rosenbaum, cardiologie 2010
- 46- La Tunisie Médicale - 2014; Vol 92 (n°07): 435-447 Mabrouk Bahloul, Anis Chaari, Hassen Dammak, Leila Abid, Daoud Salima, Hichem ksibi, Mohamed Samet, Hatem Kallel, Mounir Bouaziz
- 47- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008
- 48- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008
- 49- Livre, D. Lacroix, CNEC collège national des enseignants de cardiologie
- 50- Imane Tlamçani\*, Sara Khilil\*, Moncef Amrani Hassani. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. Volume 17, Issue 9 Ver. 12 (September. 2018), PP 69-71 Maroc
- 51- V. Salle *La Revue de Médecine Interne* Volume 41, Issue 4, April 2020, Pages 265-274
- 52- Igawa T and Sato Y, TAFRO Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2018
- 53- Godeau B. Syndrome des antiphospholipides. *Hématologie* 2006
- 54- Rédigé par Nathalie Morel, Véronique Le Guern et Nathalie Costedoat-Chalumeau, Service de Médecine Interne, Centre de Référence Maladies Auto-immunes et Maladies Systémiques Rares, Hôpital Cochin Port-Royal, Paris 2014
- 55- Le syndrome des antiphospholipides *Encyclopédie Orphanet Grand Public* Juillet 2008
- 56- Meyer O. Syndrome des antiphospholipides. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur* 2010
- 57- Garcia D, Erkan D, Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome (archive), *N Engl J Med*, 2018
- 58- International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 :295-306. Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, Sapin C
- 59- Ellouze R, Guermazi S. Le syndrome des anti-phospholipides. *Revue francophone des laboratoires* 2011
- 60- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006
- 61- Sanmarco M. Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes. *Immunol Biol Spec* 2011, in press
- 62- Smart agence ; Tests & clinique / Syndrome des antiphospholipides / Comment diagnostiquer le SAPL mise à jour le 10 Septembre 2020
- 63- Pelkmans L, Kelchtermans H, de Groot PG, Zuily S, Regnault V, Wahl D, et al. Variability in exposure of epitope G40-R43 of domain I in commercial anti-beta2-glycoprotein I IgG ELISAs. *PloS One* 2013

- 64- M. Berruyer, M. Hanss, P. Ffrench, M. Dechavanne. Anomalies constitutionnelles de l'hémostase ; *Revue Française des Laboratoires*, janvier 2002
- 65- J. Emmerich. Thrombophilies rares. *La Revue de médecine interne* 29. 2008
- 66- Thrombophilie héréditaire Marie-Christine Alessi\*, Irène Juhan-Vague, Act. Méd. Int. - Angiologie (16) n° 3, mars 2020
- 67- Chapitre 15 Thrombophilie Génétique 1 G. Pernod, M. Alhenc-Gelas, Jul 3, 2017
- 68- Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives (archive), *Blood*, 2009
- 69- LA THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE 2011
- 70- Joel L. Moake, MD, Baylor College of Medicine Dernière révision totale janv. 2021
- 71- Bensayah, A.S. and A. Zazoua Khames, Analyse des bilans de thrombophilie réalisés au laboratoire Hémostase du CHU Tlemcen entre 2009 et 2013
- 72- LA THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE A L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE 2011
- 73- 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
- 74- Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B et al. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thrombo-embolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009
- 75- Ismaïl Elalamy, chef de service d'hématologie biologique à l'Hôpital Tenon. Article mis à jour le 04/12/20
- 76- GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 2005
- 77- Etude de la résistance à la protéine C activée au niveau du laboratoire d'hémostase du CHU de Tizi-ouzou 2019-2020
- 78- Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000
- 79- BUTENAS S., VAN'T VEER C., MANN KG, —Normal thrombin generation. *Blood*, 1999
- 80- LES THROMBOPHILIES CONSTITUTIONNELLES Brigitte JUDE, Sophie SUSEN, Christophe ZAWADZKI, Nathalie TRILLOT Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Cardiologique, CHRU, Lille 2017
- 81- Pernod G., Biron-Andreani C., Morange P-E., et al, Quand faire un bilan de thrombophilie *La Revue du Praticien* 2009
- 82- 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
- 83- A. Roux, O. Sanchez, G. Meyer. Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ? *Réanimation* .2008



- 84- 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
- 85- Aillaud M.F., Plasminogène, Encycl Méd Biol (Elsevier, Paris), 2003
- 86- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a communi-ty-based study in Western France.EPI-GETBO Study Group.Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale. *Thromb Haemost* 2000
- 87- La Cotte J.Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. Prescription et surveillance des antithrombotiques. Institut de cardiologie. Groupe hospitalier pitié salpêtrière Paris. Conferecier d'internat 2004
- 88- Journal Algérie de médecine, prévalence hospitalière de la maladie thrombo-embolique veineuse en milieu chirurgical à l'hôpital joseph ravoahangy andrianavalona (hjra) antananarivo, *Jam Vol XXVII, N°4 Octobre/Décembre* 2019
- 89- Mémoire maladie thromboembolique veineuse, Dr benmadiouni faculté médecine Laghouat 2019
- 90- Fletcher HM, Wharfe G, Williams NP, Pedican M, Brooks A, Scott P, Gordon- Strachan G. Venous thromboembolism in Jamaican women: experience in a university hospital in Kingston. *West Indian Med J*. 2009
- 91- Mehrez M. Jadaon *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* www.mjhid.org ISSN 2035-3006 Epidemiology of Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden Mutation in the Mediterranean Region .2011
- 92- Morange P.E., Facteur V Leiden, Encycl MedBiol, Elsevier, Paris, 2003
- 93- Étude: Joint Effects of Obesity and Body Height on the Risk of Venous Thromboembolism
- 94- Gilles. Pernod JMV-journal de médecine vasculaire, Thrombose et cancer : quel risque et quel pronostic, *France Mars* 2022
- 95- Ouldzein H, Nourredine A, Cherradi R, Rahal N, Mechmeche R, Haouala Management of pulmonary embolism in a cardiology department. *Ann Cardiol Angeiol (paris)* 2008
- 96- F Parent, G Simonneau. Embolie pulmonaire : histoire naturelle, diagnostic et traitement. EMC, 2003
- 97- BES - LAVIGNE Marie. Valeur pronostique des D-Dimères après un premier épisode thromboembolique veineux chez le sujet de plus de 60 ans. Thèse 2007
- 98- Valérie Olié. La maladie veineuse thromboembolique : étude des facteurs de risque de récédive. Thèse 2011
- 99- Chafa O, Fischer A M, Sternberg C, Meriane F, Millien C, Benabadji M. The relative frequency of inherited inhibitor deficiency among 93 young patients with thrombophilia in Algeria. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, August 1993. Vol. 4
- 100- Mémoire de fin d'étude, Analyse des bilans de thrombophilie réalisés au laboratoire hématologie du CHU Tlemcen 2014
- 101- El haddad, soumia bilan de thrombophilie dans les thromboses portes : études de cas, Laboratoire Central d'Hématologie du CHU Ibn Sina de Rabat Maroc, Mars 2019
- 102- Gilles Pernod, Chapitre I Sang Thrombose Vaisseaux, Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques, 2009

- 103- L. Lebedel, A. Plessier. La présence d'un facteur de risque prothrombotique majeur prédit la récurrence thrombotique précoce en cas de thrombose veineuse portale aiguë non cirrhotique secondaire à une cause locale : étude LOCAPORT. Société Nationale Française de Gastro-Enterologie, 2021
- 104- Brigitte JUDE, Sophie SUSEN, Christophe ZAWADZKI, Nathalie TRILLOT  
Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Cardiologique, CHRU, Lille
- 105- O.Pourrat, M.Deconinck. Revue de la médecine interne, Évaluation du bilan thrombophilique héréditaire pratiqué en consultation de médecine interne de la grossesse, 2014
- 106- Thrombophilic disorders and fetal loss : a meta-analysis Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. The LANCET 2018;361:901-8
- 107- Allain, J.S.; Gueret, P.; Le Gallou, T.; Cazalets, C.; Lescoat, A.; Jego, P. (2015). La recherche de thrombophilie héréditaire et son impact thérapeutique dans la maladie thromboembolique veineuse : résultats d'une étude monocentrique rétrospective sur 162 patients. La Revue de Médecine Interne, 36(), A58-. doi:10.1016/j.revmed.2015.10.270

---

# *Annexes*

---

