

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERI  
Faculté DE MEDECINE  
TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
جامعة مولود معمري

كلية الطب  
تيزي وزو

X-ΘΛ:EX C://:Λ -X CΛ-CO

Département de Pharmacie

## Mémoire de fin d'étude

N° D'ORDRE :

Présenté et soutenu publiquement

Le : 27 Juin 2018

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

### Thème

Prévalence de la RPCa chez les patients qui thrombosent au niveau du  
laboratoire d'Hémodiologie de CHU Tizi-Ouzou

Réalisé par :

M<sup>lle</sup> BOUZEGZA Ouassila & M<sup>lle</sup> DJEMA Fatima Zohra

Encadré par : Dr Si SMAIL Nedjma

Co-Encadré par : Dr RAHLI Safia

Membre du jury :

Présidente : Dr KESSAL Fatma

MAHU en Hémodiologie

Encadré par : Dr SI SMAIL Nedjma

MAHU en Hémodiologie

Co-Encadré par : Dr RAHLI Safia

Assistante en Hémodiologie

Examinatrice : Dr BOULAZIZ Nassima

Assistante en Hématologie

Examinatrice : Dr OUZID Samia

Assistante en Hémodiologie

2017-2018



## *Remerciement*

A notre promotrice **Dr SI SMAIL**, maître assistante en hémobiologie, chef de service du laboratoire d'Hémobiologie au CHU NEDIR Mohamed, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité et tous les précieux conseils que vous avez prodigué tout au long de la réalisation de ce mémoire.

A notre Co-promotrice **Dr RAHLI** médecin Hémobiologiste, merci pour votre participation active à la réalisation de ce mémoire. Nous avons énormément appris à votre côté.

A **Pr TOUDEFT** médecin Épidémiologiste, Chef de service d'épidémiologie au CHU NEDIR Mohamed, Merci de nous avoir accordé la chance de travailler avec votre équipe, au sein de votre service.

A **Dr ISIAKHEM** médecin Epidémiologiste, Merci pour votre aide et le temps que vous avez consacré pour la finalité de ce mémoire, malgré la charge importante de votre travail.

Au président de jury **Dr KESSAL**, merci d'avoir accepté de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre respect et considération.


Au membre du jury **Dr BOULAZIZ** et **Dr OUZID**, on vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de l'enrichir par vos proposition et remarques.

A **Dr HADJ ARAB** et **Dr ARHAB** nous vous remercions d'avoir nous soutenu au cours de la réalisation de ce mémoire.

Aux personnels du laboratoire d'Hémobiologie, merci pour votre professionnalisme et votre bonne humeur. Nous avons conscience que sans votre contribution cette thèse n'aurait pu voir le jour.

Un grand merci aux chefs de services cliniques pour nous avoir permis l'accès aux dossiers des patients.

Enfin, nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui nous ont aidé à mener à bien ce travail et qui ont fait que notre passage à la faculté de médecine et au laboratoire d'Hémobiologie s'est déroulé dans des conditions particulièrement favorables.



## *Dédicace*



*Je dédie ce mémoire:*

*À Allah, le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.*

*À mes très chers parents : **ALIOUATE Ouerdia et Abderrahmane.***

*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 frères, mes sœurs, ma belle sœur, nièces et neveux :*

*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 la mémoire de mes grands-pères, ma grand-mère paternelle*

*Que dieu ait vos âmes dans sa saintes miséricorde.*

*À ma chère grand-mère maternelle.*

*Que dieu préserve ta santé et t'assure une longue vie à nos côtés.*

*À toute la famille **DJEMA.***

*À mon binôme **Ouassila** et à toute sa famille.*

*À mes amies, **Amira, Lelloucha, louiza et nedjwa.***

*À tous ceux ou celles qui me sont chers.*

**FatimaZahra**

## *Dédicace*

*Je dédie cette thèse ....*

*Allah Créateur de la terre et des cieux, Tu as voulu et Tu as permis que ce jour arrive. Par Ta miséricorde, Ta bonté et Ta grâce Tu m'as assisté tout au long de ma vie. Je te prie d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi.*

*Mon très chère père : **BOUZEGZA Ahmed**. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi. Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour.*

*Ma très chère mère : **CHERGUI Zohra**. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

*Ma chère grand-mère : **Yamena**. Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que dieu vous préserve santé et longue vie.*

*Mon cher frère **Fatah**. Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi. Tu nous as toujours encouragés. Que Dieu te garde auprès de nous.*

*Mes sœurs : **Yasmina, Amina, Ahlem et Amel**. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis parvenue à vous rendre fier de votre sœur. Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves.*

*Tu petit Riadh. Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, je te dédie ce travail. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.*

*Ma copine de chambre **Amel**. En souvenir d'agréables moments passés ensemble et en témoignage de notre amitié. Je t'exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

*Mesamies **Fatima, Manel, Nouha, Imene, Nawel**. Nous avons partagés tellement de moments ensemble, Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.*

**Ouassila**



## Table des matières

### Liste des abréviations

### Liste des figures

### Liste des tableaux

**Introduction..... 01**

**Objectifs.....02**

## **PARTIE I : PARTIE THEORIQUE**

### **Chapitre I : Rappel sur l'hémostase**

I. Hémostase primaire.....03

1. Principaux acteurs de l'hémostase primaire.....03

1.1. Endothélium et paroi vasculaire.....03

1.2. Plaquettes.....03

1.3. Facteur Von Willebrand.....04

1.4. Fibrinogène.....04

2. Principales étapes de l'hémostase primaire.....05

2.1. Temps vasculaire.....05

2.2. Temps plaquettaire.....05

II. Coagulation.....06

1. Facteurs de la coagulation.....07

2. Cinétique de la coagulation.....10

III. Fibrinolyse.....13

1. Médiateurs de la fibrinolyse.....13

2. Activateurs du plasminogène.....14

3. Inhibiteurs du plasminogène.....14

IV. Régulation de la coagulation.....15

1. Serpines.....16

2. Système de la protéine C .....16

3. Protéine Z .....17

4. Alpha 2-macroglobuline.....	17
5. Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) .....	17

**Chapitre II : Thrombophilie**

1. Définition de la thrombophilie.....	19
2. Rappel physiopathologique sur la maladie thromboembolique veineuse.....	19
3. Quand rechercher une thrombophilie ?.....	20
4. Facteur de risque de la thrombophilie .....	21
5. Diagnostic des thromboses veineuses.....	25
5.1. Diagnostic clinique.....	26
5.2. Diagnostic biologique.....	26
5.3. Imagerie.....	27
6. Aspects cliniques associés à la thrombophilie.....	27
6.1. Maladie thromboembolique veineuse.....	27
6.2. Embolie pulmonaire.....	28
6.3. Perte fœtales.....	28
6.4. Thrombose artérielles.....	29
7. Complication de la thrombophilie.....	29
8. prise en charge de la thrombophilie.....	30
8.1. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse.....	30
8.2. Suivi biologique.....	31
8.3. Stratégies de prévention.....	31

**Chapitre III : Résistance à la protéine C activée**

1. Historique et découverte.....	33
2. Epidémiologie.....	33
3. Les différentes formes de la RPCa.....	35
3.1. Facteur V Leiden.....	35
3.2. Autres mutations du FV entraînant une résistance à la PCa.....	36
3.3. RPCa acquise.....	37
4. Interaction de la mutation Leiden avec les autres facteurs de risque.....	37

5. Recherche de la RPCa .....	39
-------------------------------	----

## **PARTIE II : PARTIE PRATIQUE**

### **Matériel et méthodes**

1. Matériel.....	41
1.1. Type de l'étude.....	41
1.2. Population de l'étude.....	41
1.3. Lieu de l'étude.....	42
1.4. Fiche de recueil.....	42
1.5. Déroulement de l'étude.....	43
1.6. Analyse statistique.....	45
2. Méthode.....	46
2.1. Etape pré-analytique.....	46
2.2. Etape analytique.....	48

### **Résultats**

1. Description de la population d'étude.....	59
2. Description de la population qui thrombose.....	65
3. Etude épidémiologique de la RPCa.....	69
4. Etude descriptive de la RPCa chez les patients qui thrombosent.....	74

### **Discussion des résultats**

1. Biais de l'étude.....	85
2. Discussion des résultats .....	85

### **Recommandations et perspectives.....92**

### **Conclusion.....93**

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**

### **Résumé**

## **Liste des abréviations**

**A** : Adénine

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AIT** : Accident Ischémique Transitoire

**AODs** : Anticoagulants Oraux Directs

**Arg** : Arginine

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**Asp** : Acide aspartique

**Asn** : Asparagine

**AT** : Antithrombine

**ATCD** : Antécédent

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**AVCI** : Accident Vasculaire Cérébral Ischémique

**AVK** : Antivitamine K

**BCSH** : British Committee for Standards in Haematology

**C** : Cytosine

**CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**CHU** : Centre Hospitalo-universitaire

**C4bBP** : C4b Binding Protein

**ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**EP** : Embolie Pulmonaire

**EPCR** : Endothélium Cell protein C Receptor

**FIX** : Facteur IX de la coagulation

**FCS** : Fausses Couches Spontanées

**FCSR** : Fausses couches spontanées répétées

**FDR** : Facteur de Risque

**FII** : Facteur II de la coagulation

**FIIa** : Facteur II activé

**FT** : Facteur tissulaire

**FV** : Facteur V  
**FVac** : Facteur V anticoagulant  
**FVL** : Facteur V Leiden  
**FVII** : Facteur VII de la coagulation  
**FVIII** : Facteur VIII de la coagulation  
**FVIIIc** : Facteur VIII coagulant  
**FVW** : Facteur Von Willebrand  
**FVIII** : Facteur VIII de la coagulation  
**FVIIIa** : Facteur VIII activé  
**FX** : Facteur X de la coagulation  
**FXI** : Facteur XI de la coagulation  
**FXIII** : Facteur XIII de la coagulation  
**G** : Guanine  
**GB** : Globule blanche  
**GP** : Glycoprotéine  
**Gln** : Glutamine  
**Glu** : Acide glutamique  
**Gly** : Glycine  
**GR** : Globule rouge  
**Hb** : Hémoglobine  
**HBPM** : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
**HCT** : Hématocrite  
**His** : Histidine  
**HNF** : Héparine Non Fractionnée  
**HPN** : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne  
**HS** : Héparane Sulfate  
**IDM** : Infarctus de Myocarde  
**Ile** : Isoleucine  
**INR** : International Normalized Ratio

**Kb:** Kilobases

**KDa :** Kilodalton

**KHPM :** Kininogène de Haut Poids Moléculaire

**Lys :** Lysine

**LYMPH :** Lymphocyte

**Met :** Méthionine

**MI :** Millilitre

**MONO :** Monocytes

**MTEV :** Maladie Thromboembolique Veineuse

**PAI :** Plasminogen Activator Inhibitor

**PC :** Protéine C

**PCa :** protéine C activée

**PCR :** Polymérase Chaîne Réaction

**PCR-ARMS :** Polymérase Chaîne Réaction -Amplification Refractory Mutation System

**PCR-ASO :** Polymérase Chaîne Réaction-Allele Specific Oligonucléotide

**PCR-RFLP :** Polymérase Chaîne Réaction-Restriction Fragment Length Polymorphism

**PCR-SSP :** Polymérase Chaîne Réaction-Sequence Specific Primers

**PDF :** Produit de Dégradation de la Fibrine

**PLT :** Plaquettes

**pNA :**Paranitroaniline

**PNB :** Polynucléaire Basophile

**PNE :** Polynucléaire Eosinophile

**PNN :** Polynucléaire Neutrophile

**Pro :** Proline

**PS :** Protéine S

**RPCa :** Résistance à la Protéine C activée

**Q :** Glutamine

**R :** Arginine

**SAPL :** Syndrome des Antiphospholipides

**SC** : Sous Cutanée

**Ser** : Serine

**SMP** : Syndrome myéloprolifératif

**SPSS** : Statistical Packages for the Social Sciences

**SPT** : Syndrome Post Thrombotique

**TAFI** : Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

**TCA** : Temps de céphaline + activateur

**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**Thr** : Thréonine

**TM** : Thrombomoduline

**TP** : Taux de Prothrombine

**t-PA** : Activateur tissulaire du Plasminogène

**Trp** : Tryptophane

**TV** : Thrombose Veineuse

**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde

**TVR** : thrombose veineuse récidivante

**TVS** : Thrombose Veineuse Superficielle

**µg** : Microgramme

**U-PA** : Urokinas Plasminogen Activator

**VCI** : Veine Cave Inférieur

## Liste des figures


<b>Figure 01</b> : Structure des plaquettes.....	4
<b>Figure 02</b> : Activation des plaquettes .....	6
<b>Figure 03</b> : FV structure avant et après activation .....	9
<b>Figure 04</b> : Les étapes de la coagulation .....	13
<b>Figure 05</b> : Schéma de la fibrinolyse .....	15
<b>Figure 06</b> : Score de Wells et score de Genève .....	26
<b>Figure 07</b> : Déclencheurs de la thrombose veineuse .....	28
<b>Figure 08</b> : Thrombose artérielle .....	29
<b>Figure 09</b> : Distribution géographique de la RPCa .....	34
<b>Figure 10</b> : Physiopathologie de la mutation Leiden.....	36
<b>Figure 11</b> : Autres mutations de facteur V entraînant une RPCa.....	37
<b>Figure 12</b> : Association d'anomalies entraînant une RPCa.....	38
<b>Figure 13</b> : Schéma représentatif de la méthode d'étude.....	44
<b>Figure 14</b> : Tube citrate.....	47
<b>Figure 15</b> : Centrifugeuse ROTOFIX32A.....	48
<b>Figure 16</b> : SYSMEX XT-1800i.....	49
<b>Figure 17</b> : Analyseur de coagulation Start® 4.....	50
<b>Figure 18</b> : STA compactMax <sup>2</sup> .....	51
<b>Figure 19</b> : Schéma représentative de la méthode d'étude.....	60
<b>Figure 20</b> : Répartition de la population adressée au laboratoire d'Hémodiagnostic pour un bilan de thrombophilie selon le sexe.....	61
<b>Figure 21</b> : Répartition de la population adressée pour un bilan de thrombophilie selon l'âge.....	61
<b>Figure 22</b> : Répartition selon le service demandeur du bilan de thrombophilie.....	62
<b>Figure 23</b> : Répartition de la population d'étude selon les antécédents personnels de thrombose.....	63
<b>Figure 24</b> : Répartition des patients demandeurs du bilan en fonction des antécédents familiaux de thrombose.....	63
<b>Figure 25</b> : Fréquence de la thrombophilie dépistée chez les différents membres de la famille.....	64

<b>Figure 26:</b> Répartition des bilans de thrombophilie du laboratoire d'Hémobiologie en fonction des résultats.....	64
<b>Figure 27:</b> Fréquence des patients ayant thrombosés dans la population adressée pour un bilan de thrombophilie .....	66
<b>Figure 28:</b> Répartition de la population ayant thrombosé selon le sexe.....	66
<b>Figure 29:</b> Répartition de la population ayant thrombosé selon l'âge.....	67
<b>Figure 30:</b> Répartition des patients avec thrombose selon les antécédents personnels de thrombose.....	67
<b>Figure 31 :</b> Répartition des patients qui thrombosent selon les antécédents familiaux de Thrombose.....	68
<b>Figure 32:</b> Répartition des patients qui thrombosent en fonction de type de l'anomalie biologique.....	68
<b>Figure 33 :</b> Répartition des thromboses veineuses selon la localisation de la thrombose .....	70
<b>Figure 34:</b> Répartition des thromboses artérielles selon la localisation de la thrombose.....	71
<b>Figure 35 :</b> Représentation graphique de la fréquence des résultats RPCa positifs du bilan de thrombophilie .....	71
<b>Figure 36 :</b> Evolution du nombre des patients ayant la RPCa dépisté pendant la durée d'étude	
<b>Figure 37:</b> Répartition des patients présentant une RPCa en fonction du sexe.....	72
<b>Figure 38:</b> Répartition de la population avec RPCa selon l'âge.....	72
<b>Figure 39:</b> Répartition des patients présentant la RPCa selon les ATCDs personnels de Thrombose.....	73
<b>Figure 40:</b> Fréquence des ATCDs familiaux de maladie thromboembolique chez les patients atteints de la RPCa.....	73
<b>Figure 41:</b> Fréquence de la RPCa chez les différents membres de la famille des propositus porteurs d'une RPCa.....	74
<b>Figure 42:</b> Fréquence de la présence d'un facteur déclenchant chez les patients avec RPCa.....	74
<b>Figure 43:</b> Répartition des patients avec RPCa en fonction de type du facteur déclenchant.....	75
<b>Figure 44:</b> Fréquence de la RPCa chez les patients qui thrombosent au niveau du laboratoire d'hémobiologie de CHU Tizi-Ouzou.....	76
<b>Figure 45:</b> Répartition des patients avec RPCa ayant thrombosé selon le sexe.....	76
<b>Figure 46:</b> Répartition des patients avec RPCa ayant thrombosé selon l'âge.....	77
<b>Figure 47:</b> Répartition des patients avec RPCa ayant thrombosé selon les antécédents personnels de thrombose.....	77
<b>Figure 48:</b> Répartition des patients avec RPCa ayant thrombosé selon les antécédents	

familiaux de thrombose.....	78
<b>Figure 49 :</b> Fréquence des facteurs déclenchant chez les patients avec RPCa ayant thrombosé.....	78
<b>Figure 50:</b> Fréquence des thromboses chez les patients atteints de la RPCa.....	79
<b>Figure 51:</b> Fréquence des thromboses veineuses et artérielles chez les patients avec RPCa.....	79
<b>Figure 52:</b> Répartition des patients en fonction la localisation de la thrombose.....	80
<b>Figure 53:</b> Fréquence des complications de thrombose en cas de RPCa.....	81
<b>Figure 54:</b> Répartition des patients avec RPCa en fonction des différents types complications Thrombotiques.....	81
<b>Figure 55:</b> Répartition des patients ayant la RPCa avec thrombose en fonction du traitement.....	82
<b>Figure 56:</b> Répartition des anticoagulants prescrits pour les patients porteurs de la RPCa ayant thrombosé.....	82
<b>Figure 57:</b> Répartition des patients sous AVK en fonction des résultats de l'INR.....	83
<b>Figure 58:</b> Répartition des patients ayant la RPCa avec thrombose en fonction de la durée du traitement anticoagulant.....	84
<b>Figure 59:</b> Répartition de la population avec RPCa et pathologie associée.....	84
<b>Figure 60 :</b> Répartition des traitements des maladies adjacentes par classe pharmacologique.....	85
<b>Figure 61:</b> Répartition par type d'interaction médicamenteuse.....	86

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01 :</b> Indications du bilan de thrombophilie.....	20
<b>Tableau 02 :</b> Comparaison des tests diagnostiques pour le diagnostic des thromboses veineuses (TV) d'après Cook et al.....	27
<b>Tableau 03:</b> Association RPCa-FDR acquises et risque de thrombose.....	38
<b>Tableau 04:</b> Techniques de biologie moléculaire disponible pour la recherche de la mutation FVL.....	40
<b>Tableau 05:</b> Dosage chromométrique de la PS.....	56
<b>Tableau 06 :</b> Dosage de la protéine C activée.....	58
<b>Tableau 07:</b> Répartition des bilans positifs selon le nombre d'anomalie.....	65
<b>Tableau 08:</b> Fréquence des principales anomalies biologiques retrouvées dans les résultats du bilan de thrombophilie.....	65
<b>Tableau 09:</b> Fréquence des différents types de thrombose.....	69
<b>Tableau 10:</b> Répartition des patients selon la circonstance de découverte.....	75

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns at the corners, enclosing the text.

# **INTRODUCTION**

## Introduction

Le terme thrombophilie désigne d'une part une situation clinique caractérisée par une tendance à la thrombose, et d'autre part des anomalies biologiques prédisposant aux thromboses, Elle est d'origine multifactorielle et d'expression clinique hétérogène.

Les anomalies constitutionnelles les plus fréquentes sont les déficits en antithrombine, les anomalies du système de la protéine C (PC) avec les déficits en PC ou en protéine S (PS), et la résistance à la protéine C activée.

La résistance à la protéine C activée (RPCa) est la plus fréquente des anomalies connues de l'hémostase prédisposant aux thromboses. Elle est en rapport dans environ 95 % des cas avec une substitution nucléotidique ponctuelle portant sur le gène du facteur V, dite facteur V Leiden, et dans 5 % des cas, il peut s'agir d'une autre mutation du facteur V, ou d'une RPCa acquise. Décrite pour la première fois en 1993 par Dahlback et al. Elle a permis une avancée importante dans le rendement du bilan biologique de thrombophilie. Cette anomalie constitutionnelle est présente chez 5 % de la population générale caucasienne, et retrouvée dans 15 à 25 % des cas, dans l'enquête étiologique des thromboses. Cependant, la fréquence de la RPCa dans les groupes de sujets témoins normaux s'est avérée élevée dans ces mêmes études, comprise entre 4 et 10 % [1].

En Algérie, une étude a été faite par Pr CHAFA au CHTS Mohamed Ben Abaji du CHU Mustapha a retrouvée une prévalence de la RPCa de 8,5 % chez les patients qui thrombosent [2].

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 RPCa. Il vise à déterminer sa fréquence chez la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'Hémobiologie de CHU Tizi-Ouzou, pendant la période allant de novembre 2014 à avril 2018.

## **Objectifs**

### **Objectif principal**

Déterminer la fréquence de la RPCa chez la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'Hémostase de CHU de Tizi Ouzou, pendant la période allant de novembre 2014 à avril 2018.

### **Objectifs secondaires**

Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de la RPCa.

Décrire l'évolution de la fréquence de la RPCa en fonction du temps.



**PARTIE THEORIQUE**

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical floral and scrollwork patterns in the corners and along the sides.

**CHAPITRE I :**  
**RAPPEL SUR L'HEMOSTASE**



L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide en arrêtant une hémorragie ou en empêchant les thromboses. On distingue classiquement : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse. Le déclenchement du processus d'hémostase permet l'initiation simultanée de ces trois temps [3].

## **I. Hémostase primaire**

L'hémostase primaire fait intervenir quatre acteurs cellulaires et protéiques: les vaisseaux, les plaquettes, le facteur Von Willebrand et le fibrinogène, ils participent aux différentes étapes assurant le colmatage de la brèche vasculaire et le maintien de la fluidité sanguine [4].

### **1. Principaux acteurs de l'hémostase primaire**

#### **1.1. Endothélium et paroi vasculaire**

La composition anatomique des vaisseaux repose sur un assemblage de plusieurs couches cellulaires et non cellulaires variant selon la nature et le calibre vasculaire. On retrouve, de dedans en dehors, la monocouche de cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et la couche externe de tissu conjonctif ou adventice. La propriété fondamentale de la paroi vasculaire, qui sous-tend l'équilibre physiologique des mécanismes de l'hémostase, est l'hémocompatibilité de la cellule endothéliale au repos qui est ainsi thromborésistante en prévenant l'activation du système de la coagulation. En revanche, la cellule endothéliale activée et surtout les structures sous-endothéliales sont hautement thrombogènes. Toute rupture de l'intégrité de la couche endothéliale met ainsi à nu les structures sous-endothéliales qui, en contact direct avec le sang circulant, induisent les phénomènes de l'hémostase primaire et de la coagulation à l'origine d'un thrombus [5].

#### **1.2. Plaquettes**

##### **1.2.1. Définition**

Les plaquettes sanguines sont des fragments anucléés de mégacaryocytes, produites dans la moelle osseuse par le biais d'une fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs mégacaryocytaires. Au repos, les plaquettes ont une forme discoïde de 2 à 3  $\mu\text{m}$  de diamètre et un volume de 8 à 10 fl. Les deux tiers de la population plaquettaire circulent à une concentration comprise entre 150 à 400  $10^9$  plaquettes/l, le reste étant séquestré dans la rate. Leur durée de vie moyenne est de 8 à 10 jours, après elles sont phagocytées par les macrophages de la rate et du foie [6].

### 1.2.2. Structure

Les plaquettes ont une ultrastructure très particulière en accord avec leurs fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'autoagrégation (Figure 01). Composée de :

- Membrane cytoplasmique riche en GPs fonctionnelles ;
- Système membranaire complexe intracytoplasmique ;
- Système microtubulaire et microfibrillaire ;
- Système de granulation intracytoplasmique [6].

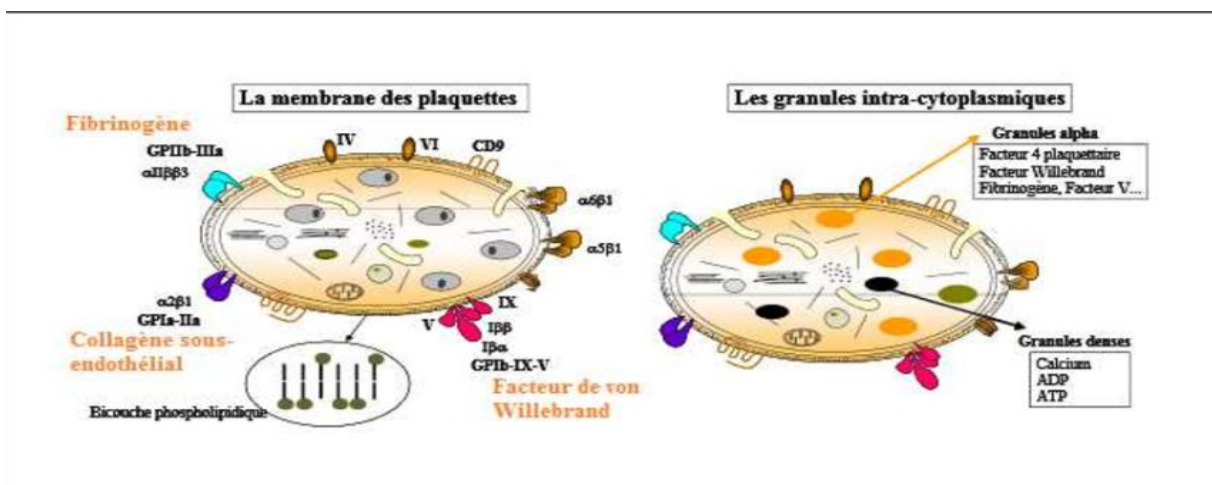


Figure 01 : Structure des plaquettes [6]

### 1.3. Facteur Von Willebrand

Le facteur de Von Willebrand (FVW) est une grande protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes. Il est stocké par la cellule endothéliale, au sein des corps de Weibel-Palade, ou par les plaquettes, au sein des granules  $\alpha$ , avant d'être libéré dans la circulation. Son rôle est double dans l'hémostase primaire, Il intervient dans l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire GPIb-IX et participe à l'agrégation plaquettaire. C'est la protéine porteuse du facteur VIII coagulant, ou facteur antihémophilique A [7].

### 1.4. Fibrinogène

Est une glycoprotéine de haut poids moléculaire synthétisée par le foie. Protéine de la phase finale de la cascade de coagulation. Le fibrinogène est transformé par la thrombine en fibrine,

principale protéine constitutive du caillot sanguin. Sa demi-vie est de 3 à 4 jours. Le fibrinogène exerce en outre un rôle important au niveau de l'hémostase primaire, en assurant les ponts moléculaires inter-plaquettaires à l'origine des agrégats plaquettaires [8].

## **2. Principales étapes de l'hémostase primaire**

### **2.1. Temps vasculaire**

Le temps dit vasculaire correspond à une vasoconstriction réflexe immédiate, mais transitoire, autorisant une modification des conditions hémodynamiques locales avec une diminution du débit sanguin au niveau de la lésion et une hémococoncentration des différents protagonistes cellulaires et plasmatiques de l'hémostase [9].

### **2.2. Temps plaquettaire**

Le temps dit plaquettaire correspond à l'implication directe des plaquettes sanguines dans le processus de la réparation de la lésion endothéliale [9].

#### **2.2.1. Adhésion au sous endothélium**

Lors d'une brèche vasculaire, les plaquettes s'adhèrent aux structures sous-endothéliales (collagène) par l'intermédiaire du FVW. Cette GP de haut poids moléculaire est présente dans le plasma et dans des inclusions intra-cytoplasmiques plaquettaires et endothéliales. Le FVW se fixe aux complexes glycoprotéiques GPIb-IX présents à la surface de la membrane plaquettaire d'où l'activation des plaquettes [10].

#### **2.2.2. Activation et sécrétion plaquettaire**

Les plaquettes activées, vont alors changer de forme pour émettre des pseudopodes, ce qui augmente leur surface d'interaction, et libèrent le contenu de leurs granules. Ces derniers contiennent des protéines à savoir des facteurs de la coagulation (facteur V, fibrinogène), ainsi que des agents chimiques (ADP, ATP, sérotonine, calcium). Lors de cette phase d'activation, les plaquettes exposent à leur surface des phospholipides chargés négativement ainsi que la forme activée de la glycoprotéine IIb/IIIa. Cette dernière glycoprotéine joue un rôle majeur dans le processus d'agrégation plaquettaire (Figure02) [11].

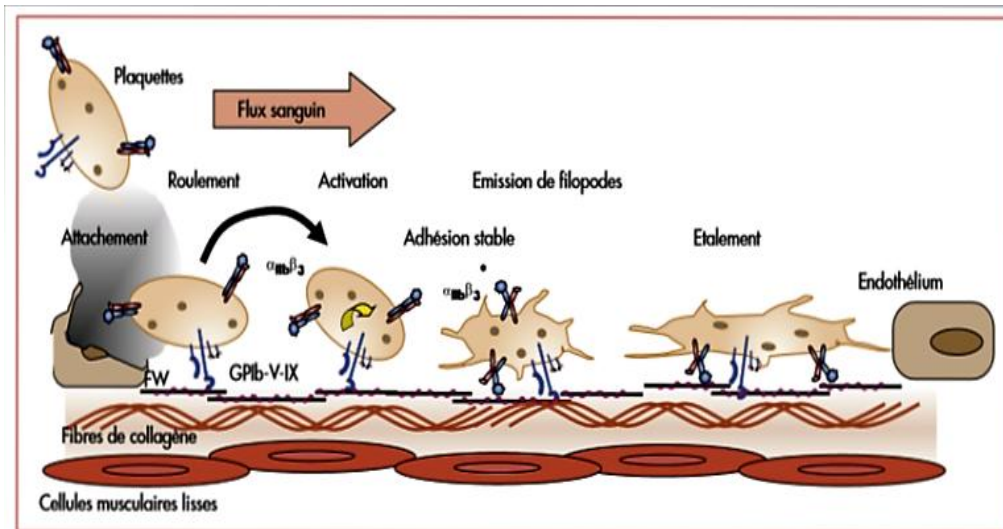


Figure 02: Activation des plaquettes [11]

### 2.2.3. Agrégation plaquettaire

L'agrégation proprement dite des plaquettes constitue la dernière étape de l'hémostase primaire, elle a lieu grâce à l'interaction entre le fibrinogène et les complexes glycoprotéiques GPIIb/IIIa à la surface plaquettaire. Ces récepteurs ont subi une modification conformationnelle les rendant aptes à fixer le fibrinogène. Le clou plaquettaire est ainsi constitué mais il doit être consolidé simultanément, les plaquettes amplifient la génération de thrombine, en exposant des phospholipides anioniques membranaires, supports indispensables à l'interaction des différents facteurs plasmatiques de la coagulation. Les premières traces de thrombine générées transforment alors le fibrinogène soluble des ponts inter-plaquettaires encore réversibles, en fibrine insoluble et rendent le thrombus irréversible, constituant le clou plaquettaire [12].

## II. Coagulation

Le processus de la coagulation permet la consolidation du thrombus formés lors de l'hémostase primaire grâce à la génération de thrombine qui stabilise l'agrégat plaquettaire en transformant le fibrinogène en fibrine. Il comporte à la fois des boucles de rétroactivation positives qui amplifient le processus et négative qui le limitent dans le temps.

La coagulation nécessite l'intervention de nombreux facteurs plasmatiques (désignés de I à XIII). Elle se déroule en trois étapes : activation de la prothrombine réalisée par le complexe prothrombinase, formation de la thrombine enzyme clé de la coagulation, et la fibrinofomation, résultant de la transformation de fibrinogène en fibrine.

La coagulation doit être appréhendée sous forme dynamique : après son initiation, elle s'amplifie, mais doit rester localisée à la brèche vasculaire et ne pas être associée à une hypercoagulabilité circulante. Des mécanismes régulateurs sont pour cela mise en jeu [14].

### **1. Facteurs de la coagulation**

Les facteurs de la coagulation, synthétisés pour la plupart par le foie, sont divisés en précurseurs (pro-enzymes ou zymogènes de sérine-protéases, zymogène d'une transglutaminase), en cofacteurs (facteurs V, VIII) et en substrat (fibrinogène) [15].

#### **1.1. Les proenzymes ou zymogènes de sérine protéase**

Les facteurs vitamine K-dépendants (II, VII, IX, X) d'une part, et les facteurs contacts (XI, XII, prékallikréine) d'autre part, circulent dans le plasma sous la forme d'un précurseur enzymatique inactif, ou proenzyme. Ils possèdent un site actif protéolytique au niveau de la région C terminale, qui est masqué tant que la molécule n'est pas activée. Ce domaine catalytique est caractérisé par une séquence précise d'acides aminés comportant notamment un résidu sérine, d'où leur nom de sérine protéase. L'activation consiste en une hydrolyse partielle de la molécule démasquant le site sérine protéase. Le facteur activé a ainsi la capacité d'activer par hydrolyse un autre facteur dans une véritable cascade enzymatique. La vitamine K est nécessaire à l'acquisition des propriétés fonctionnelles des facteurs II, VII, IX et X. Le rôle de la vitamine K consiste en une carboxylation des résidus d'acide glutamique de la partie N terminale de la chaîne polypeptidique qui est nécessaire à la fixation du calcium, véritable pont entre la chaîne polypeptidique et la surface phospholipidique plaquettaire ou tissulaire. [5].

#### **1.2. Zymogènes d'une transglutaminase : FXIII**

Le facteur XIII est un tétramère de 320 KDa, formé de 2 unités catalytiques (FXIII-A<sub>2</sub>) et 2 unités non catalytiques (FXIII-B<sub>2</sub>). Il circule dans le plasma à une concentration de 14 à 20 µg/ml, le plus souvent lié au fibrinogène. Le FXIII peut efficacement former des liaisons covalentes γ glutamine-lysine entre les monomères de fibrine ainsi que entre la fibrine et autre protéines plasmatiques afin de stabiliser le réseau fibrineux [16].

#### **1.3. Cofacteurs : facteurs V et VIII**

Les facteurs V et VIII sont dépourvus d'activité enzymatique mais accélèrent les réactions entre une enzyme et son substrat, d'où leur nom de cofacteurs. Ils sont activés par la

thrombine (Va et VIIIa) qui réalise une hydrolyse partielle des molécules, démasquant ainsi les sites de liaison du cofacteur à l'enzyme et à son substrat. Les facteurs Va et VIIIa ont donc un rôle de potentialisateur des interactions enzymatiques et interviennent respectivement au sein de deux complexes enzymatiques de la coagulation, le complexe ténase (VIIIa) et le complexe prothrombinase (Va). Ces facteurs ne sont pas vitamine-K dépendants et sont synthétisés dans l'hépatocyte [17].

### **1.3.1. Le facteur V**

#### **1.3.1.1. Structure**

Le facteur V est une glycoprotéine de 330 KDa, il comporte plusieurs domaines (A1 A2 B A3 C1 C2). Le domaine B est éliminé après clivage du facteur V par la thrombine, et le facteur Va ainsi formé est un cofacteur du facteur Xa qui active la prothrombine en thrombine. Le facteur V est formé d'une chaîne lourde de 105 KDa (A1-A2) relié par des ions calciques à une chaîne légère (A3-C1-C2) polymorphe avec deux isoformes de 71 et 74 KDa différent par leur degré de glycosylation [18,19].

#### **1.3.1.2. Synthèse**

Le facteur V est présent dans le plasma (80%) et dans les granules  $\alpha$  des plaquettes (20%). Il est synthétisé par le foie et libéré dans le sang sous forme inactive. Les mégacaryocytes peuvent également synthétiser le FV plaquettaire, mais il a été montré récemment que la majorité du FV plaquettaire est issue du pool plasmatique après endocytose mégacaryocytaire [20].

#### **1.3.1.3. Gène**

Le FV est codé par un gène de plus de 80 kb situé sur le chromosome 1 dans la région 1q 21-25. Il comprend 25 exons codant pour les différents domaines de la protéine mature qui est formée de 2196 acides aminés organisés en plusieurs types de domaines répétés [18].

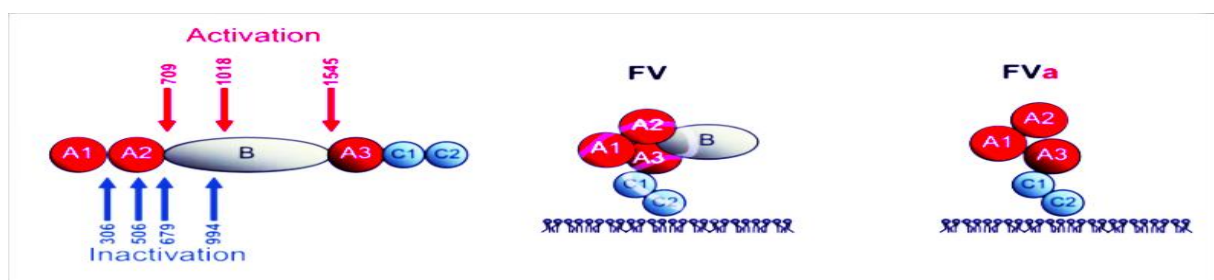
#### **1.3.1.4. Activation du FV en FVa**

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

la zone de connexion B est dissociée du cofacteur, et la chaîne lourde s'assemble à la chaîne légère par des liaisons non covalentes [14].

### 1.3.1.5. L'inactivation du FVa

Elle résulte du clivage par la PCA des arginines 306, 506, 679 et 994. L'arginine 506 est la première à être clivée, et la cible préférentielle en cas de concentrations faibles de FVa et de PCa. Cependant, l'inactivation qui en résulte est partielle. Pour être complète, elle nécessite encore la coupure de l'arginine 306 qui est très dépendante de l'activité cofacteur de la protéine S (Figure03» [21].



**Figure 03** : FV structure avant et après activation [21]

### 1.3.1.6. Rôle biologique

Le FV est un cofacteur non enzymatique du facteur Xa en favorisant l'assemblage du complexe prothrombinique (FVa- FXa -Ca<sup>2+</sup> -phospholipides) à la surface des plaquettes et en augmentant l'activité catalytique du facteur Xa, le FV accélère fortement la conversion de la prothrombine en thrombine.

L'activité cofacteur du FVa et son affinité pour le Xa sont inhibés par la PCa qui clive la chaîne lourde au niveau des Arg306, 506, 679. Une fois clivé au niveau de l'Arg 506, le FVa est converti en FVac (anticoagulant) qui interagit ensuite avec le complexe PCa/PS pour inactiver le FVIIIa. La PCa inhibe donc l'activité procoagulante du FVa et de plus le convertit en un anticoagulant [20].

## 1.3.2. Le facteur VIII

### 1.3.2.1. Structure

Le facteur VIII, cofacteur glycoprotéique de la coagulation plasmatique. Il est synthétisé sous la forme d'un précurseur de 330 KDa organisés en trois domaines structuraux différents : A, B et C. Le domaine A, de 330 acides aminés, est présent en trois exemplaires ; la région B,

unique, possède 983 acides aminés ; et les deux domaines C contenant 150 acides aminés sont situés dans la partie carboxyterminale du facteur VIII. Ces différents domaines sont arrangés suivant l'ordre A1-A2-B-A3-C1-C2 et sont rapidement clivés pour donner une molécule bicaténaire formée d'une chaîne lourde de 220 KDa et d'une chaîne légère de 80 KDa liant le facteur von Willebrand [22].

### **1.3.2.2. Synthèse du facteur VIII**

Le gène codant pour le FVIII est situé sur l'extrémité distale du bras long du chromosome X. Il a une longueur de 186 000 paires de base (pb).

La source principale du facteur VIII semble être le foie. En effet l'ARNm du facteur VIII a été retrouvé au niveau des cellules rénales, spléniques et lymphocytaires. L'endothélium vasculaire lieu de production du FVW, ne serait qu'un lieu de stockage du facteur VIII. Le contrôle de la synthèse de ce facteur reste obscur [23].

### **1.3.2.3. Rôle biologique**

Après activation de facteur VIII par la thrombine, le FVIIIa joue le rôle d'un cofacteur de FIX. Ce complexe protéinique s'assemble avec les phospholipides et le calcium pour former le complexe prothrombinase activant ainsi le FX qui acquiert une activité catalytique lui permettant de transformer la prothrombine en thrombine. Cette réaction d'activation est accélérée 200 000 fois en présence de FVIII [23,24].

### **1.3.3. Kininogène de Haut Poids Moléculaire**

Est une glycoprotéine de 110 KDa, sa concentration plasmatique est de 60 à 90 µg/ml. Il circule dans le plasma lié à la prékallitréine. Le KHPM doit être clivé pour exprimer son activité cofacteur ce qui libère la bradykinine le stimulant physiologique le plus puissant de tPA in vivo [25].

## **2. Cinétique de la coagulation**

Une nouvelle conception a vu le jour il y a une quinzaine d'années, basée sur le rôle prépondérant des éléments cellulaires. Elle permet de mieux comprendre comment la coagulation reste localisée au vaisseau lésé sans se répandre instantanément dans tout l'arbre vasculaire. Elle est basée sur le rôle déclencheur du facteur tissulaire (FT) mis à nu par une lésion endothéliale et sur celui du complexe FT/VIIa ancré à une cellule pariétale

normalement abritée du courant sanguin par l'endothélium. Elle implique deux types de cellules:

- La cellule tissulaire porteuse du FT (fibrocytes, mononucléaire, macrophage, collagène);
- Le thrombocyte circulant, qui offre une surface phospholipique chargée négativement pour l'ancrage des facteurs de la coagulation.

La voie cellulaire comprend trois phases se recoupant partiellement: l'initiation, l'amplification et la propagation (Figure 04) [26].

### **2.1. Initiation de la coagulation**

Le facteur tissulaire (FT) est l'élément clé de l'amorçage de la coagulation. Il est exprimé de façon constitutive par les cellules extravasculaires telles que les fibroblastes et les monocytes.

Lors d'une lésion vasculaire, le FT entre en contact avec le milieu endovasculaire et va se lier avec le facteur VII (FVII) circulant pour former le complexe FT-FVII qui va activer le facteur X (FX). Le FX activé va alors se lier avec le facteur V (FV) et transformer la prothrombine (facteur II) en thrombine (FIIa). Cette petite quantité de thrombine formée va activer le FV, le facteur XI et cliver le facteur VIII (FVIII) du facteur Von Willebrand. À l'état basal, il existe une faible quantité de FT circulant insuffisante pour initier la coagulation mais déterminante pour franchir le seuil d'amplification en association avec le FT exposé par les tissus lésés [27].

### **2.2. Amplification**

Au niveau du site vasculaire lésé, les plaquettes entrent en contact avec la thrombine formée au cours de la phase d'initiation et sont alors massivement activées. Elles fixent le facteur XIa ainsi que le FVIIIa qui a quitté le VWF. Le FV plaquettaire intracellulaire est activé et se fixe à la surface de la plaquette [27].

### **2.3. Propagation**

Le FIXa formé par le complexe FT-FVIIa lors de la phase d'initiation se lie au FVIIIa à la surface de la plaquette activée de façon facilitée par le facteur XIa. Le FX est alors activé par le complexe FVIIIa-FIXa et se lie au FVa à la surface de la plaquette. C'est le complexe FVa-FIXa qui transforme une grande quantité de prothrombine en thrombine. L'action de la thrombine est déterminante dans la formation du clou plaquettaire puisqu'elle clive le

fibrinogène en fibrine. Le facteur XIII renforce les liaisons entre les molécules de fibrine stabilisant ainsi le clou plaquettaire [27].

## **2.4. Formation de caillot de fibrine**

La thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine forme une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot [28].

### **2.4.1. Protéolyse du fibrinogène par la thrombine**

Le fibrinogène est constitué de 3 paires de chaînes  $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$ . La thrombine clive l'extrémité  $NH_2$  terminale des chaînes  $A\alpha$  et  $B\beta$  et sépare ainsi les fibrinopeptides A et B des monomères de fibrine [28].

### **2.4.2. Polymérisation de la fibrine**

La libération des fibrinopeptides donne naissance à de nouvelles séquences N terminales : Gly-Pro-Arg sur les chaînes  $\alpha$  et Gly-His-Arg sur les chaînes  $\beta$  des monomères de fibrine. Ces séquences s'apparient avec des séquences complémentaires sur les chaînes  $\gamma$  et  $\beta$  d'un monomère voisin ce qui entraîne la formation d'un polymère de fibrine [28].

### **2.4.3. Stabilisation**

Le polymère de fibrine instable doit être stabilisé par le facteur XIIIa. La formation du caillot de fibrine accélère l'activation du FXIII par la thrombine. Cette activation est régulée par la présence de  $Ca^{2+}$  et de fibrine qui sert de cofacteur.

Le FXIIIa stabilise le caillot en créant des liaisons covalentes  $\gamma$  glutamine-lysine entre les monomères adjacents. Cette liaison conduit à la formation d'un caillot de fibrine très solide.

Le FXIIIa pourrait intervenir aussi en liant l' $\alpha_2$  antiplasmine à la fibrine et retarder ainsi la destruction du caillot jusqu'à réparation des tissus [28].

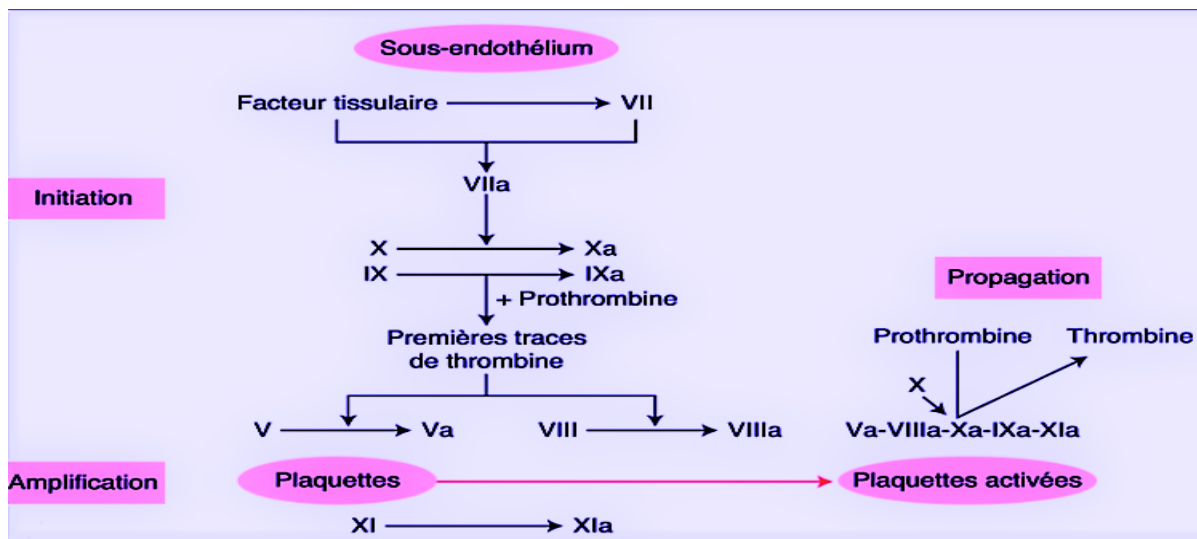


Figure 04: Les étapes de la coagulation [15]

### III. Fibrinolyse

Une fois la paroi vasculaire étanche, le thrombus doit disparaître. La fibrinolyse consiste en un clivage de la fibrine en fragments sans activité coagulatoire (D-dimères). Elle est réalisée par la plasmine, transformée à partir du plasminogène circulant par deux déclencheurs principaux, et contrôlée également par des systèmes freineurs [26].

#### 1. Médiateurs de la fibrinolyse

##### 1.1. Plasminogène

C'est un zymogène, glycoprotéine d'origine hépatique, de structure particulière, par arrangement en cinq boucles ou « kringles ». Les boucles portent les sites lysine de liaison à la fibrine et à l'antiplasmine. Les récepteurs au plasminogène sont portés par de nombreux types cellulaires ; leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales et hépatocytes. Permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques [5,29].

##### 1.2. Plasmine

La plasmine formée provoque la protéolyse de plusieurs facteurs de la coagulation : facteurs V, VIII, IX, XI, fibrinogène, fibrine et la glycoprotéine Ib-IX.

La protéolyse progressive des molécules de fibrinogène et de fibrine conduit à la formation de produits de dégradation. Ils agitent fait d'un mélange inhomogène de différentes parties des molécules

résultant de la protéolyse. La protéolyse du fibrinogène conduit successivement à la formation du fragment B-b 1-42 (par excision de l'extrémité NH<sub>2</sub> terminale de la chaîne B-b), puis des fragments X, D, Y et E. Ces fragments ne sont pas inertes et possèdent des propriétés anticoagulantes. La protéolyse de la fibrine donne naissance à des produits de dégradation poly-oudimérisés, assemblage variable des fragments D avec les fragments X, Y et E, dont la quantité est appréciée par le dosage des D-dimères [29].

## **2. Activateurs du plasminogène**

### **2.1. Activateur tissulaire du plasminogène t-PA**

Le principal activateur du plasminogène, possède 2 Kringles avec une grande affinité pour la fibrine, il est synthétisé par les cellules endothéliales, pour être sécrété localement après stimulation de l'endothélium par plusieurs facteurs dont la thrombine et le FXa [30].

### **2.2. Système de la pro-urokinase –urokinase**

L'urokinase produite par les cellules épithéliales, les fibroblastes et le placenta, est le second activateur du plasminogène. La forme native de l'u-PA (Urokinas Plasminogen Activator) est la pro-urokinase, une seule chaîne polypeptidique qui est activée après protéolyse par la plasmine. Les facteurs contacts peuvent aussi activer la pro-urokinase.

L'activation de plasminogène par l'u-PA dans la paroi permet le remodelage vasculaire [28,30].

## **3. Inhibiteurs du plasminogène**

### **3.1. Alpha2-antiplasmine**

Est synthétisée par le foie, 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 FXIII. 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 [31].

### **3.2. PAI (Plasminogen Activator Inhibitor)**

-Le **PAI-1** : GP d'origine essentiellement endothéliale et hépatocytaire. Il est présent en quantité importante dans les granules  $\alpha$  des plaquettes et son relargage au moment de l'activation plaquettaire

préviendrasurvenued'une fibrinolyse précoce. Il inhibe le t-PA et l'u-PA en formant avec ces activateurs du plasminogène un complexe inactif covalent.

-Le **PAI-2** : Principalement synthétisé par le placenta et les macrophages. C'est un inhibiteur de l'u-PA [31].

### 3.3. TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)

Ou procarboxypeptidase B, synthétisée par l'hépatocyte sous forme de zymogène inactif. Son rôle est de ralentir la fibrinolyse en éliminant les sites Lys et Arg en position carboxyterminale de fibrine en cours de dégradation, ce qui entraîne une diminution de la fixation du plasminogène à la fibrine. Il est également le facteur principal d'activation de la protéine C inactive en protéine C active [28,31].

### 3.4. Autres inhibiteurs

L' $\alpha$ 2-Macroglobuline et l'inhibiteur de la C1 estérase sont des inhibiteurs plasmatiques ayant une spécificité moins restreinte peuvent également agir, en cas d'excès de t-PA ou de plasmine (Figure 05) [32].

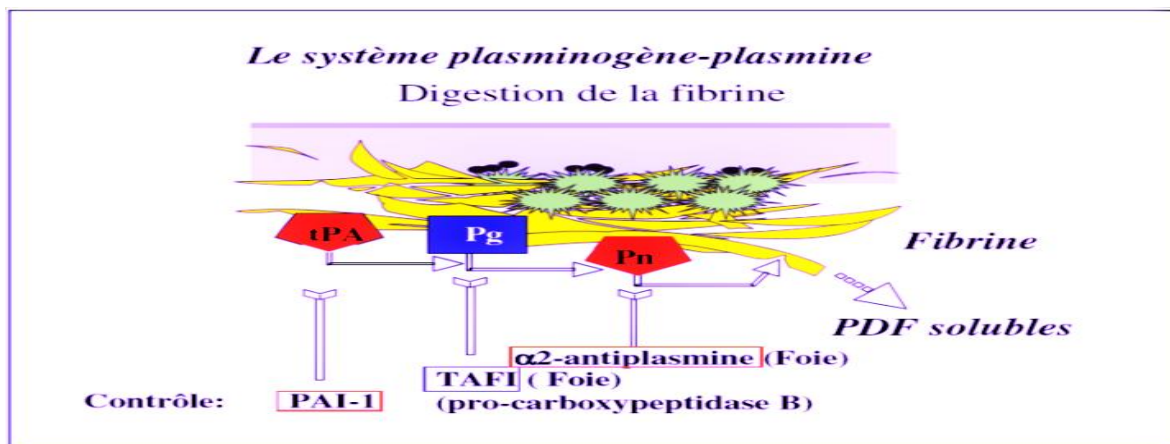


Figure 05 : Schéma de la fibrinolyse [28]

## IV. 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 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 [33].

## **1. Serpines**

### **1.1. Antithrombine**

L'antithrombine (AT) est une GP dont la synthèse est réalisée au niveau du foie. Elle possède une action inhibitrice polyvalente vis-à-vis de plusieurs facteurs activés de la coagulation dont la thrombine, Xa, IXa, XIa, XIIa, toutefois celle-ci s'exerce essentiellement sur le FXa et la thrombine. C'est une serpine qui comporte d'une part un site réactif dans sa partie C-terminale qui va se lier aux sérines protéases et, d'autre part, dans sa région N-terminale un site de liaison aux héparanes sulfates du vaisseau. La liaison aux héparanes sulfates entraîne un changement de conformation de l'AT lui permettant ainsi d'inhiber rapidement ses enzymes cibles. Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible : dans le cas de la thrombine (T), l'héparane sulfate (HS) se lie à la fois à l'AT et à la T, alors que dans le cas du FXa, il n'y a pas d'interaction directe FXa-HS et, seule l'interaction AT-HS conditionne l'inhibition du FXa.

Le complexe enzyme-AT est covalent, donc très stable et l'inhibition est irréversible.

Le complexe se détache de l'héparane sulfate et va se fixer sur un récepteur de l'hépatocyte pour être internalisé. Cette internalisation induit probablement la synthèse d'AT. L'héparane sulfate est alors à nouveau disponible pour fixer l'AT.

Cette propriété de l'AT de se lier aux héparanes sulfates pour inhiber de façon immédiate les sérines protéases est la base du traitement anticoagulant par un analogue : l'héparine [34].

### **1.2. Autres serpins**

D'autres serpins comme le second inhibiteur de l'héparine (HCII), l' $\alpha$ 1-antitrypsine et le C1-inhibiteur sont capables d'inhiber certaines enzymes de la coagulation, mais leur rôle in vivo est peu important [35].

## **2. Système de la protéine C**

La protéine C (PC) est une protéine dont la synthèse dépend de la vitamine K. Physiologiquement, elle circule sous forme d'un zymogène inactif et acquiert une activité sérine protéase une fois clivée par la thrombine.

**2.1. Activation de la PC**

L'activation de la PC par la thrombine est une réaction lente qui est considérablement accélérée en présence de thrombomoduline (TM), un récepteur endothélial qui agit comme un cofacteur dans ce système. Cette activation de la PC par le complexe thrombine-TM s'accroît encore lorsque la PC est présentée par un second récepteur endothélial, l'endothélium cell protein C receptor (EPCR).

**2.2. Rôle de la PCa**

Une fois activée, la protéine C (PCa) peut dégrader, par protéolyse limitée, les cofacteurs Va et VIIIa indispensables à la phase d'amplification de la cascade de coagulation et limiter ainsi la génération de thrombine. Cet effet est potentialisé par la présence d'un cofacteur de la PCa, la protéine S (PS), une autre protéine dont la synthèse requiert la vitamine K. La PS n'accélère l'action de la PCa que si elle est sous forme libre dans le plasma. L'activité anticoagulante de la PCa est finalement neutralisée dans le plasma par des inhibiteurs de sérine protéase, comme l'inhibiteur de la PC, l' $\alpha$ 1-antitrypsine, ou encore l' $\alpha$ 2-macroglobuline [36].

**3. Protéine Z**

La protéine Z (PZ) est une GP de 62 KDa synthétisée par le foie en présence de la vitamine K. La protéine Z est un cofacteur de la ZPI (protein Z-related protease inhibitor), le complexe PZ-ZPI se comporte comme une héparine de bas poids moléculaire naturelle en développant une activité anti Xa. Cette réaction est accélérée 1000 fois en présence de PZ, de phospholipides et de  $Ca^{2+}$ . Le déficit en protéine Z n'est pas clairement associé à un risque de thrombose veineuse s'il est isolé, mais bien s'il est associé à d'autres anomalies thrombogènes comme le facteur V Leiden [37].

**4. Alpha 2-macroglobuline**

L' $\alpha$ 2-macroglobuline est une GP de masse moléculaire de 725 KDa, synthétisée par les hépatocytes. C'est l'inhibiteur de protéases le plus polyvalent de plasma. Il inhibe la thrombine et la kallikréine. Sa demi-vie est de 5 jours [38].

**5. Inhibiteur de la voie de facteur tissulaire TFPI**

Le TFPI est présent à la fois dans le sang circulant et fixé sur les glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire, il est produit par la cellule endothéliale, cette inhibiteur comporte trois domaines de type Kunitz., le domaine 1 se lie au complexe facteur tissulaire-FVIIa, Le domaine 2 se lie au FXa et le domaine 3 se lie aux lipoprotéines. Le TFPI inactive non pas le facteur tissulaire, mais l'activité catalytique du complexe facteur tissulaire-facteur VII activé. [33].

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in the corners, framing the central text.

**CHAPITRE II :**  
**THROMBOPHILIE**



## 1. Définition

La thrombophilie désigne une ou plusieurs anomalies acquises ou héréditaires de l'hémostase qui prédisposent à une maladie thromboembolique artérielle ou veineuse. Elle peut être constitutionnelle ou acquise.

En effet, la thrombophilie constitutionnelle peut être due à la perte de fonction de certains inhibiteurs de la coagulation (AT, PC ou PS), à une mutation des facteurs de la coagulation FV ou FII), à une augmentation de taux de facteur VIII ou de l'homocystéinémie. Cependant, la thrombophilie acquise est représentée essentiellement par le syndrome des antiphospholipides, dont l'anomalie biologique peut être un anticoagulant lupique, des anticorps antiphospholipides ou l'association des deux [39,40].

## 2. Rappel physiopathologique sur la maladie thromboembolique veineuse

Trois éléments appelés triade de Virchow, favorisent l'apparition d'un thrombus veineux : une stase veineuse, une lésion de la paroi vasculaire et un trouble de l'hémostase (hypercoagulabilité) [39].

### 2.1. Stase veineuse

La stase veineuse, est définie par un ralentissement de la circulation du sang dans les veines. Deux types de paramètres influencent la rhéologie sanguine : l'anatomie du système veineux et les propriétés physiques du sang. Concernant l'aspect anatomique, la fréquence des thromboses veineuses profondes au niveau des membres inférieurs tient en partie à la difficulté que rencontre le sang pour remonter depuis les membres inférieurs jusqu'au cœur. La remontée du sang est favorisée par le système des valvules des membres inférieurs constituant un « système anti-retour » par la semelle plantaire qui est une sorte d'éponge où le sang est chassé à chaque appui plantaire [39].

### 2.2. Lésions des parois vasculaires

A la différence de la pathologie artérielle, les lésions pariétales ne tiennent pas une place importante dans la pathologie veineuse. Néanmoins, les thromboses sur cathéters, les thromboses de certaines pathologies infectieuses ou métaboliques telles que l'hyperhomocystéinémie, voire celles survenant sur le site d'intervention chirurgicale, sont des exemples de thromboses veineuses par lésions pariétales [39].

### 2.3. Hypercoagulabilité sanguine

Une thrombose veineuse peut résulter d'une activation excessive de l'hémostase primaire, de la coagulation sanguine ou d'une insuffisance d'inhibiteurs de la coagulation. C'est le cas de la thrombophilie familiale qui est liée à une génération accrue de thrombine. L'interaction des anomalies génétiques et des facteurs environnementaux dans divers contextes favorisant, souligne la pluralité des acteurs thrombogènes potentiels et pourrait expliquer la diversité d'expression clinique des thrombophilies héréditaires. L'activation de la coagulation peut aussi être initiée par un facteur tissulaire provenant d'autres cellules : cellules cancéreuses, promyélocytes leucémiques, cellules en apoptose...etc. [39].

### 3. Quand rechercher une thrombophilie ?

Il n'existe pas de consensus permettant de répondre formellement à cette question. Des recommandations de la société britannique d'hématologie ont été publiées. Ces recommandations définissent trois groupes de patients pour lesquels la recherche de thrombophilie est discutée (Tableau 01).

**Tableau 01** : Indications du bilan de thrombophilie [41].

Bilan recommandé	Bilan à discuter	Bilan non recommandé
MTEV récidivante	Sujet asymptomatique parent d'un patient index ayant un déficit en protéine C, S ou AT ou une mutation facteur V Leiden	Dépistage symptomatique de la population générale
MTEV avant 45 ans (y compris avec facteur de risque transitoire)		Avant la prescription de traitement hormonal
Localisation insolite de la thrombose (cérébrale, mésentérique, portale)	Femme asymptomatique apparentée au premier degré à un sujet ayant une thrombophilie ou de nombreux antécédents de MTEV, et envisageant un traitement hormonal ou une grossesse	Chez le nouveau-né

Complications gestationnelles au moins deux pertes fœtales précoces inexplicées, éclampsie, prééclampsie sévère	Thrombose artérielle chez un sujet jeune sans athérosclérose ni thrombophilie acquise	
--	--	--

#### 4. Facteurs de risque de la maladie thromboembolique

Certaines anomalies biologiques, des antécédents personnels ou familiaux de MTEV sont des éléments favorisants dans la survenue des thromboses, après un premier épisode, en particulier ambulatoire, inexplicé, idiopathique et parfois récidivant [42].

##### 4.1. Anomalies biologiques au cours de la thrombophilie

Elles impliquent des anomalies des inhibiteurs de la coagulation (AT, PC, PS), des anomalies des facteurs de la coagulation avec soit une augmentation de l'activité procoagulante, soit un défaut de sensibilité au rétrocontrôle négatif des inhibiteurs physiologiques de la coagulation [41].

##### 4.1.1. Déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation

De nombreux facteurs de risque génétiques ont été découverts durant la dernière décennie. Ils expliquent, à l'heure actuelle, la majorité des cas de thrombophilie [43].

##### 4.1.1.1. Déficit en antithrombine

Le déficit en antithrombine est associé à un risque élevé de thrombose veineuse, sa prévalence en Algérie est de 6.5%. Les déficits homozygotes ne sont pas décrits car probablement létaux (sauf le type II HBS). La transmission est autosomique dominante. Les mutations impliquées dans les déficits en AT intéressent toutes les régions du gène et sont familiales, chaque famille atteinte peut être porteuse d'une mutation particulière. Il existe 2 types de déficit :

**Déficit de type I (quantitatif):** La concentration de la protéine est diminuée, mais elle fonctionne normalement.

**Déficit de type II (qualitatif) :** Cette classe est répartie en trois sous classes :

-Type II RS (Reactive Site): la fonction de site actif est altérée.

-Type II HBS (Heparin Binding Site): la fonction de site de liaison à l'héparine est altérée.

-Type II PE (Pleitropic Effect): la stabilité de la protéine est modifiée et sa concentration plasmatique est légèrement diminuée [44].

### **4.1.1.2. Déficit en protéine C**

Le déficit en protéine C est retrouvé dans 3 - 4% des maladies thrombotiques. La transmission de cette anomalie est autosomique dominante. Les déficits hétérozygotes sont les plus rencontrés. Les déficits homozygotes (taux de PC <5%) sont exceptionnels et ont une expression clinique précoce et sévère à type de purpura fulminans du nouveau-né. On distingue des déficits de type I quantitatifs, avec une activité normale et une concentration basse, et de type II qualitatifs avec une concentration normale, mais une activité basse [45,46].

### **4.1.1.3. Déficit en protéine S**

Le déficit en protéine S est rencontré dans 3 - 4% des maladies thrombotiques. La transmission de cette anomalie est autosomale dominante. Les déficits homozygotes en PS sont exceptionnels et quelques cas seulement ont été décrits, ce qui contraste avec la fréquence plus élevée des déficits hétérozygotes en PS dans la population générale.

Le risque de thrombose lié au déficit en protéine S semble plus faible que celui lié au déficit en protéine C. On distingue des déficits de type I (quantitatif), de type II (diminution isolée de l'activité) et de type III (qualitatif avec PS libre basse, PS totale normale) [45,46].

### **4.1.1.4. Résistance à la protéine C activée (RPCa)**

C'est la cause la plus fréquente de la thrombophilie. En Algérie la fréquence allélique dans la population générale est de 1,3%.

La RPCa est due à une mutation résultante d'un remplacement du nucléotide Guanine par un Adénosine en position 1691 du gène du FV, transformant l'Arg 506 du cofacteur V en Gln. Le risque relatif de thrombose est multiplié par 5 à 10 chez les hétérozygotes, et par 50 à 100 chez les homozygotes. Il n'est pas rare d'observer des patients atteints de deux anomalies

génétiques thrombogènes comme le déficit en PS, PC et FV Leiden ou des sujets porteurs de la mutation à l'état homozygote. Le risque de thrombose est alors majoré [47].

### **4.1.2. Taux élevé des facteurs de la coagulation**

#### **4.1.2.1. Mutation du gène de facteur II (la prothrombine)**

Le facteur II Leiden comporte une mutation unique dans la région 3' non transcrite du gène codant pour le FII qui conduit au remplacement en position 20210 d'une guanine par une adénosine (G 20210 A). La mutation n'affecte pas les fonctions de la prothrombine, mais induit un taux plus élevé de ce dernier responsable d'un risque accru de TVR. Elle existe à l'état homozygote ou hétérozygote. La fréquence de facteur II Leiden est de 2,7 % chez les sujets sains et 4 à 7 % chez les patients ayant un antécédent de MTEV. L'évaluation du risque de récidive lié à cette mutation est variable selon les études allant de l'absence de risque à un risque relatif de l'ordre de 4 [45].

#### **4.1.2.2. L'excès de facteur VIII**

Une augmentation des concentrations plasmatiques de facteur VIII de la coagulation majore le risque de survenue d'évènement thromboembolique. Le risque relatif pour une concentration de facteur VIII supérieure à 150 % de la normale est de l'ordre de 6. Le risque de récidive lié à une augmentation de concentration du facteur VIII varie de l'absence de risque à un risque relatif égal à six.

Les concentrations plasmatiques de facteur VIII peuvent être modifiées à la phase aiguë de l'inflammation, par le stress, la prise de contraception orale, la grossesse et l'âge. Aucune mutation sous-tendant ces augmentations de concentrations n'a été mise en évidence à ce jour [45].

#### **4.1.3. L'hyperhomocystéinémie**

Elle peut être due à des facteurs génétiques (déficit d'enzymes intervenant dans le métabolisme de la méthionine : cystathionine synthétase, méthylène tétrahydrofolate réductase) ou à des facteurs nutritionnels (carences en folates, en vitamine B12 ou en vitamine B6). L'homocystéine va exercer une action délétère sur les cellules endothéliales en favorisant la discontinuité de la paroi du vaisseau et en rendant leur surface procoagulante. Ces différentes modifications peuvent être à l'origine de lésions d'athérosclérose et de thromboses veineuses et artérielles [51].

### **4.1.4. Syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

Le SAPL est aujourd'hui reconnu comme l'une des plus fréquentes causes de thrombophilie acquise. Ce syndrome peut être primitif ou secondaire le plus souvent à un lupus érythémateux disséminé, il est défini comme l'association d'au moins un événement clinique de type thrombotique (veineux ou artériel) ou d'une complication gestationnelle (fausse couche, éclampsie) avec au moins une anomalie biologique mettant en évidence la présence d'anticorps antiphospholipides [45].

### **4.1.5. Thrombocytose et thrombocytémie**

Si le nombre de plaquettes est supérieur à  $800\ 000/\text{mm}^3$ , elles ont tendance à s'agréger dans la microcirculation, constituant un facteur de risque de thrombose veineuse et artérielle [45].

## **4.2. Facteurs de risque thrombotiques acquis ou circonstanciels**

Les facteurs de risque acquis de la thrombophilie ont été beaucoup et anciennement étudiés. Ils comprennent.

### **4.2.1. Le groupe sanguin**

Il a été établi un risque de MTEV deux fois plus élevé chez les sujets de groupe sanguin A, B et AB par rapport au groupe sanguin O.

Le groupe sanguin non-O est un facteur de risque faible de TVP jusqu'à ce qu'un autre facteur de risque thrombotique comme le facteur V Leiden coexiste et réalise une interaction gène-gène synergique [51].

### **4.2.2. L'âge**

Des études ont montré qu'une incidence d'un premier épisode de MTEV est inférieure à 5 pour 100 000 par an pour des enfants de moins de 15 ans, devant une incidence de 450 à 600 pour 100 000 par an chez des individus de plus de 80 ans [52].

### **4.2.3. L'obésité**

L'obésité est un facteur de risque de MTEV chez les patients hospitalisés en milieu médical ou devant subir une chirurgie bariatrique [53].

### 3.2.4. Contraception hormonal

Le risque de MTEV est de 0,8 pour 10 000 chez des femmes qui n'utilisent pas de contraception hormonale alors qu'elle est de 3 pour 10 000 chez des femmes qui utilisent la contraception hormonale [53].

### 4.2.5. Grossesse

La grossesse provoque un état d'hypercoagulabilité physiologique dont le rôle essentiel est de prévenir les hémorragies de la délivrance. Les femmes ayant une thrombophilie ont un risque élevé pour la MTEV [54].

### 4.2.6. Cancer

Le cancer est un véritable modèle d'hypercoagulabilité acquise. Il existe un lien étroit entre la maladie thromboembolique veineuse et le cancer. La progression tumorale est associée à une activation de la coagulation et à la fibrinogenèse qui sont capitales dans la prolifération néoplasique et la dissémination métastatique. La physiopathogénie des troubles hémostatiques décrits au cours du cancer est particulièrement complexe et traduit les multiples connexions de cette pathologie avec les systèmes de l'inflammation et de l'hémostase. La relation thrombose et cancer est en fait réciproque : le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumoral est lié à cet état d'hypercoagulabilité [43].

### 4.2.7. Autres

D'autres facteurs de risque acquis ont été décrits, comme par exemple certaines pathologies, l'utilisation de drogues antipsychotiques. Egalement, une étude récente a décrit une association forte entre des taux élevés d'anticorps anti-*Chlamydia pneumoniae* et la MTEV [43].

## 5. Diagnostic des thromboses veineuses

Le diagnostic de thrombose veineuse s'inscrit dans une démarche associant : évaluation clinique, dosage des D-dimères et examens complémentaires [42].

## 5.1. Diagnostic clinique

La TVP est évoquée devant tout œdème unilatéral douloureux d'un membre. L'EP est suspectée dans un contexte de douleur thoracique aiguë associée ou non à une dyspnée, avec ou sans signes de TVP. Etant donné la présentation clinique peu spécifique, des règles de prédiction clinique ont été développées pour estimer la probabilité clinique de MTEV. En 1998, P. S. Wells et al ont proposé un modèle pour évaluer la probabilité de TVP. Ce score permet de classer les patients en deux ou trois niveaux de probabilité clinique (Figure 05). Pour l'EP, deux scores de prédiction sont largement utilisés. Le score de Wells et Le score de Genève (Figure 06), ces deux scores ont la même valeur diagnostique [55].

Tableau 1 Score de Wells révisé pour la TVP.		Tableau 3 Score de Genève révisé et simplifié pour l'EP [7,8].		
Items	Points*		Révisé*	Simplifié révisé†
Cancer actif (traitement en cours, pendant les 6 derniers mois ou palliatif)	1	Âge > 65 ans	1	1
Paralysie, parésie ou immobilisation par plâtre des membres inférieurs	1	Antécédent de TVP/EP	3	1
Alité pour > 3 jours ou chirurgie majeure dans les 4 semaines	1	Chirurgie/fracture récente (un mois)	2	1
Sensibilité localisée le long du système veineux profond	1	Néoplasie active	2	1
Œdème de la cuisse ou du mollet	1	Douleur unilatérale de MI	3	1
Mollet tuméfié > 3 cm versus côté asymptomatique (10 cm en dessous de la tubérosité tibiale)	1	Hémoptysie	2	1
Œdème prenant le godet de la jambe symptomatique	1	Fréquence cardiaque 75-94/min	3	1
Veines superficielles dilatées du côté de la jambe symptomatique	1	Fréquence cardiaque > 94/min	5	2
Diagnostic alternatif au moins autant probable que la TVP	- 2	Douleur à la palpation des veines profondes (MI) - œdème unilatéral	4	1

\*La probabilité clinique est considérée élevée si ≥ 3 points, modérée si 1-2 points, faible si ≤ 0 point. La TVP est probable si > 1 point et improbable si ≤ 1 point.

† Pour le score révisé simplifié, les valeurs seuils sont : probabilité faible si < 2, modérée si 2-4, élevée si > 4. L'EP est probable si > 2 et improbable si ≤ 2. MI : membre inférieur.

Figure 06 : Score de Wells et score de Genève [55].

## 5.2. Diagnostic biologique

### 5.2.1. Les D-dimères

Les fragments de D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine. Leur taux est normalement inférieur à 500µg/l. Il augmente chez les patients présentant un accident thromboembolique. Les D-dimères sont augmentés dans de nombreuses circonstances ; grossesse, âge avancé, chirurgie récente, infection, cancer et ischémie artérielle. En revanche, lorsqu'ils sont normaux, ils peuvent, à côté de la probabilité clinique, participer à éliminer le diagnostic de la MTEV. Le dosage des D-dimères possède une bonne sensibilité, mais son manque de spécificité ne permet pas de confirmer un diagnostic de thrombose conduisant alors aux explorations d'imagerie complémentaires [42].

### 5.3. Imagerie

**Tableau 02 :** Comparaison des tests diagnostiques pour le diagnostic des thromboses veineuses (TV) d'après Cook et al [42].

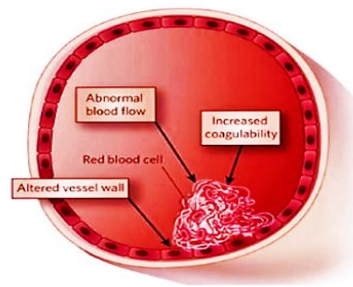
Test diagnostic	Indication	Apport de l'imagerie
Échographie-doppler complet	Suspicion de TV proximale ou distale	Bonne sensibilité et spécificité pour l'exploration proximale et distale
Échoveineuse proximale deux points	Suspicion de TVP	Bonne sensibilité et spécificité pour l'exploration proximale
Phlébographie	Suspicion de TV proximale ou distale	Pas d'exploration distale Examen de référence
Angioscanner	Suspicion de TV ou EP	Bonne sensibilité et spécificité Exploration ilio cave et membre inférieur jusqu'en poplité
Angiographie par résonance magnétique	Suspicion de TV ou EP	Bonne sensibilité et spécificité Exploration ilio cave et membre inférieur (peu d'études)

## 6. Aspects cliniques associées à la thrombophilie

### 6.1. Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

La thrombose veineuse consiste en une obstruction veineuse partielle ou totale par un thrombus endoluminal dont la localisation est possible dans tout l'arbre veineux avec prédominance aux membres inférieurs. Dans un territoire donné, la localisation peut être une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une thrombose veineuse superficielle (TVS).

La maladie thromboembolique veineuse comprend la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire (EP). Ces deux entités partagent la même base physiopathologique et les mêmes facteurs de risque, qui se résument par la triade de Virchow, comprenant : la stase veineuse, les lésions de la paroi veineuse et l'hypercoagulabilité (Figure07) [55,57].



**Figure 07** : Déclencheurs de la thrombose veineuse [55].

### **6.2. Embolie pulmonaire**

Ce risque est considérable puisque plus de 50 % de TVP sont associées à des migrations emboliques, le plus souvent infracliniques. Inversement, l'exploration du système veineux profond dans le cadre d'une embolie pulmonaire retrouve la TVP qui en est à l'origine. Le risque d'embolisation est rare pour les TVP distales sous poplitées et augmente considérablement pour les TVP proximales [57].

### **6.3. Pertes fœtales**

L'association entre thrombophilie et pertes fœtales a devenu une vérité indiscutable. La thrombophilie crée un état d'hypercoagulabilité, qui surajoute à l'hypercoagulabilité systémique physiologique (dont le rôle est de prévenir les hémorragies de la délivrance) éventuellement majorés par une production excessive de microparticules phospholipidiques, ce qui peut provoquer des thromboses veineuses et / ou artérielles au niveau du site d'implantation ou bien dans les vaisseaux de placenta.

Le mécanisme exact d'association suppose que la thrombophilie provoque une invasion du syncytiotrophoblaste, engendrant une formation de microthrombus au niveau du site d'implantation, à l'origine de la perte fœtale.

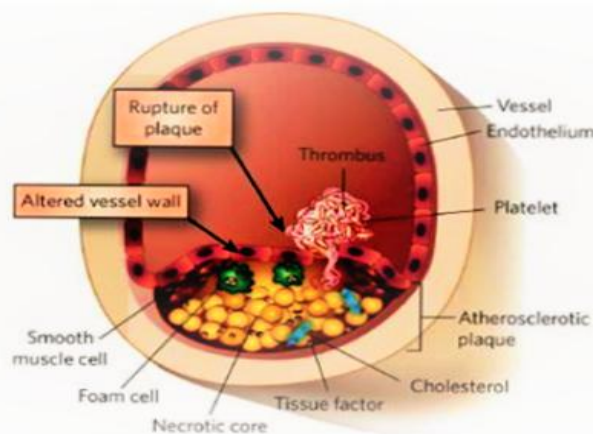
Parmi les facteurs génétiques de risque de thrombose, le facteur V Leiden et le facteur II muté sont responsables de fausses couches spontanées tardives essentiellement. Les rares déficits en AT, PC et PS sont également impliqués. Mais c'est le SAPL, à l'origine de 15 % des FCSR, qui est le plus fréquent avec des FCS qui surviennent à tout les stades de la grossesse, précocement en perturbant l'invasion trophoblastique, ou tardivement par thrombose des vaisseaux du placenta [58,59].

### 6.4. Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles ont été considérées comme une entité distincte des thromboses veineuses. Cependant, les résultats des études épidémiologiques récentes suggèrent qu'il existe des liens entre la MTEV et les événements liés à l'athéromatose : accidents ischémiques (IDM, AVC) et l'athérosclérose.

Les FDR thrombotiques peuvent augmenter le risque de MTEV et de la maladie thromboembolique artérielle. De plus, il a été montré que l'activation de l'inflammation et de l'hémostase joue un rôle dans la progression de l'athérosclérose et la rupture de la plaque d'athérome.

Des méta-analyses récentes suggèrent que les deux mutations génétiques prothrombotiques communes et fréquentes (le facteur V Leiden et la mutation de la prothrombine G20210A) sont associées à un risque thrombotique artériel accru. Cependant, ces associations sont environ dix fois moins importantes que leur association avec le risque de thrombose veineuse. Les thrombophilies acquises, les anticoagulants lupiques, l'hyperhomocystéinémie, augmentent aussi le risque de thrombose artérielle (Figure : 08) [60].



**Figure 08 :** Thrombose artérielle [61]

## 7. Complications de la thrombophilie

### 7.1. Syndrome post thrombotique

Il consiste en un ensemble de manifestations cliniques d'insuffisances veineuses chroniques, observées après la survenue d'une TVP. Les signes et symptômes classiquement rapportés

sont ; Douleurs, crampes, tuméfactions, varices, œdèmes, prurit, ulcère cutané, atrophie blanche, ...etc. Ils apparaissent généralement après 3 à 6 mois de l'épisode thrombotique, et peut persister jusqu'à 2 ans. Le diagnostic est essentiellement clinique et repose sur un score appelé (VITTALTA scale).

Ce syndrome survient chez 20 à 50 % des patients ce qui lui fait la complication la plus fréquente de la TVP. La survenue du SPT peut être évitée par la prévention de la TVP initiale [62,63].

### **7.2. Récidivité**

Le risque de récurrence après un premier épisode de MTEV est situé entre 5 et 10 % par an. Par ailleurs, l'évaluation clinicobiologique du patient après un premier épisode de MTEV doit permettre d'évaluer son risque de récurrence. Le caractère idiopathique du premier épisode de MTEV, la présence d'un cancer évolutif, le diagnostic de SAPL, et le rare déficit en antithrombine sont les seuls FDR persistants majeurs de récurrences de MTEV. Toutefois, d'autres FDR associés à la récurrence de MTEV ont été identifiés, parmi lesquels ; les polymorphismes génétiques de facteur V et II de la coagulation, le déficit en PC ou PS, le sexe masculin, l'âge, la présence d'une TVR et la persistance d'un taux anormal de D-dimères à distance de l'arrêt de traitement anticoagulant. En revanche, l'ensemble de ses facteurs de risques ont été identifiés de façon statistique, sans qu'une relation de causalité avec la MTEV n'ait jamais pu être démontrée [43,64].

## **8. prise en charge de la thrombophilie**

### **8.1. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse**

Les anticoagulants traditionnels pour le traitement de la MTEV sont l'héparine non fractionnée, les héparines de bas poids moléculaire, le fondaparinux et les antivitamines K. Le traitement anticoagulant traditionnel comprend trois étapes.

Lors de la première (traitement aigu), un anticoagulant parentéral (héparine ou fondaparinux) est nécessaire pour au moins 5 jours pour prévenir l'extension du thrombus et une récurrence d'EP potentiellement fatale. Le traitement AVK est débuté simultanément et l'anticoagulant parentéral peut être interrompu dès l'obtention de deux INR consécutifs entre 2 et 3 à 24 heures d'intervalle.

La durée de la deuxième phase du traitement anticoagulant avec AVK seuls est de 3 mois. En cas de premier épisode de TVP ou d'EP déclenchées par une intervention chirurgicale, en particulier orthopédique ou par un traumatisme, le risque de récurrence annuel est faible (1 à 2 %) et il n'y a pas d'indication à poursuivre le traitement anticoagulant au-delà de 3 mois.

En revanche, l'anticoagulation au long cours (troisième étape) peut être proposée aux patients qui ont eu une TVP ou une EP sans facteur déclenchant, ceux qui ont une récurrence de MTEV ou une MTEV secondaire au cancer, en tenant compte de leur risque hémorragique [66].

### **8.1.1. Les anticoagulants oraux directs (AODs)**

L'utilisation des AODs dans la prise en charge de la MTEV a été validée. Cependant, les données d'efficacité et de tolérance dans le cas de la thrombophilie sont plus rares. Trois nouveaux anticoagulants oraux, inhibiteurs directs du FXa (le Rivaroxaban, l'apixaban) ou du FIIa (le Dabigatran, etexilate) ont été enregistrés. Ils permettent des schémas posologiques simplifiés, sans surveillance biologique pour des molécules présentant peu d'interaction médicamenteuses ou alimentaires et sans toxicité spécifique. [66,67].

### **8.1.2. Compression élastique**

Le port de chaussettes ou bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville est recommandé dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'ils persistent des symptômes) [68].

## **8.2. Suivi biologique**

La surveillance biologique d'un traitement par HBPM se résume à la détermination de l'héparinémie anti Xa réalisée au pic d'activité, c'est-à-dire 4 h après l'injection SC. Il n'est pas nécessaire de surveiller au laboratoire les traitements préventifs, excepté la numération plaquettaire comme pour l'héparine standard. Concernant l'HNF le suivi biologique d'un traitement à dose curative peut se faire par la mesure de l'activité anti Xa ou du TCA. Pour le traitement AVK, la surveillance biologique se fait par : Contrôle TP, INR tous les 15 jours pendant le premier mois puis tous les mois [70,71].

## **8.3. Stratégies de prévention**

Il consiste avant tout en un contrôle des facteurs de risque connus. Plusieurs régimes pharmacologiques sont disponibles pour la prophylaxie générale de la TVP lors de situation aigüe d'immobilisation.

-Lors de voyage de plus de 6-8 heures, il est recommandé de prescrire une anticoagulation prophylactique aux patients avec un antécédent de TVP idiopathique, avec un cancer actif, à moins de 6 semaines d'un traumatisme ou d'une opération.

-Pour les patients avec un antécédent de TVP secondaire (trauma, chirurgie, etc.), avec une histoire familiale de MTEV, une obésité, une thrombophilie, une cardiopathie, un problème de mobilité, enceintes ou dans le post-partum immédiat (2 semaines), il est recommandé de prescrire des bas de contention aux genoux.

- Pour les patients avec une TVP proximale ne poursuivant pas l'anticoagulation au long cours, il est possible de prescrire de l'aspirine 100 mg/j à la place des ACODs dans la prophylaxie au long cours de la MTEV après un premier épisode idiopathique.

- Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible [58, 65, 68].

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns in black and white, framing the central text.

**CHAPITRE III :**  
**RESISTANCE A LA PROTEINE C**  
**ACTIVEE**



La résistance à la protéine C activée (RPCa) est la plus fréquente des anomalies connues de l'hémostase prédisposant aux thromboses. Elle est en rapport dans environ 95% des cas avec une substitution nucléotidique ponctuelle G1691A portant sur le gène du facteur V, dite facteur V Leiden. Cette mutation faux sens a permis une avancée importante dans le rendement du bilan biologique de thrombophilie [72].

### **1. Historique et découverte**

1993: Dahlbäck décrit une nouvelle anomalie du système de la PC. En ajoutant de la PCa purifiée au plasma de certains malades appartenant à des familles thrombophiliques, il a observé une diminution de l'effet anticoagulant habituellement observé pour les plasmas de sujets normaux. Il émet l'hypothèse que cette résistance à l'action de la PCa serait due à un déficit en un second cofacteur de la PC, différent de la PS.

1994: Dahlbäck rapporte que le nouveau cofacteur est le FV mais ce n'est pas un déficit quantitatif.

1994: Bertina décrit la mutation responsable: le facteur V Leiden ou FV R506Q, FV Arg506Gln [73].

### **2. Epidémiologie**

La RPCa est l'anomalie la plus fréquente parmi les mutations touchant les facteurs de coagulation, et le facteur de risque génétique de thrombose le plus rencontré dans nos contrées. En effet différents travaux ont précisé la fréquence de la RPCa [74].

#### **2.1. Fréquence de la RPCa dans le monde (Distribution géographique)**

La répartition géographique de cette mutation est hétérogène (Figure 09). Sa fréquence dans la population générale est de 3 à 80% avec un nombre d'homozygotie élevé 10%. En Algérie, la fréquence allélique dans la population générale est de 1.3%, et de 8,5% chez la population qui présente une thrombose veineuse.

Dans les autres pays de Maghreb, les fréquences alléliques chez la population générale sont de l'ordre de 3,25% en Tunisie, et de 0% au Maroc.

Le FVL est présent chez 5 % de la population générale caucasienne et retrouvé dans 15 à 25% des cas dans l'enquête étiologique des thromboses, très fréquent en Scandinavie et

diminue régulièrement jusqu'au sud de l'Europe. Il serait absent dans les populations asiatiques, australiennes, américaines et chez les noirs [2-75-76].

Pays	Individus	Hétérozygotes	Homozygotes	Fréquence
<b>Europe</b>				
Grèce	187	24	1	7,9
Suède	101	10	1	5,9
Allemagne	1043	72	2	3,6
Royaume-Uni	381	26		3,4
Island	96	3	0	2,6
Autriche	104	5	1	2,4
Espagne	50	2	0	2
France	51	2	0	2
Hollande	474	14	0	1,5
Finlande	137	4	0	1,5
Italie	1207	33	0	1,4
Groenland	133	0	0	0
Basques	28	0	0	0
<b>Afrique</b>				
Sénégal	96	0	0	0
Zambie	95	0	0	0
Kenya	308	0	0	0
<b>Amérique du Nord</b>				
Blancs	704	42	0	3
Noirs	307	4	0	0,65
Ashkénazes	91	2	0	1,1
Jamaïcains	91	0	0	0
<b>Amérique du Sud</b>				
Indiens du	19	0	0	0
Indiens du	83	0	0	0
Noirs du	137	1	0	0,4
<b>Asie et Moyen-Orient</b>				
Russie	156	10	2	4,5
Inde	203	5	0	1,2
Arabie	255	5	0	0,98
Chine	254	0	0	0
Indonésie	105	0	0	0
Japon	270	0	0	0
Corée	93	0	0	0
Mongolie	36	0	0	0
Sri Lanka	47	0	0	0
<b>Océanie</b>				
Australie	73	0	0	0
Australie	126	5	0	2
Papouasie-	95	0	0	0

Figure 09 : Distribution géographique de la RPCa [75].

## 2.2. Fréquence de la RPCa selon les manifestations thrombotiques

Le FVL est responsable de TVP surtout, mais également de TV superficielles, de TV cérébrales, de fausses couches spontanées, tardives ou de prématurité. Tandis que les embolies pulmonaires sont rares. Enfin le premier épisode thrombotique peut survenir à un âge avancé.

Le FVL hétérozygote n'augmente que légèrement (d'un facteur de 4 à 6) le risque de TVP spontanée ce qui conduit à récuser l'indication d'une enquête familiale lors de sa découverte. Par contre le risque de thrombose est multiplié par 80 à 100 à l'état homozygote; Dans ce cas les thromboses surviennent chez des sujets jeunes (30 à 35 ans en moyenne), tout spécialement chez des femmes sous contraceptif, ou en fin de grossesse et surtout dans le

post-partum avec jusqu'à 16% de thrombose, ce qui justifie un traitement anticoagulant prophylactique. Le risque de rethrombose chez les hétérozygotes semble identique chez les sujets porteurs de la mutation et chez ceux qui n'ont aucune mutation prothrombotique, de sorte que la durée du traitement AVK doit être la même que chez ceux qui n'ont pas la mutation [74, 75, 76].

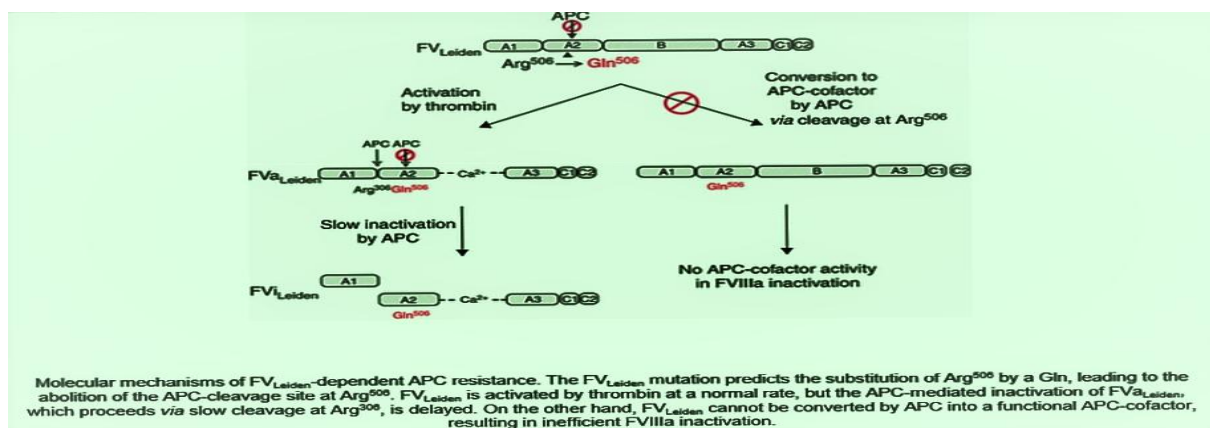
### 3. Les différentes formes de RPCa

La RPCa peut être héréditaire résultant d'une anomalie moléculaire affectant le facteur V à un des points de clivage de la protéine C activée, ou acquise indépendante de la présence d'une mutation [1].

#### 3.1. Facteur V Leiden

Le phénotype de résistance à la PCa a été décrit chez certains patients par l'équipe de Dahlbäck qui en rapidement élucidé le mécanisme de l'anomalie, avec la substitution de l'arginine en position 506 par une glutamine. Chez les sujets porteurs, la mutation fait donc disparaître la première cible de la PCa au niveau du FV, ce qui va retarder la dégradation du cofacteur procoagulant, et empêcher la forme clivée anticoagulante FV<sub>ac</sub>.

Au niveau du gène, cela correspond à une mutation faux sens substituant une guanine par une adénine en position 1691 ce qui définit la mutation Leiden (car mis en évidence pour la première fois chez un patient de la ville de Leiden). Cette anomalie est la plus fréquente (80% des RPCa héréditaires) et présente de fortes variations géographiques. La mutation présente une expression semi-dominante, puisque les hétérozygotes comme les homozygotes présentent un risque accru de présenter des événements thromboemboliques (Figure 10) [72,76].



**Figure 10** : Physiopathologie de la mutation Leiden [72].

### 3.2. Les autres mutations du FV entraînant une RPCa

**3.2.1. Mutations sur l'Arg 306** (exon 7): Associées à un phénotype de RPCa intermédiaire entre le type sauvage et le phénotype FV Leiden hétérozygote :

-FV Cambridge: Arg 306 Thr (G1091C) Associée à une RPCa et un risque thrombotique ;

-FV Hong Kong: Arg 306 Gly (A1090G) Retrouvée dans la population chinoise avec une prévalence de 4,5%. Ne semble pas associée à un risque thrombotique [72].

**3.2.2. Mutation Ile 359 Thr** (exon 8) = FV Liverpool: Décrit par Mumford en 2003. La mutation introduit un site de N-glycosylation sur l'Asn 357. Cet encombrement stérique réduit le clivage en Arg306 du FV Liverpool et donc son inactivation. Le FV Liverpool n'exprime pas d'activité cofacteur de la PCa dans l'inactivation du FVIIIa [72].

**3.2.3. FV Glu 666 Asp** (exon 13) : Mise en évidence par Chai et al en 2010 dans une famille chinoise avec une histoire de thrombose veineuse et une RPCa non liée aux mutations déjà connues. Le mécanisme semble être due au fait que la Glu 666 est proche de l'Arg 679 et cette mutation interfèrerait avec l'inactivation du FVa par la PCa pour le clivage en Arg 679 [72].

**3.2.4. Mutation Trp 1920 Arg**: FV Nara (exon 20) Décrite par Nogamien en 2014 chez un jeune patient japonais avec un phénotype thrombotique sévère, un taux de FV à 10% et une RPCa. Mutation présente à l'état homozygote. L'inactivation du FV Nara par la PCa est très diminuée car le FV Nara n'exprime pas d'activité cofacteur de la PCa pour l'inactivation du FVIIIa [72].

**3.2.5. Haplotype R2** : Association de 4 polymorphismes ; Met 385 Thr (exon 8), His 1299 Arg (exon 13), Met 1736 Val (exon 16), Asp 2194 Gly (exon 25).L'haplotype R2 est associé à une diminution légère du taux de FV et à une RPCa modérée. Sa présence pourrait augmenter le risque thrombotique, surtout quand il est associé avec le FV Leiden. Le R2 et le FV Leiden sont toujours sur des allèles différents. Il n'est pas étudié en routine dans le bilan de thrombose (Figure11) [72,77].

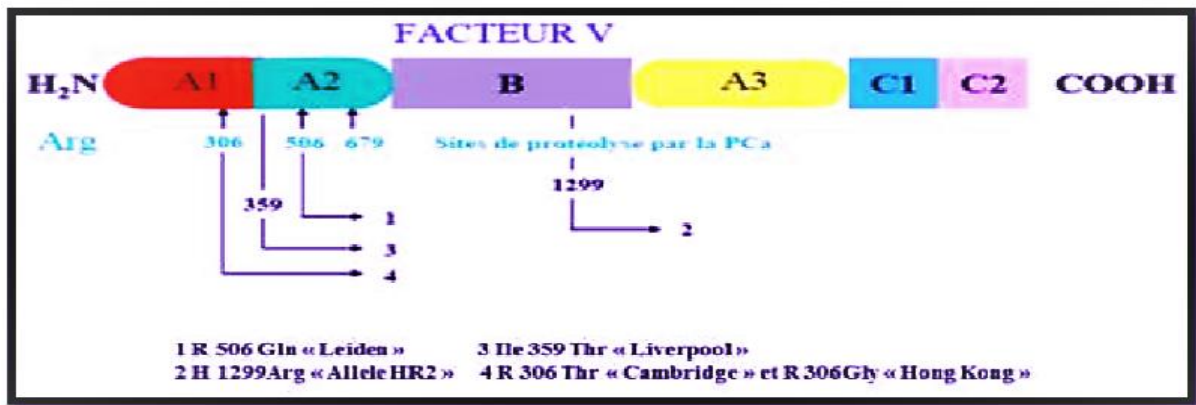


Figure 11 : Autres mutations de facteur V entraînant une RPCa.

### 3.3. RPCa acquise

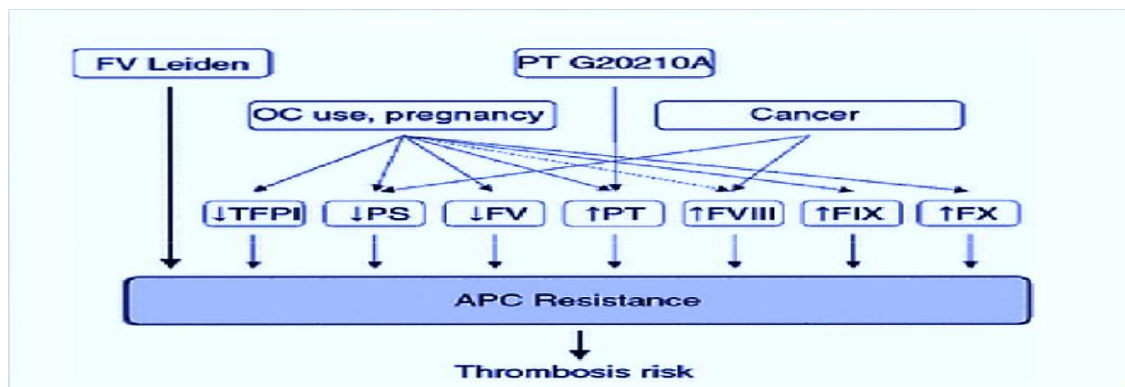
La sensibilité du plasma à l'action anticoagulante de la PCa est réduite significativement dans les situations suivantes :

- Forte concentration plasmatique de facteur VIII;
- Présence d'anticorps antiphospholipides dans le plasma;
- Prise d'œstroprogestatifs ;
- Niveau de prothrombine élevé.

L'observation d'une RPCa acquise est plus fréquente pendant la grossesse et chez les personnes âgées. La RPCa acquise est associée à un risque augmenté de thrombose veineuse, indépendamment de la présence de la mutation du facteur [77].

### 4. Interaction de la mutation Leiden avec les autres facteurs de risque

Plusieurs études ont montrés que le risque de présenter un premier épisode thromboembolique semble augmenter avec le nombre d'anomalies cumulées. Toutefois ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude de cohorte (Figure 12) [41].



**Figure 12:** Association d'anomalies entraînant une RPCa [41]

#### 4.1. Interaction avec les FDR constitutionnels

L'association la plus fréquente est celle avec le facteur II G20210A qui entraîne un risque relatif de TVP multiplié par 6 et une incidence annuelle de 0,42%.

L'association avec un autre polymorphisme du facteur V, le double hétérozygotisme FV Leiden (Haplotype R1) + haplotype R2, présent dans environ 0,25% de la population générale, confèrerait un risque relatif de 3 à 4 par rapport au FV Leiden seul. L'association FVL et déficit en un inhibiteur (AT, PC, PS) présente un risque thrombotique plus élevé avec augmentation du risque de récurrence [73].

#### 4.2. Interaction avec les FDR acquises

**Tableau 03:** Association RPCa-FDR acquises et risque de thrombose [73,78].

FDR	Risque de thrombose.
SAPL	Pas de majoration de risque.
Hyperhomocystéinémie	Pas de majoration de risque.
Age	Augmentation de risque de TVP chez les sujets de plus de 70 ans d'un facteur 6 pour ceux qui ont le FVL par rapport à ceux qui ne l'ont pas.
Contraception orale	Augmentation du risque thrombotique.
Grossesse	Majoration de risque thrombotique.
Cancer	Interaction synergique.
Tabac	Risque d'IDM multiplié par 32 alors que le FVL seul entraîne un risque relatif très faible.

## **5. Recherche de la RPCa**

### **5.1. Test de résistance à la protéine C activée**

Ce 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. Il existe différentes techniques pour mettre en évidence une RPCa [76].

#### **5.1.1. Technique princeps de Dahlbäck**

Repose sur la mesure du temps de céphaline + activateur (TCA) effectuée sur du plasma non dilué en présence et en l'absence de protéine C activée. Ce test global est sensible aux RPCa héréditaires et acquises. Il est aussi extrêmement sensible aux interférences et ne peut pas être interprété en cas de déficit en facteur, en présence d'un anticoagulant circulant et chez les sujets sous anticoagulant [76].

#### **5.1.2. Technique modifiée ou « test de seconde génération »**

Pour réduire les interférences, un test dérivé de celui de Dahlbäck a été proposé, avec dilution préalable du plasma du patient dans un plasma déficient en facteur V. Cette technique permet de lever la majorité des interférences et est notamment utilisable chez des patients sous traitement anticoagulant par AVK. C'est la technique la plus couramment utilisée. Elle est recommandée par le British Committee for Standards in Haematology (BCSH) [76].

#### **5.1.3. Autres tests**

D'autres tests d'utilisation moins courante, pour la plupart très sensibles pour le FV Leiden mais de spécificité très variables sont disponibles. L'activation distale de la cascade de la coagulation avec des extraits de venins de serpent permet pour certaines techniques d'éliminer les nombreuses interférences observées avec le TCA, en particulier l'excès de facteur VIII, les lupus anticoagulants, les déficits en facteurs et l'insuffisance hépatique [79].

## **5.2. Recherche du facteur V Leiden par biologie moléculaire**

S'agissant d'un marqueur génétique, la recherche du FV Leiden est indispensable pour préciser son caractère homozygote ou hétérozygote. L'absence de cette mutation doit faire discuter la présence des autres mutations du facteur V. Il faut également éliminer les RPCA acquises, en particulier chez la femme sous traitement œstroprogestatif contraceptif ou substitutif de la ménopause [79].

### 5.2.1. Description technique

Après extraction de l'ADN génomique, la recherche de la mutation FVL est fondée sur l'amplification par PCR (Polymérase Chaîne Réaction) d'une région du gène du facteur V ciblant l'anomalie moléculaire. Les modalités opératoires permettant de mettre en évidence la mutation à partir du produit de PCR sont divers (tableau 04) [80].

**Tableau 04:** Techniques de biologie moléculaire disponible pour la recherche de la mutation FVL [80,81].

Technique	Modalité opératoire
PCR-RFLP pour PCR restriction fragment and length polymorphism.	traitement des produits d'amplification à l'aide d'endonucléases de restriction.
PCR-SSP pour PCR (sequencespecificprimers) ou modifiées (PCR-ARMS pour PCR-amplification-refractory-mutation system).	amplification de la forme allélique sauvage et mutée à l'aide d'amorces spécifiques.
PCR-ASO pour PCR-allele-specific oligonucléotide.	révélation du produit d'amplification à l'aide de sondes spécifiques de la forme allélique sauvage et mutée.
PCR en milieu homogène (ou PCR temps réel).	fondée sur la détection d'un signal de fluorescence (sondes d'hydrolyse, amorces fluorescentes).
miniséquençage, Single basse extension ELISA).	traitement des produits d'amplification par extension d'amorce.
méthodes « multiplex ».	sont disponibles pour la recherche conjointe de la mutation FVL et le variant 20210A du facteur II.
méthode d'hybridation moléculaire avec amplification d'un signal fluorescent (absence d'amplification d'ADN par PCR).	disponible pour le génotypage du facteur V et du variant facteur II.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns at the corners, framing the text.

# **PARTIE PRATIQUE**

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in the corners, framing the central text.

# **MATERIELS ET METHODES**

## **Rappel des objectifs de notre étude**

### **Objectif principal**

Déterminer la fréquence de la RPCa chez la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'hémiobiologie de CHU de Tizi Ouzou, pendant la période allant de novembre 2014 à avril 2018.

### **Objectifs secondaires**

Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de la RPCa.

Décrire l'évolution de la fréquence de la RPCa en fonction du temps.

## **1. Matériel**

### **1.1. Type de l'étude**

Une étude descriptive rétrospective a été réalisée sur une période de 42 mois, allant de Novembre 2014 à Avril 2018 au niveau du laboratoire d'Hémiobiologie du CHU de Tizi-Ouzou. Cette étude s'est intéressée aux demandes de bilan de thrombophilie.

### **1.2. Population de l'étude**

L'étude a porté sur les patients adressés au laboratoire d'Hémiobiologie pour un bilan de thrombophilie. Ils sont soit hospitalisés dans les différents services de l'hôpital, soit des malades vus en consultation externe.

#### **1.2.1. Critères d'inclusion**

Tous les patients adressés au laboratoire d'hémiobiologie du CHU Tizi-Ouzou pour un bilan de thrombophilie pendant les 42 mois de l'étude, dans le cadre :

- D'une enquête étiologique chez un sujet qui a présenté un ou de plusieurs épisodes thrombotiques veineux ;
- D'une enquête étiologique chez un sujet jeune ayant présenté une thrombose artérielle non expliquée ;
- Patientes présentant des avortements à répétition ;
- D'une enquête familiale pour un propositus porteur d'une anomalie.

### 1.2.2. Critères d'exclusion

Sont exclus de notre étude les patients :

- Présentant un épisode thrombotique récent « dans moins de 3mois » ;
- En cours de grossesse ;
- Un post partum de moins de 3mois ;
- sous traitement anticoagulant (une fenêtre thérapeutique de 20jours est recommandée) ;
- Avec une pathologie hépatique ;
- Ayant une pathologie rénale ;
- Ayant une leucémie aigue lymphoblastique et sont sous traitement L-Asparaginase.

### 1.3. Lieu de l'étude

Le laboratoire d'Hémiobiologie se compose de 3 unités :

- Unité de cytologie ;
- Unité d'immuno-hématologie ;
- Unité d'hémostase : où nous avons réalisés notre étude, les tests effectués sont:
  - ✓ Le bilan de routine : TP, TCK, INR, Fibrinogène ;
  - ✓ Les facteurs de la coagulation ;
  - ✓ Le bilan de thrombophilie : AT, PS, PC, RPCa, LA, SAPL.

### 1.4. Fiche de recueil

Notre fiche d'enquête (Annexe I) est constituée de trois volets :

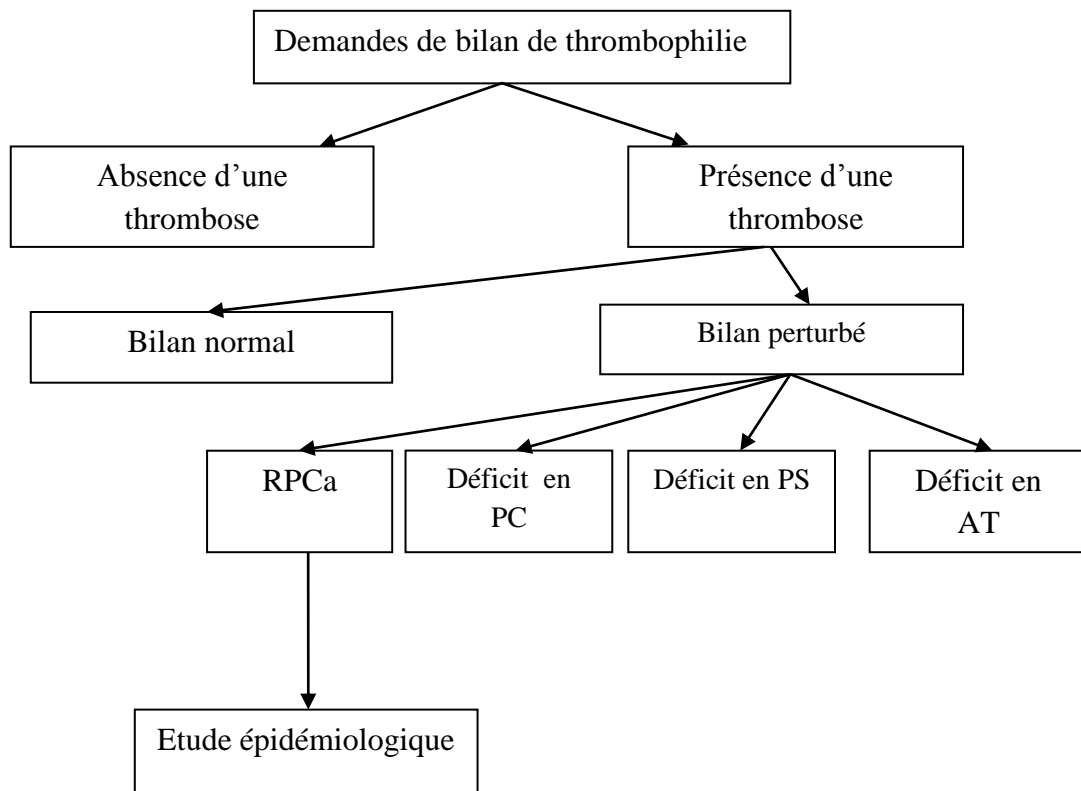
-Volet registre : Identité des patients et résultats des bilans ;

-Volet fiche de renseignement (Annexe II) : Retenue par le laboratoire d'hémiobiologie, elle comprend les données cliniques des patients ;

-Volet fiche de suivi (Annexe III) : Données thérapeutiques des patients avec RPCa.

## 1.5. Déroulement de l'enquête

### 1.5.1. Organigramme de l'étude



**Figure 13** : Schéma représentatif de la méthode d'étude

### 1.5.1. Recueil des données

Après avoir eu l'accord des chefs des services cliniques (médecine interne, pédiatrie, gynécologie, réanimation médicale, neurologie, néphrologie, pavillon d'urgence...etc.) (Annexe IV), nous avons pu accéder aux dossiers des patients ; la collecte des données s'est déroulée au rythme d'une à deux fois par semaine, en exploitant les fiches mentionnées ci-dessus.

- **Données cliniques :**

Les données observées sur la fiche de renseignement étaient les suivantes :

- L'identité du patient et son origine ;
- Motif de la prescription du bilan ;
- Le type, le siège et la date de l'accident thromboembolique ;

-Les antécédents familiaux de thrombophilie connus, le degré de parenté et le nombre de cas atteint ;

-La présence d'un ou de plusieurs facteurs déclenchant de l'évènement thrombotique.

- **Données biologique:**

L'étude s'est intéressée aux résultats des bilans biologiques effectués, ils ont été remplis à partir des registres de bilan de thrombose du laboratoire d'hémostase, Ils concernent les dosages suivant :

-Temps de Prothrombine ;

-Temps céphaline activé ;

-Fibrinogène ;

-Antithrombine ;

-Protéine S ;

-Protéine C ;

-Résistance à la protéine C activée.

- **Données thérapeutiques :**

Pour les patients avec une RPCa, la collecte d'information s'est basée sur les dossiers des patients tenus dans leurs services d'hospitalisation, soit en contactant le malade (en utilisant le numéro de téléphone mentionné sur la fiche de renseignement). Les données recueillies sont enregistrées sur la fiche de suivi et sont les suivantes:

-L'identité du patient et du médecin traitant ;

-Le diagnostic posé ;

-La présence d'une pathologie sous-jacente et son traitement correspondant ;

-La nature de traitement anticoagulant prescrit, ces modalités d'utilisation ainsi que les complications possibles liées à son usage au long cours ;

-Les interactions médicamenteuses susceptibles entre les deux traitements précédant.

### **1.6. Analyse statistique**

#### **1.6.1. Matériels statistiques**

L'analyse statistique des résultats s'est faite avec l'aide d'un épidémiologue et en utilisant les 2 logiciels suivants :

**Le logiciel IBM SPSS 20** (Statistical Package for the Social Sciences):

Est un système complet d'analyse de données. SPSS Statistics peut utiliser les données de presque tout type de fichier pour générer des rapports mis en tableau, des diagrammes de distributions et de tendances, des statistiques descriptives et des analyses statistiques complexes. Nous l'avons utilisé pour la saisie des données et l'analyse des résultats.

**Le logiciel Microsoft Office Excel 2007** : a été utilisé pour l'insertion des graphes.

#### **1.6.2. Méthodes statistiques**

Les caractéristiques de la population et les résultats du bilan ont été collectés et analysés, tel que :

- Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage ;
- Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type ;
- Les résultats étaient exprimés en fonction du nombre de données renseignée



### 2. Méthodes

#### 2.1. Etape pré-analytique

##### 2.1.1. Prélèvement

Le prélèvement a été effectué au niveau de service d'hospitalisation pour les patients hospitalisés, et au niveau de l'EPSP DBK pour les externes.

Le sujet doit être à jeun d'une matière grasse.

Les modes de prélèvement ont été réalisés selon les recommandations édictées par l'international society on thrombosis and haemostasis (ISTH) : Le prélèvement est effectué chez le patient en position assise, par ponction veineuse franche, de préférence sans garrot ou garrot peu serré.

Le sang est prélevé sur deux tubes citrate trisodique à la concentration de 0,109M (3,2%) (Figure14) et un tube EDTA, en respectant le rapport volume sang/anticoagulant (neuf volumes de sang pour un volume d'anticoagulant).

Les tubes sont soigneusement agités par 8 à 10 retournements successifs afin d'homogénéiser le prélèvement avec l'anticoagulant.

Tout échantillon hémolysé, coagulé ou volume sang/anticoagulant non respecté est rejeté, et un résultat avec mention « prélèvement non conforme » est rendu au patient.



**Figure 14 :** Tube citrate

### 2.1.2. Acheminement des prélèvements

Le transport des tubes au laboratoire se fait dans l'heure suivant le prélèvement ; en position verticale, sans vibration ni agitation. Le test doit être effectué dans un délai de 4 heures si le tube a été centrifugé immédiatement, sinon dans les 2 heures suivant le prélèvement.

### 2.1.3. Traitement des spécimens

Les examens d'hémostase sont réalisés sur du plasma citrate très pauvre en plaquettes (inférieur à 10 Giga/l), obtenu après centrifugation à 2500g pendant 10 minutes, à l'aide d'une centrifugeuse de marque ROTOFIX 32 A (Figure 15) dans un délai d'une heure.

La centrifugation peut être faite à la température de laboratoire, pourvue qu'elle soit entre 18 et 20 °C, Les échantillons récupérés sont conservés à température ambiante pour être analysé au maximum dans les 2 heures suivant le prélèvement.



**Figure 15 :** Centrifugeuse ROTOFIX 32A

Par la suite les tubes sont introduits un par un dans l'automate avec identification de tube et sélection des paramètres à réalisés.

Pour les patients qui nécessitent le dosage d'autres paramètres. Le surnageant est recueilli après une deuxième centrifugation dans des aliquotes correctement identifiés puis congelé à -35°C pour une conservation de moins de 3 semaines.

Tout plasma congelé doit être plongé immédiatement jusqu'au niveau du plasma dans un bain d'eau à 37 °C, décongelé pendant quatre à cinq minutes et mélanger par inversion douce avant de procéder à l'analyse.

La recongélation de plasma est proscrite.

### 2.1.4. Enregistrement

Pour un travail bien organisé, dans un cahier (registre de bilan de thrombose) on précède à l'enregistrement, dans lequel on mentionne les noms des patients, l'âge, le service, les paramètres demandés et les renseignements cliniques.

## 2.2. Etape analytique

### 2.2.1. Description des automates

#### 2.2.1.1. SYSMEX XT-1800i

L'automate SYSMEX XT-1800i (Figure 16) réalise l'analyse du nombre total des leucocytes, en utilisant un bloc détecteur photosensible dont le fonctionnement repose sur la méthode de Cytométrie de flux et l'utilisation d'un laser à semi conducteur. Les taux des érythrocytes et des plaquettes sont analysés par un compteur qui emploie la méthode de focalisation hydrodynamique. L'hémoglobine est analysée sur la base de la méthode spectrophotométrique, elle fournit des résultats pour nombreux paramètres tels que: GR, Hb, HCT, TCMH, CCMH, PLT, GB, PNN, LYMPH, MONO, PNE, PNB...etc.



**Figure 16:** SYSMEX XT-1800i

#### 2.2.1.2. Start® 4

Start est un analyseur de coagulation semi-automatique efficace avec 4 canaux de lecture, permettant la réalisation de tous les tests chronométriques, le Start® 4 a prouvé son efficacité. D'un fonctionnement simple et convivial, il offre un grand confort d'utilisation et une grande fiabilité (Figure17).



**Figure 17:**Analyseur de coagulation Start® 4

### 2.2.1.3. STA compact

Le STA compact est un système entièrement automatisé, capable de réaliser simultanément tous les tests d'hémostase ou de la coagulation qu'ils soient en tests immunologiques, photométriques ou chromogéniques en mode d'accès aléatoire (chargement aléatoire des échantillons). Le système de gestion des échantillons offre un haut débit de travail et un traitement modéré et rapide des échantillons d'urgence sans avoir besoin d'interrompre les tests en cours d'analyse. Tous les étalonnages et les dilutions sont réalisés automatiquement, en augmentant la productivité du personnel pour les laboratoires effectuant des volumes modérés et des tests de coagulation spécialisés. Il répond aux exigences d'une grande variété de laboratoires de coagulation à travers le monde (Figure18).



**Figure 18 :**STA compactMax<sup>2</sup>

### 2.2.2. Les Examens biologiques

#### 2.2.2.1. Numération Formule sanguine (NFS)

- **Principe**

C'est l'analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : hématies, leucocytes et thrombocytes, basée sur le principe de la Cytométrie de flux, son intérêt est de déceler une anémie, une infection ou une thrombocytose qui sont des facteurs de risque de la thrombose.

L'examen est réalisé sur automate SYSMEX XT-1800i.

#### 2.2.2.2. Bilan d'hémostase de routine

##### A. Temps de Quick (TQ)

- **Principe de la méthode**

Le principe consiste à comparer les temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté à étudier, pauvre en plaquettes après addition de facteur tissulaire, de phospholipides et d'ions calcium par rapport à un témoin normal servant de référence( plasma pool)

Il permet d'étudier globalement l'activité des facteurs FII, FV, FVII, X ainsi que le fibrinogène. Le réactif utilisé est la thromboplastine calcique (STA Néoplastine CI Plus) préparée à partir de tissu cérébral frais de lapin, il contient également un inhibiteur de l'héparine.

- **Résultats :**

**Les valeurs usuelles** de TQ sont comprises entre 12 et 14 secondes.

Un rapport TQ Malade/TQ Témoin > 1.2 est pathologique.

Les résultats sont également exprimés en :

- Pourcentage de taux de prothrombine (TP) : La conversion du TQ en TP est possible grâce à la courbe de Thivolle à partir d'un plasma standard (unicalibrator).

### Unicalibrator

L'unicalibrator est un plasma humain et/ou animal citraté lyophilisé, utilisé pour l'étalonnage des dosages des paramètres suivants :

Temps de quick (TP), fibrinogène, facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, antithrombine (AT), protéine C, protéine S.

**Les valeurs usuelles** du Taux de prothrombine sont  $\geq 70 \%$ .

- INR : L'expression des résultats en INR est recommandée pour la surveillance du traitement AVK chez les patients.

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{temps de Quick du patient}}{\text{temps de Quick du témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

### B. Temps de céphaline et activateur (TCA)

- **Principe de la méthode**

C'est le temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'un activateur, ex : kaolin, silice, ou l'acide éllagique (activation standardisée du facteur XII).

C'est un test semi analytique qui explore la voie endogène d'activation du facteur X, il explore donc l'activité des facteurs II, V, VIII, IX, X, XI, XII VIII et le fibrinogène.

Le réactif utilisé est constitué de céphaline et d'un activateur du système contact de la coagulation (Kaolin). L'activation du facteur XII est standardisée en milieu tamponné.

- **Résultats :**

**Les valeurs usuelles du TCA :** Un rapport : TCA Malade/ TCA Témoin  $\leq 1,2$

Un TCA est considéré comme allongé si le rapport TCA Malade/ TCA Témoin est  $> 1,2$

### C. Dosage du fibrinogène

- **Principe de la méthode**

En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma, dilué dans des proportions adéquates, est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique.

La mesure est effectuée par méthode fonctionnelle chromométrique basée sur la mesure du temps de thrombine (TT). En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma contenant une faible concentration de fibrinogène est proportionnel au taux de fibrinogène plasmatique. Le réactif est de la thrombine calcique titrée (100 unités NIH/ml) contenant un inhibiteur spécifique de l'héparine.

**Les valeurs usuelles** sont de 2 à 4 g/l.

Les mesures ont été réalisées sur l'automate <sup>STA</sup> Compact Max<sup>2</sup>, et sur l'analyseur de coagulation Start® 4, selon la disponibilité des réactifs.

### 2.2.2.3. Bilan de thrombophilie

Le bilan a été réalisé sur automate STA Compact Max<sup>2</sup> en utilisant les réactifs du laboratoire Diagnostica Stago, dont la méthode de dosage est basée sur la mesure de l'activité biologique.

Pour des raisons financières le bilan est effectué en moyenne tout les 21 jours.

L'interprétation des résultats est faite en fonction de l'état clinique et biologique du patient.

Un résultat déficitaire nécessite une confirmation sur un deuxième prélèvement et une exclusion soigneuse de toute cause de déficit acquis, de variation physiologique ou liée à une thérapeutique (héparine ou AVK).

#### A. Dosage colorimétrique de l'antithrombine : (STA-STACHROM® AT)

- **Principe du test**

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

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

Phase d'inhibition	$F\text{ IIa}_{(\text{excès})} + \text{AT} \xrightarrow{\square \text{éparine}(\text{plasma})} \text{II-AT}_{(\text{inactive})} + F\text{ IIa}_{(\text{résiduel})}$
Phase de détection	$F\text{ IIa}_{(\text{résiduel})} + \text{Substrat chromogène} \rightarrow \text{pNA}$

- **Mode opératoire**

Kit commercial: STACHROM AT (Diagnostica STAGO).

Plasma standard: Thrombocalibrator (Diagnostica STAGO).

Cinq points sont réalisés pour la gamme d'étalonnage, dilution 1/30, 1/60, 1/120 et 1/240 en tampon tris, la dilution au 1/30 représente le 100% de la gamme.

Le 75% est obtenu en prenant 3 volumes de la dilution au 1/30 et un volume de tampon, les plasmas à tester sont dilués au 1/30.

200 µl de chaque dilution sont incubés pendant 120 secondes à 37 °C, puis 200 µl de thrombine bovine sont ajoutés au plasma, après exactement 60 secondes d'incubation, la thrombine résiduelle est mesurée en ajoutant 200 µl de chromothrombine. Puis après 60 secondes, la réaction est arrêtée en ajoutant 200 µl d'acide acétique pur.

Le point 0% est obtenu en mettant à la place de la dilution du plasma de référence 200 µl de tampon. La lecture de la coloration, est réalisée à 405 nm par rapport à un blanc obtenu en mélangeant dans l'ordre et en utilisant les mêmes volumes décrits ci-dessus ; acide acétique, thrombine, chromothrombine et tampon.

La droite d'étalonnage est tracée automatiquement en portant en abscisse le taux d'AT en pourcentage et en ordonnée les densités optiques obtenues. Sur la droite ainsi obtenue, sont déduits les taux de l'AT des plasmas à tester.

**Valeurs usuelles** = 80 à 120% (Annexe V)

### **B. Dosage chromométrique de la protéine C : (STA – STACHROM® PROTEINE C)**

- **Principe du test**

En présence de l'activateur spécifique extrait du venin d' *Agkistrodon c. contortrix*, la protéine C est transformée en protéine C activée, capable de dégrader le facteur VIII et le facteur V et de prolonger le temps de céphaline et activateur d'un système où tous les facteurs

## Partie pratique Matériels et méthodes

---

sont présents de façon constante et en excès (apportés par le réactif 1 : plasma humain lyophilisé, dépourvu de protéine C) à l'exception de la protéine C à doser, qui est apportée par le plasma du patient.

- **Mode opératoire**

Kit commercial: STACHROM PC (Diagnostica STAGO)

Plasma standard: Thrombocalibrator (Diagnostica STAGO) dilués au 1/2 représente le 100%.

Trois points sont réalisés pour la gamme d'étalonnage, dilution 1/4, 1/8 et 1/16 dans du NaCl 0,15M, le 75% est obtenu en mettant 3 volumes de la dilution 1/2 et un volume de NaCl 0,15M. Les plasmas à tester sont dilués au 1/2.

50 µl de la dilution sont incubés en présence de 200µl de venin d'*Agkistrodoncontortrix*(activateur de la PC). Après 5 minutes, 500 µl de substrat (CBS 42-46) sont ajoutés au mélange puis après exactement 5 minutes, la réaction est arrêtée par adjonction de 200µl d'acide acétique pur, le 0% est obtenu en remplaçant le plasma de référence par 50µl de NaCl 0,15M. La lecture de la densité optique est réalisée à 405nm par rapport à un blanc obtenu en mélangeant dans l'ordre suivant; l'acide acétique, l'activateur de la PC, le substrat et le NaCl 0,15M.

La droite est tracée sur papier millimétré en portant en abscisse les taux de PC et en ordonnée les densités optiques obtenues. Sur la droite ainsi obtenu, sont déduits les taux de PC des plasmas à tester.

- **Réactifs**

Réactif 1 : fraction hautement purifiée de venin d'*Agkistrodon c. contortrix*, capable d'activer spécifiquement la PC lyophilisée.

Réactif 2 : Substrat chromogène CBC 42,46.

**Valeurs usuelles :** 70 à 130 % (Annexe V)

### C. Dosage chromométrique de la protéine S : (STA – STACLOT® PROTEINE S)

- **Principe du test**

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

**Tableau 05:** Dosage chromométrique de la PS

Dans un système STA-Compact à $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	Volume
-Dilution du plasma (étalon, patient ou contrôle)	0,1ml
-Réactif 1.	0,1ml
-Réactif 2.	0,1ml
-Réactif 3	0,1ml
-Mélanger et incubé à $37^{\circ}\text{C}$ pendant exactement.	120 s
-Mesure du temps de coagulation en ajoutant le $\text{CaCl}_2$ 0,025M pré-incubé à $37^{\circ}\text{C}$ .	0,1ml
Mélanger. Noter le temps de coagulation (secondes).	

- **Réactifs**

Réactif 1 : plasma humain lyophilisé, déficient en protéine S.

Réactif 2 : protéine C activée humaine lyophilisée.

Réactif 3 : préparation enrichie en facteur Va bovin, lyophilisée.

**Valeurs usuelles :** 65-130 % (Annexe V)

### D. Dosage antigénique de la protéine S libre (PS Free)

- **Principe du test**

Le principe est basé sur l'augmentation de la turbidité d'une suspension de microparticules de latex mesurée par photométrie (immuno-turbidimétrie). Lorsque des microsphères de latex sur lesquelles sont fixés par covalence des anticorps monoclonaux spécifiques de la protéine S libre sont mises en présence de la protéine S libre du plasma à tester, la réaction antigène-

anticorps 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 de PS libre dans le plasma à tester.

- **Réactifs**

Réactif 1 : tampon HEPES.

Réactif 2 : suspension de microparticules de latex recouvertes de deux types d'anticorps monoclonaux de souris anti-protéine S libre humaine.

**Valeurs usuelles** : 65-140%

### **E. Recherche la résistance à la protéine C activée : (STA – STACLOT® APC – R)**

- **Principe du test**

Le principe de la détection de la résistance à la PCa repose sur un allongement anormalement faible du temps de coagulation du plasma testé en présence de PCa et en milieu calcique. Dans le système STA®-Staclot® APC-R, la coagulation de l'échantillon délivré est réalisée en présence de plasma déficient en facteur V et de venin de *Crotalusviridishelleri*. 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 à inactiver le facteur Va du plasma testé.

- **Mode opératoire**

**Tableau 06 : Dosage de la protéine C activée**

Dans un système STA-Compact à $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	Volume
-Dilution du plasma (étalon, patient ou contrôle)	50 $\mu\text{l}$
-Réactif 1.	50 $\mu\text{l}$
-Réactif 2.	50 $\mu\text{l}$
-Incubation à $37^{\circ}\text{C}$ pendant 4minutes	
-Réactif 3	50 $\mu\text{l}$
-Mesure du temps de coagulation.	
Le temps de coagulation d'un plasma normal est sensé être fortement allongé.	

- **Réactifs**

Réactif 1 : plasma humain immunodepleté en FV et enrichi en phospholipides, lyophilisé.

Réactif 2 : préparation lyophilisée contenant du venin de *Crotalusviridishelleri*.

Réactif 3 : protéine C activée d'origine humaine en milieu calcique, lyophilisé.

Réactif 4 plasma humain normal, citaté, lyophilisé utilisé comme contrôle négatif.

Réactif 5 : plasma humain citaté lyophilisé utilisé comme contrôle positif.

**Valeurs usuelles** : 120-300 secondes (Annexe V)

#### **2.2.2.4. Dosage des facteurs VIII et IX de la coagulation**

- **Principe**

Le principe repose sur la mesure du TCA sur un mélange composé d'un plasma exempt du facteur recherché et du plasma de patient. Le résultat est interprété à l'aide d'une courbe d'étalonnage établi avec dilutions d'un plasma standard humain ou d'un pool de plasmas normaux mélangé aux plasmas exempt de facteur de la coagulation. Un plasma de patient présentant un excès en un facteur donné (FVIII / FIX) est capable de compenser l'absence de ce facteur dans le plasma exempt du facteur de la coagulation recherché : en conséquence, le TCA sera raccourci.

### **Valeurs usuelles :**

Facteur VIII : 70 à 150%

Facteur IX : 70 à 120%

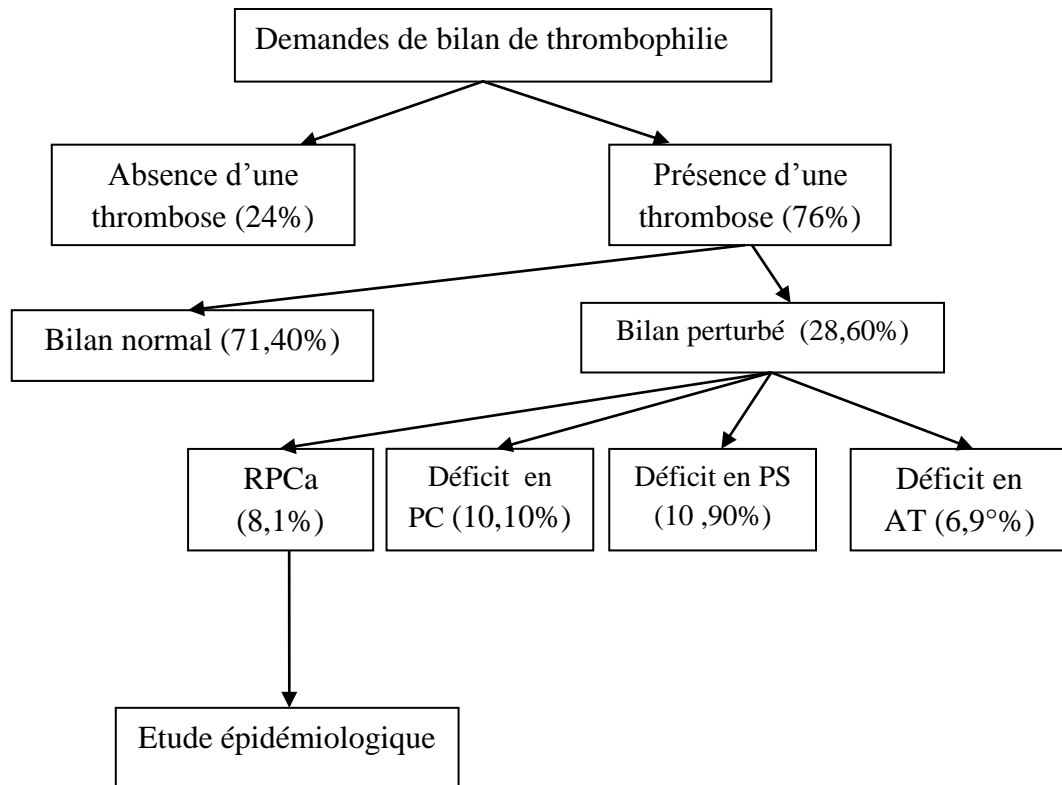
Un taux supérieur à 200 est considéré comme FDR de thrombose.

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical floral and scrollwork patterns in the corners, framing the central text.

# **RESULTATS**

Durant la période d'étude il y avait 370 bilans de thrombophilie réalisés au laboratoire d'hémostase, dont 322 bilans ont été inclus.

### Organigramme de l'étude

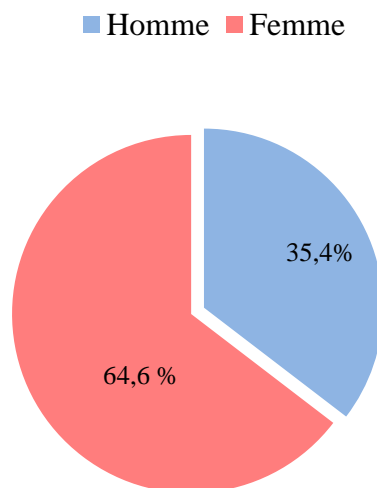


**Figure 19:** Schéma représentative de la méthode d'étude

## 1. Description de la population d'étude

### 1.1. Selon le sexe

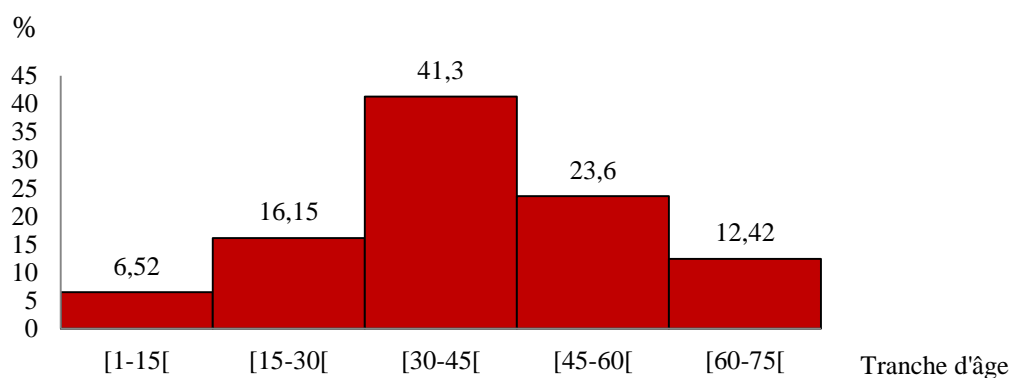
Plus de la moitié (64,6%) de la population étaient de sexe féminin avec un Sex-ratio de 0,55(35,4% hommes, 64,6% femmes) (Figure 20).



**Figure 20:** Répartition de la population adressée au laboratoire d'Hémobiologie pour un bilan de thrombophilie selon le sexe

### 1.2. Selon l'âge

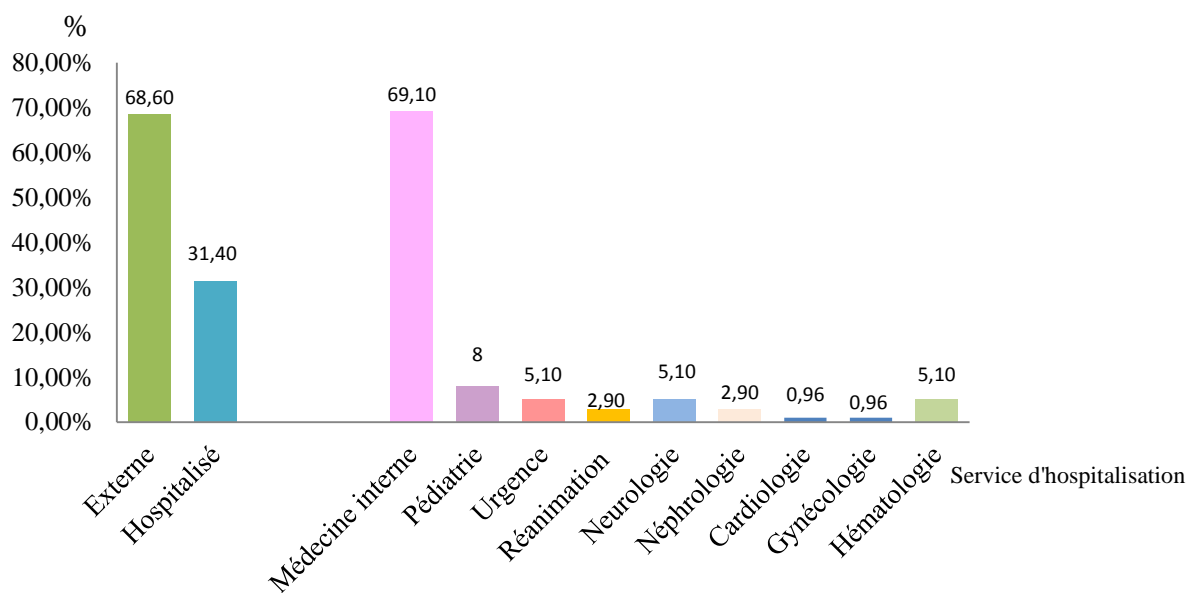
La moyenne d'âge des 322 patients était de  $39,27 \pm 15,12$  ans, allant de 1 an à 75 ans. La tranche d'âge 30-45 ans était la tranche la plus dominante (41 %) (Figure 21).



**Figure 21:** Répartition de la population adressée pour un bilan de thrombophilie selon l'âge

### 1.3. Selon le service demandeur

Plus de la moitié (68,6 %) des patients étaient adressés à titre externe et 31,4 % étaient hospitalisés dans les différents services de l'hôpital, dont médecine interne a venu en tête avec 69,1% (Figure 22).

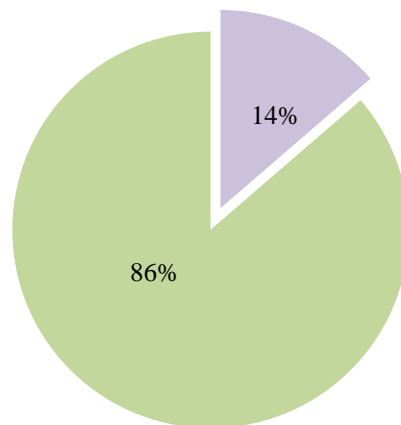


**Figure 22:**Répartition selon le service demandeur du bilan de thrombophilie

### 1.4. Selon les Antécédents personnels de thrombose

Un septième (14%) des patients demandeurs du bilan de thrombophilie ont présenté déjà un évènement thrombotique (Figure 23).

■ Présence d'ATCD Personnels de thrombose ■ Absence d'ATCD Personnels de thrombose

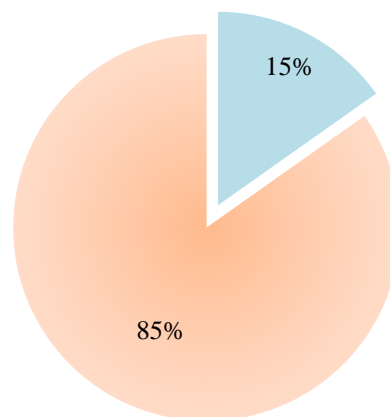


**Figure 23:** Répartition de la population d'étude selon les antécédents personnels de thrombose

### 1.5. Selon les Antécédents familiaux de maladie thromboembolique

Plus d'un septième (15 %) des patients avaient des antécédents familiaux de maladie thromboembolique (Figure 24).

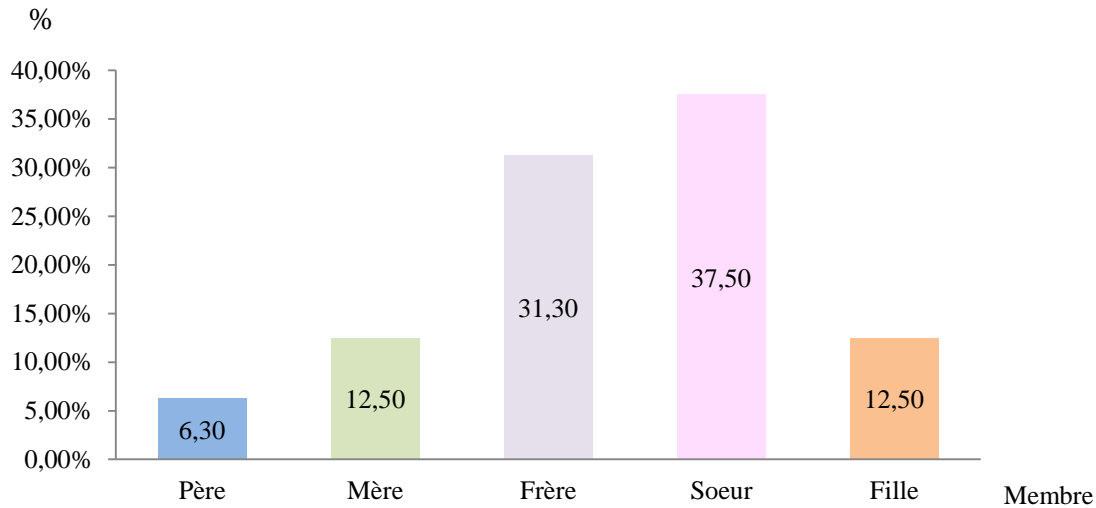
■ Présence d'ATCD Familiaux ■ Absence d'ATCD Familiaux



**Figure 24:** Répartition des patients demandeurs du bilan en fonction des antécédents familiaux de thrombose

### 1.6. Selon les résultats de l'enquête familiale

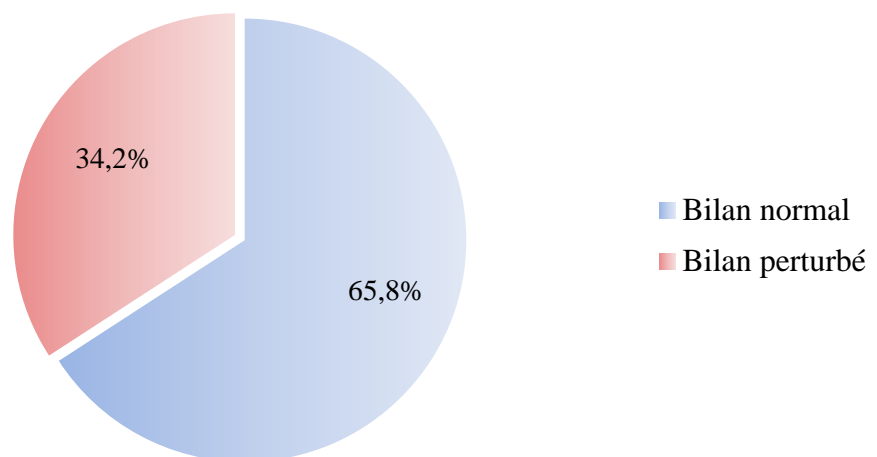
La thrombophilie a été détectée le plus souvent chez les sœurs (37,5%) et rarement chez les pères (6,30%) (Figure 25).



**Figure 25:** Fréquence de la thrombophilie dépistée chez les différents membres de la famille

### 1.7. Selon les résultats des bilans

1/3 des patients (34,2%) adressés pour le bilan de thrombophilie avaient au moins une anomalie biologique prédisposant à la thrombose (Figure 26).



**Figure 26:** Répartition des bilans de thrombophilie du laboratoire d'Hémodiagnostic en fonction des résultats

### 1.8. Selon le nombre d'anomalies

Plus de trois quart (78,18%) de la population avec thrombophilie avait une seule anomalie biologique. Les déficits combinés représentaient (20%) des déficits répertoriés (Tableau 07).

**Tableau 07:** Répartition des bilans positifs selon le nombre d'anomalie

Nombre d'anomalie	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Une seule anomalie	86	78,18
Deux anomalies	22	20
Trois anomalies	2	1,82
Total	110	100

### 1.9. Selon le type de l'anomalie biologique retrouvée

Les anomalies constatées dans notre étude étaient :

-En cas de déficit isolé : Le déficit en protéine S était à 31,82%, suivi de la RPCa avec 25,45%, alors que les déficits en PC et AT représentaient respectivement 13,36% et 6,36% ;

-Les déficits combinés étaient dominés par l'association PC-AT avec 7,27, suivait des deux associations PC-PS et AT-RPCa avec 6,36% ;

-L'association de trois anomalies était notée avec les trois déficits PC-PS-AT (1,81%) (Tableau 08).

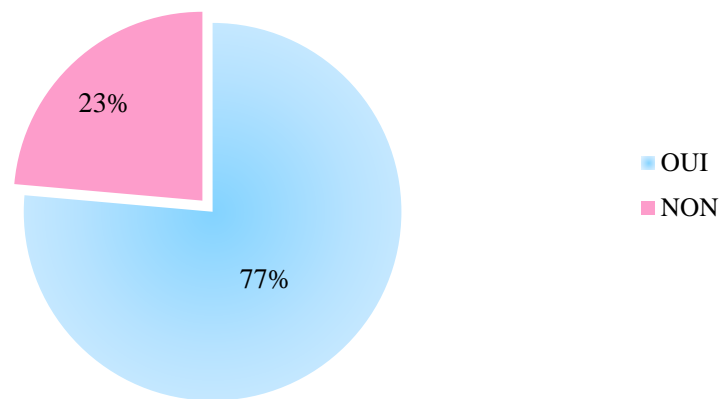
**Tableau 08:** Fréquence des principales anomalies biologiques retrouvées dans les résultats du bilan de thrombophilie

Anomalie biologique	Effectif (N)	Pourcentage (%)
PC	15	13,63
PS	35	31,82
AT	7	6,36
RPCa	28	25,45
PC-PS	7	6,36
PC-AT	8	7,27
PS-RPCa	7	6,36
AT-RPCa	1	0,91
PC-PS-AT	2	1,82
Total	110	99,71

## 2. Description de la population qui thrombose

### 2.1. Fréquence des thromboses

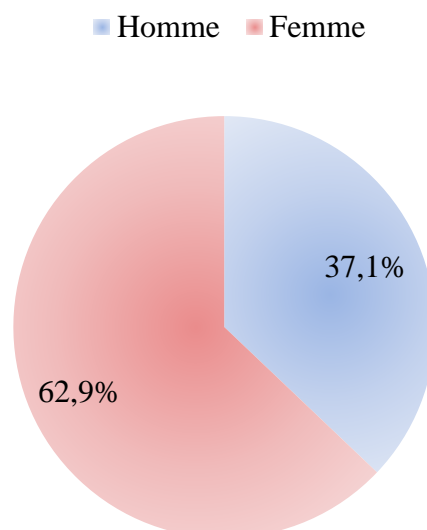
Plus de trois quart (77%) des sujets demandeurs du bilan de thrombophilie été dans le cadre d'une thrombose (Figure 27).



**Figure 27:** Fréquence des patients ayant thrombosés dans la population adressée pour un bilan de thrombophilie

### 2.2. Selon le sexe

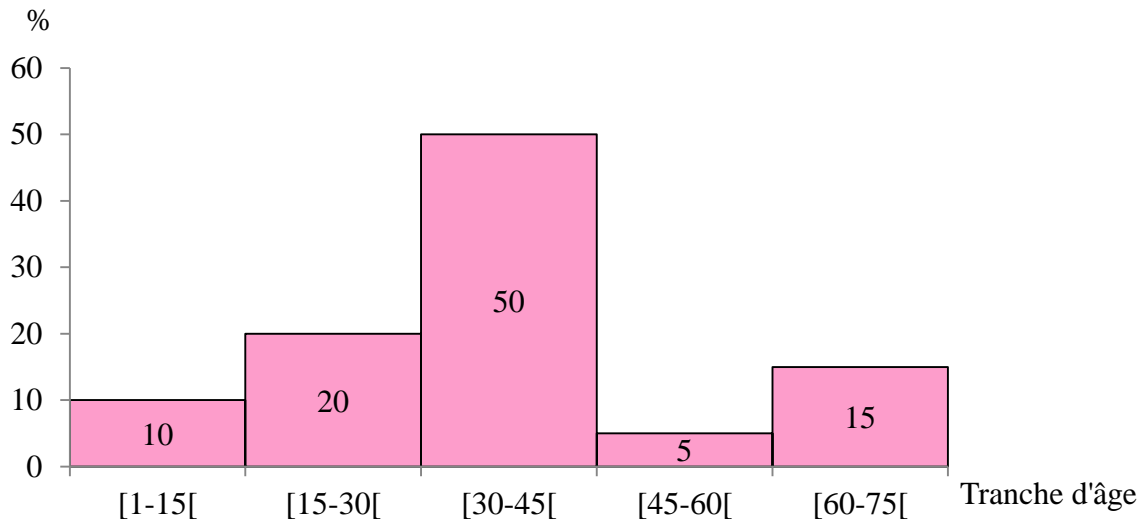
La population féminine prédominait avec 62,9 %, le sex-ratio était de 0,59 (Figure 28).



**Figure 28:** Répartition de la population ayant thrombosé selon le sexe

### 2.3. Selon l'âge

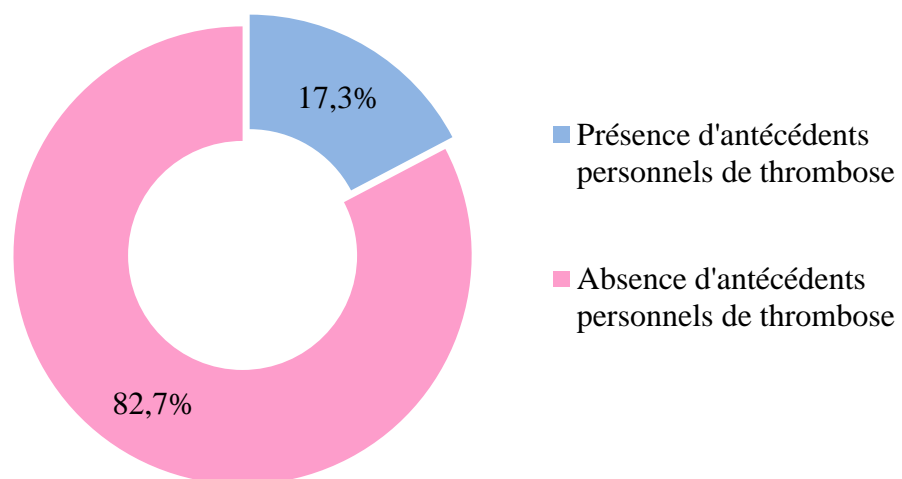
La moyenne d'âge des patients thrombosés était de  $40,50 \pm 14,56$  ans, allant de 1 an à 75 ans. La tranche d'âge [30-45[était la tranche la plus dominante (43,55%) (Figure 29).



**Figure 29:** Répartition de la population ayant thrombosé selon l'âge

### 2.4. Selon les antécédents personnels de thrombose

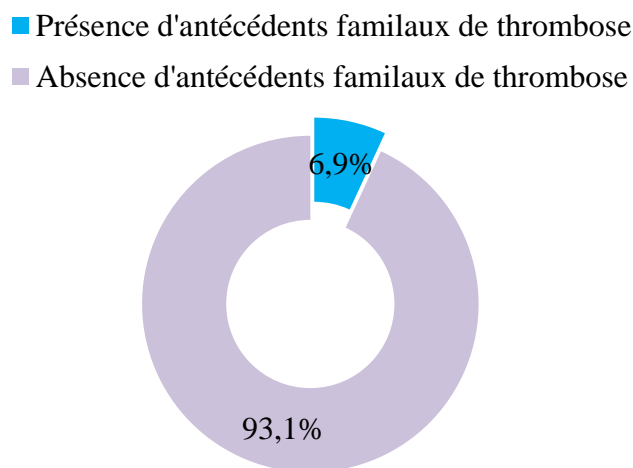
Plus d'un septième (17,3 %) des patients présentaient des antécédents personnels de thrombose (Figure 30).



**Figure 30:** Répartition des patients avec thrombose selon les antécédents personnels de thrombose

## 2.5. Selon les antécédents familiaux de thrombose

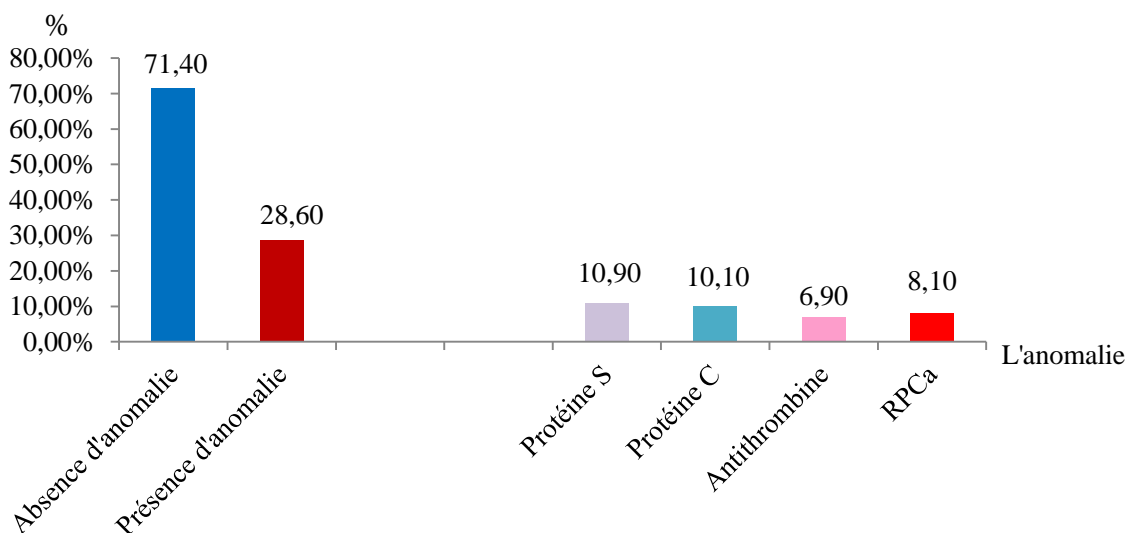
Les antécédents familiaux de thrombose étaient présents chez 6,9 % des patients thrombosés (Figure 31).



**Figure 31 :** Répartition des patients qui thrombosent selon les antécédents familiaux de thrombose

## 2.6. Fréquence des différentes anomalies chez les patients qui thrombosent

Plus d'un quart (28,60%) des thromboses étaient associées à une thrombophilie. La RPCa été présente chez 8,10 % des patients thrombosés (Figure 32).



**Figure 32:** Répartition des patients qui thrombosent en fonction de type de l'anomalie biologique

## 2.7. Selon le type de thrombose

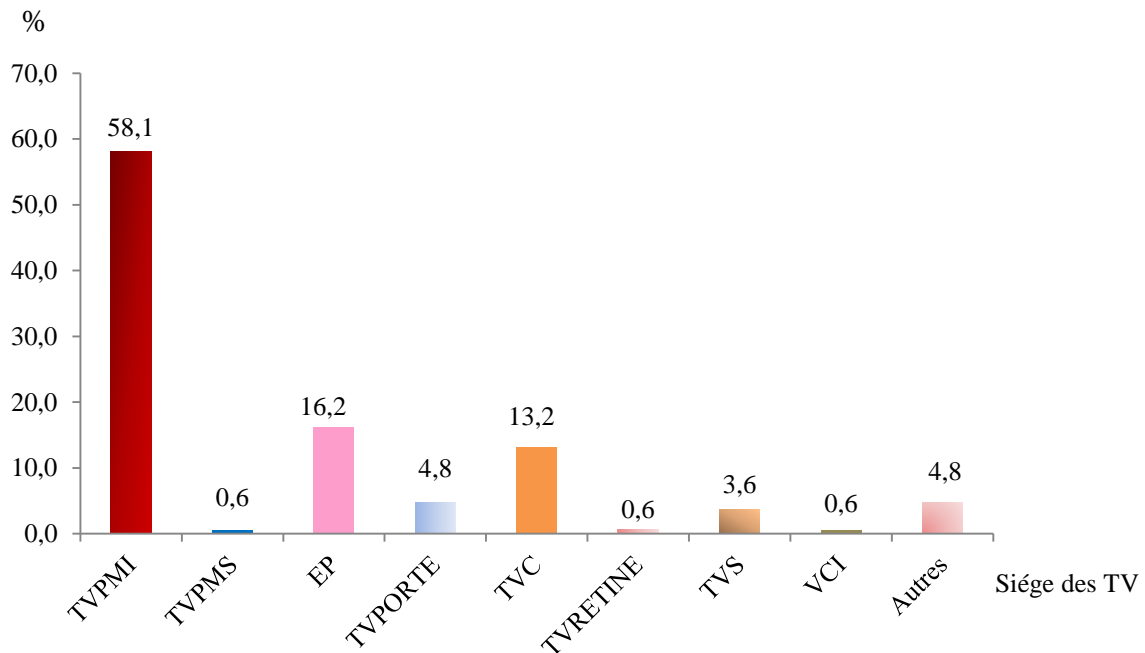
Parmi la population qui thrombose, soit 248 cas, les thromboses veineuses représentaient 67,34% (Tableau 09).

**Tableau 09:**Fréquence des différents types de thrombose

	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Thrombose veineuse	167	67,34
Thrombose artérielle	48	19,35
Thrombose veineuse et artérielle	6	2,42
Fausses couches	27	10,89
Total	248	100

## 2.8. Selon le siège de la thrombose veineuse

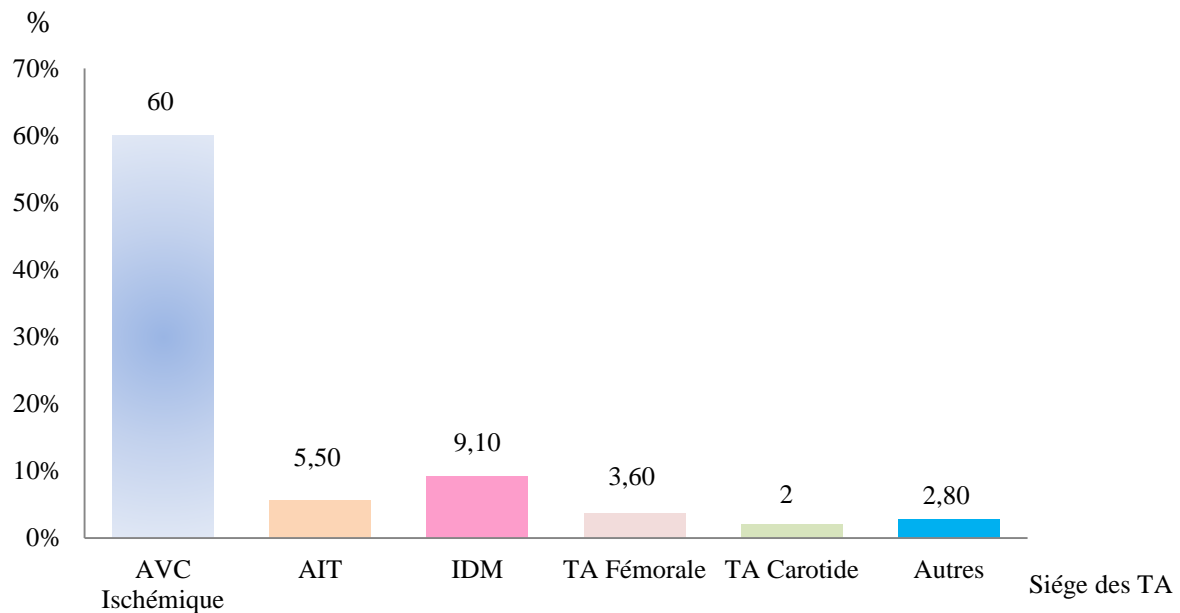
Les thromboses veineuses sont dominées par les TVP du membre inférieur qui représentait la moitié des cas (58,1%), suivi par les EP avec 16,2 % (Figure 33).



**Figure 33 :** Répartition des thromboses veineuses selon la localisation de la thrombose

### 2.9. Selon le siège de la thrombose artérielle

Les AVC Ischémique étaient les manifestations les plus fréquentes de thrombose artérielles avec une fréquence de (60%), suivi des IDM (9,1 %) (Figure 34).



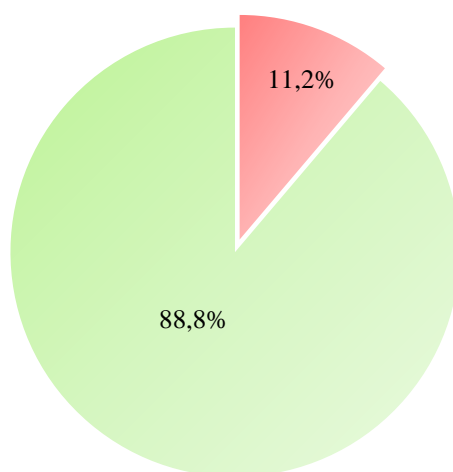
**Figure 34:** Répartition des thromboses artérielles selon la localisation de la thrombose

### 3. Etude épidémiologique de la RPCa

#### 3.1. Fréquence de la RPCa

La fréquence de la RPCa chez les demandeurs de bilan de thrombophilie était de 11,2 % (Figure 35).

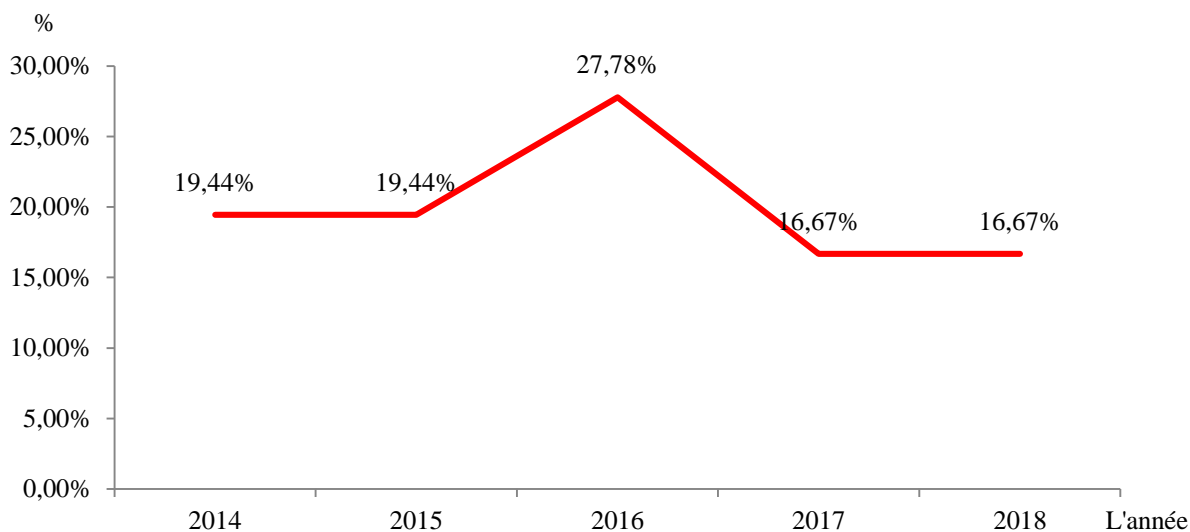
■ RPCa positive    ■ RPCa négative



**Figure 35 :** Représentation graphique de la fréquence des résultats RPCa positifs du bilan de thrombophilie

### 3.2. Evolution de la RPCa en fonction de temps

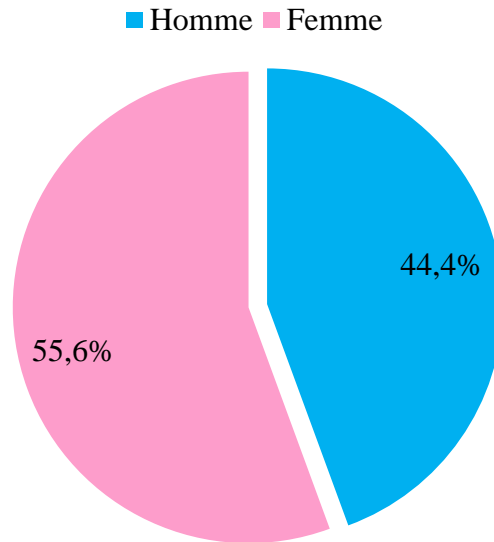
La plus part, soit 27,78 % des cas a été découvert en 2016, Un cinquième (19,44%) en 2015 et 16,67 % durant 2018 (Figure 36).



**Figure 36 :** Evolution du nombre des patients ayant la RPCa dépisté pendant la durée d'étude

### 3.3. Fréquence de la RPCa selon le sexe

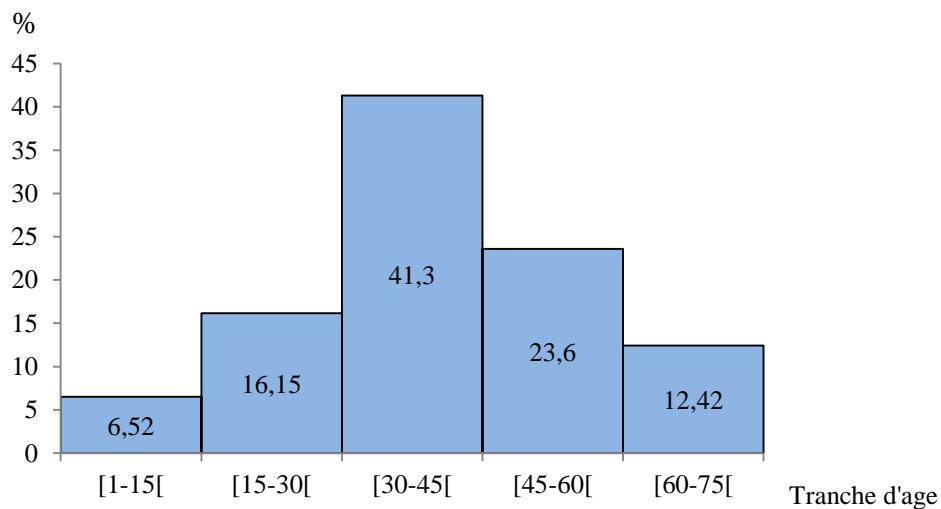
Notre population d'étude comprend 36 sujets atteints d'une RPCa dont 20 étaient des femmes, avec un sexe ratio H/F de 0,8 (44,4% hommes, 55,6% femmes) (Figure 37).



**Figure 37:** Répartition des patients présentant une RPCa en fonction du sexe

### 3.4. Fréquence de la RPCa selon l'âge

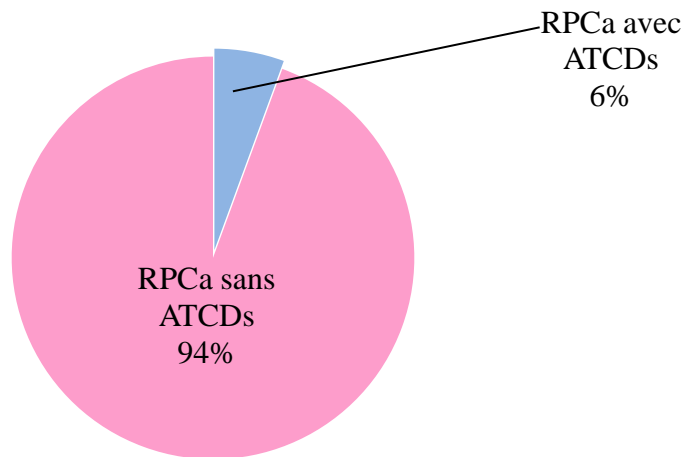
L'âge moyen des 36 patients ayant une RPCa dans la présente étude était de  $34,78 \pm 17,00$  ans, allant de 1 an à 70 ans. Avec une prédominance de la tranche 30-45 ans (41,3 %) (Figure 38).



**Figure 38:** Répartition de la population avec RPCa selon l'âge

### 3.5. Selon les antécédents personnels de thrombose

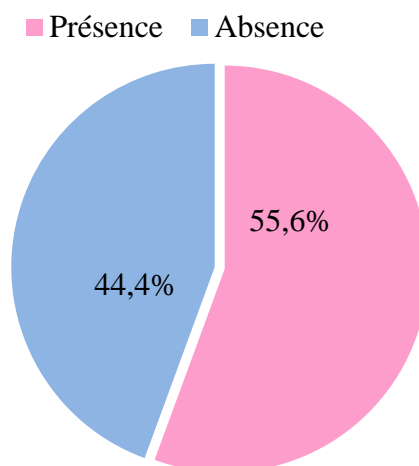
Parmi les cas de RPCa détectés, 6% présentait des ATCDs personnels de thrombose (Figure 39).



**Figure 39:** Répartition des patients présentant la RPCa selon les ATCDs personnels de thrombose

### 3.6. Selon les ATCDs familiaux de maladie thromboembolique

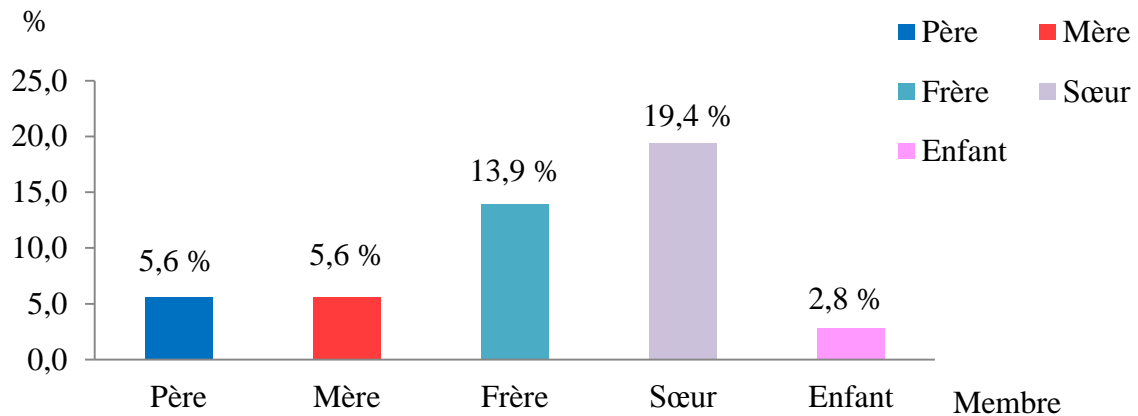
Plus de la moitié (55,6 %) de la population porteuse de la RPCa avaient des ATCDs familiaux de maladie thromboembolique (Figure 40).



**Figure 40:** Fréquence des ATCDs familiaux de maladie thromboembolique chez les patients atteints de la RPCa

### 3.7. Selon les résultats de l'enquête familiale

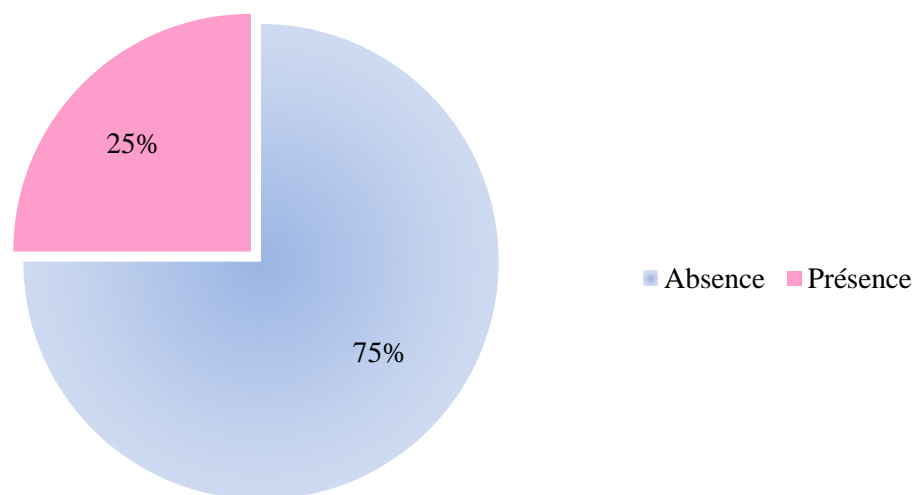
Dans le cadre de l'enquête familiale, la RPCa était le plus souvent détectée chez les sœurs avec un pourcentage de 19,4%, les frères avec 13,9% et rarement chez les pères, les mères et les enfants (Figure 41).



**Figure 41:** Fréquence de la RPCa chez les différents membres de la famille des propositus porteurs d'une RPCa

### 3.8. Selon les facteurs déclenchant

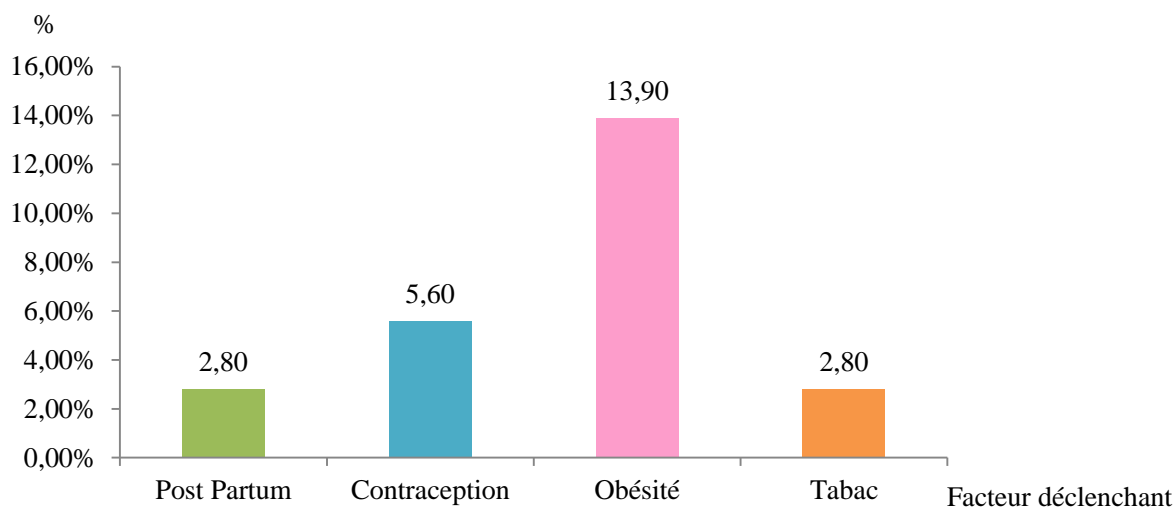
Un quart (25%) des patients avec RPCa avait un facteur déclenchant (Figure 42).



**Figure 42:** Fréquence de la présence d'un facteur déclenchant chez les patients avec RPCa

### 3.9. Selon le type de facteur déclenchant la thrombose présente en cas de RPCa

Le facteur déclenchant ayant prédominé était l'obésité avec 13,9% (Figure 43).



**Figure 43:** Répartition des patients avec RPCa en fonction de type du facteur déclenchant

### 3.10. Selon les circonstances de découverte

Plus de la moitié (55%) des patients ayant été adressés pour un bilan de thrombophilie ont découvert leur pathologie dans le cadre d'une thrombose (Tableau 10).

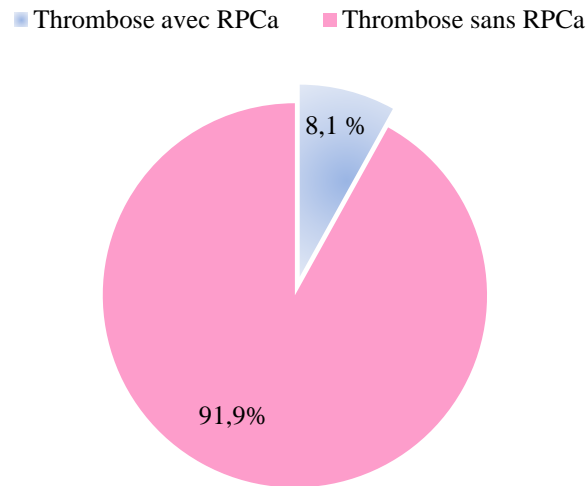
**Tableau 10:** Répartition des patients selon la circonstance de découverte

	Thrombose	Dépistage	Autres
Fréquence	55 %	39 %	6 %
Moyenne d'âge ±Ecart type	35,55±16,17	32,93±18,78	40 ± 21,21

## 4. Etude descriptive de la RPCa chez les patients qui thrombosent

### 4.1. Fréquence de la RPCa chez les patients qui thrombosent

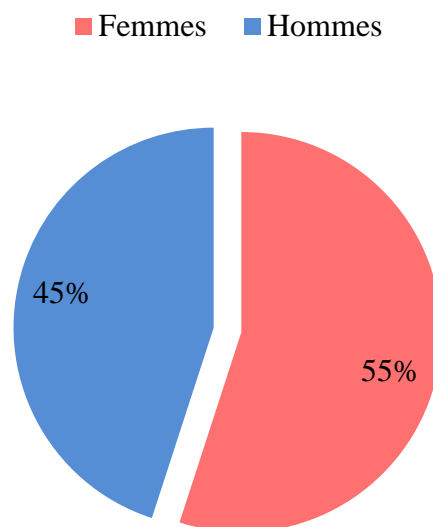
La prévalence de la RPCa chez les patients qui thrombose était de 8,1% (Figure 44).



**Figure 44:** Fréquence de la RPCa chez les patients qui thrombosent au niveau du laboratoire d'hémodiagnostic de CHU Tizi-Ouzou

#### 4.2. Selon le sexe

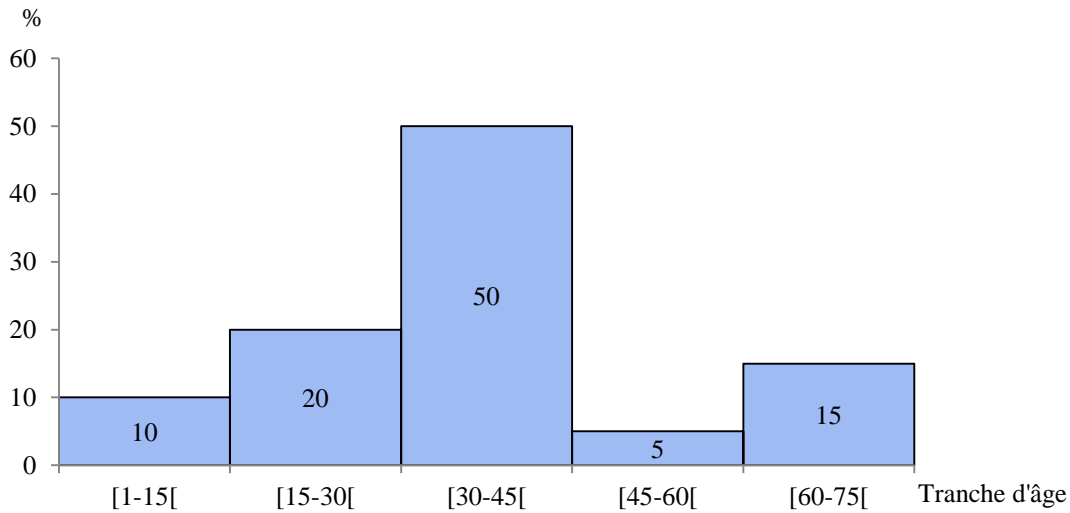
Plus de la moitié (55%) des patients qui thrombosent ayant la RPCa sont de sexe féminin, le sex-ratio est de 1,2 (55 % Femmes, 45 % Hommes) (Figure 45).



**Figure 45:** Répartition des patients avec RPCa ayant thrombosé selon le sexe

### 4.3. Selon l'âge

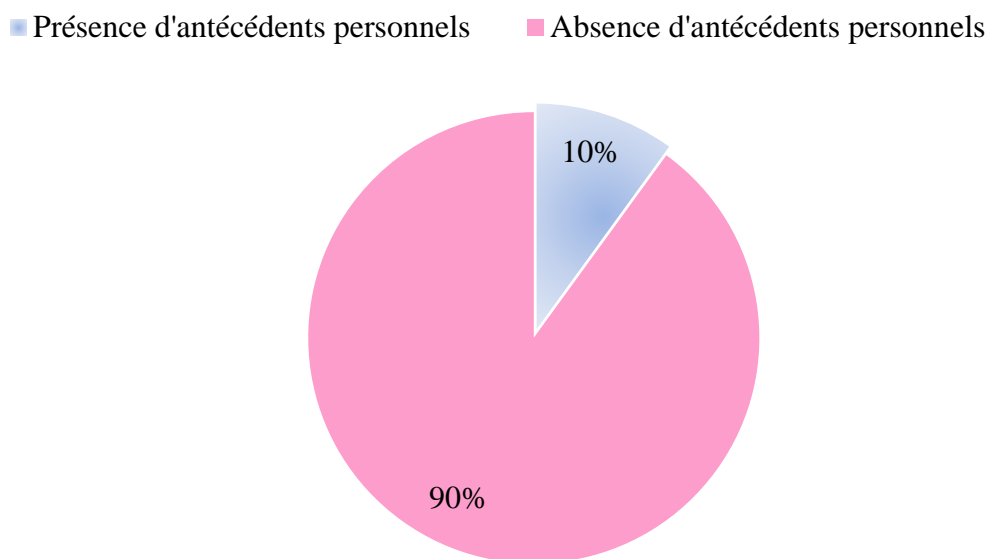
La tranche d'âge [30-45[était la plus dominante avec 50 %. La moyenne était de  $35,55 \pm 16,17$  ans, allant de 1ans à 70 ans (Figure 46).



**Figure 46:** Répartition des patients avec RPCa ayant thrombosé selon l'âge

### 4.4. Selon les antécédents personnels de thrombose

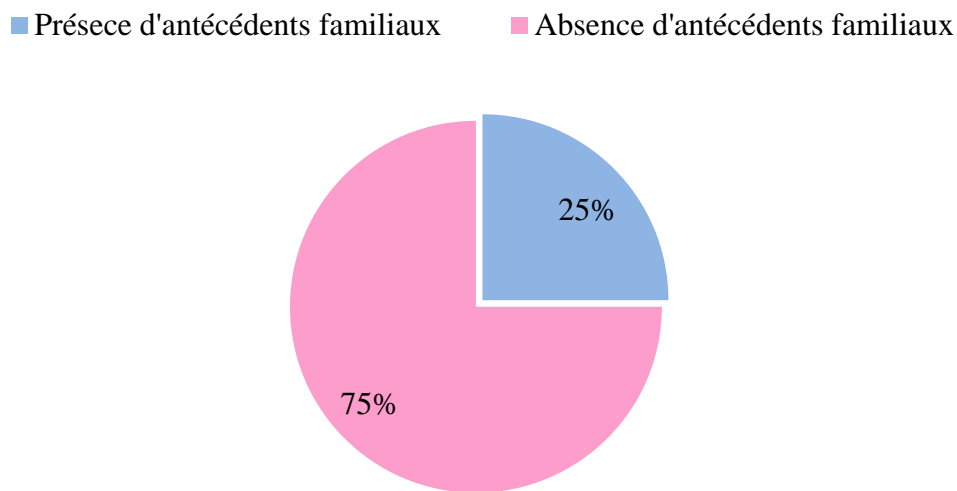
Les antécédents personnels de thrombose étaient présents chez 10% des patients avec RPCa et thrombose (Figure 47).



**Figure 47:** Répartition des patients avec RPCa ayant thrombosé selon les antécédents personnels de thrombose

#### 4.5. Selon les antécédents familiaux de thrombose

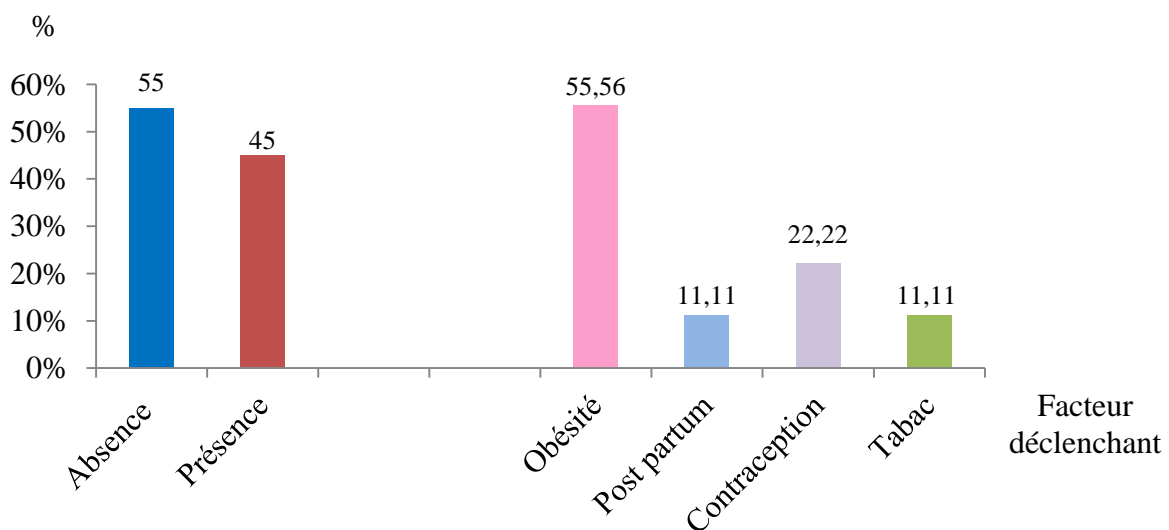
Un quart des patients (25 %) avaient des antécédents familiaux de thrombose (Figure 48).



**Figure 48:** Répartition des patients avec RPCa ayant thrombosé selon les antécédents familiaux de thrombose

#### 4.6. Fréquence des facteurs déclenchant

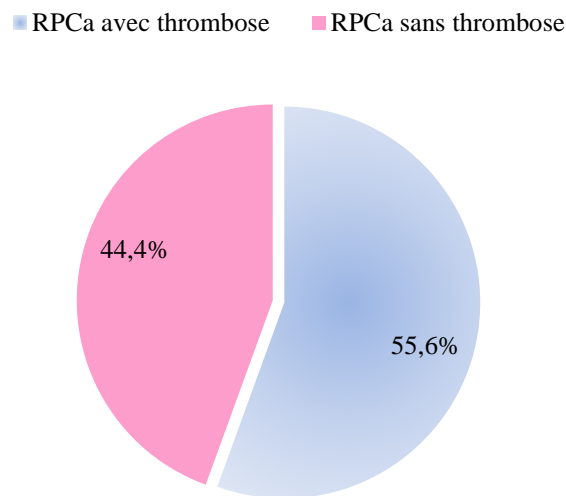
Parmi les patients présentant un facteur déclenchant, l'obésité était présente chez plus de la moitié (55,56%) des cas (Figure 49).



**Figure 49 :** Fréquence des facteurs déclenchant chez les patients avec RPCa ayant thrombosé

#### 4.7. Fréquence des thromboses chez les patients atteints de la RPCa

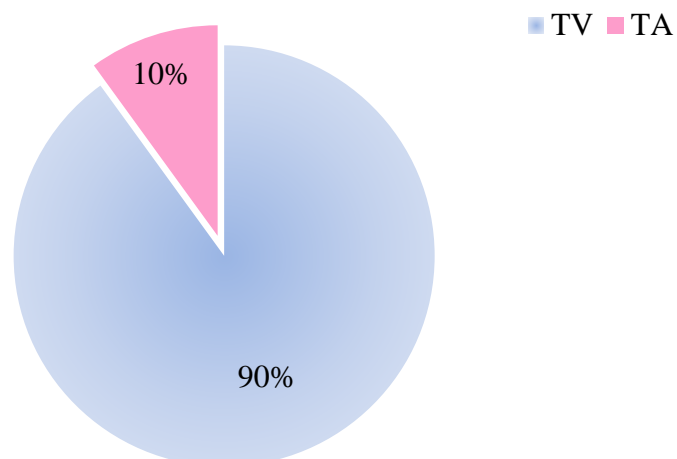
Les thromboses étaient présentes chez 55,6% des patients atteints de la RPCa (Figure 50).



**Figure 50:** Fréquence des thromboses chez les patients atteints de la RPCa

#### 4.8. Fréquence des thromboses veineuses et artérielles chez les patients avec RPCa

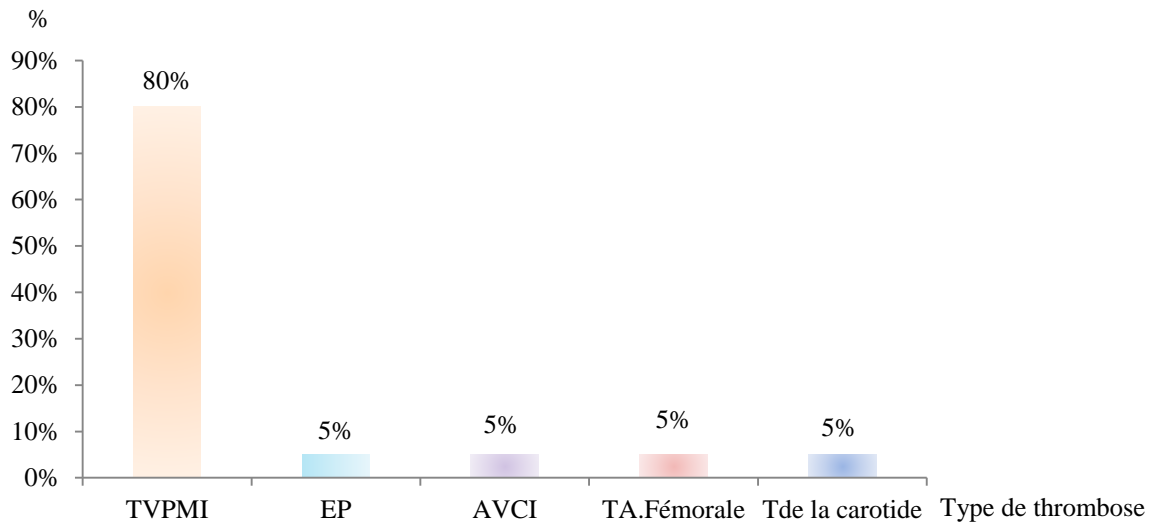
Parmi les 20 patients ayant thrombosé, 18 présentaient une thrombose veineuse, soit 90% des thromboses associées à une RPCa (Figure 51).



**Figure 51:** Fréquence des thromboses veineuses et artérielles chez les patients avec RPCa

#### 4.9. Fréquence des manifestations de thrombose

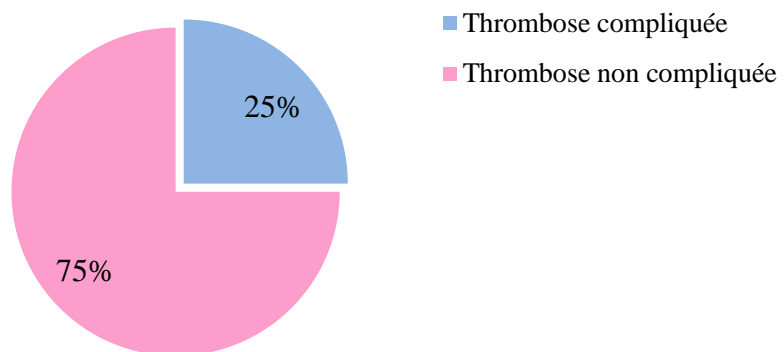
Les principales manifestations thrombotiques étaient de type : EP, AVC ischémique, thrombose artérielle fémorale avec une prédominance des TVP du membre inférieur (80%) (Figure 52).



**Figure 52:** Répartition des patients en fonction la localisation de la thrombose

#### 4.10. Fréquence des complications de thrombose en cas de RPCa

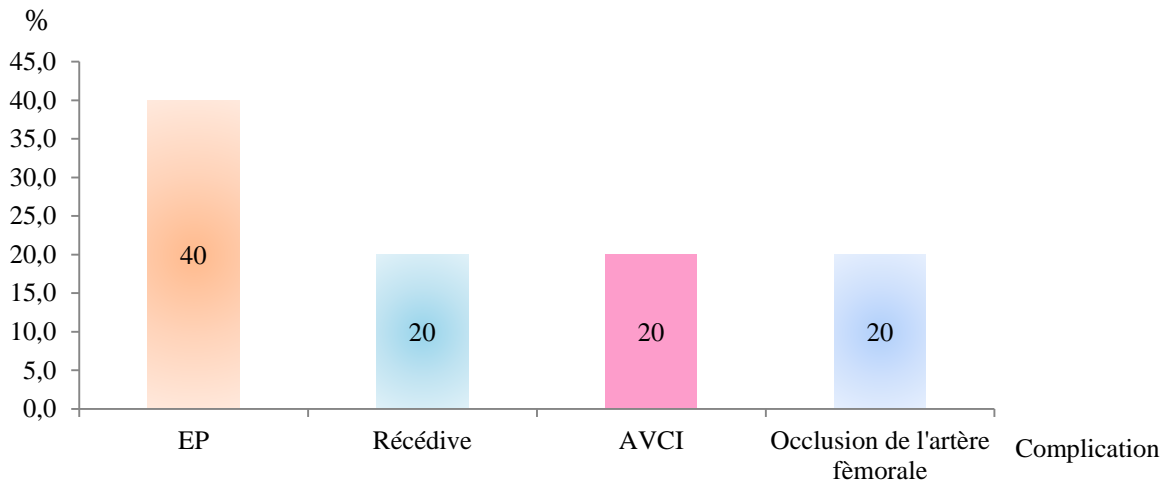
Un quart (25 %) des cas de thrombose avec RPCa ont eu des complications de leur évènement thrombotique (Figure 53).



**Figure 53:** Fréquence des complications de thrombose en cas de RPCa

#### 4.11. Selon le type de complication

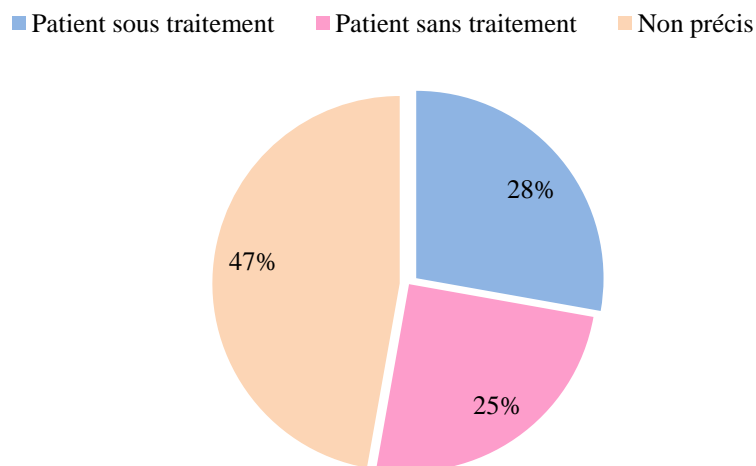
Environ la moitié (40%) des complications était à type d'EP, les autres se répartissent entre récidive, AVC ischémique et occlusion de l'artère fémorale (20 %) (Figure 54).



**Figure 54:** Répartition des patients avec RPCa en fonction des différents types complications thrombotiques

#### 4.12. Répartition des patients en fonction du traitement

Moins de la moitié (47 %) des patients porteurs de la RPCa ayant thrombosé sont sous traitement anticoagulant (Figure 55).

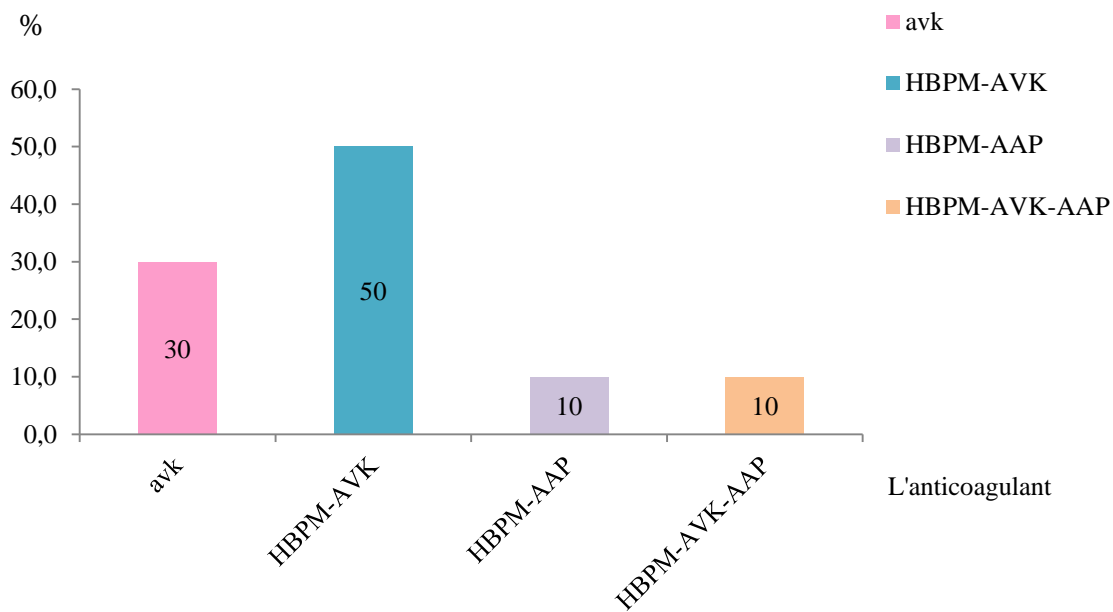


**Figure 55:** Répartition des patients ayant la RPCa avec thrombose en fonction du traitement

#### 4.13. Type de traitement anticoagulant prescrit en cas de thrombose lié à une RPCa

La démarche thérapeutique instaurée chez nos patients était (Figure 56):

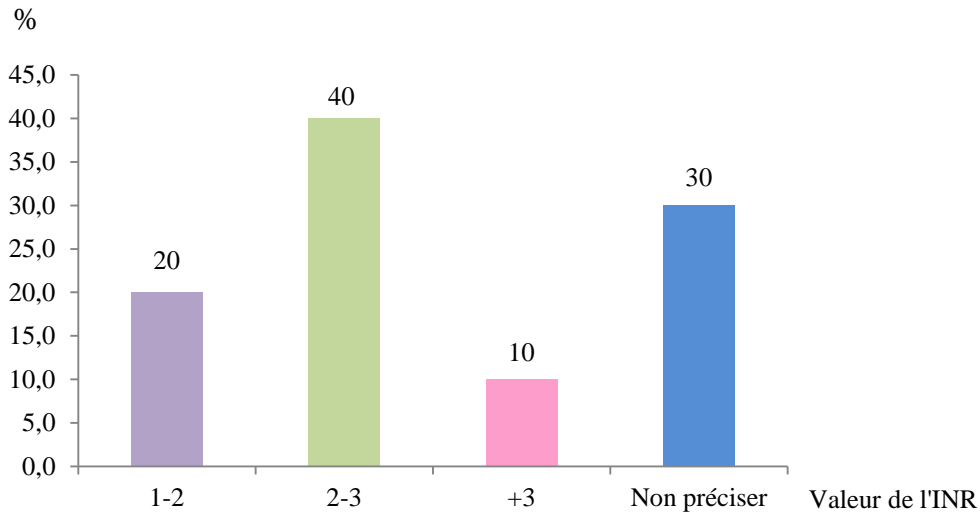
- Dans la moitié des cas une association HBPM-AVK ;
- AVK seul dans 30% des cas ;
- Associations avec un antiagrégant plaquettaire (10%).



**Figure 56:** Répartition des anticoagulants prescrits pour les patients porteurs de la RPCa ayant thrombosé

#### 4.14. Répartition des patients sous AVK en fonction des résultats de l'INR

La majorité (40%) des patients sous AVK ont atteint leur cible INR (2-3), 20 % sont sous leur cible et 10% ont une valeur supérieure (Figure 57).



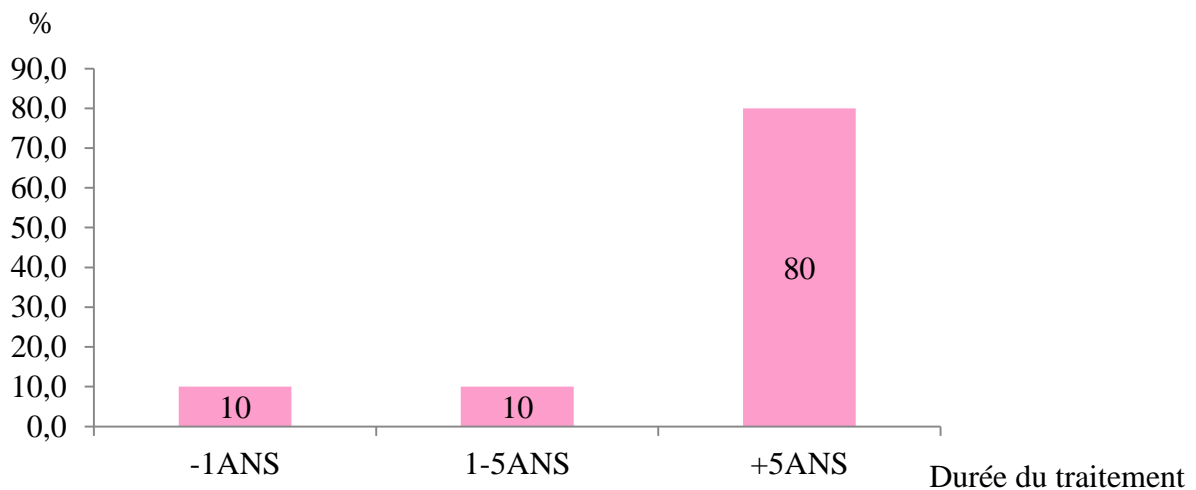
**Figure 57:** Répartition des patients sous AVK en fonction des résultats de l'INR

#### 4.15. Durée de traitement anticoagulant

La durée moyenne du traitement anticoagulant est de  $2,70 \pm 0,68$  ans avec une durée minimale de 1ans et une durée maximale de 7 ans.

Plus de trois quart (80%) de notre population sont sous traitement depuis plus de 5ans.

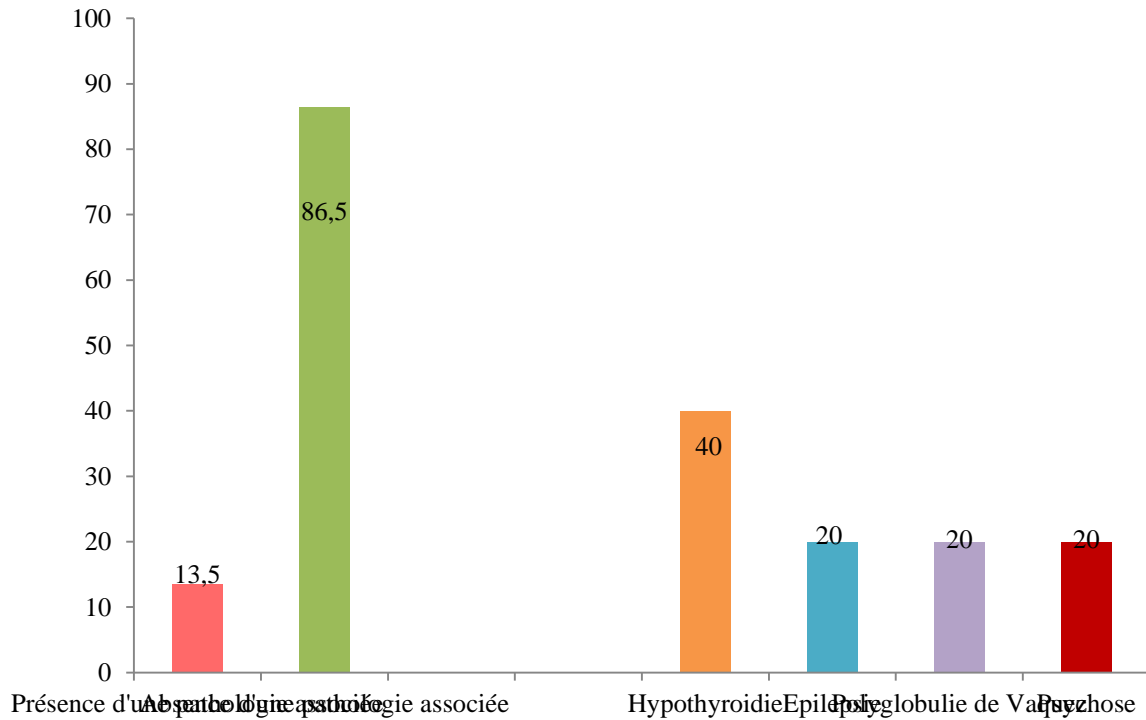
Les autres l'ont utilisé pendant une durée limitée (Figure 58).



**Figure 58:** Répartition des patients ayant la RPCa avec thrombose en fonction de la durée du traitement anticoagulant

#### 4.16. Pathologie associées à la RPCa

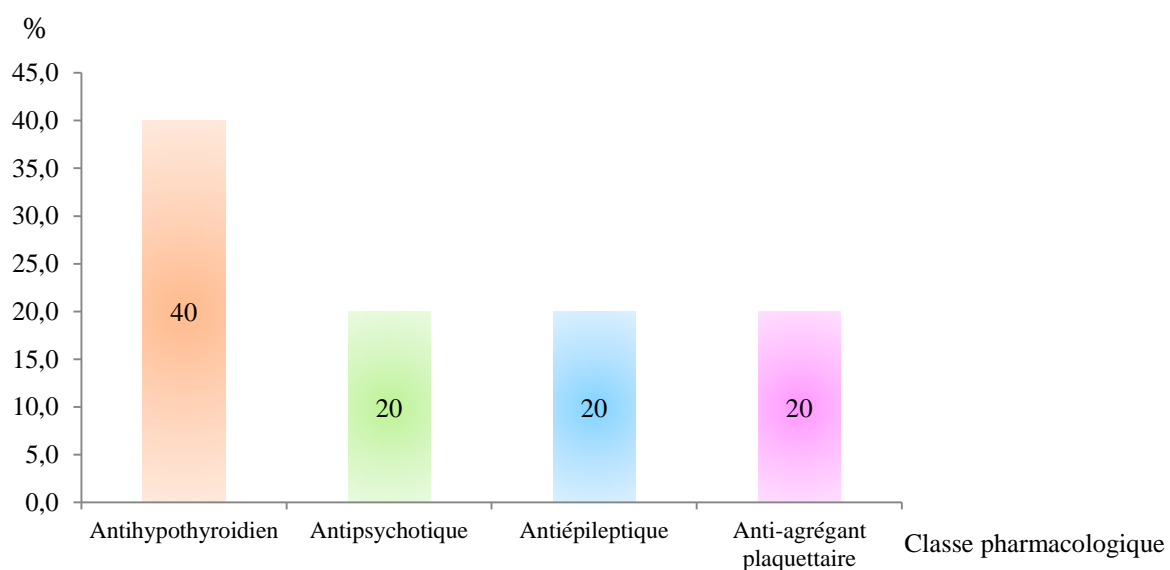
40% de la population avec RPCa avait une hypothyroïdie. L'épilepsie, les psychoses et la polyglobulie de vaquez ont été associé à la RPCa dans 20 % des cas (Figure 59).



**Figure 59:** Répartition de la population avec RPCa et pathologie associée

#### 4.17. Traitement correspondant des pathologies associées

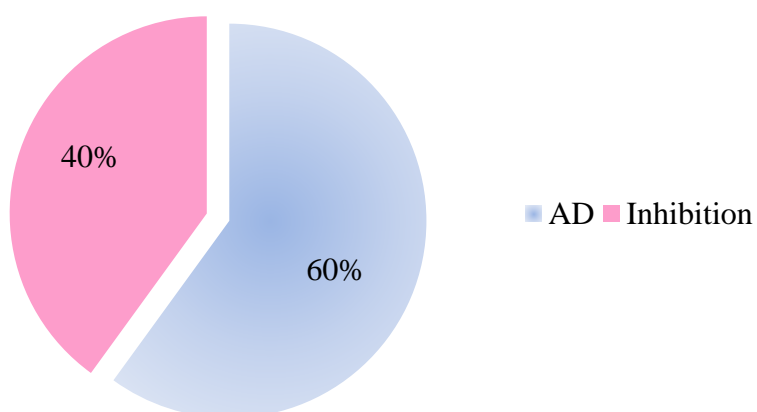
Les principales interactions médicamenteuses notées chez les patients avec RPCa sous AVK étaient avec les anti-hypothyroïdiens dans 40% des cas, et avec les antipsychotiques, antiépileptiques et antiagrégant plaquettaire dans 20% des cas (Figure 60).



**Figure 60:** Répartition des traitements des maladies adjacentes par classe pharmacologique

### 4.18. Nature de l'interaction médicamenteuse

Les interactions notées sont à type d'association déconseillé (60 %) et d'inhibition (40 %) (Figure 61).



**Figure 61:** Répartition par type d'interaction médicamenteuse

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical floral and scrollwork patterns in the corners, framing the central text.

**DISCUSSION**



### 1- Les biais de l'étude

Notre étude est effectuée en rétrospectif, le recueil des données faisait appel aux dossiers médicaux et registres, ce qui expose aux biais d'information. Par ailleurs, certaines données sont incomplètes et manquent de précision, tandis que d'autres ont été perdues.

-l'accès difficile aux dossiers de malades a fait que nous n'avons pas pu accéder à l'historique de certains patients hospitalisés.

-Notre étude est affectée aussi par les Biais de mémoire, car on fait appel à la mémoire des patients concernant certaines données comme les facteurs de risque.

-Le manque de réactifs au cours de certaines périodes, panne d'automate, fermeture de la salle de prélèvements.

-La confirmation par l'étude génétique n'a pas pu être effectuée par manque d'équipements nécessaires.

### 2. Discussion des résultats

Sur une population de 322 demandeurs du bilan de thrombophilie, 64,6 % était de sexe féminin avec un sexe ratio de 0,55.

L'âge moyen de la population était de  $39,27 \pm 15,12$  ans, allant de 1an à 75 ans.

Les antécédents personnels de thrombose étaient notés chez 14% des patients demandeurs du bilan de thrombophilie. Les antécédents familiaux de maladie thromboembolique étaient présents également chez 15% de la population. Selon la littérature ces antécédents multiplient le risque de récurrence par 2,5 [42].

Concernant les résultats de l'enquête familiale, la thrombophilie était retrouvée le plus souvent chez les sœurs (37,5%). Néanmoins, elle était présente deux fois plus chez la mère (12,50%) que chez le père (6,30%), donc la thrombophilie dans notre population était le plus souvent d'origine maternelle.

Nous avons observé, 110 patients dont le bilan de thrombophilie a révélé la présence d'un facteur de risque héréditaire, soit 34,2%, ce qui nous permet de souligner l'importance des autres facteurs de risque non héréditaires dans la survenue d'un accident thromboembolique dans notre population.

## Partie pratique Discussion

---

Les anomalies retrouvées sont les 4 anomalies génétiques : déficits en protéine C, protéine S antithrombine et la résistance à la protéine C activée.

Notre étude a retrouvé 34,2 % de bilans positifs, dont 78 % sont des anomalies isolées avec 31,82% de déficit en PS, suivi de la RPCa avec 25,45 %, les déficits en PC et en AT représentaient respectivement 13,63 % et 6,36%.

Le déficit combiné de deux anomalies représentait 20 % des déficits répertoriés, il était dominé par l'association PC-AT avec 7,27 %, suivi des deux associations PC-PS et PS-RPCa avec 6,36 %, la RPCa dans ce dernier cas pourrait être une résistance acquise due au déficit en PS, en outre, l'association de deux anomalies est associée à un risque de récurrence significatif de l'évènement thrombotique. En revanche nous avons noté une seule association de trois anomalies avec le déficit combiné PC-PS-AT (1,82 %). Ces résultats sont trop loin de ceux de la littérature, probablement du fait que nous avons analysés les anomalies en fonction de leur nombre [41,59].

Plus de trois quart (77%) des demandes de bilan de thrombophilie était dans le cadre d'une enquête étiologique de thrombose.

Concernant la population qui thrombose, on constate une prédominance féminine avec 62,9 %, ceci pourrait être expliqué par la présence des facteurs de risques hormonaux chez les femmes en âge de procréer.

La moyenne d'âge des patients ayant thrombosé était de  $40,50 \pm 14,56$  ans, allant de 1 an à 75 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge [30-45[ ans(43,55%), sachant que plusieurs études ont montré que l'incidence des thromboses veineuses augmentent avec l'âge, car ce dernier est associé à une fréquence élevée de co-morbidité tel que, l'hypertension artérielle, le diabète, le cancer,...etc. qui favorisent la genèse des thromboses [42].

Plus d'un septième (17,3 %) des patients avaient un antécédent personnel de thrombose, et 6,9 % avaient un antécédent familial de thrombose. Ce qui augmente le risque de récurrence car selon la littérature le risque de récurrence chez les patients avec des antécédents familiaux est estimé entre 5 à 10 % par an et plus de 20 % par an après 5ans de suivi [42].

La thrombophilie était à l'origine de thrombose dans 28,6 % des cas ; le déficit en protéine S était présent chez 10,9 % des patients ayant thrombosé, le déficit en protéine C (10,10%), le

déficit en antithrombine (6,9%) et 8,1% pour la RPCa. Ces résultats sont relativement supérieurs à ceux rapportés dans l'étude de la prévalence de ces déficits, réalisée au CHTS du CHU MUSTAPHA par le Pr O.CHAFA en 1997 chez les patients présentant des thromboses veineuses, en ce qui concerne déficit en PC (6,5%) et le déficit en PS (3,2%). Néanmoins ils sont proches pour le déficit en AT (6.8%) et RPCa (8.5%) [2].

Concernant la RPCa notre étude a montré une prévalence de 8,1 % chez la population qui thrombose. Plusieurs équipes se sont intéressées à l'étude de la RPCa comme facteur de risque au cours des thromboses au niveau national et international ;

Nos résultats concorde avec l'étude de prévalence citée précédemment (8,5%), et se rapproche des résultats menée en 2014 au CHU BAB EL OUED avec une prévalence de (7,64%) [2].

En méditerranée ; la prévalence de la RPCa chez la population Tunisienne qui thrombose est de 20,3%, alors qu'elle semble inexistante au Maroc [82].

En ce qui concerne les pays arabes, des fréquences relativement élevées sont observées au Bahrain (52%) et en Egypt (30%), d'autres moins importantes sont observées au sein de la population jordanienne (23,9%), Libanaise (9,9%) et Koweitienne (15,5%). Alors que l'anomalie chez les patients qui thromboses est absente en Arabie Saoudite, en Syrie, en Iraq et en Palestine. Ce qui nous amène à constater que la fréquence de la RPCa au sein de notre population d'étude n'est comparable à aucun de ces pays arabes [83].

En Afrique noire la RPCa est généralement absente chez la population qui thrombose [84].

En Europe. Le facteur V Leiden est relativement fréquent chez la population européenne. Les premiers résultats focalisés sur les populations d'origine caucasienne ont trouvé que la mutation est observée avec une fréquence élevée chez les patients avec des manifestations thromboemboliques (15-65%), avec une prévalence de 9 à 18% en France, 9,2% en Espagne et 9% à l'Italie [83].

Ces derniers résultats sont proches de ceux observés dans la population algérienne, ceci est probablement dû aux liens existant entre les pays méditerranéens, et/ou au mélange des populations à cause de la migration importante des populations. En effet de nombreuses études montrent que la prévalence de la mutation G1691A du facteur V est très hétérogène et qu'elle est variable selon les ethnies.

Concernant les manifestations cliniques, les thromboses veineuses étaient les plus fréquentes (67,34%), ce qui est en accord avec l'étude menée par Rosendaal et al en 1997, dominées par les TVP du membre inférieur qui représentaient plus de la moitié des cas (58,1%), suivies des EP avec 16,2 %. Les thromboses artérielles étaient moins fréquentes (19,35 %) et étaient dominées par les AVC ischémiques (60%), suivies des IDM avec 9,1%, les AIT et les autres thromboses artérielles étaient moins fréquentes [2].

L'association thrombose veineuse-thrombose artérielle était très faible (2,42%) ce qui est en accord avec l'étude de Sorensen menée en 2009 qui montre une association faible mais évidente entre la MTEV et les événements thrombotiques artériels [61].

Les avortements à répétition représentaient 10,89% des thromboses, ce qui est concordant avec l'étude EPCOT qui confirme un risque accru des ABRTs chez des femmes sans antécédents et ayant un déficit en inhibiteurs de la coagulation ou bien une RPCa [59].

En analysant la population avec RPCa, on constate que la plus grande proportion des cas dépistés était en 2016, soit 27,78%, 19,44% dépistés en 2015, et 16,67% en 2017 ceux-ci pourraient être expliqués par la non disponibilité des réactifs durant certaines périodes.

Notre population d'étude comprenait 36 sujets atteints d'une RPCa avec 55,6%, soit (20) étaient des femmes, ces résultats peuvent être dus aux facteurs de risque hormonaux majorant la résistance acquise à l'action de la protéine C activée, dont la contraception orale et la grossesse.

L'âge moyen des patients ayant une RPCa était de  $34,78 \pm 17$  ans, avec une prédominance de la tranche d'âge 30-45 ans (41,3 %).

Les ATCDs personnels de thrombose étaient présents chez 6% des patients porteurs de la RPCa, et 55,6 % avaient des ATCDs familiaux de maladie thromboembolique.

Dans le cadre de l'enquête familiale, la RPCa était le plus souvent détectée chez les sœurs avec un pourcentage de 19,4%, les frères avec 13,9% et rarement chez les parents et les enfants. L'intérêt de l'enquête familiale est la prévention de la maladie thromboembolique, car selon l'étude réalisée par Simioni l'incidence annuelle de MTEV chez les membres de la famille porteurs de l'anomalie est de 0,28% par an et par personne, contre 0,09% par an et par personne chez les membres de la famille non porteurs de la mutation [85].

## Partie pratique Discussion

---

Les facteurs de risques acquis (facteurs déclenchant) étaient présents chez 25% des patients porteurs de la RPCa, dont le facteur prédominant était l'obésité avec 13,9%. Plusieurs études ont prouvé une augmentation accrue du risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire chez les sujets présentant le statut d'obésité pondérale. Cette association pourrait être expliquée par l'état prothrombotique et pro-inflammatoire observés au cours de l'obésité.

Le deuxième facteur de risque était la contraception orale chez les femmes avec un taux de 5,6 %. La littérature a estimé le risque de thrombose en cas de mutation à 5,7 pour 10 000 femmes contre 28,5/ 10 000 en présence de la mutation associée à une contraception orale. Le risque lié à l'usage de contraception en particulier de 3<sup>ème</sup> génération, pourrait être expliqué par l'induction d'une résistance acquise à la PCa. Toutefois un dépistage systématique de la mutation avant toute contraception orale chez une femme n'est actuellement pas recommandé [85].

Egalement, le tabac et le post partum ont été retrouvés avec un pourcentage de 2,8 %.

La thrombose était présente chez 55,6 % des patients atteints de la RPCa, cette fréquence élevée est probablement due au fait que cette mutation entraîne une hypercoagulabilité et augmente le risque de survenue des maladies thromboemboliques, ce qui a été rapporté par de nombreux auteurs dont Marchiori et al [1].

On constate une prédominance féminine avec 55% chez la population avec RPCa qui thrombose.

L'âge moyen de cette dernière était de  $35,55 \pm 16,17$  ans.

Presque la totalité (90%) ont développé une thrombose veineuse contre 10% de thrombose artérielle,

Dans notre étude nous n'avons pas observé d'association ABRTs-RPCa alors qu'il a été constaté, dans la littérature qu'il existait une relation significative entre ces deux facteurs [59].

En ce qui concerne les manifestations cliniques de thrombose au cours de la RPCa, les thromboses veineuses étaient dominées par les TVP du membre inférieur (80%), suivies des

EP (5%). Par contre les thromboses artérielles sont représentées par les AVC ischémiques, les TA fémorale et thrombose de la carotide (5%).

Un quart (25%) de la population RPCa avec thrombose ont eu des complications, la complication la plus répandue était l'embolie pulmonaire (40%), les AVC ischémiques, l'occlusion de l'artère fémorale, la récurrence de l'évènement thrombotique (20%).

Concernant la thérapeutique, 47% des patients avait thrombosé et donc étaient sous anticoagulants, contre 25% patients sans traitement. Ces derniers étaient des sujets dépistés lors de l'enquête familiale. Plusieurs études montrent que l'incidence de survenue d'une MTEV chez les membres de la famille porteurs de la mutation ne justifie pas un traitement anticoagulant au long cours, car les risques hémorragiques (3 à 5 % par an) seraient supérieurs au risque thrombotique en l'absence de traitement. En revanche une prophylaxie agressive en période à risque semble justifiée [85].

Parmi les patients qui étaient sous traitement anticoagulant, la moitié (50%) était sous une bithérapie HBPM-AVK, 30 % étaient sous AVK seul et 20% étaient sous une thérapeutique associant un antiagrégant plaquettaire.

Les résultats de l'INR des patients traités par les AVK ont révélé que 40% de patients étaient dans leur intervalle cible (2-3), 20% étaient sous l'intervalle cible et 10% ont un INR supérieur, cette tendance à sortir de la zone thérapeutique est observée probablement chez les patients qui avaient un mode alimentaire riche en vitamine K, en cas d'automédication, ou association à un autre traitement interagissant avec l'AVK, dont un ajustement thérapeutique est nécessaire.

La durée du traitement chez nos patients varie de 1 à 5 ans, avec une moyenne de  $2,70 \pm 0,68$  ans. En revanche 80% avaient une durée de traitement supérieur à 5ans. Ce qui concorde avec les études qui suggèrent que les patients qui développent une MTEV en association avec un facteur de risque majeur réversible peuvent être traités moins longtemps que ceux qui développent une thrombose veineuse idiopathique ou en association avec un FDR persistant dont la mutation Leiden [85].

Les pathologies associées les plus rencontrées chez les patients avec RPCa et thrombose étaient l'hypothyroïdie dans 40% des cas, suivi par l'épilepsie, les psychoses et la polyglobulie de vaquez dans 20% des cas.

## Partie pratique Discussion

---

Nous avons notés une interaction médicamenteuse entre AVK et le traitement correspondant à la maladie sous-jacente, notamment, les anti-hypothyroïdiens dans 40% des cas, les antipsychotiques, les antiépileptiques et les antiagrégants plaquettaire dans 20% des cas.

L'interaction entre ces deux traitements était de type d'association déconseillée dans 60% des cas, notamment pour les anti-hypothyroïdiens, les antiagrégants plaquettaire et les antipsychotiques, ces derniers potentialisent l'effet anticoagulant de l'AVK donc un risque hémorragique. Dans ce cas une précaution d'emploi était nécessaire, tel que la diminution de la dose de l'anticoagulant. Dans 40% des cas l'interaction médicamenteuse correspond à une inhibition d'effet de l'AVK, c'est le cas des antiépileptiques, dont la conduite à tenir était de changer la classe pharmacologique de l'anticoagulant avec probablement une HBPM.

## Recommandations

Les infirmiers et le personnel de santé doivent veiller à l'application des bonnes pratiques de prélèvement à savoir éviter l'utilisation de garrot, respecter les conditions de remplissage des tubes : rapport « volume anticoagulant/sang ».

-Si l'anomalie a été constatée pendant un traitement hormonal ou une gestation, il est important de la contrôler à distance.

-Devant un résultat RPCa positif, il est préférable d'exclure une RPCa acquise par le dosage de FII, FV et le fibrinogène dont un excès est responsable d'une RPCa acquise.

- Au cours d'une consultation, le médecin traitant doit expliquer au patient: sa pathologie, les risques thrombotiques, les complications et le risque de récurrence lié à cette dernière.

- Il est essentiel aux patients obèses de respecter les mesures préventives et hygiéno-diététiques.

- Les patients sous traitement doivent reconnaître les signes de surdosage et les risques hémorragiques liés aux traitements ainsi que la conduite à tenir dans ce genre de situation.

- L'avis du médecin traitant est essentiel pour le choix d'une méthode de contraception.

- Il est conseillé d'envisager un traitement prophylactique chez les femmes enceintes atteintes, pour éviter les complications obstétricales.

-Dans le cas d'un mariage consanguin, si l'un des conjoints est atteint par l'anomalie, le dépistage chez l'autre est de préférence envisagé.

- En cas de résultat positif, la recherche biomoléculaire de la mutation est recommandée. Afin d'identifier les mutations et de préciser leur type (homozygote ou hétérozygote).



---

# CONCLUSION

---

## CONCLUSION

La découverte de la mutation Leiden constitue une avancée importante dans l'étude de la maladie thromboembolique. Toutefois, si cette anomalie est fréquente, les implications cliniques en termes de prévention primaire et secondaire sont modestes.

La prévalence de la RPCA est très variable en fonction de la population étudiée. Nous avons voulu la déterminer dans la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'hémostase de CHU de Tizi-Ouzou. Dans notre série, nous avons trouvé une fréquence de 8,1% ce qui est proche de la littérature.

Les résultats nous ont permis de confirmer que les femmes sont exposées à un risque accru de maladie thromboembolique, comparées aux hommes, cette différence est liée à plusieurs facteurs.

Au vu des résultats retrouvés, l'élaboration d'une stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'ensemble des anomalies procoagulantes détectables associées à la RPCa, ainsi que de l'ensemble des circonstances à risque cliniquement identifiables.

En se basant sur les résultats de cette étude, il est nécessaire d'augmenter la puissance statistique par l'augmentation du nombre d'échantillons, et associer le génotype au phénotype par une exploration moléculaire de la mutation responsable de la RPCa.

Les recherches futures sur ce sujet semblent essentiellement devoir être orientées vers l'investigation des autres mutations du facteur V responsables ou non d'une résistance à la protéine C activée et leur association au risque de thrombose. En effet la thrombophilie reste plus que jamais l'un des domaines de recherche en hémostase les plus dynamiques.

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques


- [1]. Guermazi S, Znazen R. Activated protein C resistance and factor V Leiden Clinical interest. Elsevier Masson [En ligne]. 2009 mai [consulté le 23/03/2018]; 59 : [05 pages]. Disponible sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [2]. Arhab Y, Belaid S. Prévalence des déficits en Antithrombine III, protéine C, protéine S, et de la résistance à la protéine C activée (RPCa) chez la population qui thrombose au laboratoire d'Hémiobiologie du CHU Tizi-Ouzou [Mémoire]. Tizi-Ouzou : Université Mouloud Mammeri ; 2016.
- [3]. Sébastien D, François P. L'hémostase quelques notions de physiologie. Décembre 2010; 501:15-6.
- [4]. Gruel Y. Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie. Elsevier Masson [En ligne]. 2010 [consulté le 31/01/2018];37044(9): [8 pages]. Disponible sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [5]. T. de Revel, K. Doghmi. Physiologie de l'hémostase. Elsevier. 2004 ;(1) :71-11.
- [6]. Schaff M. Etude des mécanismes d'adhérence et d'activation des plaquettes sanguines appliqués à l'identification de nouvelles cibles anti-thrombotiques plus sûres [thèse]. Strasbourg : Ecole doctorale des sciences de la vie et de la santé. 2012.
- [7]. Satarupa C, Paula HB, Bolton-Maggs. Von Willebrand disorder. Elsevier Ltd. 2011 ; 1: 348-5.
- [8]. Biomnis. Fibrinogène précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2012.
- [9]. Marguerie G. Le fibrinogène facteur multifonctionnel de l'hémostase. Médecine/sciences. 1986 ; 2:260-6.
- [10]. Elalamy I. PFA-100 (DADE BEHRING): un analyseur globale de la qualité fonctionnelle de l'hémostase primaire. Elsevier Masson [En ligne]. 2007 juin [consulté le 31/01/2018]; 393 : [11 pages]. Disponible sur : [ismail.elalamy@tnn.aphp.fr](mailto:ismail.elalamy@tnn.aphp.fr)
- [11]. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Haemostasis disorders caused by snake venoms. Elsevier Masson [En ligne]. 2008 Avr [consulté le 31/01/2018]; 27 [08 pages]. Disponible sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [12]. Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deneys V. Venous malformations and coagulopathy. Elsevier Masson [En ligne]. 2006 [consulté le 29/01/2018]; 51 [06 pages]. Disponible sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [13]. Lanza F, Gachet C, David T, Mangin P. Signalling through the platelet GPIb-V-IX complex. Hématologie. 2008 ; 14(4) :273-84.
- [14]. Pr. Michel Pavic, Pr. Patrick Gérome. Hématologie Collège National des Enseignants de Médecine Interne. Université Médicale Virtuelle Francophone ; 2013.
- [15]. Horellou MH, Flaujac C, Thibault GI. Hémostase: physiologie et principaux test exploration. EMC. Traité de Médecine Akos. 2012 ; 7(2) : 1-4.
- [16]. Sravya K, James R, Sara M, Lori A, Bian C, Mathew J. et al. Factor XIII in plasma, but not in platelets, mediates red blood cell retention in clots and venous thrombosis size in mice. Blood adv 2018; 2(1) :111-9.
- [17]. Kenneth G, Mann, Michael K. Factor V : a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde. Blood journal. 2013 ; 101 : 20-30.

- [18]. Laurent P. Hématologie. Facteur V et risque thrombotique. jle. 1995 Fev [Consulté le 29/01/2018] ;1 (1) : [6 pages]. Disponible sur [http : // www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/).
- [19]. Ahmed Gelas M, Aiach M. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. EMC Hématologie ; 2013.022/B/60.
- [20]. Dubois GF, Lebreton A, Marques A, Ruivard M, Berger M, Serre- Sapin AF. Anticoagulant acquis anti-facteur V : à propos d'un cas et revue de la littérature. Ann Biol Clin. 2011 ; 69 (2) : 217-22.
- [21]. Nicolas G A. Dahlback B. Factor V and thrombotic disease : description of a janus-faced protein. Asterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002 ; 1, 22 (4), 530-8.
- [22]. Nicolas Bihoreau. Le facteur VIII (antihémophilique A) recombinant : relation structure / fonction médecine sciences 199 ; 8 ; 1043-50
- [23]. Elkhorrassani, Benkirane Agouni N : le facteur VIII coagulant, médecine du maghreb 1996 n 55
- [24]. Saenko EL. Shima M. Sarafanov AG. Role of activation of the coagulation factor VIII in interaction with FvW, phospholipide and functioning withing the factor Xase complex. Pub med. 1999 ;9(7) :185-92.
- [25]. François J. ABGRALI. Physiologie de la coagulation. Phy Hémato web.
- [26]. Chassot PG. Coagulation, anticoagulation et hémostasie en chirurgie cardiaque. Précis d'anesthésie cardiaque. 5<sup>e</sup> éd : USA ; 2017. P.1-125.
- [27]. F. Le point sur la coagulation-Troubles de l'hémostasie au cours du sepsis. SRLF et Springer. 2011 ; Suppl 20 :S595-602.
- [28]. Bezeaud A. Guillin MC. Physiologie et exploration de l'Hémostase. UFR de MedecineParis 7 Denis Diderot. 2010[38 pages].
- [29]. F. Fournier. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation 2002 ; 11 ; 341-8 Réanimation polyvalente, hôpital Roger Salengro, EA 2689, université Lille 2, CHRU59037 Lille cedex, France © 2002 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- [30]. Dominique L. Brigitte J .S Sophie S. From normal to pathological hemostasis. Can J Anesth. 2006 ; 53 Suppl 6 : S2-11.
- [31]. Fourrier F. Fibrinolyse et Fibrinogénolyse en réanimation. Réanimation. 2002Avr ; 11 (1) :341-8.
- [32]. Laurent P. Tiphane D. Eduardo A-C. Hématologie. Fibrinolyse. Nouveaux concepts: vésicules et cross talk fibrinolytiques.jle. 2011 Dec [Consulter le 11/02/2018] ; 17(6) : [6pages]. Disponible sur [http : // www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/).
- [33]. Encyclopédie M Médix. Physiologie de la coagulation. [En ligne]. 2018 [Consulté le 29/02/2018]. Disponible sur : <http://www.médidz.com>.
- [34]. Intitut de Biologie Clinique. Antithrombine III. [En ligne].171chausse de la Hulpe1170 Bruxelles : Disclamer ; 2015[Consulté le 17/02/2018].Disponible sur : <http://www.ulb-ibc.be/analyses/Liste-analyses/ATIII.htm/>.
- [35]. Robert N, Ashley M, Benart F, Franc C. Control of the coagulation system by serpins Getting by with a little help from glycosaminoglycans. FEBS Journal. 2005 ; 272 : 4842-51.
- [36]. Delphine B, Antoine V-B. Activated protein C A protein at the crossroads between coagulation and inflammation. Med Sci. 2011 Mai ; 27 (5) : 501-507.

- [37]. Magy N. Protein Z a new factor of thrombophilia ? . Elsevier [En ligne]. 2005 Aout [consulté le 22/02/2018] ; 26 :[3 pages]. Disponible sur : [www. Sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [38]. Imbert F. Alpha 2 Macroglobuline.Elsevier. 2007 ; 90 (10) :125-7.
- [39]. Méan M, Angelillo-Scherrer A. Thrombophilie investiguer ou ne pas investiguer ? .Revue médicale Suisse[En ligne]. 2011 mai [consulté le 09/03/2018] ; 7: [3 pages].Disponible sur : [www.revmed.ch](http://www.revmed.ch).
- [40]. Atul BM, Victor HA. Hématologie.1 éd. Paris : De Boeck édition ; 2003.
- [41]. Roux A, Sanchez O, Meyer G. Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease?.Elsevier Masson[En ligne]. 2008 avr [consulté le 05/03/2018]; 1624() : [08 pages]. Disponible sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [42]. Armand-Perrouxa A, Barrellierb M-T. Deep-venous thrombosis: Is something new? .Elsevier masson[en ligne]. 2008 sep [consulté le 10/03/2018];1624 (0693): [09 pages]. Disponible sur: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [43]. Emmerich J. Epidemiology of venous thrombosis. Bull. Acad. NatleMéd.2003 ; 187(1) : 19-33.
- [44]. Emmerich J. Rare thrombophilic states. Elsevier Masson[En ligne]. 2008 avr [consulté le 31/01/2018]; 29 : [4 Pages]. Disponible sur :<http://france.elseiver.com/direct/REVMED/>.
- [45]. Roux A, Sanchez O, Meyer G. Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease?.Elsevier Masson[En ligne]. 2008 avr [consulté le 05/03/2018]; 1624 : [08 pages]. Disponible sur : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- [46]. Aiach M,Alhenc-Gelas M, Léger P, Levesque H. Facteurs génétiques prédisposant à la thrombophilie. Inserm. 2011.
- [47]. Quéré I, Emmerich J. Les nouvelles causes de thromophilie constitutionnelle. Elsevier.1997 ;18 Suppl 6 : S626-35.
- [48]. Morange P. Mutation 20210 A du facteur II.EMC Hématologie. 2016 Juin 07 ; 90-20-0110.
- [49]. Verdy E. Données récentes sur les marqueursgénétiques du risque de thrombose veineuse familiale. Angio-Frontières. 1998 ; 237.17-9.
- [50]. Verdy E. Données récentes sur les marqueursgénétiques du risque de thrombose veineuse familiale. Angio-Frontières. 1998 ; 237.17-9.
- [51]. Robert A, Eschwège V. Système de groupe sanguin ABO et thrombose veineuse profonde. Sang thrombose vaisseaux.2004 ; 16(2) : 96-100.
- [52]. Venous thromboembolism according to age. The impact of an aging population.ArchIntern Med 2004; 164: 2260-5.
- [53]. Gordon D, Lowe O. Facteurs de risque communs aux thromboses artérielles et veineuses. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ; 21(1) : 31-8.
- [54]. Dahlman T, Hellgren M, Blomback M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. GynecolObstet Invest 1985; 20: 37-44.
- [55]. Mavranakas T, Perrier A. Diagnosis and treatment of venous thromboembolic disease in 2013.Elsevier Masson [en ligne]. 2014 sep [consulté le 09/03/2018] ; 6 : [09 pages]. Disponible sur: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).

- [56]. Sié P. Bilan biologique de la thrombose veineuse : quelles conditions et quel coût ? .Sang ThromboseVaisseaux.2006 ; 18 (10) : 523-8.
- [57]. Dominice Dao M. Algorithme de prise en charge d'une thrombose veineuse profonde. Service de médecine de premier recours. DMCPURU-HUG. 2017.
- [58]. Massignona D. Fausses couches spontanées et morts fœtales in utero liées à des anomalies de l'hémostase. Elsevier Masson[En ligne]. 2010 Avr [consulté le2/03/2018] ; 421: [07 pages]. Disponible sur : [denis.massignon@chu-lyon.fr](mailto:denis.massignon@chu-lyon.fr).
- [59]. Abu-Heijja A. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014 ; 14 (1) : 26-36.
- [60]. Gordon D, Lowe O. Facteurs de risque communs aux thromboses artérielles et veineuses. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ; 21(1) : 31-8.
- [61]. Cambus JP, Boneu B. Prescription et surveillance des antithrombotiques. ECN. 2009.
- [62]. Raphael G. Syndrome post-thrombotique : la complication négligée de la maladie thromboembolique veineuse. RMS. 2013 ; 9 (372) ; 321-5.
- [63]. Susan M. The post-thrombotic syndrome.ASH Hematology.2016; 1:413-8.
- [64]. Rosencher J, Mirault T, Martinez I, Zhu T, Emmerich J.Rish factor for recurrent venous thromboembolism. Rev Mal Respir [En ligne]. 2011 avr [Consulté le 12/03/2018] ;28 (4)[9 pages]. Disponible sur <http://www.em-consulte.com/rmr/articles/288623>.
- [65]. HUG – DMCPURU – Service de médecine de premier recours. Thrombose veineuse profonde. 1998 [mis à jour 2010 ; consulté le 02/03/2018]. Disponible sur : <http://marie-christine.cansell@hcuge.ch>.
- [66]. Zuily S. Place des anticoagulants oraux directs dans le traitement des thrombophilies et du syndrome des antiphospholipides.JMV. 2018 Mar ; 43(2) : 78-9.
- [67]. Samama M, Gerotziafas G.Trois nouveaux anticoagulants disponible en 2011: Dabigatran, Etxilate, Rivaroxaban et Apixaban. Springer Link [En ligne].2011Sep [Consulté le 17/02/2018] ; 38(10). Disponible sur <http://www.rd.Springer.com>.
- [68]. Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 2009.
- [69]. Couturaud F. Durée optimale du traitement anticoagulant des thromboses veineuses profondes en 2016. JMV.2017 Mar ; 41 (2) : 115-8.
- [70]. John L. Suivi biologique de l'héparinothérapie. Annales de Biologie Clinique : Intérêt clinique et aspect pratique. 2016 ; 74 (6) : 637-57.
- [71]. Léon P, Gabriel P. Guide de thérapeutique.6<sup>e</sup> éd. France : Nord Compo Edition ; 2010.
- [72]. Frétiigny M. Résistance à la protéine C activée FV Leiden FII G2021OA activée FV Leiden FII G2021OA. 2015 ; 1-87.
- [73]. Massignon D. Intérêt de la recherche des anomalies génétiques dans la maladie thromboembolique. Centre Hospitalier Lyon Sud - 69310 Pierre-Benite. 2003

- [74]. Kouassi D, Diarra I.S, Sawadogo G.D, Konate S, Abissey A, Sanogo I, et al. Prévalence de la résistance à la protéine c activée (rpca) en cote d'ivoire. Médecine d'Afrique Noire. 2001 ; 48 (5) :205-208.
- [75]. Ajem A, Slama A, Slama FBH, Mehjoub T. Prevalence of factor V Leiden mutation in patients with thrombosis in Tunisia. EasternMediterraneanHealth Journal. 2009 ; 15,(6) : 1483- 1488.
- [76]. Céline Moty-Monnereau, Christine Devaud, Renée Cardoso, Frédérique Pages. Test de résistance à la protéine C activée. Recherche de la mutation Facteur V Leiden. Recherche de la mutation g.20210G>A de la prothrombine. 2007 ; 13(2) : 135-158.
- [77]. Freyburger G, Sylvie Labrouche S. Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA) Facteur II Leiden (G20210 G>A) aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. Spectra Biologie. 2007 ; 162 :60-74.
- [78]. John L. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hémostase. Jle. 2000 Sept ; 12 (7) : 35-8.
- [79]. Zuily S, Wahl D, T. Le compte T. Quand et pourquoi n'est-il pas utile de rechercher une thrombophilie constitutionnel chez un patient qui a eu un épisode de TVP/EP ?. Inserm. Nancy.
- [80]. Janssens G. Répertoire d'analyse de biologie clinique. Cinquième édition. Bruxelles : Chaussée de la hulpe ; 2015.
- [81]. Henrik O, Mogens H, Jakobsen, Troels K, Jens V, Martin B et al. Detection of the factor V Leiden Mutation by Direct Allele-Specific Hybridization of PCR Amplicon to Photoimmobilized locked Nucléic Acides. Clin chem. 1999 ; 45 (11) : 18-9.
- [82]. Ajem A, Slama A, Slama H, Mehjoub T. Eastern Mediterranean Health Journal. Prevalence of factor V Leiden mutation in patients with thrombosis in Tunisia A. 2009 ; 15 (6) : 1483-8.
- [83]. Mahrez M. Epidémiologie of Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden Mutation in the Mediterranean Region. Mediteri J Hematot Infect Dis. 2011Sept 8 ; 3(1) : ppp
- [84]. kouassi D, Diarra IS, Sawadogo GD, Konate S, Abissey A, Sanogo et al. Médecine d'Afrique Noire. Prévalence de la résistance à la protéine C activée en cote d'ivoire.2001; 48 (5) : 205-8.
- [85]. Couturaud F. Factor V Leiden.La Lettre du Pneumologue. 2004 sep ; 7 (5) : 182-186.

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical floral and scrollwork patterns in the corners. The border is composed of thin black lines, with the corners filled with intricate black and white designs of leaves and scrolls.

**ANNEXES**

## Annexe I : Fiche d'enquête épidémiologique

### Volet identité:

Nom : ..... Profession : .....  
Prénom : ..... Origine : .....  
Âge : ..... Service : .....  
Sexe : ..... Tel : .....

### Volet biologique :

Paramètre	Résultat
Antithrombine	
Protéine C	
Protéine S	
RPCa	

### Volet clinique :

#### Circonstance de découverte:

- Bilan étiologique
- Thrombose
- Dépistage

ATCD P de thrombose: OUI  NON

- Type : .....
- Siège : .....
- Date : .....
- Récidive : .....

ATCDF de thrombose : OUI NON

Membre atteint : Père  Mère

Frère  Sœur  2<sup>ème</sup> degré

#### Facteurs déclenchant :

-Tabagisme :  -Post partum :

-Obésité :  -Fausses couches :   
-Immobilisation, long voyage: -contraception par oestroprogestatifs :   
-Alitement prolongé :   
-Grossesse en cours :

**Volet thérapeutique :**

**Diagnostic posé :** .....

**Complications cliniques de la maladie :**

OUI  NON

**Type de la complication :** EP  dive  I  elusion de l'AF

**Traitement de première intention :** .....

**Traitement au long cours :** .....

**Durée du traitement :** .....

**Surveillance biologique :** .....

**Valeur :** .....

**Observance de traitement :** OUI  NON

**Complications liées aux traitements :** .....

**Maladies associées :** .....

**Traitements correspondants :** .....

**Interaction médicamenteuse :** OUI  NON

**Nombre et noms des médicaments interagissant :** .....

**Type de l'interaction médicamenteuse :** Association déconseillerI  tion

Précaution d'emploi  Contre indication

## Annexe II : Fiche de renseignement-Bilan de thrombose

RDV, Le...../...../.....

CHU NEDIR MOHAMED TIZI OUZOU-LABORATOIRE D'HEMOBIOLOGIE-UNITE HEMOSTASE

### FICHE DE RENSEIGNEMENT : BILAN DE THROMBOSE

NOM :	PROFESSION :
PRENOM :	ORIGINE :
AGE :	SERVICE :
SEXE :	TEL :

❖ **Motif de la prescription du bilan de thrombose :**

❖ **Le bilan demandé :**

- Bilan étiologique
- Contrôle
- Enquête familiale

❖ **Terrains pathologique :**

Le patient a-t-il déjà fait un épisode thrombotique : OUI  NON

- Type : .....
- Siège : .....
- Date : .....
- Récidive : .....

❖ **Antécédents familiaux de la thrombose :** OUI  NON

Nombre des sujets atteints :  premier degré :  deuxième degré :

❖ **Facteurs déclenchant :**

Tabagisme :	<input type="checkbox"/>	Post partum :	<input type="checkbox"/>
Obésité :	<input type="checkbox"/>	Fausse couches :	<input type="checkbox"/>
Immobilisation :	<input type="checkbox"/>	contraception par oestroprogestatifs :	<input type="checkbox"/>
Alitement prolongé :	<input type="checkbox"/>	SAPL :	<input type="checkbox"/>
Long voyage :	<input type="checkbox"/>	Hyperhomocystéinémie :	<input type="checkbox"/>
Grossesse en cours :	<input type="checkbox"/>	Certaines pathologies : Cancer, SMP, HPN,	<input type="checkbox"/>
Maladie de Bechet :	<input type="checkbox"/>		

❖ **Pathologies associées:** .....

❖ **Traitement antérieur :** .....

❖ **Traitement actuel :** AVK :  Antiagrégant plaquettaire :

Héparine :  Autres traitements :

**NB :** Veuillez remplir attentivement la fiche ci-dessus, SVP.

Prélèvement fait sur 2 tubes citratés par ponction veineuse au niveau du pli du coude, sans garrot ou garrot peu serré posé moins d'une minute ; Respecter le rapport anticoagulant /sang de 1 /9 ; Homogénéiser immédiatement et lentement.

Le prélèvement se fait à distance de la phase aiguë de l'épisode thrombotique (>3mois).

Le traitement par les AVK doit être arrêté 20 jours avant le prélèvement.

### Annexe III: Fiche de suivi

#### CHU NEDIR MOHAMED TIZI OUZOU

Mémoire de fin d'étude de la 6<sup>ème</sup> année Pharmacie

Thème : Prévalence de la RPCa chez les patients qui thrombose au niveau du laboratoire d'hémiobiologie

Promotrice : Dr SI SMAIL      CO-Promotrice : Dr RAHLI

#### FICHE DE SUIVIE

##### Volet patient :

Nom : ..... N° D'identification : .....

Prénom : ..... Service : .....

Sexe : ..... Hôpital : .....

Age : ..... Motif d'hospitalisation : .....

Poids : ..... Durée d'hospitalisation : .....

##### Volet professionnel :

Nom du médecin traitant : ..... Spécialité : .....

##### Volet clinique :

Diagnostic posé : .....

Complications cliniques de la maladie : .....

Maladies associées : ..... Traitements correspondants : .....

Interaction médicamenteuse avec l'antithrombotique : OUI  NON

Nombre et noms de médicaments interagissant : .....

##### Volet thérapeutique :

Traitement		HBPM	AVK	Autre antithrombotique	Contention élastique	Chirurgie
Traitement de première intention	DCI : Dose : Voie : Heure : Durée :					
Traitement au long cours	DCI : Dose : Voie : Heure : Durée :					
Suivie biologique du traitement	T PLAQ : P. Contrôle : Rythme : Valeur cible : Autres :					

Observance du traitement : OUI  NON  PARFOIS

Complications liées aux traitements Antithrombotiques : .....

**Annexe IV : Courrier adressé aux chefs des services cliniques**

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
DE TIZI-OUZOU

Le.../.../.....

SERVICE D'HEMOBIOLOGIE

A

*Monsieur le chef de service de.....*

*Monsieur,*

*Je viens très respectivement vous demander de bien vouloir accepter  
d'accueillir au sein de votre service les deux internes en pharmacie :*

*BOUZEGZA Ouassila et DJEMA Fatima Zohra*

*Afin qu'elle puisse avoir accès aux dossiers des patients*

*En effet, dans le cadre de leur cursus universitaire : un mémoire de fin d'étude leur a  
été proposé et ayant pour thème : « **Prévalence de la R PCa chez les patients qui  
thrombosent au CHU de Tizi-Ouzou** ».*

*Dans l'attente d'une suite favorable à notre demande veuillez agréer Monsieur, le  
chef de service de ....., mes salutations distinguées.*

*Chef de service*

*Chef de service .....*

*Hémobiologie*

**Annexe V : Valeurs usuelles des inhibiteurs de la coagulation selon l'âge et le sexe**

	naissance	Valeurs usuelles	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans
<b>AT %</b>		A partir de 1 an					
Homme	63 +/- 12	80-120	83-121	80-124	73-122	76-117	72-120
Femme	51-75	80-120	82-117	81-118	84-119	76-124	81-119
<b>PC %</b>		A partir de 15 ans					
Homme	35 +/- 9	70-140	68-148	66-175	55-147	67-154	59-153
Femme	26-44	70-140	64-155	60-161	57-169	65-164	59-172
<b>PS %</b>		A partir de 6 mois					
Homme	12-60	60-140	83-149	78-150	72-150	81-152	73-163
Femme	12-60	60-140	47-128	58-134	71-141	58-156	69-149

**D'après Andreo-1992 (sur 108 sujets)**

	Naissance J1	J5	01 mois	03 mois	06 mois	Adulte
<b>AT %</b>	39-87	41-93	48-108	73-121	84-124	79-131
<b>PC %</b>	17-53	20-64	21-65	28-80	37-81	64-128
<b>PS %</b>	12-60	22-78	33-93	54-118	55-119	60-124

**Normes Stago 2006 – échantillon (26 patients en moyenne)**

	J1	J3	1 mois-1an	1 -5ans	6-10ans	11-16ans	Adulte
<b>AT %</b>	58-90	60-89	72-134	101-131	95-134	96-126	66-124
<b>PC %</b>	<b>Staclot</b>	24-44	28-54	31-112	65-127	71-129	66-118
	<b>Stachrom</b>	24-40	24-51	28-124	50-134	64-125	59-112
<b>PS %</b>	<b>Staclot</b>	28-47	33-67	29-162	67-136	64-154	65-140
	<b>Free</b>	37-42	40-57	80-116	63-120	83-123	76-127

## Annexe VI : Principales interactions médicamenteuses avec les antithrombotiques

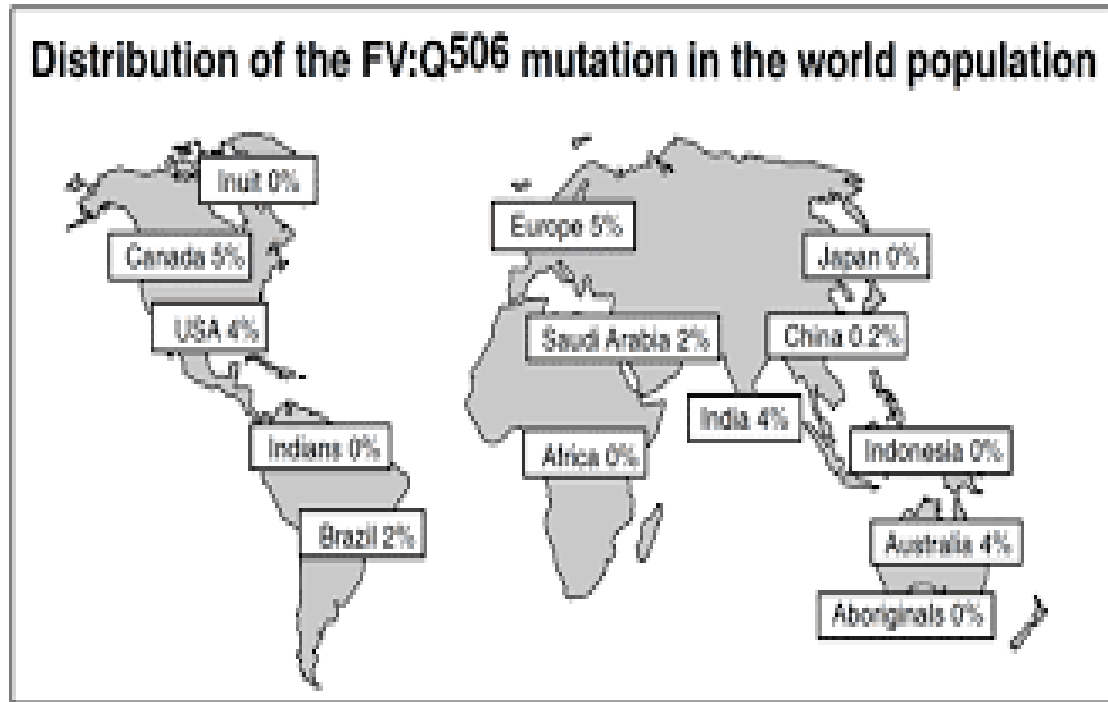
### 1.AVK :

Potentialisation de l'effet antithrombotique		Inhibition de l'effet antithrombotique
Contre-indication absolue	Association déconseillée	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiagrégant plaquettaire : Aspirine à forte dose (<math>\geq 3</math>g par jour)</li> <li>• Antifongique : Miconazole (danger +++)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiagrégant plaquettaire : Aspirine à faible dose Clopidogrel (Plavix) AINS</li> <li>• Sulfamides hypoglycémiants</li> <li>• Hypolipémiants</li> <li>• Antibiotiques</li> <li>• Ticlopidine</li> <li>• Antidépresseurs</li> <li>• Hormones thyroïdiennes : Thyroxine</li> <li>• Alcoolisme aigu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbituriques</li> <li>• Antiépileptiques</li> <li>• Hormones oestroprogestatifs</li> <li>• Vitamine K</li> <li>• Millepertuis</li> <li>• Alcoolisme chronique</li> </ul>

### 2-HBPM :

Majoration du risque hémorragique			Majoration du risque d'hyperkaliémie
Inhibition de la fonction plaquettaire	Potentialisation	Fragilisation vasculaire	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiagrégant plaquettaire : Salicylés aux doses antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires</li> <li>• Dextran 40</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AVK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiagrégant plaquettaire à doses antiagrégantes : Clopidogrel</li> <li>• Corticothérapie générale à forte doses ou en traitement prolongé</li> <li>• Antinéoplasique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINS</li> <li>• Antihypertenseurs</li> <li>• Triméthoprime</li> </ul>

**Annexe VII : Carte géographique des prévalences de Facteur V Leiden dans le monde**



## Résumé

La résistance à la protéine C activée est la plus fréquente des anomalies génétiques prédisposant aux thromboses, liée le plus souvent à la mutation Leiden du facteur V.

Le but de cette étude est de déterminer la prévalence de la RPCa chez les patients qui thrombosent au niveau du laboratoire d'Hémostase de CHU de Tizi-Ouzou durant la période allant de Novembre 2014 à Avril 2018.

Dans ce cadre nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective portant sur 248 patients ayant thrombosé fréquentant l'hôpital de Tizi-Ouzou. La RPCa a été détectée chez 8,1% de ces patients avec une prédominance féminine (55%), et une moyenne d'âge de  $35,55 \pm 16,17$  ans. L'étude a révélée que 55,6 % des patients atteints d'une RPCa étaient associés à une thrombose dont 90% étaient des thromboses veineuses, 10% des thromboses artérielles, en revanche, y'avait absence des ABRTs dans notre série. La localisation la plus dominante était la TVP (80%). Ces résultats sont en accord avec les études antérieures menées dans notre pays.

Au vue de ces résultats le dépistage de la RPCa chez les patients atteints de thrombose et les membres de leur famille peut se justifier, et l'exploration moléculaire de la mutation responsable est recommandée.

**Mots clés :** ABRTs, Facteur V Leiden, Prévalence, RPCa, thrombose, thromboses veineuses, TVP.

## Abstract

Activated protein C resistance is the most common genetic abnormality predisposing to thrombosis, most often related to factor V Leiden mutation.

The aim of this study is to determine the prevalence of APCR in patients thrombosed at the Tizi-Ouzou University Hospital Hemobiology Laboratory during the period from November 2014 to April 2018.

In this context we conducted a descriptive retrospective study of 248 thrombosed patients attending the Tizi-Ouzou hospital. APCR was detected in 8.1% of these patients with a female predominance (55%), and an average age of  $35.55 \pm 16.17$  years. The study revealed that 55.6% of patients with a APCR were associated with a thrombosis of which 90% were venous thromboses, 10% of the arterial thromboses, on the other hand, there was absence of the ABRTs in our series. The most dominant location was PST (80%). These results are consistent with previous studies conducted in our country.

In view of these results, screening for APCR in patients with thrombosis and their family members can be justified, and the molecular exploration of the responsible mutation is recommended.

**Key words:** ABRTs, Factor V Leiden, Prevalence, RPCa, thrombosis, venous thrombosis, DVT.