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

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'étude

Présenté et soutenu publiquement

Le : 03 novembre 2020

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

Thème

Prévalence du déficit en Protéine S chez la population qui thrombose au niveau du CHU de Tizi ouzou

Réalisé par :

M^lle DJERALFIA Hadjer
M^me HABEL Lila
M^r HAROUNI Tarek

Encadré par : Dr ARBANI Sara

Membre du jury :

Présidente du jury : Dr Sismail Nedjma	MAHU en Hémobiologie
Promotrice : Dr ARBANI Sara	MAHU en Hémobiologie
Examinatrice : Dr Belaid Saliha	Assistante en Hémobiologie

2019-2020

Remerciement

A notre promotrice ***Dr Arbani Sara,*** *maître assistante en hémobiologie, , 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.*

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

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

.

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

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

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

A mes très chers parents : ***Herkat Nora*** *et* ***Mohammed***

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.

A mes frères : ***Abdelhak, Aymen,Yasser,Yacine***

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.

A Toute la famille ***Djeralfia et Herkat .***

A mes amis, ***Asma, Meriem ,Aziza, Maissa, Feriel , Lila ,Islam***

A tous ceux ou celles qui me sont chers.

HADJER

Dédicace

Je dédie cette thèse ....

A 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.

A mes très chers parents :aucune dédicace, aucun mot ne pourrait
Exprimer a leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte
Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour de votre tendresse, de longs jours d'apprentissage
Loinne de vous, votre soutien et votre encouragement mon toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie
Chaque ligne de cette thèse, chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents

A mon très cher mari : je n ai jamais pu te montrer à tel point tu m'es cher, je te le dis aujourd'hui à travers ce travail. Je te le dis à travers chaque effort que j ai fourni pour faire ce travail ; un effort que tu me l'a redessiné dans une image d'effort simple et facile, franchissable et tolérable grâce à ta grandeur d'âme, grâce à la noblesse de tes pensées et grâce à la douceur de tes mots et grâce à la chaleur de ton amour. Merci pour ton soutien perpétuel, merci pour ton amour généreux, merci de m'avoir aimer.

A mes chers frères .Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous Vous m'avez toujours encouragé. Que Dieu vous garde auprès de moi.

A mes chères sœurs :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.

A mon très cher petit poussin ABDERRAHIM :
C'est à toi mon adorable ange ,ma joie , mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie . Je t 'aime mon bébé et je te souhaite tous le bonheur du monde.

A ma très chère amie Hadjer, je voulais te remercier d'être toujours compréhensive, patiente et gentille. Merci d'être une amie si merveilleuse.

Lila

Dédicace

Je dédie cette thèse ....

A 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.

A mon très chère père : ***HAROUNI Mohand.*** *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.*

A ma très chère mère : ***OULD HABIB Dalila.*** *Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'épreuve 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.*

A Mon frère et mes sœurs ***: Sofiane, Ryma et Salima****. 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.*

A mon cher ami ***RABIA Lyes.*** *J'ai traversé des moments si difficiles que plus d'une fois j'ai pensé que je ne verrais jamais le bout du tunnel. A chacun de ces moments, tu étais là pour me réconforter et m'aider à avancer. Je ne te remercierais jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi.*

Tarek

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction……..……01

Objectifs……...……03

PARTIE I : PARTIE THEORIQUE……...….04

Chapitre I : Physiologie de l'hémostase……05

1. Hémostase primaire…….…….07

2 .Coagulation……..……08

2.1. Les acteurs de la coagulation ……..…...08

2.2. Le déroulement de la coagulation……..09

2.3. Régulation de la coagulation…….....…11

2.3.1. Antithrombine……....12

2.3.2. La Protéine C…….....…….…13

2.3.3. La Protéine S…….....15

2.3.4. Alpha 2-macroglobuline……..…16

2.3.5. La Protéine Z…….....16

2.3.6. Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)……...…....16

3. Fibrinolyse…….....17

Chapitre II : Maladie thromboembolique veineuse.....18

1. Définition……..19

2. Physiopathologie de la maladie thrombo-embolique veineuse ……...19

3. Facteurs de risque de la thrombo-embolique veineuse…….20

4. Diagnostic de la MTEV……22

5. Traitement ……....26

Chapitre III : La thrombophilie constitutionnelle……...…30

1. Définition .....…….....31

2. Diagnostic étiologique ……....……...31

2.1. Déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation 31

2.2. Polymorphisme génétique .....……...33

2.3. Autres paramètres biologiques pour le diagnostic de thrombophilie……..…..34

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE……..36

Matériel et méthodes……...37

1. Rappel des objectifs de notre étude ……38

2. Type et lieu d'étude…….....38

3. Matériel…..…….....38

3.1. Population de l'étude……...…….38

3.1.1. Critères d'inclusion.……..…..38

3.1.2. Critères d'exclusion.……...…….39

3.2. Description des automates...……..……...……39

3.2.1. SYSMEX XT 1800 i …….39

3.2.2. STA Start ® 4 …….……...40

3.2.3. STA compact max 2...…….……...40

4. Méthodes…….……41

4.1. Méthodes d'analyses biologiques…….....…….41

4.1.1. Étape pré-analytique……...…….41

4.1.1.1. Prélèvement.……41

4.1.1.2. Acheminement des prélèvements……..……...…42

4.1.1.3. Traitement des échantillons…….…..……...…….42

4.1.1.4. Enregistrement……..…...……43

4.1.2. Principes des techniques.……43

4.1.2.1. Numération Formule Sanguine (NFS)…… ……..……..43

4.1.2.2. Bilan d'hémostase de routine……..……....44

4.1 .2.3. Bilan de thrombophilie……...45

4.2. Recueil des données……..……....47

4.3. Méthode d'analyse statistique…….....48

Résultats……..51

1. Description de la population d'étude……...……....52

1.1. Répartition des patients selon le sexe……....52

1.2. Répartition des patients selon l'âge……...53

2. Répartition des patients selon le service demandeur…….....53

3. Caractéristiques cliniques de la population d'étude …..……54
3.1. Répartition des patients selon le type de manifestations thrombotiques……..……54
3.2. Répartition des patients selon le siège des thromboses…….……...54
3.2.1. Répartition des patients selon le siège de la thrombose veineuse……..…...54
3.2.2. Répartition des patients selon le siège de la thrombose artérielle…….55
3.3. Répartition des patients selon la récidive de thrombose……...55
3.4. Répartition des patients selon les antécédents familiaux de thrombose……...…56
4. Résultats du bilan de thrombophilie…….56
5. Caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques des patients présentant un déficit en PS……..…57
5.1. Fréquence du déficit en PS dans la population qui thrombose…….57
5.2. Répartition des patients présentant un déficit en PS selon le sexe……..57
5.3. Répartition des patients présentant un déficit en PS selon l'âge……..58
5.4. L'aspect clinique du déficit en PS……...58
5.4.1. Répartition des patients selon le type de manifestations thrombotiques……...58
5.4.2. Répartition des patients selon le siège des thromboses…….59
5.4.2.1. Répartition des patients selon le siège de la thrombose veineuse…….59
5.4.2.2. Répartition des patients selon le siège de la thrombose artérielle…….59
5.4.3. Répartition des patients selon la récidive de thrombose……..60
5.4.4. Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux……60
5.5. Résultat du dosage chronométrique de la PS.....61
6. Résultats des enquêtes familiale…….61
Discussion des résultats……64
1. Biais de l'étude……..….65
2. Discussion des résultats…….....65
Conclusion……69
Références bibliographiques……71
Annexes……75
Résumé……..79

Liste des abréviations

AIT : Accident Ischémique Transitoire.

AODs : Anticoagulants Oraux Directs.

ARNm : Acide Ribonucléique messager.

AT : Antithrombine.

ATCD : Antécédent.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

AVCI : Accident Vasculaire Cérébral Ischémique.

AVK : Anti vitamine K.

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

CHU : Centre Hospitalo-universitaire.

C4bBP : C4b Binding Protein.

EP : Embolie Pulmonaire.

FIX : Facteur IX de la coagulation.

FII : Facteur II de la coagulation.

FIIa : Facteur II activé.

FT : Facteur tissulaire.

FV : Facteur V.

FVL : Facteur V Leiden.

FVII : Facteur VII de la coagulation.

FVIII : Facteur VIII de la coagulation.

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.

GP : Glycoprotéine.

GR : Globule rouge.

Hb : Hémoglobine.

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire.

HCT : Hématocrite.

HPN : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne.

HS : Héparane Sulfate.

IDM : Infarctus de Myocarde.

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse .

PAI : Plasminogen Activator Inhibitor.

PC : Protéine C.

PCa : protéine C activée.

PLT : Plaquettes .

pNA : Paranitroaniline.

PNB : Polynucléaire Basophile.

PNE : Polynucléaire Eosinophile.

PNN : Polynucléaire Neutrophile.

PS : Protéine S.

RPCa : Résistance à la Protéine C activée.

SAPL : Syndrome des Anti phospholipides.

SMP : Syndrome myéloprolifératif.

SPSS : Statistical Packages for the Social Sciences.

TAFI : Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor.

TCA : Temps de céphaline + activateur.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

TM : Thrombomoduline.

TP : Taux de Prothrombine.

t-PA : Activateur tissulaire du Plasminogène.

TV : Thrombose Veineuse.

TVC : Thrombose veineuse cérébrale.

TVP : Thrombose Veineuse Profonde.

TVR : thrombose veineuse récidivante.

TVS : Thrombose Veineuse Superficielle.

µg : Miicrogramme.

U-PA : Urokinas Plasminogen Activator.

VCI : Veine Cave Inférieur.

Liste des figures

Figure 01 : Les Trois étapes de l'hémostase……...06

Figure 02 : Représentation de l'hémostase primaire……..……..08

Figure 03 : Schéma de la coagulation……..……11

Figure 04: Schéma de la molécule d'antithrombine……..…..12

Figure 05 : Mécanismes anticoagulants de l'antithrombine……..……..13

Figure 06 : Schéma de la molécule de protéine C……..…....14

Figure 07 : Les mécanismes anticoagulants du système de la protéine C……..…….15

Figure 08 : Schéma de la molécule de protéine S……...16

Figure 09 : Régulation de la coagulation……..……...17

Figure 10 : Traitement classique de la MTEV……..……...26

Figure 11 : SYSMEX XT 1800 i …….....39

Figure 12 : STA Start ® 4……40

Figure 13 : STA compact max 2……..41

Figure 14 : Tube citraté…….……...42

Figure 15 : Centrifugeuse Rotofix 32 a……..…….....43

Figure 16 : Dosage de l'activité PC sur automate STA compact par méthode amidolytique……....46

Figure 17 : Organigramme de l'étude…….……52

Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe……..…..53

Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge……...……53

Figure 20 : Répartition des patients selon le service demandeur ……54

Figure 21 : Répartition des patients selon les différents types de thrombose……..54

Figure 22 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose veineuse ……..…55

Figure 23 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose artérielle……...55

Figure 24 : Répartition des patients selon la récidive de thrombose……....56

Figure 25 : Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux de thrombose……..56

Figure 26 : Répartition des patients selon le type de l'anomalie biologique……...57

Figure 27 : Répartition des patients selon la fréquence du déficit en PS…….....57

Figure 28 : Répartition des patients selon le sexe……....58

Figure 29 : Répartition des patients selon l'âge……...58

Figure 30 : Répartition des patients selon le type de manifestations thrombotique…….....59

Figure 31 : Répartition des patients selon la localisation de thrombose veineuse……..……59

Figure 32 : Répartition des patients selon la localisation de thrombose artérielle ……..60

Figure 33 : Répartition des patients selon la récidive de thrombose ……...……60

Figure 34 : Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux …….……61

Figure 35 : Arbre généalogique de la famille A 67

Figure 36 : Arbre généalogique de la famille B……...……67

Figure 37 : Arbre généalogique de la famille C……...……68

Figure 38 : Arbre généalogique de la famille D …….……68

Liste des tableaux

Tableau 01 : Facteurs de la coagulation avec leurs caractéristiques essentielles……..…….09

Tableau 02 : Poids moléculaires et concentrations des principaux inhibiteurs.....12

Tableau 03 : Principaux facteurs de risque de la MTEV……...…….……21

Tableau 04 : Thromboses de siège inhabituelle.....23

Tableau 05 : Facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV.....28

Tableau 06 : Certitude et incertitude concernant la durée optimale d'anti coagulation après MTEV.....28

Tableau 07 : Résultat de bilan de thrombophilie chez le propositus et les autres membres de la famille A.....61

Tableau 08 : Résultat de bilan de thrombophilie chez le propositus et les autres membres de la famille B……....62

Tableau 09 : Résultat de bilan de thrombophilie chez le propositus et les autres membres de la famille C.……...62

Tableau 10 : Résultat de bilan de thrombophilie chez le Propositus et les autres membres de la famille D……63

INTRODUCTION

Introduction

Il n'ya pas de définition internationale unanimement acceptée de la thrombophilie .Toutefois, ce terme créé par Egeberg en 1965 est largement utilisé pour décrire les troubles de l'hémostase qui prédisposent probablement à développer des événements thrombotiques. La thrombophilie est habituellement liée à une augmentation du risque thrombotique dans le réseau veineux (l'expression clinique la plus fréquente étant l'embolie pulmonaire).Il existe également des formes de thrombophilie associées à une augmentation du risque thrombotique dans les réseaux artériel et microcirculatoire.

La thrombophilie ainsi définie peut être constitutionnelle, acquise ou mixte ; les anomalies constitutionnelles sont ;les déficits en antithrombine , les déficits en protéine C , les déficit en proteine S ,et la résistance à la protéine C activée , augmentation du facteur II , élévation du taux des facteurs VIII,IX,X,XI et l'hyperhomocyctéinémie.

La protéine S appartient a l'un des principaux systèmes anticoagulants physiologiques, le système protéine C/protéine S , son dosage fait partie des analyses réalisées dans le cadre du bilan étiologique de thromboses idiopathiques .Les déficits héréditaires en protéine S s'accompagnent donc de manifestations thromboemboliques, ils sont liés à des mutations ou des délétions d'un gène situé sur le chromosome 3, décrites pour la première fois en 1984, elle a permis une avancée importante dans le rendement du bilan biologique de thrombophilie. Cette anomalie est présente chez 2 à3 % des patients thrombophiliques , il pourrait être de l'ordre de 0,05 à 0,10% dans la population générale.

En Algérie, une étude a été faite par Pr CHAFA au CHTS Mohamed Ben Abaji du CHU Mustapha a retrouvée une prévalence de déficit en PS de 3,2 % chez les patients qui thrombosent [25].

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 déficit en PS. Il vise à déterminer sa fréquence chez la population qui thrombose au niveau de laboratoire d'hémobiologie de CHU Tizi ouzou pendant la période allant de janvier 2019 à décembre 2019.

Objectifs :

Objectif principal :

Déterminer la fréquence de déficit en protéine S dans la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'hémobiologie de CHU de Tizi ouzou pendant la période allant de janvier 2019 à décembre 2019.

Objectifs secondaires :

-Caractérisation épidémiologique et clinico-biologique de la population qui thrombose.

-Déterminer les caractéristiques démographiques des patients atteints de déficit en PS.

-Décrire l'aspect clinique du déficit en PS.

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I :

PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques visant à maintenir l'écoulement fluide du sang, à prévenir les hémorragies spontanées et à arrêter le saignement après une rupture vasculaire. C'est l'un des systèmes enzymatiques et cellulaires les plus complexes de l'organisme.

Les principaux intervenants sont les facteurs plasmatiques de la coagulation, les plaquettes sanguines et la paroi vasculaire .On distingue trois phases : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse, qui sont étroitement liées [1].

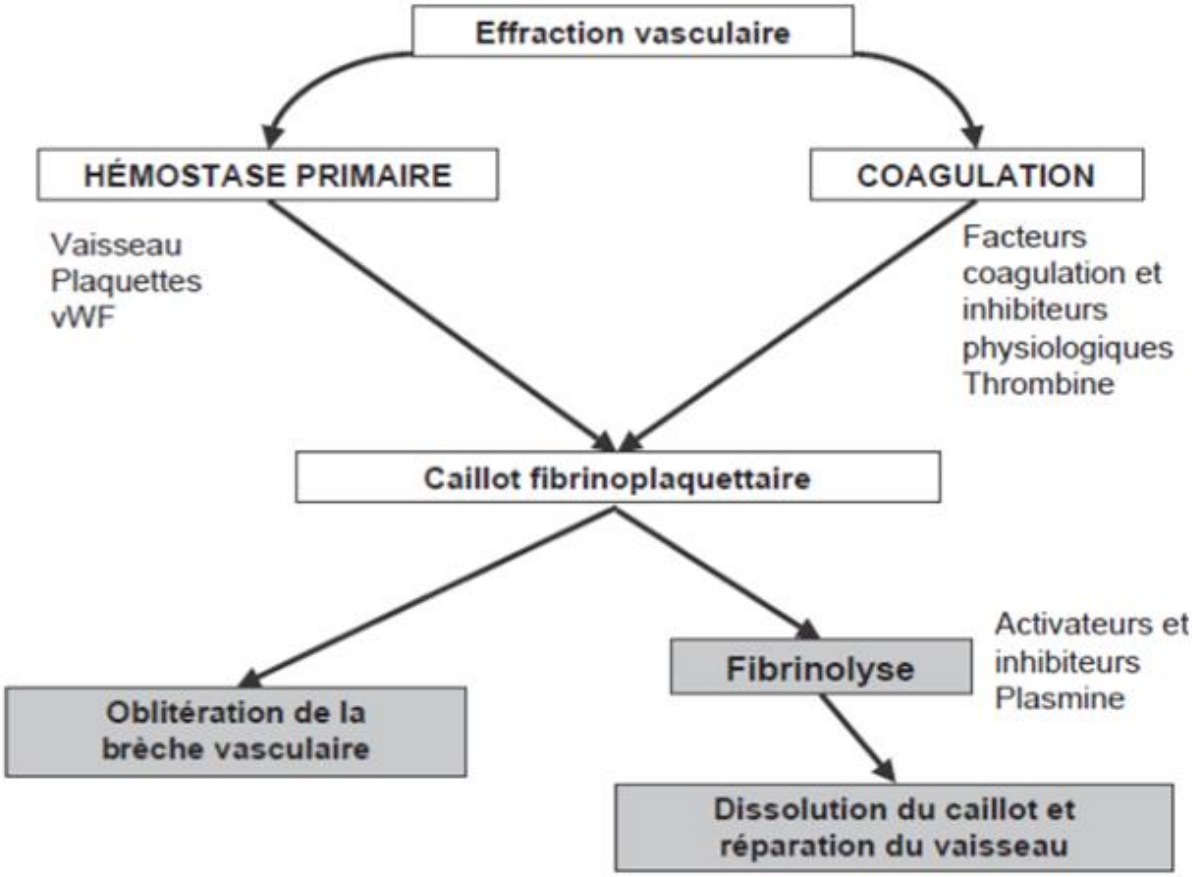

Figure 1 : Les Trois étapes de l'hémostase [2].

1. Hémostase primaire :

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu , il comprend trois étapes essentielles :

- **Le temps vasculaire** : Correspond à la première réaction de l'organisme qui est une vasoconstriction localisée qui peut arrêter les hémorragies soit au moins réduire le flux sanguin.

- **L'adhésion plaquettaire** : Les plaquettes dès leur sorties du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliales mise à nu par la brèche vasculaire L'adhésion se produit en grande partie par la GP Ib qui se colle au sous endothélium grâce au facteur de Willebrand qui sert de ciment.

- **L'agrégation plaquettaire** : Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes .Les GP IIb IIIa de surface, lors de l'activation plaquettaires subissent une modification qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium .L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes , créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible) constituant le thrombus blanc [3].

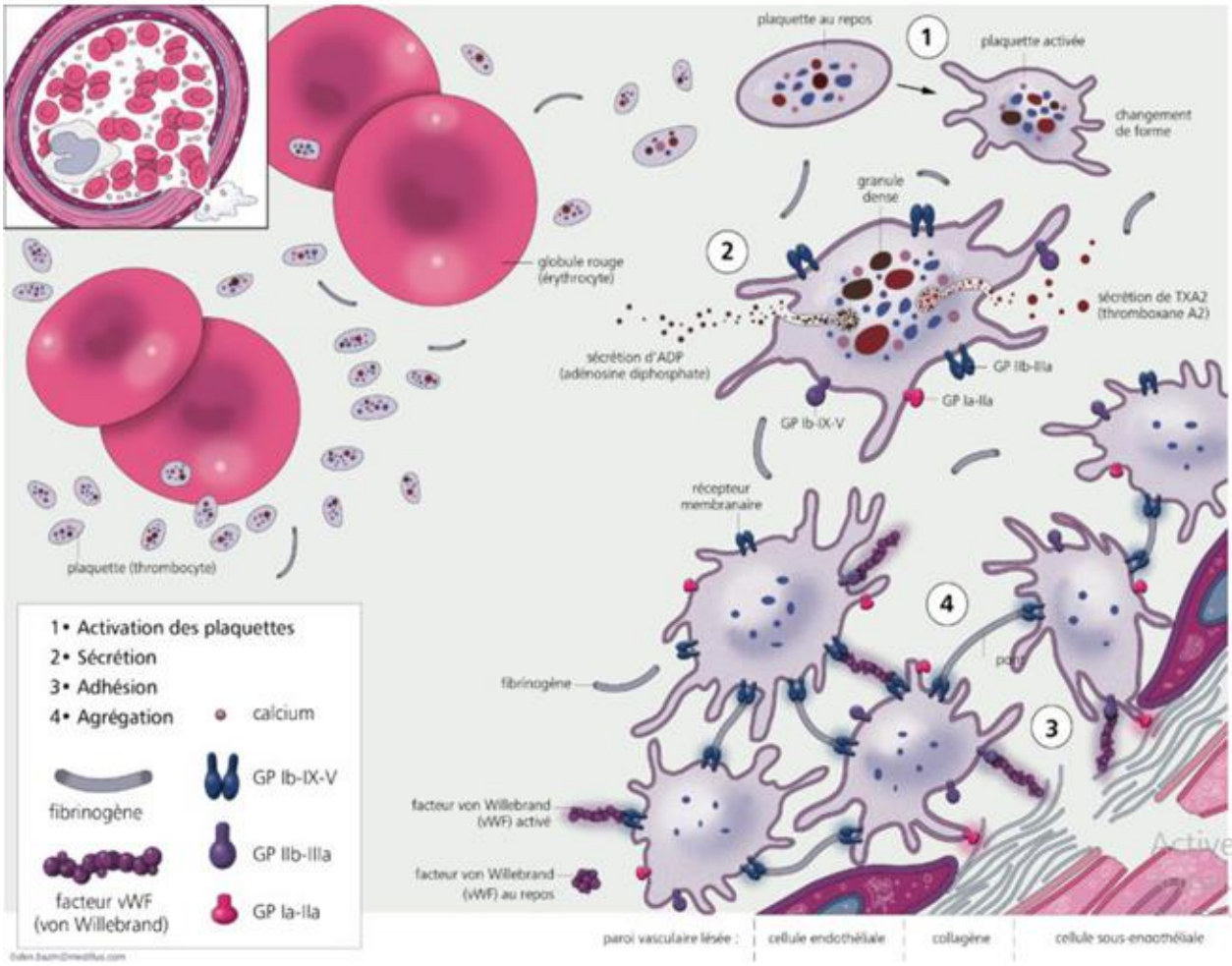

Figure 2 : Représentation de l'hémostase primaire [4].

2. Coagulation

La coagulation est une étape de l'hémostase qui a comme finalité la transformation du fibrinogène en fibrine insoluble.
Elle se déroule selon une suite de réactions enzymatiques faisant intervenir les facteurs de coagulation principalement la thrombine ; enzyme clé ayant comme substrat le fibrinogène
Elle renforce ainsi le clou plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire pour contribuer à l'arrêt du saignement.

2.1. Les acteurs de la coagulation :

A. **Le facteur tissulaire** : ou thromboplastine tissulaire ; c'est une glycoprotéine membranaire exprimée à la surface des cellules sous endothéliales exposées lors d'une lésion vasculaire.

B. **Surface catalytique** : représentée par des phospholipides chargés négativement exprimées à la surface des plaquettes activées, en présence du calcium ca2+.

C. **Les facteurs de la coagulation** : Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des noms qui leur sont propres, mais sont désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains .Une fois activés , les facteurs de coagulation portent leur nom suivi du suffixe « a ». Les facteurs peuvent être regroupés en différents groupes, selon leur structure et leur fonction [5].

Tableau 1 : Facteurs de la coagulation avec leurs caractéristiques essentielles [2]

	Synonyme	Lieu de synthèse	Concentration (mg/l)	Demi-vie (heure)	Taux minimum nécessaire	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	Foie	2-4 ×103	120	0,5 à 1 g/l	non
II	Prothrombine	Foie	100-150	80	40 %	oui
V	Proaccélérine	Foie	5-10	24	10 à 15 %	non
VII	Proconvertine	Foie	0,35-0,6	6	5 à 10 %	oui
VIII	F antihémophilique A	Foie + SRH	0,1-0,2	12	30 à 50 %	non
IX	F antihémophilique B		3-5	24	30 à 50 %	oui
X	Facteur Stuart	Foie	7-17	48	10 à 20 %	oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	3-6	60	environ 30 %	non
XII	Facteur Hageman	Foie	30-40	60	–	non
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	Foie Foie	20-30	240	2 à 3 %	non

Touts les facteurs de la coagulation sont synthétisées dans l'hépatocyte avant d'être sécrétées dans la circulation, le foie joue donc un rôle clé dans le maintient d'une hémostase normale. Toutefois , certains de ces facteurs ne sont pas exclusivement produites par le foie , mais aussi par d'autres organes : c'est le cas pour le facteur VIII , produit également par la rate , le poumon. Immédiatement après sa sécrétion dans la circulation , le facteur VIII se lie au facteur Willebrand qui le protège de la dégradation . Les facteurs II ,VII , IX et X subissent des modifications vitamine K dépendantes indispensables à l'acquisition de leur activité fonctionnelle [5].

2 .2 Le déroulement de la coagulation :

Lorsque le clou plaquettaire est formé, sa structure doit être consolidée par les mailles d'un filet formé par la fibrine .Cette fibrine se forme lors de la coagulation plasmatique et provient de la transformation du fibrinogène en fibrine.

La coagulation est initiée par la mise à nu du facteur tissulaire présent dans le sous endothélium mais absent de l'endothélium sain et apparaissant, lorsque celui-ci est anormal . De très faibles concentrations de F VIIa sont toujours présentes dans le sang responsables de l'activation au niveau des sites où est exposés le FT.Il a été récemment démontré que des traces de FT soluble existent dans le sang circulant. Le complexe FT-FVIIa est le détonateur de la réaction [6].

La coagulation se déroule en 3 phases (fig3) :

Phase 1 : Initiation

Le FT se lie à la fois aux facteurs VII et des traces de VIIa, il en résulte l'activation des facteurs IX et X (IXa et Xa) qui activent leurs substrats respectifs (facteurs X et II) à la surface des plaquettes Les premières molécules de thrombine sont formées , la thrombine transforme le fibrinogène en fibrine .Cette phase est rapide et inhibée par le Tissu Factor Pathway Inhibitor (TFPI) .

Phase 2 : Amplification

La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation, en stimulant d'une part les plaquettes en se fixant sur son récepteur (PAR1), recrutant de nouvelles plaquettes et donc d'autres surfaces catalytiques et d'autres part les facteurs V et VIII leur permettant de remplir leur fonction, le facteur VIIIa vient accélérer l'activation du facteur X par le facteur IXa ,le facteur Va vient accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa [7].

Phase 3 : Propagation

Le facteur XI est activé par la thrombine générée à la surface des plaquettes, induisant des réactions enzymatiques et la formation explosive de thrombine. Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil. La thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine, le facteur XIIIa entraîne très rapidement la stabilisation des polymères de fibrine, formant une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot [7].

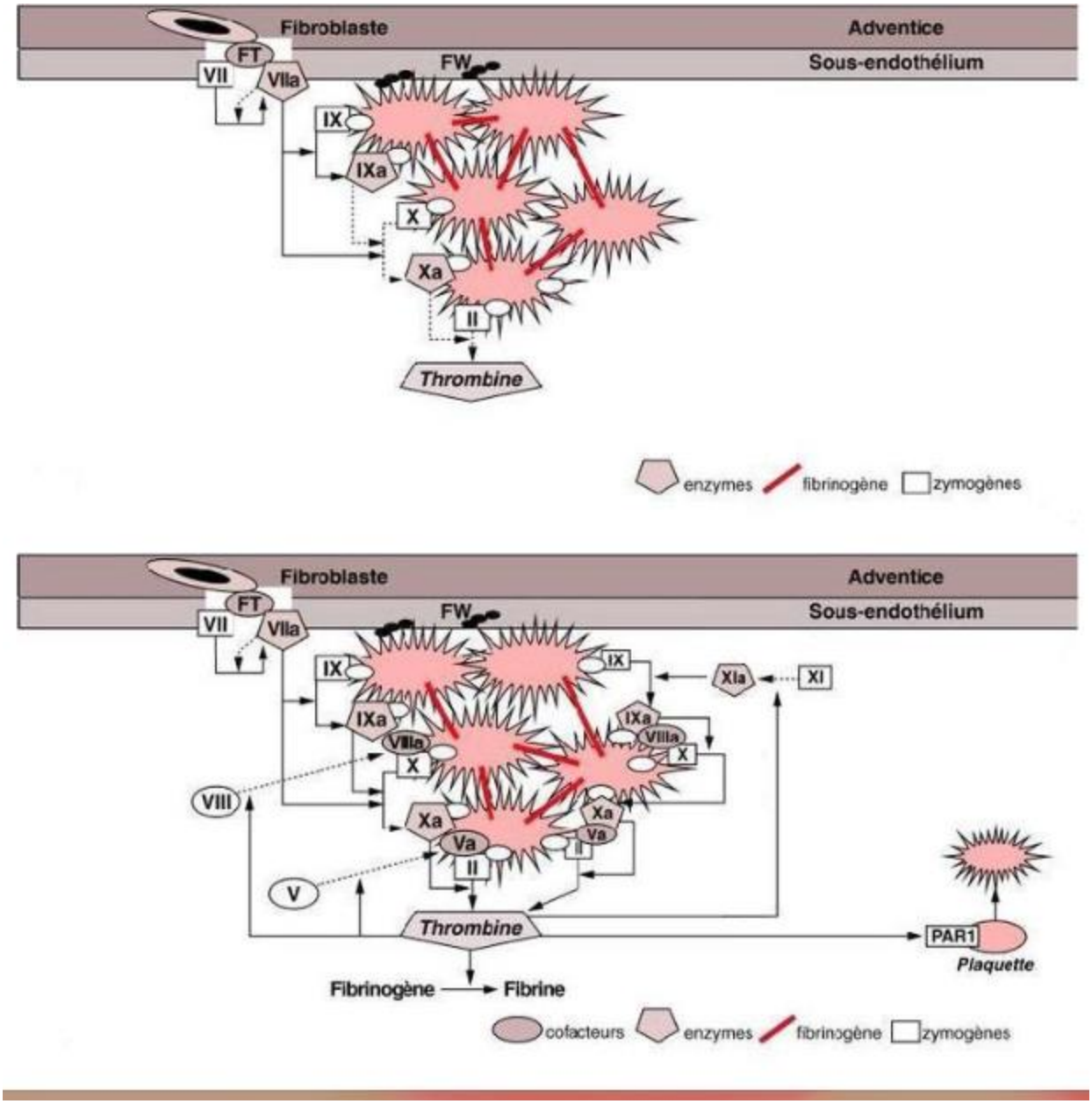

Figure 3 : Schéma de la coagulation [5]

2.3. Régulation de la coagulation :

Tout système d'activation, comme celui de la coagulation, possède un système naturel inhibiteur à fin d'éviter son emballement. L'inhibition de la coagulation se fait principalement grâce à des inhibiteurs qui sont : TFPI, l'antithrombine, le système de la PC (protéines C et S), la protéine Z, Alpha 2-macroglobuline**,** et à un moindre degré l'alpha 2 antiplasmine (α2-AP).

Tableau 2 : Poids moléculaires et concentrations des principaux inhibiteurs [2]

Facteur	PM (Da)	Concentrations (µg/ml)	Concentrations plasmatiques (µM)	Vitamine Kdépendant
AT	58 000	140	2,4	non
PC	62 000	4	0,064	oui
PS	69 000	10 (libre)	1,144	oui
PZ	72 000	2,6	0,04	oui
α2-antiplasmine	63 000	66	0,95	non
α2-macroglobuline	725 000	2,100	2,89	non
TFPI	34 000	0,073	0,002	non

2 .3.1.Antithrombine :

❖ Structure et synthèse :

L'antithrombine est le plus important inhibiteur de la thrombine, c'est une glycoprotéine monocaténaire de 432 acides aminés, de MM 56 Kda , synthétisée principalement par l'hépatocyte et secondairement dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes . Sa demi -vie plasmatique est de 50 à 70 heures .Elle appartient à la famille des inhibiteurs de sérine –protéase ou serpines.

L'AT comporte deux sites fonctionnels fondamentaux : le site réactif qui comporte l'arginine (Arg) 393 et la sérine (Ser) 394 et le domaine de liaison à l'héparine qui comporte la région des acides aminés 41 à 49 et 107 à 156.

Sa concentration plasmatique est de 180 à 300 mg /L. Le gène codant l'AT est situé sur le chromosome 1, comporte sept exons et six introns, et s'étend sur 13480 paires de base [8].

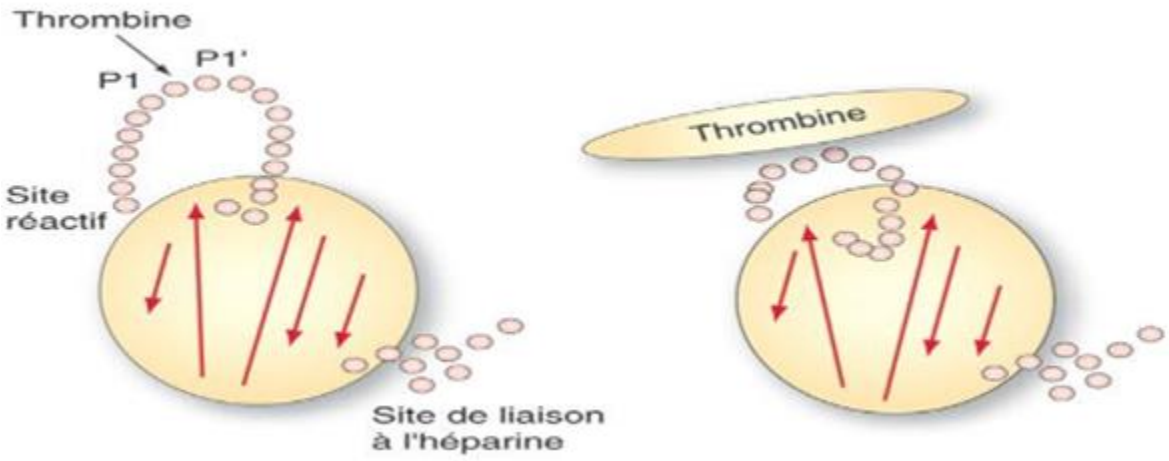

Figure 4 : Schéma de la molécule d'antithrombine [9].

❖ Mode d'action :

L'AT agit sur presque tous les facteurs activés de la coagulation. Elle joue un rôle essentiel pour freiner les mécanismes de coagulation. Anciennement dénomée AT III (antithrombine III), AT inhibe à la fois le FVIIa ,le FIXa , le FXa ,le FXIa et la thrombine [2].

Elle présente une action inhibitrice irréversible sur les facteurs activés de la coagulation. Cette action ,dans les conditions physiologiques , est progressive et va devenir puissante et immédiate par liaison à certains glycosaminoglycanes dont l'héparine [8].

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, les héparanes sulfates se lient à la fois à l'AT et à la thrombine , alors que dans le cas du facteur Xa , il n'ya pas d'interaction directe des héparanes sulfates avec l'enzyme et seule l'interaction héparane sulfates-AT conditionne l'inhibition du facteur Xa [5].

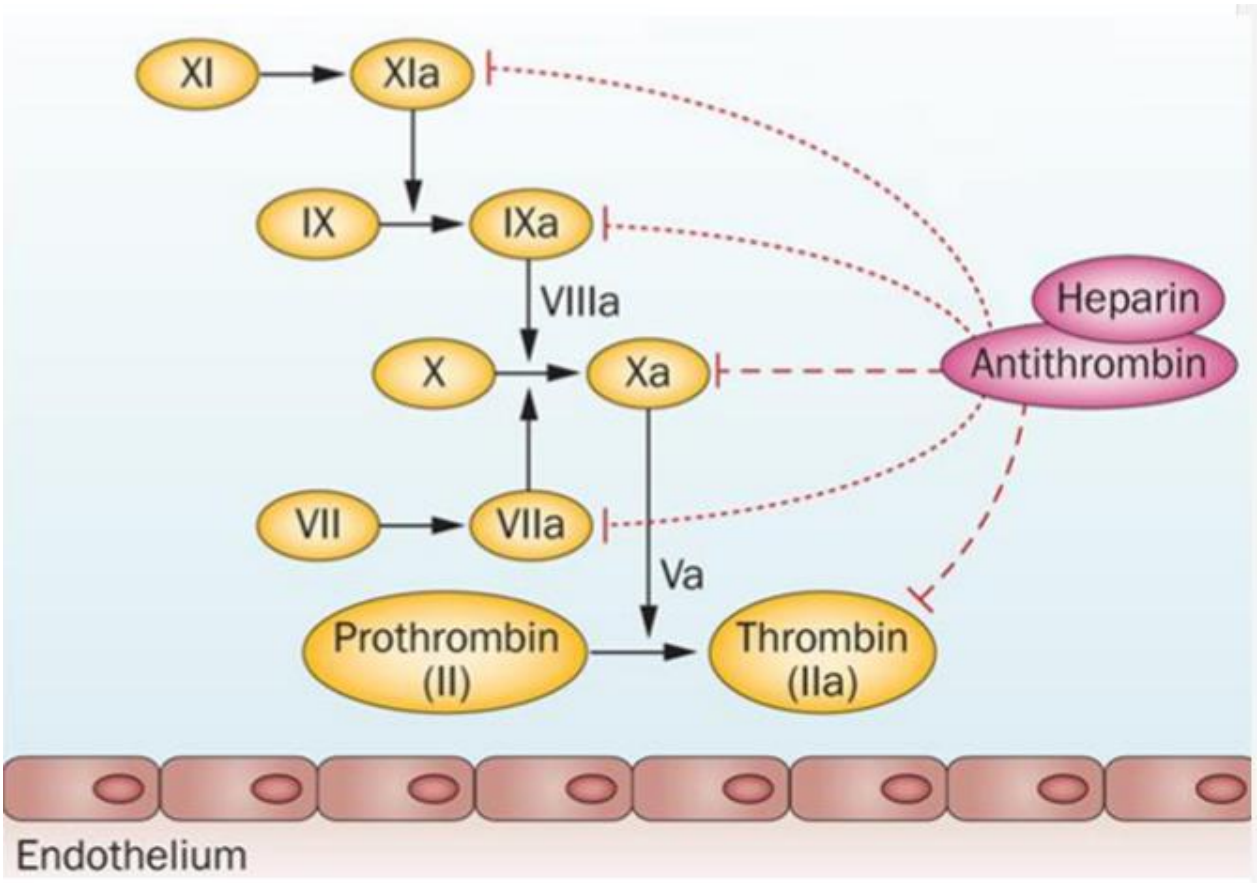

Figure 5 : Mécanismes anticoagulants de l'antithrombine [10]

2 .3.2. La protéine C :

❖ Structure et synthèse :

La protéine C est une glycoprotéine bicaténaire de 461 acides aminés , de MM 62 Kda .Elle est vitamine k dépendante , synthétisée par l'hépatocyte. Elle a une demi-vie courte de six à huit heures. L'extrémité N-terminale de la chaine légère contient neuf résidus d'acide gammacarboxyglutamique (GLA) indispensable à sa fixation par le calcium aux phospholipides (PLs). La chaine lourde contient un site de clivage Arg-Leu pour la thrombine et un site catalytique. Sa concentration plasmatique est de 3 à 5 mg /L.

Le gène de la PC, situé sur le chromosome 2, s'étend sur 11,6 kb et comprend neuf exons [8].

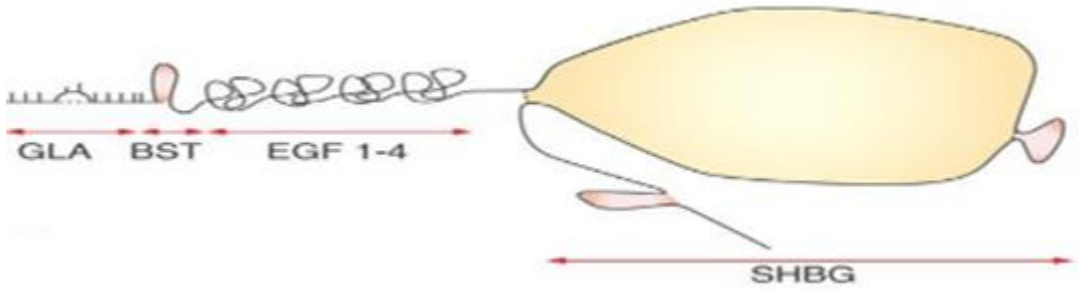

Figure 6 : Schéma de la molécule de protéine C [9]

❖ Mode d'action :

Le système de la PC joue un rôle majeur dans la régulation du processus thrombogène, tout particulièrement au niveau de la microcirculation où la surface endothéliale est très importante [8].

La PC est un zymogène qui est activé en sérine –protéase par la thrombine fixée sur la thrombomoduline présente à la surface de l'endothélium vasculaire . La PC activée (PCa) est un puissant anticoagulant. Ses substrats, les facteurs procoagulants VIIIa et Va sont rapidement inactivés par protéolyse. Cette activité s'exerce à la surface de PL plaquettaires ou endothéliaux en présence de calcium et nécessite un cofacteur plasmatique également vitamine k dépendant, la protéine S [11].

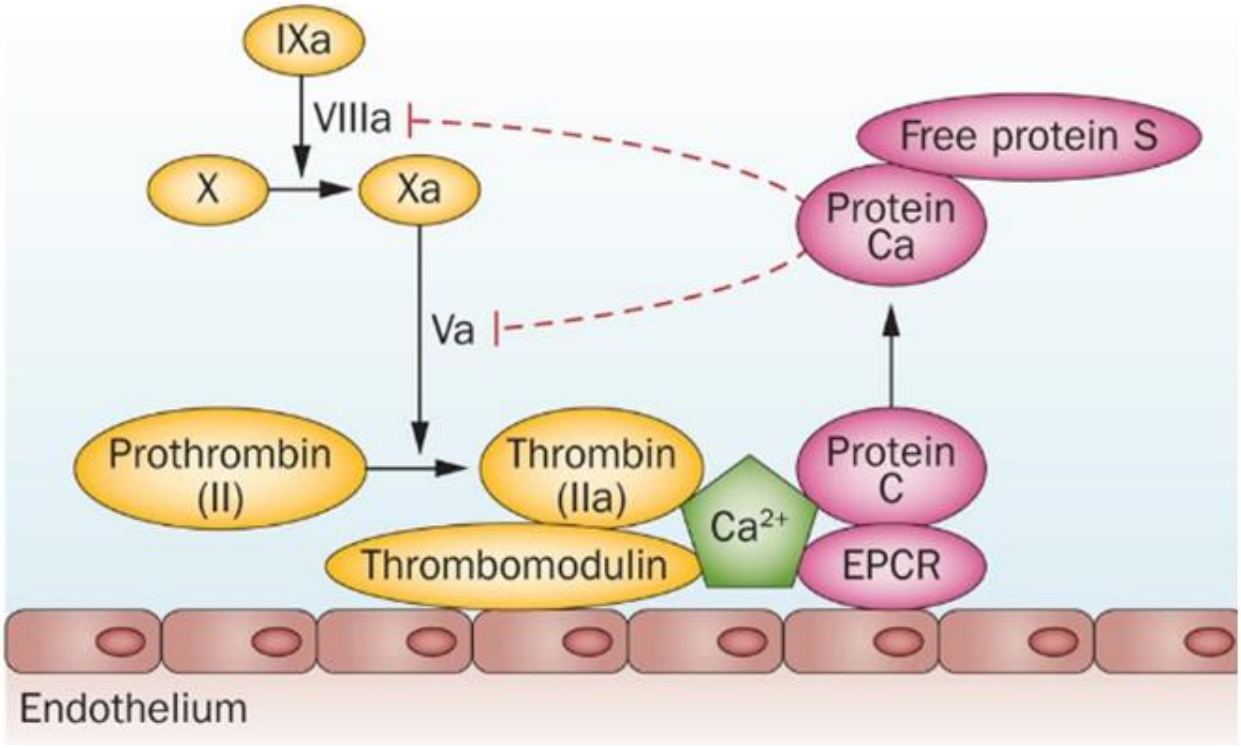

Figure 7 : Les mécanismes anticoagulants du système de la protéine C [10].

2.3.3 La protéine S :

❖ Structure et synthèse :

La protéine S est une protéine vitamine k dépendante de 635 acides aminés de MM 69 Kda. Sa synthèse n'est pas exclusivement hépatocytaire, elle est produite par les cellules endothéliales, les cellules de Leyding et le cerveau . La partie N-terminale de la protéine contient 11 GLA qui lient les ions calcium et lui confèrent une haute affinité pour les PLs membranaires. Le gène codant la PS a été localisé sur le chromosome 3. Sa concentration plasmatique est d'environ 25 mg /L et sa demi-vie est de 42 heures.

Dans le plasma , la PS circule principalement sous deux formes , une forme libre(40%) et une forme liée (60%) à une protéine régulatrice du système du complément , la C4b-binding protein (C4b-Bp).La PS ne se lie qu'à l'isoforme bêta de la C4b-Bp (80% de la C4b-Bp circulante), il est classiquement admis que seule la fraction libre de la PS a une activité anticoagulante [11] .

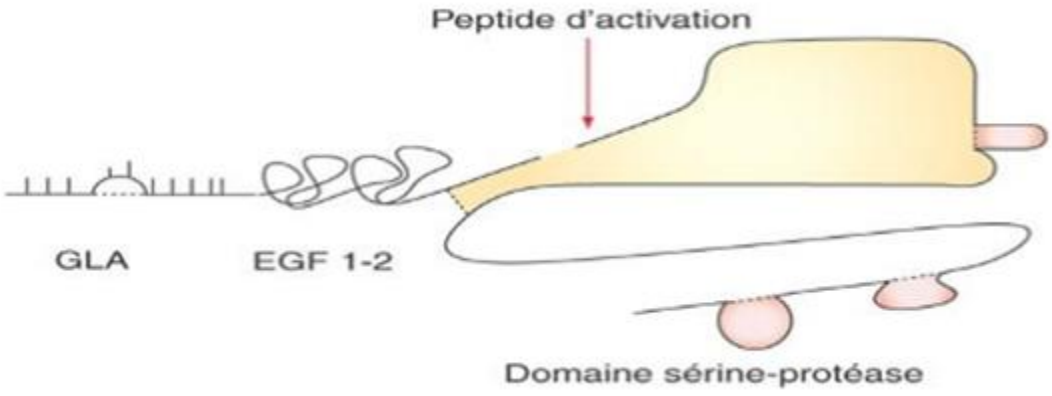

Figure 8 : Schéma de la molécule de protéine S [9]

❖ Mode d'action :

La PS est un cofacteur non enzymatique de la PCa dans son action protéolytique sur les facteurs Va et VIIIa . Elle possède également in vitro une activité inhibitrice directe sur les facteurs Xa et Va [11]. Le mécanisme d'action de la PS est encore imparfaitement compris. Son activité cofacteur de la PCa apparaît faible in vitro [12].

2.3.4. Alpha 2-macroglobuline

L'α2-macroglobuline est une GP de masse moléculaire de 725 KDa, synthétisée par les hépatocytes. Il inhibe la thrombine et la kallikréine. Sa demi-vie est de 5 jours [2].

2.3.5. Protéine Z :

La protéine Z (PZ) circule dans le sang sous la forme d'un complexe avec inhibiteur PZ-dépendant (PZI, pour protein Z inhibitor).Cet inhibiteur est une sérine protéase dont la concentration plasmatique est de 38 µg /ml (53 nM/ml) . La PZ sert de catalyseur à la neutralisation du facteur Xa par PZI, en présence de phospholipides .Le PZI inhibe le FXIa sans le concours de la PZ [2].

2.3.6. Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) :

Le TFPI circule sous deux formes, une forme liée aux lipoprotéine (HDL, lipoprotéine A, LDL) et une forme libre étant responsable de l'activité anticoagulante (20 % du TFPI circulant).

Le TFPI inhibe l'activité catalytique du complexe FT-VIIa en deux étapes :

- Dans un premier temps, le TFPI se fixe au FXa.

- Puis le complexe TFPI-Xa s'associe au complexe FT-VIIa pour former le complexe quaternaire inactif FXa-TFPI-FT-FVIIa (justifiant la nécessité de la présence du Xa pour initier l'inhibition par le TFPI).

In vivo, l'héparine déplace le TFPI fixé aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire, avec pour conséquence une augmentation de son activité inhibitrice [2].

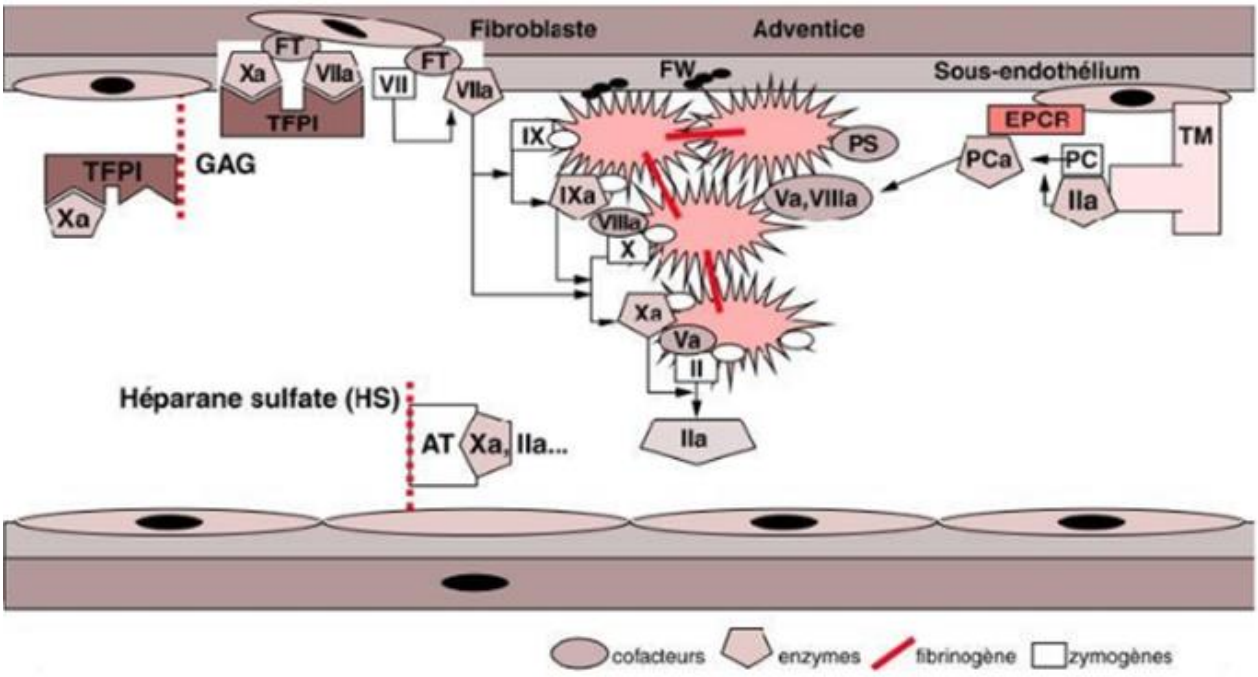

Figure 9: Régulation de la coagulation [5].

3. Fibrinolyse :

Lorsque le saignement s'arrête, la fibrine formée devra être dissoute ; cette phase est appelée fibrinolyse.

Le système fibrinolytique correspond à la conversion d'une pro-enzyme, le plasminogène en une enzyme active, la plasmine dont les deux fonctions principales sont de détruire le caillot de fibrine et de participer à la dégradation des matrices extracellulaire. Cette conversion s'effectue sous l'action de deux activateurs du plasminogène (PA), de type tissulaire (t-PA) et urinaire (u-PA).

Chapitre II : Maladie thromboembolique veineuse

1. Définition :

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 thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs est indissociable de sa complication immédiate qu'est l'embolie pulmonaire (EP) ce qui justifie le concept de maladie thromboembolique veineuse (MTE). Plus de 70 % des EP sont dues à une TVP des membres inférieurs.

LA MTE présente un risque immédiat potentiellement vital l'EP, alors qu'à distance de l'épisode aigu le risque est lié au développement d'une maladie post-thrombotique et plus rarement à l'évolution vers une pathologie pulmonaire chronique [26].

2-Physiopathologie de la maladie veineuse thrombo-embolique:

On ne connaît pas la cause exacte de la thrombose veineuse mais trois principaux facteurs de risque sont cités dans la triade de Wirshow depuis 1856 :

- la stase veineuse.
- les lésions de la paroi vasculaire.
- le trouble de la coagulation.

❖ **La stase :**

Elle peut être favorisée par l'alitement, station verticale prolongée, l'insuffisance cardiaque, l'immobilisation plâtrée, la compression extrinsèque.

❖ **Altération de la paroi vasculaire :**

Un traumatisme direct conduisant à une altération des cellules endothéliales, la présence traumatique ou prolongée d'un cathéter, ou d'une pathologie inflammatoire de type lupus ou maladie de Behçet.

❖ **Trouble de la coagulation :**

Par le concept d'hypercoagulabilité, on cite : le déficit en antithrombine III (ATIII), en protéine C (PC), en protéine S (PS), en cofacteur II de l'héparine (HCII), la résistance à la PC activée,...

L'évolution du thrombus peut se faire spontanément vers la disparition totale grâce au système fibrinolytique physiologique mis en jeu , comme il peut migrer et constituer un risque majeure. Le risque d'extension ou de migration pulmonaire est variable, il est plus important si :

- Le thrombus d'emblée important.
- Siège proximale de la thrombose.

Pour la thrombose veineuse du membre inférieur (les plus fréquentes), on distingue trois phases évolutives :

a/La phase de phlébo-thrombose:

A cette phase le thrombus n'est pas adhérent à la paroi veineuse, il freine que partiellement la circulation veineuse ce qui explique l'absence de la symptomatologie de la TV à ce stade. Cette phase est caractérisée par la fragilité du caillot susceptible de migrer comme embole.

b/ La phase de thrombophlébite :

Le thrombus adhérent à la paroi vasculaire, il est colonisé par des cellules inflammatoires, cela entraine une rétraction et un épaississement de la paroi veineuse d'où la composante inflammatoire ou phlébite.

c/La phase post-phlébitique :

L'occlusion partielle ou totale du réseau veineux profond fait que c'est le réseau superficiel qui prend en charge le retour veineux. Les veines superficielles se dilatent, les valvules devenant alors incontinentes. C'est la formation des varices avec leur cortège fonctionnel : douleurs, jambe lourde, troubles trophiques cutanés, œdèmes…. C'est une complication fréquente, près d'un tiers des patients se plaignant de certains de ces symptômes [26].

3-Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse :

Des nombreux facteurs peuvent contribuer à la survenue de la MTEV. Classiquement, on distingue les facteurs cliniques et les facteurs biologiques de risque. Le tableau ci-dessous regroupe les principaux facteurs de risque de la MTEV [27].

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de la MTEV [27].

Facteurs de risque cliniques	**Facteurs de risque biologiques**
• Age • Antécédent personnel • Antécédent familial de MTEV • Cancer ✓ Syndromes myéloprolofératifs ✓ Chimiothérapies ✓ Cathéters veineux centraux • Chirurgie ✓ Fracture de la hanche ou de la jambe ✓ Chirurgie orthopédique ✓ Chirurgie générale majeure ✓ Chirurgie carcinologique ✓ Chirurgie bariatrique • Traumatismes ✓ Polytraumatismes ✓ Traumatismes médullaires • Affectons médicales aigues ✓ Insuffisance cardiaque ✓ Infarctus du myocarde ✓ Insuffisance respiratoire ✓ Accident vasculaire cérébral ✓ Maladies Inflammatoires chroniques de l'intestin ✓ Syndrome néphrotique • Grossesse et post partum • Contraception oestroprogestative • Traitement hormonal substitutif de la ménopause • Voyages	• Déficit en antithrombine • Déficit en protéine C • Déficit en protéine S • Mutation Leiden du facteur V • Mutation du gène de la prothrombine (20210A) • Syndrome des anticorps anti phospholipides • Dysfibrinogénémies • Augmentation du facteur VIII • Hyperhomocystéinémie

4 .Diagnostic de la METV :

4.1. Diagnostic clinique de la MTEV :

Le diagnostic clinique des deux pôles de la MTEV, la TVP et l'EP, est difficile en raison de l'absence de sensibilité et de spécificité des signes cliniques

4.1 .1 .Diagnostic clinique de TVP

Même si le diagnostic de TVP ne peut être porté sur le seul examen clinique, il reste capital dans la démarche diagnostique car il permet d'établir un diagnostic de présomption qu'il faudra ensuite confirmer par des examens paracliniques.

Pour le cas de la TVP du MI, les signes cliniques classiques (*phlégmatia albadolens*) sont :

a. La douleur : la douleur spontanée ou provoquée est bien présente dans 60% des cas. Elle n'a pas de caractère spécifique et son intensité est variable. Elle est plus évocatrice lorsqu'elle siège sur un trajet veineux. Le classique signe de Homans n'est pas spécifique de TVP.

b. L'œdème : son siège dépend de celui de la thrombose. Il est dur et ne « prend pas le godet », son importance est appréciée par la mesure comparative des deux membres.

c. . Chaleur et rougeur : (signes inflammatoires) L'augmentation de la chaleur cutanée peut être apprécié par le dos de la main, son caractère localisé est très évocateur d'une thrombose veineuse.

d. Distension veineuse : elle témoigne d'une circulation collatérale superficielle, elle n'a pas de spécificité et peut aussi évoquer une insuffisance veineuse primaire ou une compression veineuse proximale.

Ces signes cliniques peuvent être isolés, s'ils sont associés leur valeur dans l'orientation diagnostic est augmentée.

On tente actuellement de standardiser l'évaluation clinique de la TVP. Ainsi le score de Wells (tableau 13) permet de préciser la probabilité clinique de TVP à l'aide de quelques éléments cliniques simples.

Toutefois, il est important de ne pas passer à coté d'une urgence thérapeutique (*phlégmatia caerulea dolens*). Dans ce cas, au tableau de TVP se surajoute celui d'une ischémie aiguë du membre inférieur atteint. Elle associe une douleur intense, un œdème, une cyanose, une ischémie ave un pied froid, une abolition du pouls et un déficit sensitivomoteur.

Pour les signes généraux, une hyperthermie aux environs de 38°C, une sensation d'angoisse, une accélération du rythme cardiaque (pouls grimpant de Mahler) sont fréquemment observés.

Les thromboses veineuses touchent le plus souvent le territoire des membres inférieurs (78%), cependant cette localisation n'est pas la seule à pouvoir être concernée par la maladie thromboembolique. Tous les territoires veineux peuvent, en effet, être l'objet d'un processus thrombotique. Toutefois l'expression clinique est variable et dépend de la localisation de la thrombose comme l'indique le tableau n°4 [28].

Tableau 4: Thromboses de siège inhabituel [28].

Siège	Clinique	Etiologies
Thromboses veineuses des membres supérieurs	- syndrome de paget-von schroetter -œdème, douleurs, impotence fonctionnelle du membre supérieur. - effacement du creux axillaire et de la coracoïde -développement du réseau veineux superficiel	Le plus souvent : - cathéter veineux - syndrome de la traversée thoracobrachiale, - traumatisme des membres supérieurs. Plus rarement : - stimulation ovarienne. -thrombophilie constitutionnelle ou acquise - Ac antiphospholipide -toxicomanie (cocaïne) - maladie de Behçet, - lymphomes malins
Thrombose veineuse cave inférieure	Syndrome cave inférieur : - œdème bilatéral des membres inférieurs. - douleur abdomino-lombaire - circulation collatérale lombaire	Le plus souvent : - interruption partielle de la veine cave, néoplasie. Plus rarement : anévrisme de l'aorte sous-rénale, fibrose rétro péritonéale, thrombophilies constitutionnelles ou acquises , extension d'une thrombose veineuse des membres inférieurs ou des veines rénales ou utéro-ovariennes.
Thrombose veineuse cave supérieure	Syndrome cave supérieur : - comblement du creux sus claviculaire - œdème de la face et du cou en pèlerine - céphalées.	Le plus souvent : - compression néoplasique - chambre implantable - pacemaker - cathéter central Plus rarement : Thrombophilies constitutionnelles ou acquises. - stimulation ovarienne - maladie de Behçet

Thromboses Veineuses jugulaires	- palpation d'un cordon induré. - douleurs et œdèmes	Le plus souvent : cathéter vineux - néoplasie -infection oro-pharyngée (syndrome de Lemierre) - interruption cave temporaire. Plus rarement : - stimulation ovarienne - radiothérapie
Thromboses veineuses rénales	Chez l'enfant : début brutal - syndrome lombaire hyperalgique - météorisme abdominal - signes de choc - hématurie reflet d'un infarctus rénal. Chez l'adulte et l'adolescent : - fièvre - météorisme - défense pariétale - diarrhées, vomissements - lombalgies bilatérales. Chez le sujet âgé : - oligo-anurie	Le plus souvent : traumatisme - syndrome néphrotique - néoplasie rénale - glomérulonéphrite extra membranaire - extension d'une thrombose cave inférieure Plus rarement : rejet du greffon rénal - compression extrinsèque - drépanocytose - amylose - déplétion volémique (surtout chez l'enfant) - grossesse - contraception orale.
Thromboses veineuses ovariennes	Douleurs abdomino-pelviennes associées à un syndrome infectieux	Le plus souvent : - post-partum, césarienne, souvent dans un contexte infectieux
Thromboses veineuses du système mésentérico-porte	Thrombose porte : douleurs, fièvre, frissons Infarctus veineux mésentérique douleurs abdominales intenses, prodromes dans les semaines précédentes.	Le plus souvent : néoplasie hépatique, pancréatique – pancréatite Plus rarement : rectocolite hémorragique, Crohn - appendicite -connectivite, syndrome myéloprolifératif - déficit en facteur de la coagulation.
Thromboses veineuses cérébrales	déficit neurologique associé à un tableau infectieux	Le plus souvent : thrombophilies, notamment Ac anti-phospholipides - lupus, maladie de Behçet Plus rarement : post-partum - cancers - causes infectieuses locales.

4.1.2. Diagnostic clinique des embolies pulmonaires :

Quand elle n'est pas d'emblée mortelle, l'embolie pulmonaire se présente sous la forme d'un des trois tableaux cliniques suivants :

- Douleur pleurétique avec dyspnée (environ 50% des cas).
- Dyspnée progressive sans douleur pleurétique (30%).
- Syncope (10%).

Pris individuellement, les symptômes et signes cliniques sont peu sensibles et peu spécifiques Cependant ces signes cliniques et symptômes ont une grande valeur d'orientation et permettent d'établir une probabilité clinique d'EP indispensable pour définir la stratégie des examens complémentaires, mais également utile pour décider de la mise en route immédiate d'un traitement anticoagulant, d'autant plus impérative que la probabilité clinique est forte [28].

4.2 .Diagnostic paraclinique de la MTEV

Si la clinique permet d'orienter le diagnostic, les examens paracliniques restent cependant indispensables pour confirmer le diagnostic. Suivant l'importance de la probabilité clinique, on débute ou non un traitement anticoagulant en attendant cette confirmation paraclinique.

a/Examens biologiques non spécifiques :

- numération formule sanguine (taux de plaquettes)
- ionogramme
- bilan de coagulation
- CRP.

b/Dosage des D-Dimères

Une valeur < 500 µg/L exclue le diagnostic de TVP.

Par contre la spécificité est faible, < 50% (élevés dans de nombreuses situations : âge avancé, sepsis, insuffisance rénale, cardiaque et hépatique, syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, blessures graves, grosses interventions chirurgicales, cancer de la prostate avant et après intervention et l'IDM.

c/ECG : réalisé systématiquement à la recherche de signes d'EP.

d/Radio de Thorax : réalisé systématiquement à la recherche de signes d'EP.

e/Gaz du sang : réalisé systématiquement en cas de suspiscion de TVP proximale.

f/Echo-doppler veineux [29].

5 .Traitement

Le but du traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) est d'éviter l'extension du caillot, réduire le risque d'embolie pulmonaire, réduire les symptômes, prévenir le syndrome post-thrombotique et la récidive de la TVP. L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la TVP. Pour les patients avec une forte probabilité clinique de TVP, et sans risque hémorragique élevé, le traitement anticoagulant doit être démarré en attendant les investigations complémentaires. Les dernières recommandations d'experts favorisent les anticoagulants oraux directs (AODs) par rapport aux antivitaminiques K (AVK) pour les patients présentant une TVP/EP. Classiquement, le traitement anticoagulant est poursuivi pendant 3 mois, mais parfois de façon prolongée en cas de risque de récidive élevé .

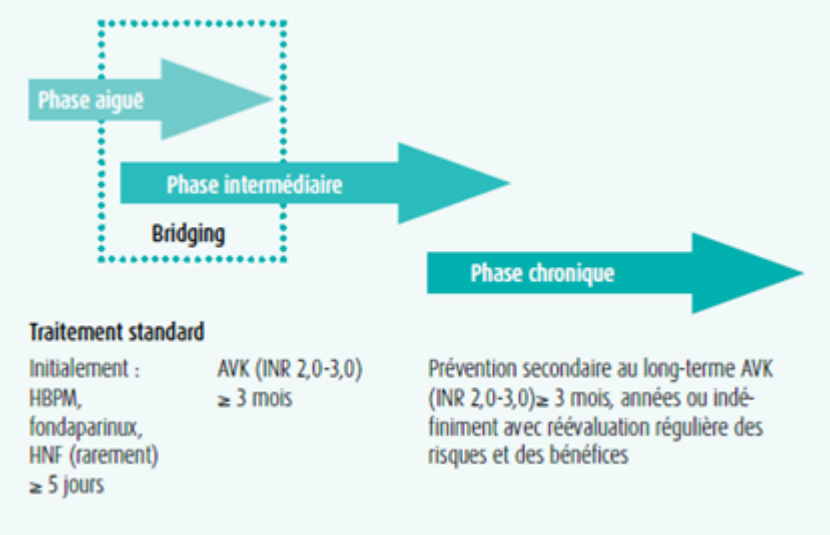

Figure 10 : Traitement classique de la MTEV [30].

5.1. Les anticoagulants disponibles pour traiter la maladie thrombo-embolique veineuse

5.1.1. Les anticoagulants oraux directs (OADs)

Actuellement, le rivaroxaban, l'apixaban, l'edoxaban et le dabigatran.

Les avantages des AODS sont multiples dans ce contexte :

Ils n'ont pas besoin de monitoring biologique, ne sont pas modifiés par le régime alimentaire et certains d'entre eux (apixaban, rivaroxaban) ne nécessitent pas l'introduction préalable d'héparine en cas de TVP/EP. Du moins, pour ces deux OADs, les études ont démontré qu'ils peuvent être utilisés d'emblée, dès le diagnostic, sans recours préalable à un traitement de quelques jours par HBPM.

Ils ont également moins d'interactions que les AVKs, à l'exception d'interactions avec les traitements anti-HIV, antifongiques, immunosuppresseurs.
Un des désavantages potentiels est l'absence d'antidote spécifique en cas de complication hémorragique ou de nécessité de réversibilité rapide, sauf pour le dabigatran pour lequel un agent neutralisant existe (idarucizumab) et est disponible.

Dans certaines circonstances (doute diagnostic, TVP étendue en phase précoce du traitement, TVP distale très limitée, grossesse, néoplasie, insuffisance rénale …), il semble bienvenu de privilégier un traitement initial par une HBPM avant d'avoir recours (éventuellement) à un AOD.

5.1.2.Les antivitamines K (AVK)

Le traitement par AVK nécessite plusieurs jours pour être efficace. Le traitement parentéral par HBPM doit donc être poursuivi au minimum 5 jours, jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique entre 2 et 3 lors de deux dosages successifs à un intervalle de 24h ou plus. De plus, un traitement concomitant par HBPM est requis au moment d'initier le traitement par AVKs parce que ces derniers induisent au démarrage un état d'hypercoagulabilité (chute rapide de la protéine C).

5.1.3.Fondaparinux et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Le fondaparinux et les HBPM (énoxaparine, nadroparine, daltéparine, tinzaparine) constituent les traitements standards de la TVP car ils sont aussi efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que l'héparine non fractionnée (HNF).

Le fondaparinux est le premier choix, Son principal avantage est son origine synthétique, contrairement aux HNF et aux HBPM; il ne nécessite pas de contrôler les plaquettes car il n'induit en principe pas de thrombopénie.
Les HBPM constituent le traitement de choix pour les femmes enceintes ou qui allaitent (données insuffisantes pour le fondaparinux).

Compte tenu des forces et des faiblesses des divers types d'anticoagulants disponibles, un choix doit s'opérer en fonction des circonstances de survenue de la thrombose veineuse, tel que décrit dans le tableau 5.

Tableau 5 : facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV [30].

Comorbidités	Anticoagulant(s) de choix
Cancer	HBPM
Maladie hépatique ou coagulopathie	HBPM
Insuffisance rénale et clearance à la créatinine < 30 ml/min	AVK HBPM avec suivi attentif de l'anti-Xa
Maladie coronarienne	AVK Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
Dyspepsie ou ATCD d'hémorragie digestive haute	AVK Apixaban
Grossesse ou possibilité de grossesse	HBPM
Mauvaise compliance	AVK AOD
Syndrome antiphospholipide	HBPM – AVK

Durée du traitement anticoagulant

La durée de l'anticoagulation dépend des facteurs de risque sous-jacents et est sujette à controverse. La durée optimale d'anticoagulation dépend avant tout des circonstances de survenue de la TVP/EP (tableau) et de la présence de facteurs de risque de récidive qui doivent être identifiés.

Tableau 6 : Certitude et incertitude concernant la durée optimale d'anticoagulation après MTEV [30].

	Durée d'anticoagulation	Circonstance(s)
Certitude	Anticoagulation courte de 3 mois	MTEV clairement provoquée / circonstancielle: Plâtre, post-op, immobilité (> 3 jours)
Certitude	Anticoagulation prolongée	Cancer actif, MTEV récurrentes idiopathiques, thrombophilie sévère (syndrome anti-PL, déficit en AT ...)
Incertitude Ambigu	Que faire? Anticoagulation courte Anticoagulation prolongée	TVP proximale et/ou EP idiopathique Cancer considéré comme guéri TVP/EP après trauma mineur, immobilité mineure, vol long courrier, hormonothérapie

5.2. Contention

L'utilisation d'une compression élastique avec une pression de 30 à 40 mmHg à la cheville est recommandée durant 2 ans après l'épisode de TVP.

5.3. Embolectomie chirurgicale

L'Embolectomie sous circulation extracorporelle est une technique d'exception indiquée dans :

■ Les EP massives s'aggravant malgré un traitement médical optimal du choc et la fibrinolyse
■ Les EP massives avec CI absolue à la fibrinolyse (post-opératoire immédiat par exemple) [30].

CHAPITRE III :

LA THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE

1-Définition :

Le terme thrombophilie désigne habituellement les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses ; elle peut être constitutionnelle ou acquise [15].

Thrombophilie constitutionnelle se définit par une tendance déterminée génétiquement à faire des thromboses. Elle peut être due :

- Soit à la perte de fonction de certains inhibiteurs de la coagulation : déficit en antithrombine (AT) ,déficit en protéine C ,déficit en protéine S , résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden).

- Soit à un gain de fonction par augmentation de l'expression de certains facteurs procoagulants : augmentation du facteur II par mutation du nucléotide 20201 (G→A), élévation du taux des facteurs VIII,IX,X,XI et l'hyperhomocyctéinémie [16].

2-Diagnostic étiologique :

2-1-Déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation :

2-1-1-Déficit en antithrombine :

Le déficit héréditaires en AT, décrit pour la première fois en 1965 par Egeberg , le déficit constitutionnel en AT est rare , sa prévalence serait de 1/2000 à 1/5000 dans la population générale et dans la population jeune qui thrombose est de 7 % en Algérie 6,5% [17] .
La transmission autosomale dominante, les hétérozygotes sont fréquents, les homozygotes sont rares.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires survenant spontanément ou dans des situations à risque de thrombose (alitement, chirurgie, prise de contraceptifs oestroprogestatif , grossesse et post partum) chez l'adulte jeune .

Les déficits sont de plusieurs types : **quantitatifs (type I)**, **qualitatifs (type II**).

Dans les déficits quantitatifs , la concentration de la protéine est diminuée, mais elle fonctionne normalement , dans les déficits qualitatifs **de type IIRS** (reactive site) ou **HBS** (heparin –binding site) , la concentration plasmatique de la protéine est normale ,mais la fonction du site actif pour les premiers ou du site de liaison à l'héparine pour les seconds est anormale , dans les déficits de type **IIPE** (pléiotropiques) , la stabilité de la protéine est modifiée, et sa concentration plasmatique est légèrement diminuée [8].

Le risque thrombotique est fonction du type de déficit .En effet, le déficit de type IIHBS engendre un risque beaucoup plus faible que les déficits de type I ou IIRS .Le degré de risque associé au déficit de type PE est variable en fonction de la position de l'anomalie [18].

2-1-2-Déficit en protéine C :

Les déficits héréditaires en PC sont mis en évidence chez environ 3 % des patients atteints de MTEV. La transmission de cette anomalie est autosomique dominante. Les déficits hétérozygotes sont les plus rencontrés. Les déficits homozygotes (PC <5 %) sont exceptionnels et ont une expression clinique précoce et sévère à type de purpura fulminant du nouveau-né.

La prévalence du déficit en PC dans la population générale est comprise entre 1/16 000 et 1/36 000, La prévalence dans la population jeune qui thrombose est 3 à 8%, en Algérie 6.5 % [17].

Il existe des déficits quantitatifs (type I) et qualitatifs (type II) [8].

- **Type I déficit quantitatif (90%) :** défaut de sécrétion de la protéine.

- **Type II déficit qualitatif (10%) :** protéine sécrétée normalement, mais présente une anomalie fonctionnelle.

- **Type II AM :**
  - ✓ Activité enzymatique diminuée décelée avec les méthodes amidolytiques.
  - ✓ Anomalie au niveau du site actif.
  - ✓ 04 mutations identifiées.

- **Type II AC :**
  - ✓ Activité anticoagulante diminuée décelée par méthodes de coagulation.
  - ✓ Site catalytique intact.
  - ✓ Anomalies au niveau du site d'interaction avec les autres protéines (PS,FVa,FVIIIa).
  - ✓ 08 mutations identifiées.

2-1-3-Déficit en protéine S

Les déficits héréditaires en PS sont liés à des mutations ou des délétions d'un gène situé sur le chromosome 3 .Ce déficit est retrouvé chez 2 à 3% des patients thrombophiliques, il pourrait être de l'ordre de 0,05 à 0,10 % dans la population générale. La fréquence dans la population qui thrombose est de 3% et en Algérie 3,2% [17].

La transmission est autosomale dominante, les déficits hétérozygotes sont les plus fréquents, l'expression clinique est comparable à celle des déficits en PC et AT, mais ici plusieurs cas de thromboses artérielles ont également été rapportés.

De rares déficits homozygotes se traduisant par un purpura fulminans [19].
Trois types de déficits héréditaires sont définis [20] :

- Types **quantitatifs** (**I** et **III**) affectent la quantité de protéine circulante :

- Le type **I** : la PS totale et la PS libre sont diminuées de façon équivalente.
- Le type **III** : seule la PS libre est basse.

- Type **qualitatif** (**II**) un rare déficit associant un taux de PS normal et une activité diminuée.

- Type **IIa** : anomalie au niveau de la PS libre.
- Type **IIb** : concentration en Ps libre normale mais activité anticoagulante abaissée.

2-2-Polymorphisme génétique

2-2-1-Polymorphisme du facteur V Leiden: Résistance plasmatique à l'action de la protéine C activée.

Le FV possède des fonctions pro-et anticoagulantes, en effet il est procoagulant en tant que cofacteur de l'action du FXa sur la prothrombine et anticoagulant en tant que cofacteur de la PCa vis-à-vis de la dégradation du FVIIIa .La PCa dégrade le FVa par clivage au niveau des Arg 306, 506, 679 et 994. Le clivage en 506 intervient en premier, mais l'inactivation n'est totale qu'après clivage en 306 .L'activité du FV en tant que cofacteur de la PCa pour la dégradation du FVIIIa nécessite le clivage en 506 [21].

Le mutation Leiden du facteur V , qui résulte du remplacement du nucléotide Guanine par un Adénosine en position 1691 du gène du FV ,affecte l'Arg 506 du cofacteur V de la coagulation .

Lorsque le polymorphisme Leiden est présent, l'Arg 506 est remplacée par une glutamine, ce qui entraîne un gain de fonction du FV .Cette mutation engendre une résistance à la PCa (RPCa) qui peut être mise en évidence dans des tests de coagulation.

Le mutation Leiden du FV est l'anomalie la plus fréquente responsable de thrombose.

Il existe une hétérogénéité géographique de sa répartition : il est présent à l'état hétérozygote dans le Nord de l'Europe et aux États-Unis , avec une fréquence moyenne de 5% dans la population générale , sa fréquence diminue du nord au sud de l'Europe ,avec une fréquence de l'ordre de 2% chez les hispaniques .La fréquence des homozygotes a été évaluée à 0,02%(chez les Caucasiens).Elle est plus faible chez les Noirs américains et africains(1%) et chez les Asiatique(0,5%).En Algérie, la fréquence allélique dans la population générale est de 1,3% , et dans la population qui thrombose est de 8,5% [17] .

2-2-2- Polymorphisme du facteur II: Mutation 20210G>A du gène de la prothrombine

La prévalence de polymorphisme en Europe est aux alentours de 2 %, avec un gradient croissant nord –sud .Il est rare dans les populations d'Afrique et d'Asie .Le risque relatif de thrombose veineuse chez les hétérozygotes est de l'ordre de 2 à 3% .

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

La mutation G→A augmente l'efficacité du clivage et de la maturation, entraîne une accumulation d'ARNm mature dans le cytoplasme et une augmentation de la synthèse protéique. Ce mécanisme explique l'association significative de la mutation à des taux élevés de FII qui a été mise en évidence.

Cette augmentation de concentration pourrait, de plus, par son impact sur la génération de thrombine, expliquer son influence sur le risque thrombotique .Produite à partir du FII, la thrombine, qui transforme le fibrinogène en fibrine , est la sérine-protéase la plus efficace du système pro-coagulant [9].

2-3-Autres paramètres biologiques pour le diagnostic de thrombophilie:

➢ Augmentation du FVIII et groupe sanguin ABO :

L'étude néerlandaise de patients ayant une MTEV , a montré que 25 % d'entre eux avaient un taux élevé de facteur VIII . En cas d'augmentation du facteur VIII, le risque de MTEV était multiplié par 4,8 [22].

L'élévation du facteur VIII pourrait dans certains cas avoir un support génétique, mais le rôle de facteurs environnementaux ne peut le plus souvent pas être exclu. Le facteur VIII augmente significativement lors de syndromes inflammatoires et durant la grossesse .Il a été montré que son élévation majorait le risque de la thrombose veineuse profonde (TVP) après la prise d'oestro-progestatif (OP) [23].

Il a été établie un risque de MTEV deux fois plus élevé chez les sujets de groupe sanguin A, B et AB par rapport au groupe sanguin O [24] .

La concentration du facteur VIII de la coagulation est influencée par celle du facteur Willebrand et le groupe sanguin (taux plus élevé avec les sujets de groupe sanguin non O, et avec un taux da facteur Willebrand augmenté) [24].

• Élévation du taux plasmatique des facteurs IX,X,XI :

Un taux de facteur XI supérieur à 130% est associé à un risque élevé de TVP .Cette élévation fréquente (10% de la population) double le risque de TVP .De même un taux de facteur X supérieur à 130 % multiplie par 1,6 le risque de TVP .Ce risque est plus marqué chez les femmes pré-ménopausées ne prenant pas d'OP .Enfin , un taux de facteur IX supérieur à 130% double voire triple le risque de TVP [23].

- **Hyperhomocystéinémie et mutation C667T de la MTHFR :**

L'homocystéine provient du métabolisme de la méthionine ; elle est reméthylée selon deux voies, dont l'une fait intervenir la MTHFR. Le dosage de cet acide aminé, assez délicat, n'est réalisé que par des laboratoires spécialisés.

L'augmentation de l'homocystéine plasmatique peut être due à des facteurs génétiques (mutation ponctuelle C667T de la MTHFR générant un variant thermosensible dont l'activité est réduite) ou à des facteurs nutritionnels favorisée par une carence en vitamine B6 , voire en vitamine B12 [23] .

Ainsi, des études in vitro ont montré que l'homocystéine était agressive pour la cellule endothéliale et qu'elle inhibait le système de la protéine C, et qu'elle serait antifibrinolytique.

Les études épidémiologiques ont montré qu'une hyperhomocystéinémie est associée à un risque accru de TVP.

PARTIE PRATIQUE

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Rappel des objectifs de notre étude

Objectif principal

Déterminer la fréquence de déficit en protéine S dans la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'hémobiologie de CHU de Tizi ouzou pendant la période allant de janvier 2019 à décembre 2019.

Objectifs secondaires

-Caractérisation épidémiologique et clinico-biologique de la population qui thrombose.

-Déterminer les caractéristiques démographiques des patients atteints de déficit en PS.

-Décrire l'aspect clinique du déficit en PS.

2. Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective.

Cette étude a été réalisée au niveau de l'unité d'hémostase du laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tizi-Ouzou pendant la période allant de janvier 2019 à décembre 2019.

3.Matériels

3.1.Population de l'étude :

L'étude a porté sur les patients adressés au laboratoire d'hémobiologie pour un bilan de thrombophilie. Dans l'ensemble, ils sont des malades suivis en consultation externe. Quelques malades seulement étaient hospitalisés.

3.1.1. Critères d'inclusion :

Notre population d'étude regroupe des patients ayant présenté un ou plusieurs manifestations thrombotiques qui remontent **à plus de trois mois** et qui répondent au moins à un des critères suivants :

- Patients ayant fait une ou plusieurs thromboses avant l'âge 65 ans.
- Patients ayant fait une thrombose dans un site inhabituel.
- Patients ayant fait des thromboses récidivantes ou des thromboses multiples.
- Patients ayant fait une thrombose avec des antécédents familiaux de thromboses.
- Patientes ayant présenté des ABRT précoces sans causes obstétricales.

3.1.2. Critères d'exclusion :

Sont exclus de notre étude :

- Les patients ayant fait une thrombose depuis moins de 3 mois.
- Les patients sous traitement anticaogulant de type AVK.
- Les patients présentant des co-morbidités ou ayant subit des actions thérapeutiques justifiants la survenue de thrombose.

3.2. Description des automates

➢ 3.2.1. SYSMEX XT 1800 i

L'automate SYSMEX XT -1800 i fournit des résultats pour nombreux paramètres tel que : GR , Hb , HCT, TCMH, CCMH ,PLT ,GB, PNN ,LYMPH, MONO PNE ,PNB .

Il réalise l'analyse du nombre totale 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 emploi la méthode de focalisation hydrodynamique. L'hémoglobine est analysé sur la base de la méthode spectrophotométrique .

Figure 11 : SYSMEX XT 1800 i

➢ 3.2.2. STA Start® 4

Start 4 est un analyseur de coagulation semi-automatique efficace avec 4 canaux de lecture, permettant la réalisation de tous les tests chronométriques.

Figure 12 : STA Start ® 4

➢ 3.2.3. STA compact max2 :

Le STA compact max2 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 aléatoires (chargement aléatoire des échantillons).

Tous les étalonnages et les dilutions sont réalisés automatiquement, en utilisant des volumes modérés.

Figure 13 : STA compact max 2

4. Méthodes

4.1. Méthodes d'analyses biologiques

4.1.1.Étape pré-analytique

4.1.1.1. Prélèvement

Le bilan d'hémostase a été réalisé au laboratoire d'hémobiologie du CHU Tizi ouzou .

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) et du GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose 1998).

Le prélèvement est effectué chez le patient en position assise, l'échantillon sanguin est obtenu par ponction veineuse franche de préférence sans garrot ou garrot peu serré, avec une aiguille de taille 19G (gauge),sur 2 tube citrate trisodique 0 ,109M (3,2%) , dans un rapport de 9 volumes de sang pour un volume d'anticoagulant .

Les tubes sont soigneusement agités par 8 à 10 retournement 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 citraté

4.1.1.2. 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.

4.1.1.3. Traitement des échantillons

Les examens d'hémostase sont réalisés sur du plasma citrate trés pauvre en plaquettes (inférieur à 10 Giga /l), obtenu après centrifugation à 2500 g pendant 10 minutes, à l'aide d'une centrifugeuse de marque ROTOFIX.

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 réaliser.

Pour les patients dont les tests seront différés, le surnageant est recueilli après une deuxième centrifugation dans les aliquotes correctement identifiés puis congelé à -30°C pour une conservation de moins de 2 semaines.

Tout plasma congelé doit être plongé immédiatement 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.

4.1.1.4. Enregistrement :

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

4.1.2. Principes des techniques

4.1.2.1. Numération Formule Sanguine (NFS)

- **Principe**

C'est l'analyse quantitatives et qualitatives des éléments figurés du sang : hématies, leucocytes et thrombocytes, 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.

4.1.2.2. Bilan d'hémostase de routine :

A. Le temps de Quick (TQ)

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

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

Les valeurs normales :

TQ =12 _14 secondes.

TP=70_100%
TQ malade -TQ témoin ≤ 2 sec

B. Le temps de céphaline et activateur (TCA)

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.

Valeurs normales =20 sec_40 sec.

TCA malade-TCA témoin ≤ 10 secondes.

C. Dosage du fibrinogène

La mesure est effectuée par méthode fonctionnelle chronométrique.

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 (fibriprest automate).

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

4.1 .2.3.Bilan de thrombophilie

A. Dosage de l'antithrombine

- **Principe**

Est un dosage photométrique de l'AT, utilise une méthode amidolytique sur substrat synthétique chromogène, il mesure l'activité cofacteur de l'héparine .Nous avons utilisé en première intention la méthode de mesure de l'activité cofacteur de l'héparine.

Cette méthode chromogénique étudie l'inhibition de la thrombine par l'AT plasmatique en présence d'héparine .La thrombine (réactif 1) d'une quantité fixe est apportée en excès à la dilution du plasma à tester .L'AT neutralise une partie de la thrombine par formation de complexes inactifs. La quantité de thrombine résiduelle hydrolyse le substrat chromogène CBS 61.50 (réactif 2).

Le taux de pNA (molécule chromophore, paranitroaniline) libéré, mesuré à 405 nm est inversement proportionnel à la quantité d'AT plasmatique présente dans le milieu.

Pour ce test on a utilisé le kit commercial STA-STACHROM AT.

Phase d'inhibition	$F\ IIa_{(excès)} + AT \xrightarrow{héparine\ (plasma)} II\text{-}AT_{(inactive)} + F\ IIa_{(résiduel)}$
Phase de détection	$F\ IIa_{(résiduel)} + \text{Substrat chromogène} \longrightarrow pNA$

Valeurs normales : 80-120 %

B.Dosage de la potéine C

1. Dosage amidolytique (STA Stachrom proteine C)

- **Principe**

En présence de l'activateur spécifique le venin d'Agkistrodon contortrix (réactif 1) , la protéine C du plasma est transformé en protéine C activée .La quantité d'enzyme ainsi formé est dosée par son activité amidolytique sur le substrat synthétique CBS42.46 (thc-Pro-Arg-Pna,aCoh). La libération de paranitroaniline est mesurée à 405 nm, est proportionnel à la concentration en protéine C dans le plasma du patient.

Pour ce test ,le kit commercial STA-STACHROM PROTEN C a été utilisé .

Valeurs normales=70_140%.

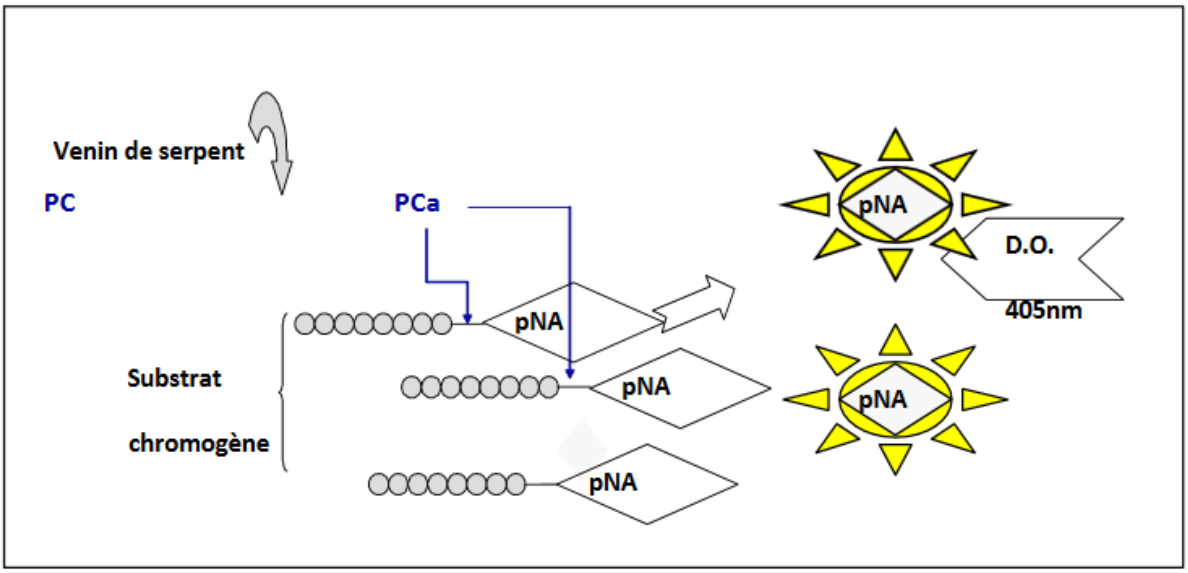

Figure 16 : Dosage de l'activité PC sur automate STA compact par méthode amidolytique

C. Dosage chronométrique de la protéine S

- **Principe**

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

Valeurs normales : 60 à140%

Pour ce test, on a utilisé le kit commercial STA-STACLOT PROTEIN S

D. Résistance à la PC activée

- **Principe**

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 RPCA, la coagulation de l'échantillon dilué est réalisé en présence de plasma déficient en facteur V et de venin crotalus viridis heleri .Ce venin agissant comme un activateur du facteur X, déclenche la coagulation à ce niveau et élimine l'interaction des facteurs situés en amont.

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

Valeurs normales >120 secondes.

Pour ce test ,on a utilisé le kit commercial STA-STACLOT APC-R .

4.2. Recueil des données

- **Données cliniques :**

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

-L'identité du patient et son origine.

-Le 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 éventuelle d'un ou de plusieurs facteurs déclenchant de l'évènement thrombotique.

-Traitements en cours.

- **Données biologiques**:

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

-Temps de Prothrombine.

-Temps céphaline activé.

-Fibrinogène .

-Antithrombine .

-Protéine S .

-Protéine C .

-Résistance à la protéine C activée.

4. 3. Méthode d'analyse statistique

L'analyse statistique des résultats s'est faite en utilisant les 2 logiciels suivants :

- Microsoft Office Excel 2007 : Il a été utilisé pour l' insertion des graphes .
- IBM SPSS 17.0 (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 .

Fiche de travail :

Nom :……..

Prénom :……

Sexe :……..

Âge :……...……

Service demandeur :…….

Bilan demandé : Bilan étiologique : ☐

Contrôle : ☐

Enquête familiale : ☐

Manifestation thrombotique : Oui ☐ Non ☐

- **Type : ……..**
- **Siège : ……..**

Antécédents personnels de thrombose : Oui ☐ Non ☐

Antécédents familiaux de thrombose : Oui ☐ Non ☐

- **Membre atteint :**

Résultat du bilan : Normal ☐ Perturbé ☐

Type d'anomalie biologique : AT ☐ PS ☐

PC ☐ RPCa ☐

Présence de déficit en PS : Oui ☐ Non ☐

Résultat du bilan :

Paramètre	Résultat
TP	
TCA	
Fg	
AT	
PC	
PS	
RPCa	

RÉSULTATS

Durant la période allant de janvier 2019 à décembre 2019, 371 bilans de thrombophilie ont été réalisés au laboratoire d'hémobiologie. Pour notre étude, 192 patients ont été sélectionnés, ils répondent aux critères inclusions déjà cités.

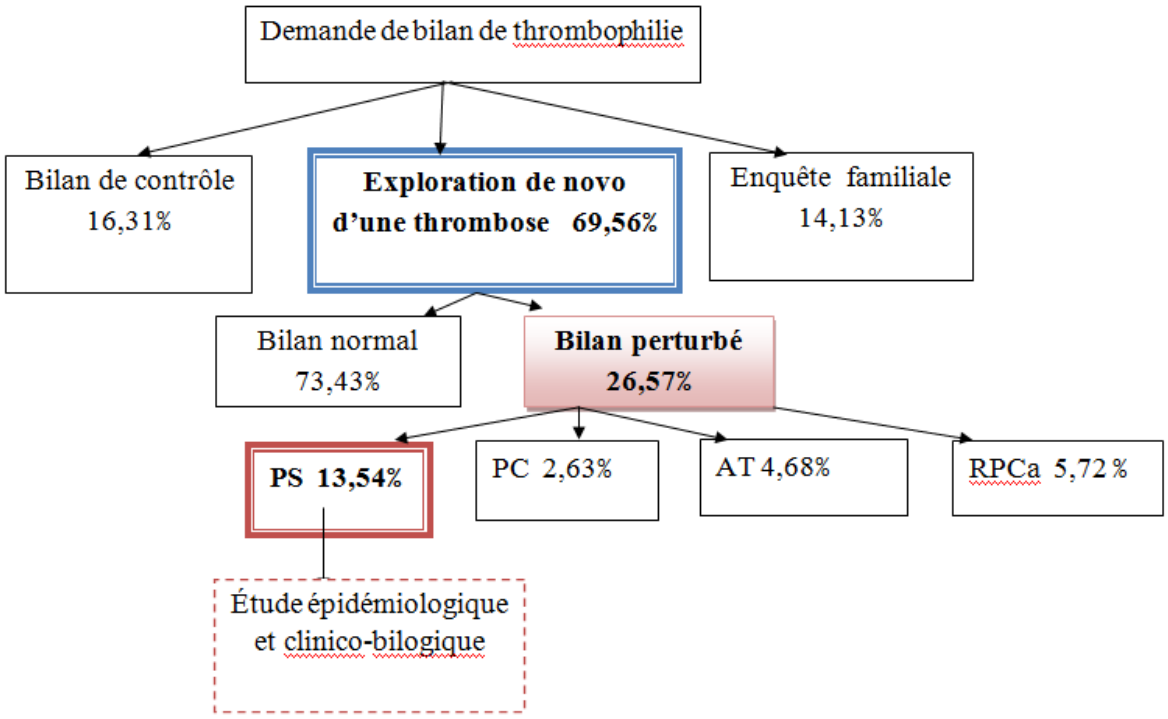

Figure 17 : Organigramme de l'étude

1. Description épidémiologique de la population d'étude :

1.1. Répartition des patients selon le sexe :

Notre population est faite de 58,85 % femmes et 41,15 % hommes.

Le sex ratio est de 0,69 (H/F) exprimant une prédominance féminine

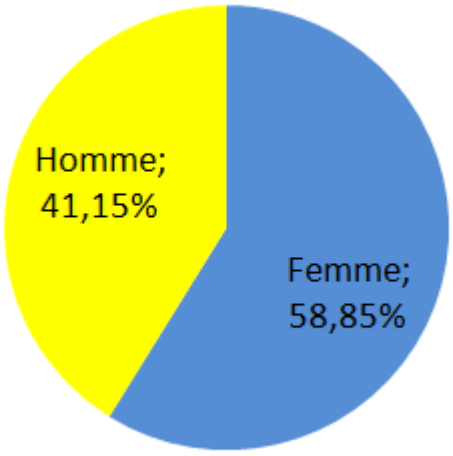

Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe

1.2. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge de notre série était de 42,5 ans, allant de 5 mois à 75 ans .La tranche d'âge [30-45[était la tranche la plus dominante (46,51%).

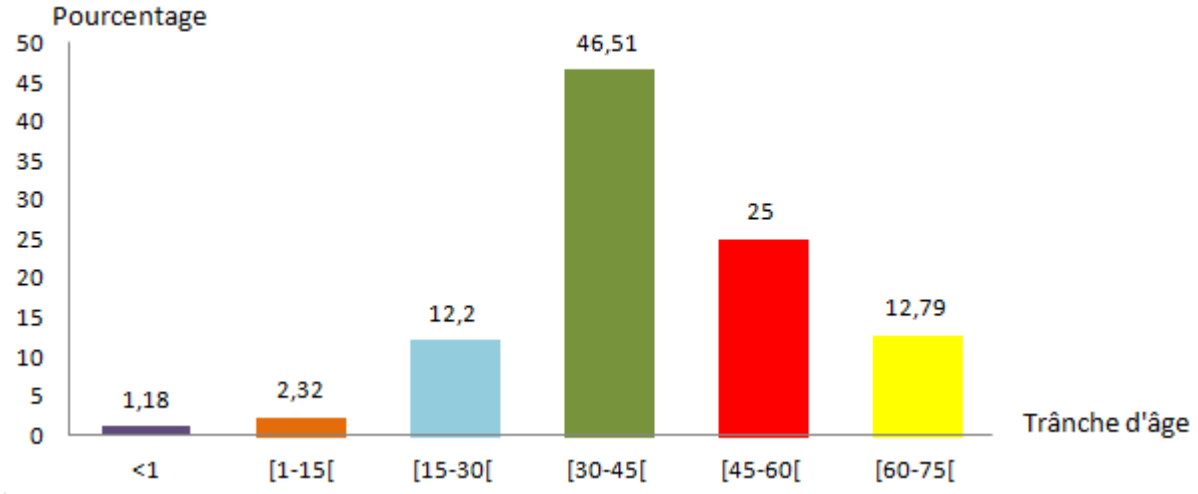

Figure 19 : Répartition des patients selon l'âge

2. Répartition des patients selon le service demandeur

86,11% des patients étaient adressés à titre externe et 13,89% étaient hospitalisé dans les différents services de l'hôpital, dont le service de médecine interne est en tête de liste avec 9,44% .

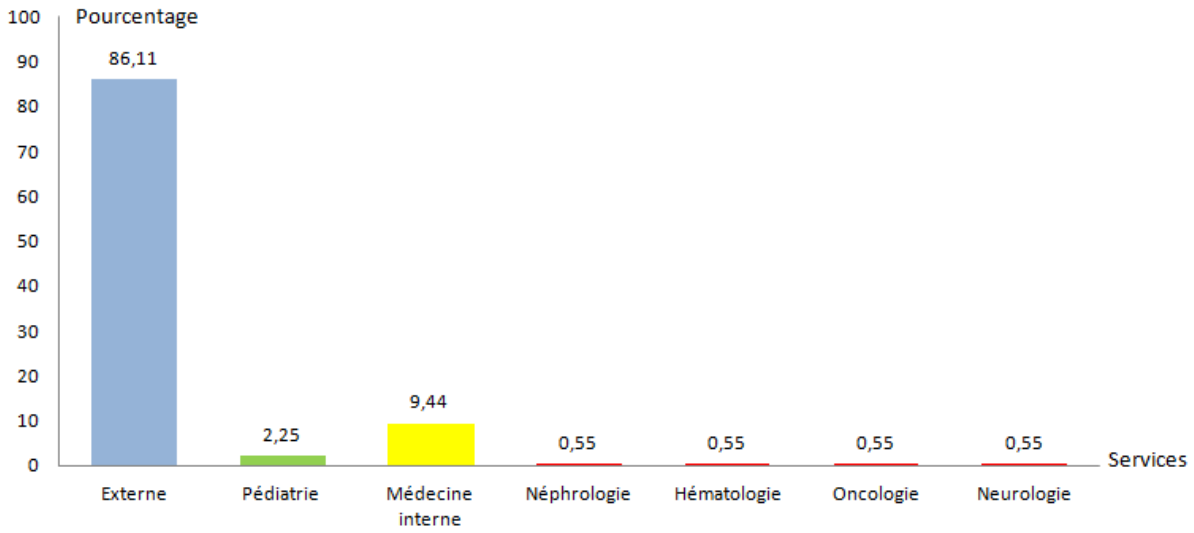

Figure 20 : Répartition des patients selon le service demandeur

3. Caractéristiques cliniques de la population d'étude

3.1. Répartition des patients selon le type de manifestations thrombotiques

Dans notre série, 74% des patients présentant des thromboses veineuses

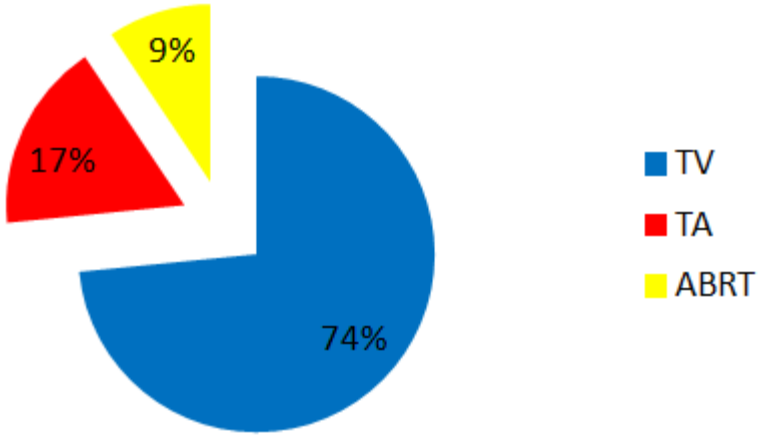

Figure 21 : Répartition des patients selon les différents types de thrombose

3.2. Répartition des patients selon le siège des thromboses

3.2.1. Répartition des patients selon le siège de la thrombose veineuse

Les thromboses veineuses sont dominées par les TVC (24%) , suivi par EP 17,6 %.

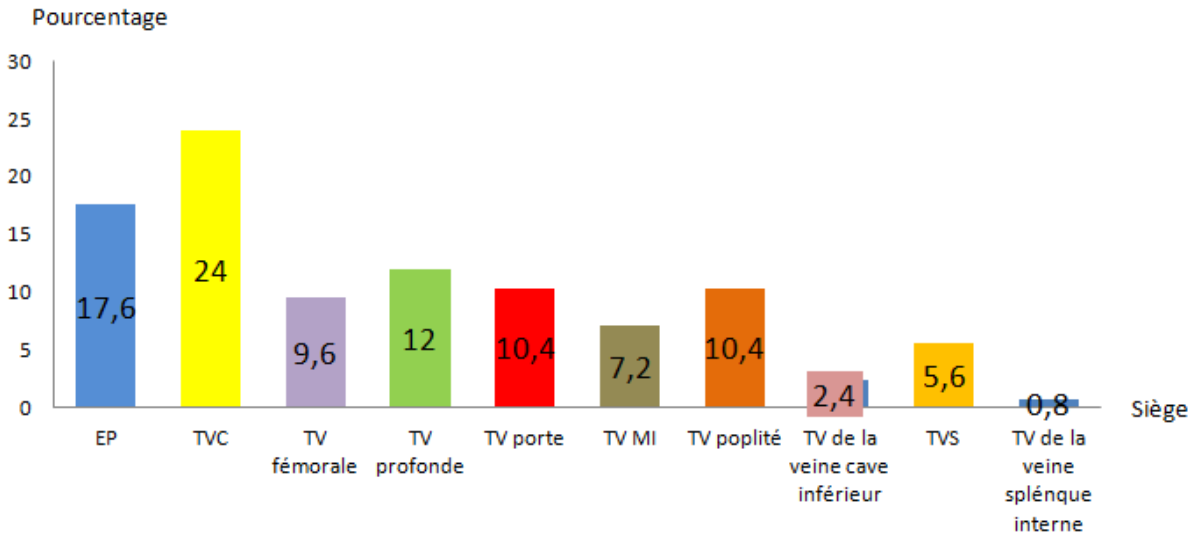

Figure 22 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose veineuse

3.2.2. Répartition des patients selon le siège de la thrombose artérielle

Les AVC ischémique étaient les manifestations les plus fréquentes de thrombose artérielles avec une fréquence de 81,82 % , suivi des AIT et TA carotide et IDM (6,06%) .

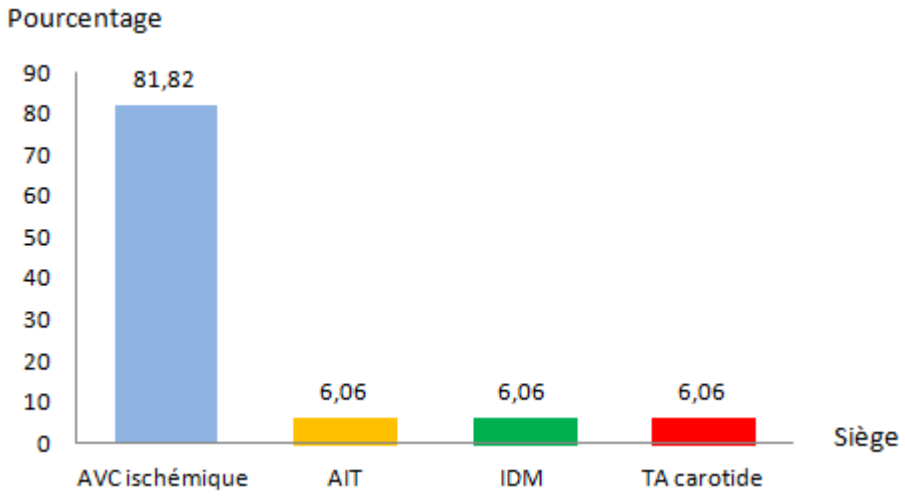

Figure 23 : Répartition des patients selon la localisation de la thrombose artérielle

3.3. Répartition des patients selon la récidive de thrombose

31 % des patients présentaient des thromboses récidivantes .

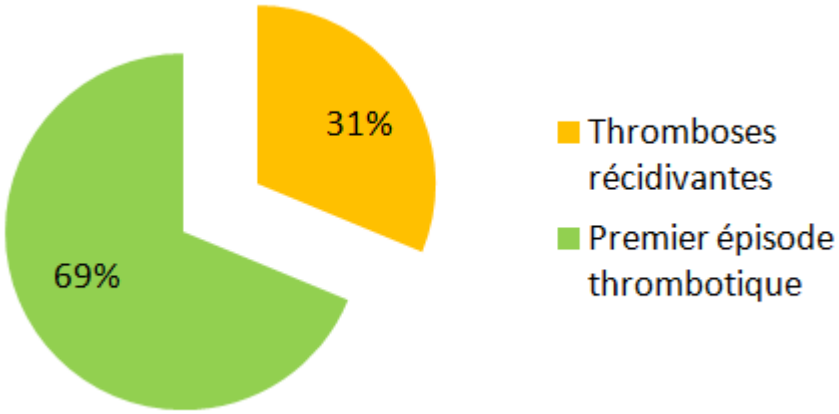

Figure 24 : Répartition des patients selon la récidive de thrombose.

3.4. Répartition des patients selon les antécédents familiaux de thrombose

Les antécédents familiaux de thrombose étaient présents chez 5 % des patients thrombosés.

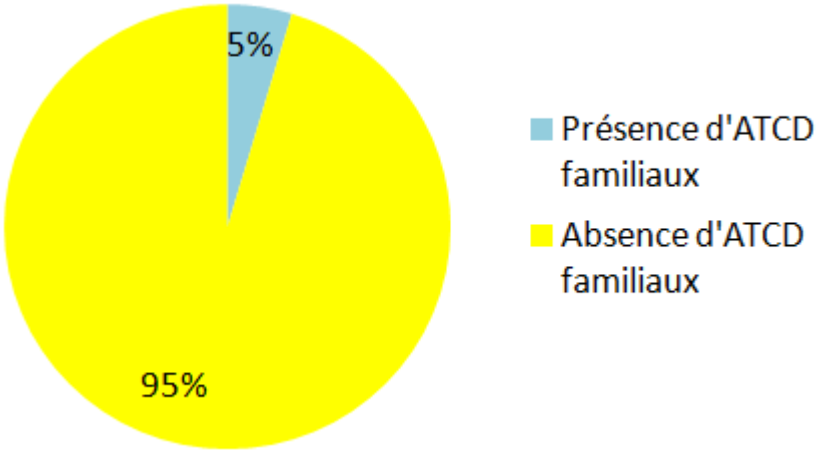

Figure 25 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de thrombose

4. Résultats du bilan de thrombophilie

26,57 % des patients qui ont thrombosé avait au moins un marqueur biologique de la thrombophilie positif. Le déficit en PS est présent chez 13,54 % des patients.

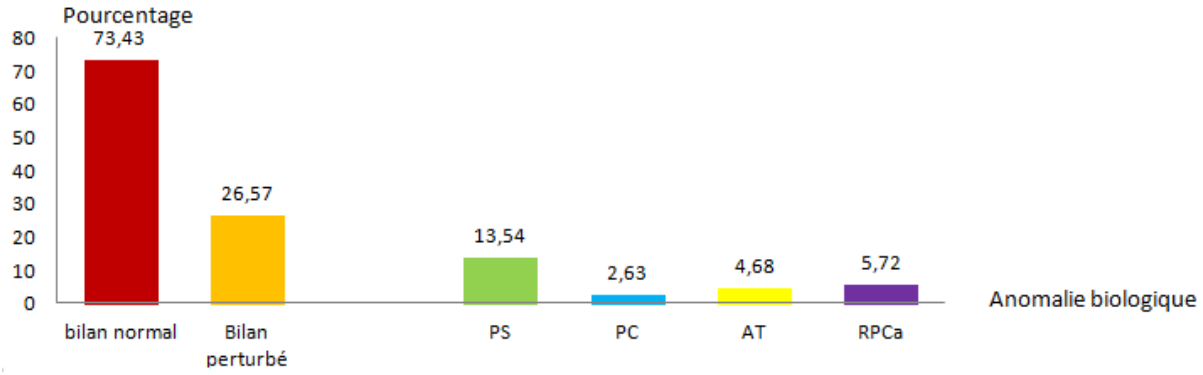

Figure 26 : Répartition des patients qui thrombosent en fonction de type de l'anomalie biologique

5. Caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques des patients présentant un déficit en PS

5.1. Fréquence du déficit en PS dans la population qui thrombose

La prévalence de déficit en PS chez les patients qui thrombose était de 13.54 % .

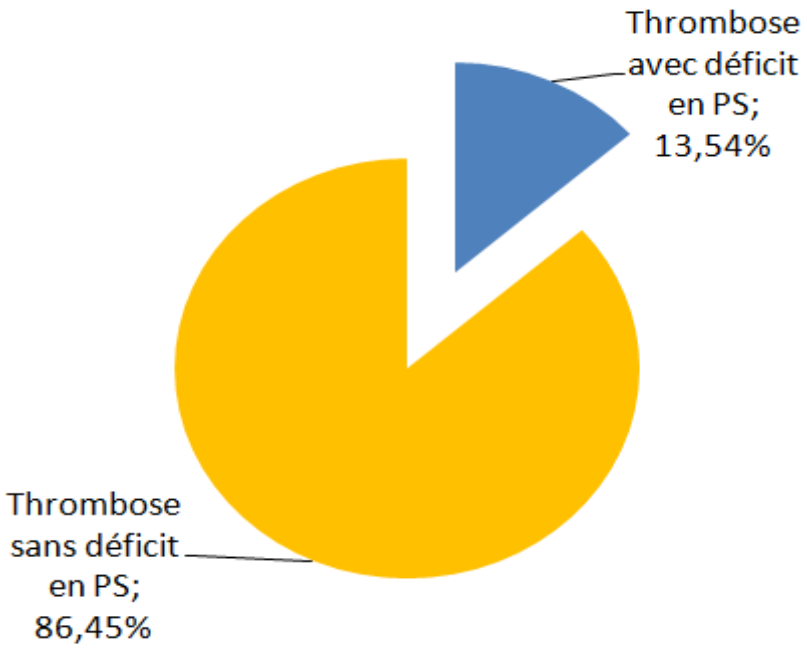

Figure 27 : Répartition des patients selon la fréquence du déficit en PS.

5.2. Répartition des patients présentant un déficit en PS selon le sexe

69,24 % des patients déficitaires en PS sont des femmes et 30,76% sont des hommes.

Le sexe ratio est de 0,44 (H/F) exprimant une prédominance féminine .

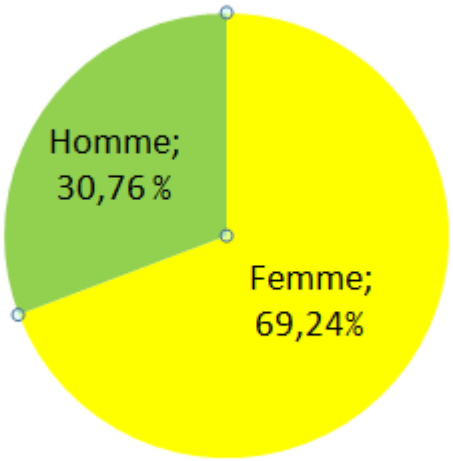

Figure 28 : Répartition des patients selon le sexe

5.3. Répartition des patients présentant un déficit en PS selon l'âge

La moyenne d'âge de notre série était de 43,42 ans, allant de 5 mois à 75 ans. La tranche d'âge [30-45[est majoritaire (53,87%) .

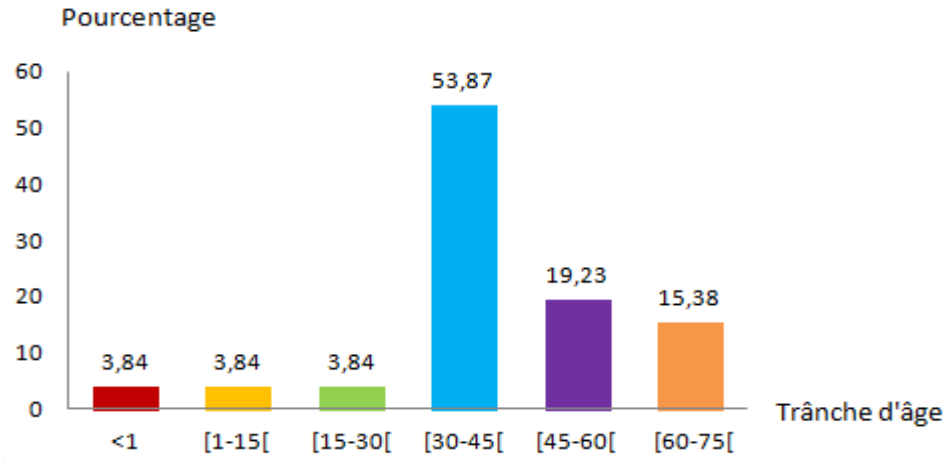

Figure 29 : Répartition des patients selon l'âge.

5.4. L'aspect clinique du déficit en PS

5.4.1. Répartition des patients selon le type de manifestations thrombotiques

Parmi les 26 patients ayant thrombosé, on note 77% de thromboses veineuses, 19 % de thromboses artérielle et 4% pertes fœtales.

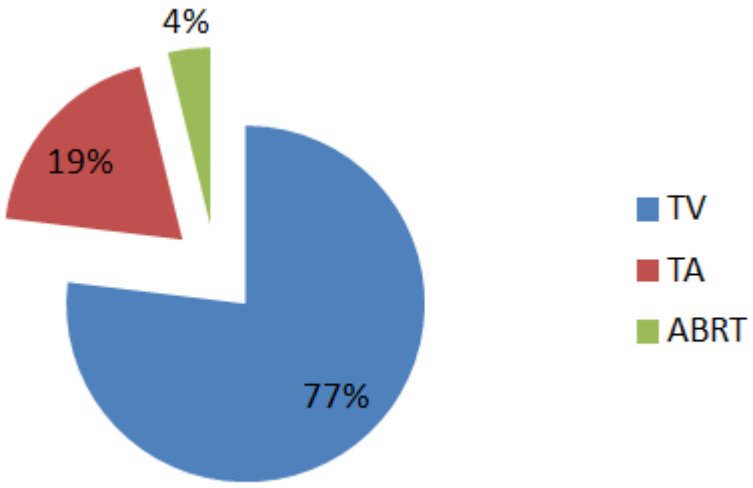

Figure 30 : Répartition des patients selon le type de manifestations thrombotiques.

5.4.2. Répartition des patients selon le siège des thromboses

5.4.2.1. Répartition des patients selon le siège de la thrombose veineuse

Les thromboses veineuses sont dominées par les TV portale (35%), suivi par TVC 20 %.

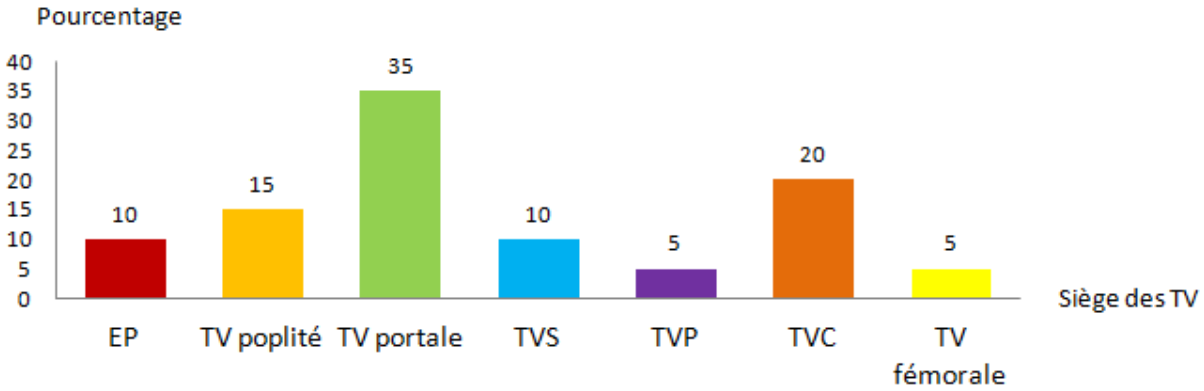

Figure 31 : Répartition des patients en fonction de la localisation de thrombose veineuse.

5.4.2.2. Répartition des patients selon le siège de la thrombose artérielle

Les AVC ischémique étaient les manifestations les plus fréquentes de thrombose artérielles avec une fréquence de 40%.

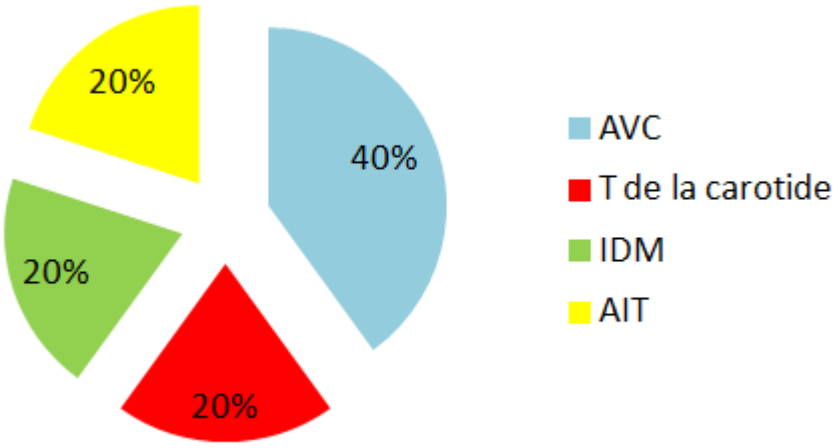

Figure 32 : Répartition des patients en fonction de la localisation de thrombose artérielle.

5.4.3. Répartition des patients selon la récidive de thrombose

27 % des patients présentaient des thromboses récidivantes.

.

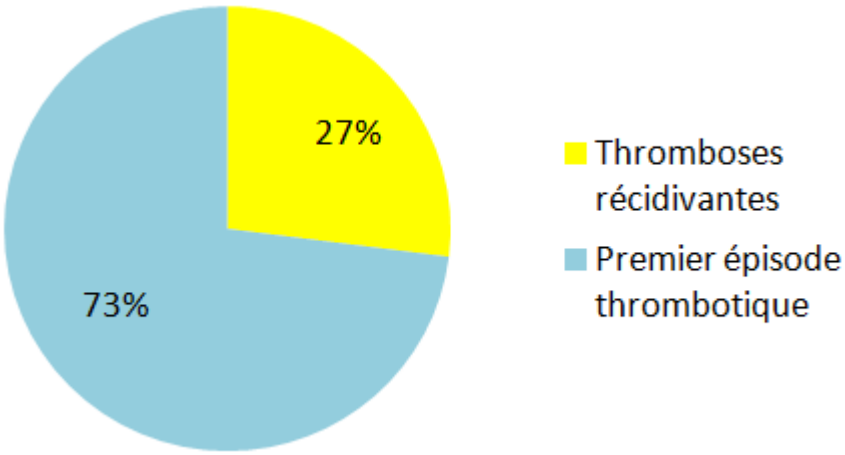

Figure 33 : Répartition des patients selon la récidive de thrombose

5.4.4. Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de thrombose étaient présents chez 8 % des patients.

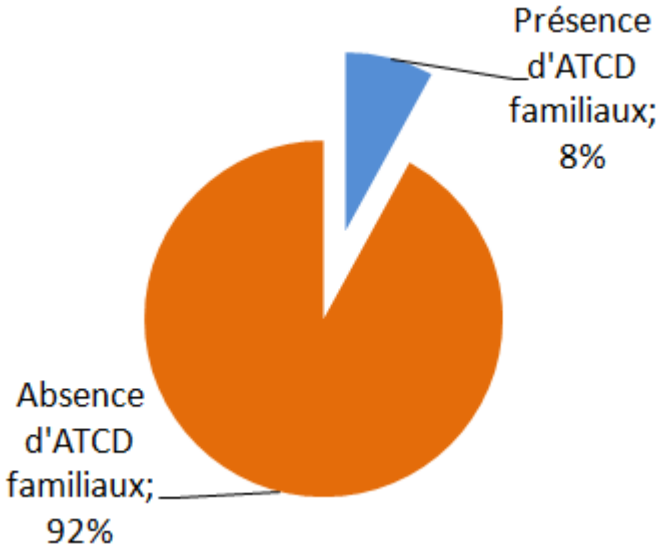

Figure 34 : Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux .

5.5. Résultat du dosage chronométrique de la PS

3,84 % des patients avaient un taux de PS < 30%, 19,23% des patients entre [30-50% [et 76,93% des patients avaient un taux de PS entre [50-60 % [.

Le dosage de la PS totale et libre n'a pas été effectué (défaut de réactif et de technique).

6. Résultats des enquêtes familiale :

L'enquête familiale a été réalisée chez 4 patients.
Le déficit en PS a été détecté chez les ascendants et dans la fratrie.

Famille A :

Tableau 7 : Résultat du bilan de thrombophilie chez le propositus et les autres membres de la famille A.

Paramètre / Membre	TP	TCA	Fg	AT	PC	PS	RPCa
Propositus II 3	71	29	2,7	97	95	**32**	148
II 2 (Frère 1)	82	32	3,1	85	80	79	135
II 1(Sœur)	100	32	3,4	100	99	**52**	157
II 4 (Frère 2)	89	30	3,1	108	96	91	149
Valeurs normales	70-100 %	20-40 sec	2-4 g/l	80-120%	70-140%	60-140%	>120sec

Famille B

Tableau 8 : Résultat du bilan de thrombophilie chez le propositus et les autres membres de la famille B.

Paramètre / Membre	TP	TCA	Fg	AT	PC	PS	RPCa
Propositus II 3	95	25	3	105	116	**37**	161
II 1 (Sœur 1)	100	31	4,2	90	90	**48**	135
II 2 (Sœur 2)	100	32	2,1	101	85	75	147
II 4 (Frère)	98	34	2,9	89	120	**40**	165
Valeurs normales	70-100 %	20-40 sec	2-4 g/l	80-120%	70-140%	60-140%	>120sec

Famille C

Tableau 9 :. Résultat du bilan de thrombophilie chez le propositus et les autres membres de la famille C.

Paramètre / Membre	TP	TCA	Fg	AT	PC	PS	RPCa
Propositus II 1	96	29	4	103	80	**35**	171
I 1 (Père)	99	31	2,4	98	105	90	188
I 2 (Mère)	100	23	4,5	106	165	**51**	154
Valeurs normales	70-100 %	20-40 sec	2-4 g/l	80-120%	70-140%	60-140%	>120sec

Famille D

Tableau 10 : Résultat du bilan de thrombophilie chez le propositus et les autres membres de la famille D.

Paramètre / Membre	TP	TCA	Fg	AT	PC	PS	RPCa
Propositus II 2	85	27	3,1	95	88	**47**	199
II 1 (Sœur 1)	100	24	3,5	105	167	101	144
II 3 (Sœur 2)	100	35	2,9	89	83	94	150
Valeurs normales	70-100 %	20-40 sec	2-4 g/l	80-120%	70-140%	60-140%	>120sec

DISCUSSION

1. Les biais de l'étude

Notre étude est effectuée en rétrospectif, le recueil des données faisait appel aux registres, ce qui expose aux biais d'information .Par ailleurs, certains données sont incomplètes et manquent de précision.

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

2. Discussion des résultats

Dans notre série, on constate une prédominance féminine avec 58,85%, ceci pourrait être expliqué par la présence des facteurs de risque hormonaux chez les femmes en âge de procréer, la contraception orale, et la grossesse.

La moyenne d'âge des patients était 42,50ans, allant de 5mois à 75 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge [30-45[ans (46,51%), 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 telle que, l'hypertension artérielle, le diabète, le cancer …..etc ce qui favorisent la genèse des thromboses [31]. L'âge de survenue de thrombose très jeune peut motiver à lui seul la recherche d'un thrombophilie constitutionnelle.

Concernant les manifestations cliniques, les thromboses veineuses étaient les plus fréquentes (73,43%), ce qui est en accord avec l'étude menée par Rosendal et Al en 1997, dominées par les TVC (24%), suivi des EP avec 17,6 % . Les thromboses artérielles étaient moins fréquentes (17,18 %), dominées par les AVC ischémiques (81,82 %). [25]

Les avortements à répétition représentaient 9,39% des thromboses, ce qui est concordant avec l'étude EPCOT qui confirme un risque accru des ABRTs chez des femmes ayant un déficit en inhibiteur de la coagulation ou bien une RPCa [32].

31,25 % des patients présentaient des thromboses récidivantes, et 4,68 % avaient un antécédent familial de thrombose.

La thrombophilie était à l'origine de thrombose dans 26,57% des cas ; le déficit en protéine S était présent chez 13,54% des patients, 5,72 % pour la RPCa, le déficit en AT (4,68%), déficit en PC (2,63%). Ces résultats sont relativement différents 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 le déficit en PC (6,5%) et le déficit en PS (3,2%), le déficit en AT (6.8%) et RPCa (8.5%) [25].

Concernant le déficit en PS, notre étude a montré une prévalence de 13,54 % chez la population qui thrombose. Plusieurs équipes se sont intéressées à l'étude de déficit en PS comme facteur de risque au cours des thromboses au niveau national et international.

Des études ont été réalisées, au CHU Tlemcen réalisées par Pr k.TAOULI ; qui a trouvé une prévalence de 1,5 % de PS [34] .

En ce qui concerne les pays européens, des fréquences relativement basses, sont observées à Paris (9,4%), en Allemagne (5%) et en Italie (5%) [34].

On constate une prédominance féminine avec 69,24%.

L'âge moyen des patients était de 43,42 ans , avec prédominance de la tranche d'âge [30-45[avec 53,87% .

76,92% des patients ont développé une thrombose veineuse contre 19,23% de thrombose artérielle, et 3,85% d'ABRT.

En ce qui concerne le siège, les thromboses veineuses étaient dominées par TV porte (35%), suivi des TVC (20%). Par contre les thromboses artérielles sont représentées par les AVC (40%), suivi par thrombose de la carotide, IDM, AIT (20%).

27 % des patients présentaient des thromboses récidivantes et 8% avaient un antécédent familial de thrombose, ce qui augmente le risque récidive car selon la littérature, ces antécédents multiplient le risque de récidive par 2,5 [31].

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%, contre 0,09% chez les membres de la famille non porteurs de l'anomalie [33].

Discussion de quelque cas de déficit en PS

1er cas :

A .Chama , femme âgée de 44 ans, s'est adressée au laboratoire d'hémobiologie CHU de Tizi-ouzou pour un AVC ischémique, elle présentait comme antécédents personnel une thrombose de la carotide interne, le bilan de thrombophilie a permis de noter une baisse de Ps (PS=32 %), l'enquête familiale a démontré que la sœur avait aussi un déficit en PS .

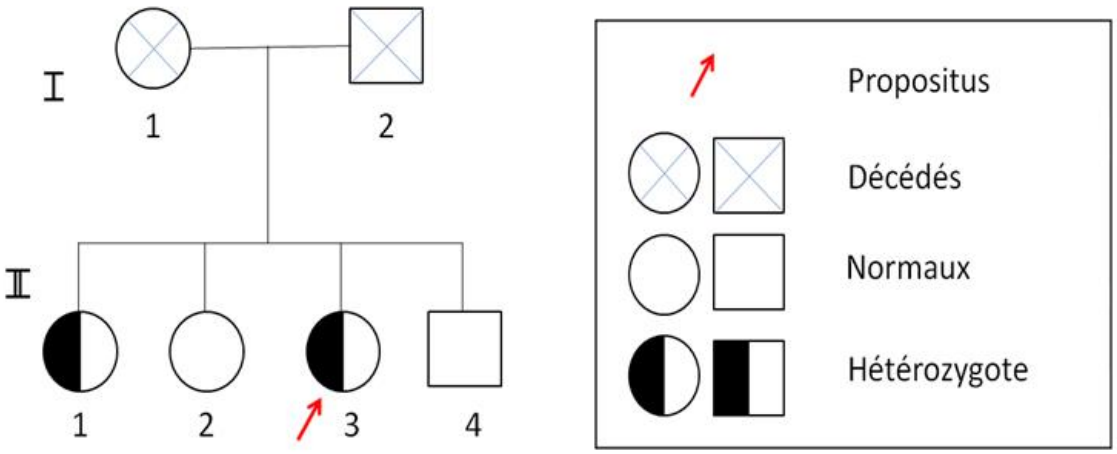

Figure 35 : Arbre généalogique de la famille A

2ème cas :

B.Lilia, femme âgée de 32 ans , s'est adressée au laboratoire d'hémobiologie par son médecin traitant pour un accident ischémique transitoire récidivant , le bilan de thrombophilie a noté un déficit en PS (PS=37%), le facteur de risque héréditaire est largement présent chez le frère et la sœur.

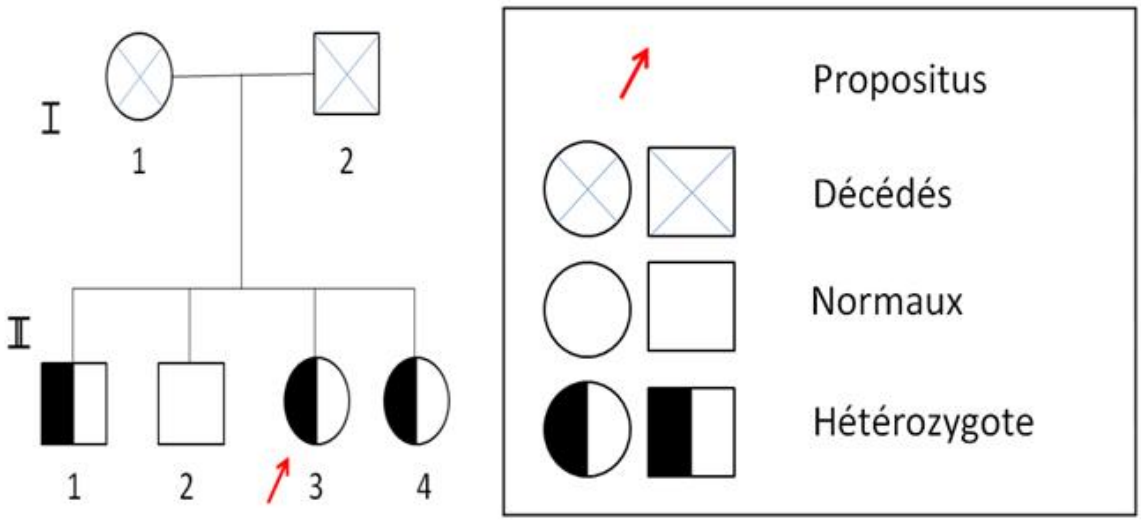

Figure 36 : Arbre généalogique de la famille B

3ème cas :

O.Aksel , un bébé de 5mois , un malade de consultation externe , il s'est adréssé au niveau du laboratoire d'hémobiologie de CHU de Tizi ouzou a fin de faire un bilan de thrombophilie , il présentait un AVC ischémique , le résultat du bilan a montré un déficit en PS (PS=35%), après l'enquête familiale le déficit en PS était détécté chez la mère.

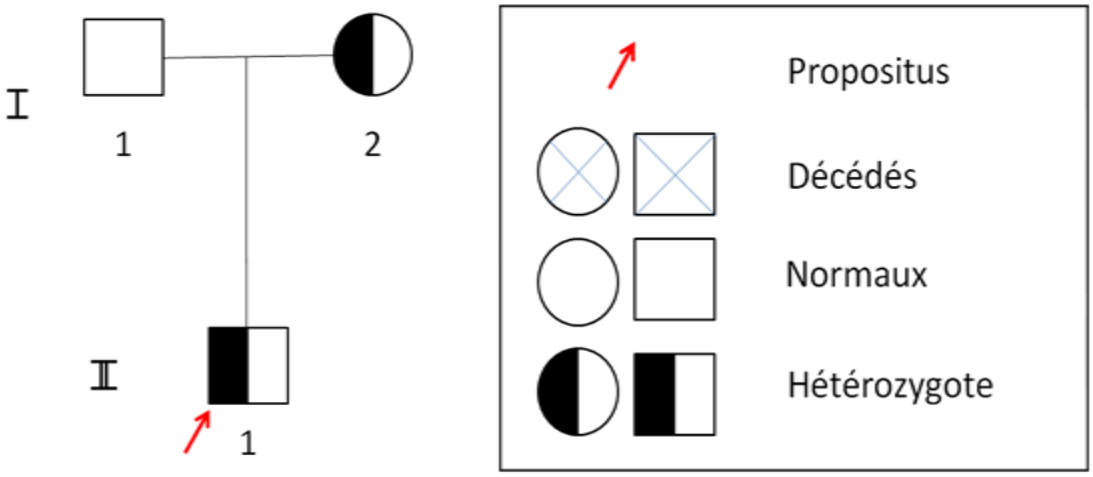

Figure 37 : Arbre généalogique de la famille C

4ème cas :

B .Nouara, femme de 41 ans, qui a présenté un cavernome porte récidivant, le bilan de thrombophilie réalisé au niveau de laboratoire d'hémobiologie de CHU de Tizi ouzou avait montré un déficit en PS (PS=47%), aucun membre de sa famille n'est atteint.

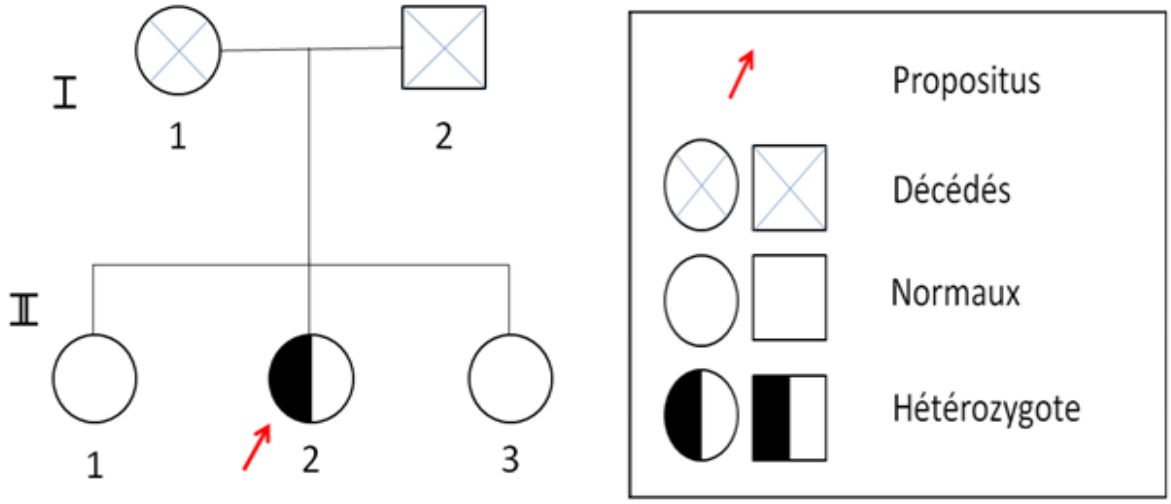

Figure 38 : Arbre généalogique de la famille D

CONCLUSION

Conclusion

La thrombophilie, pathologie de connaissance relativement récente, constitue une pathologie multifactorielle associée à une expression clinique hétérogène.

Beaucoup de patients ont plusieurs facteurs de risque mais ne développent jamais de thrombose, bien que certains, sans avoir de facteur de risque connu, développent des thromboses inexpliquées.

Ainsi l'étude de la thrombophilie permettra d'élargir le spectre des étiologies des thromboses. Néanmoins elle ne doit en aucun cas masquer l'importance de rechercher les autres facteurs favorisants plus fréquents (néoplasie, syndrome myéloprolifératif, syndrome néphrotique) aux conséquences autrement plus importantes.

La prévalence de déficit en PS est très variable en fonction de la population étudiée. Nous avons voulu la déterminer dans la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'hémobiologie de CHU de Tizi-Ouzou. Dans notre série nous avons trouvé une fréquence de 13,54% .

Les tests étaient répétés au moins deux fois avant de conclure à un déficit.

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.

Les recherches futures sur ce sujet semblent essentiellement devoir être orienté vers l'investigation des mutations responsables des déficits héréditaires en PS et leur association au risque de thrombose .

L'hétérogénéité et le caractère multifactoriel de la maladie thrombotique explique la difficulté à tirer des conclusions définitives en termes de diagnostique étiologique. En effet la thrombophilie reste plus que jamais l'un des domaines de recherche en hémostase les plus dynamiques.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Claude Martin, Bruno Riou, Benoût Vallet**. Physiologie humaine appliquée. Arnette, 2006. p 169-170.

2. **Ismail ELALAMY, François DEPASSE, Gregoris GEROTZIAFAS,Meyer-Michel SAMAMA**. Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. Samama M. hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. ELSEVIER MASSON, 2009.

3. **Levy JP, Varet Bet coll**.Physiologie de l'hémostase primaire. Hématologie et transfusion. Paris : Collection Abrégés Masson, 2001. 297-300.

4.**Mhemo.fr**. les pathologies /Physiologie de l'hémostase .

5. **Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin**. Physiologie de la coagulation. EMC - Hématologie. 2001. 1-7. [13019-A-20].

6. **J. POLGAR, J. MATUSKOVA and D. D. WAGNER**. The P-Selectin, tissue factor, coagulation triad. Journal of thrombosis and heamostasis, August 2005. Vol. 3, Issue 8, 1590-1596.

7. **HUNTINGTON, J. A**. Molecular recognition mechanisms of thrombin. Journal of thrombosis and haemostasis, August 2005. Vol. 3 Issue 8, 1861-1872.

8. **M. Alhenc-Gelas, M. Aillaud, B. Delahousse, G. Freyburger,A. Le Querrec, G. Reber**.La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. Sang Thrombose Vaisseaux, 2009. Vol. 21, 12-39.

9. **M. Alhenc-Gelas, M. Aiach**. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. EMC - Hématologie, 2007. 1-18. [13-022-B-60].

10. **Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM**.Inherited risk factors for venous thromboembolism. Nature Reviews Cardiology, January 2014 . Vol. 11, 140–156.

11. **Dahlbäck B, Villoutreix B**. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway : novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. Arterioscler Thromb Vasc Bio, 2005. Vol. 25(7), 1311-20.

12. **Castoldi E, Hackeng TM**. Regulation of coagulation by protein S. Curr Opin Hematol , 2008. Vol. 15(5), 529-36.

13. **Alessi, M.C**. Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD. Décembre 2002. Vol. 11, Issue 8, Pages565-689.

14. **J Lebrazi, Michel-Meyer Samama, Fedor Bachmann**.Système du plasminogène et son exploration. EMC - Hématologie, 2003. 11-18. [13-019-A-30].

15. **Schved, J.F**. Définition de la thrombophilie. Ann Med Interne (Paris). 2003, Vol. 154(5-6), 279-82.

16. **Mme Laurence, Giraud-Saveur**. Thrombophilie biologique et récidive de pathologie vasculaire placentaire. Thèse de doctorat en médecine Paris. Université Paris V, 2008. p17-18.

17. **Chafa O, Fischer A M, Sternberg C, Meriane F, Millien C, Benabadji M**. The relative frequency of inherited inhibitor deficiency among 93 young patients with thrombophilia in Algeria. Blood Coagulation & Fibrinolysis, August 1993. Vol. 4, 639-640.

18. **Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al**. Inherited thrombophilia. Thromb Haemost, 1996 . Vol. 76, 82434.

19. **Gandrille S, Borgel D, Sala N, et al**. Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update. Thromb Haemost, 2000. Vol. 84, 918.

20. **Garcia de Frutos P, Prior P, Hurtado B, Sala N**. Molecular basis of protein S deficiency. Thromb Haemost, 2007. Vol. 98, 543-56.

21. **Nicolaes GA, Dahlbäck B**. Factor V and thrombotic disease : description of a Janus-faced protein. ArterioscIerThromb Vasc Biol , 2002. Vol. 22, 530-8.

22**. Felix JM, Van der Meer,T Koster,JP Vandenbroucke, E Briet**.The Leiden Thrombophilia Study (LETS). Stuttgart : Thrombosis and Haemostasis, 1997. Vol. 78(1), 631-635.

23. **JF. SCHVED, P. EDELMAN, P. CARPENTIER**.Conférence de consensus THROMBOPHILIE ET GROSSESSE. PRÉVENTION DES RISQUES THROMBOTIQUES MATERNELS ET PLACENTAIRES. Paris mars 2003. 876–885.

24. **Robert A, Eschwège V**. Système de groupe sanguin AB0 et thrombose veineuse profonde. Sang Thrombose vaisseaux , 2004. Vol. 16(2), 96-100.

25. **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'Hémobiologie du CHU Tizi-Ouzou [Mémoire].Tizi-Ouzou : Université Mouloud Mammeri ; 2016.

26.**https://www.memoireonline.com**/12/07/839/maladie-veineuse-thrombo-embolique-saisons-meteorologie-et-phenome-el-nino.html .

27. **http://thesesante.ups-tlse.fr**/992/1/2015TOU31084.pdf.

28. **http://ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream**/123456789/1371/1/M1202008.pdf.

29. **https://urgences-serveur.fr**/diagnostic-de-tvp,230.html.

30. **https://www.tvcjdc.be/fr**/.

31. **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 .

32. **Abu-Heija A**. Thrombophilia and Reccurent Pregnancy Loss. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014 ; 14 (1) : 26-36.

33. **Couturaud F**. Factor V Leiden.La Lettre du Pneumologue. 2004 sep ; 7 (5) : 182-186.

34. **Chafa O, Fischer A M, Sternberg C, Meriane F, Millien C, Benabadji M**. The relative frequency of inherited inhibitor deficiency among 93 young patients with thrombophilia in Algeria. Blood Coagulation & Fibrinolysis, August 1993. Vol. 4, 639-640.

35. **Moerloose, H. Robert-Ebadi F. Boehlen P. de**. Thrombophilies héréditaires : rôle dans la pathologie artérielle. Revue Médicale Suisse, février 2007. Vol. 97, 31991.

36. **Mackman, Nige**l. Triggers targets and treatments for thrombosis. Nature, 2008. Vol. 451(7181), 914– 918.

37**. Gérard HELFT, Meyer-Michel SAMAMA**. THROMBOSES EN CARDIOLOGIE. [auteur du livre] M.Samama. hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements. ELSEVIER MASSON, 2009 .

38. **ZHOU, Zhou**. Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) : Conséquences Fonctionnelles et Dysphagie Associée. LIMOGES juin 2009. p17.

39. **Cadry Y, Grandjean H, Pichon J.** Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. British Journal of Obstetrics and Gynaecology , 1996. Vol. 10, 416-25.

ANNEXES

Annexe I : 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 :
Prénom :	Origine :
Age :	Service :

- **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 ☐

❖ **Facteur déclenchant :**

Tabagisme : ☐ Post partum : ☐

Obésité : ☐ Fausse couche : ☐

Immobilisation : ☐ Contraception par oestroprogestatif : ☐

Alitement prolongé : ☐ Certains pathologie : cancer : ☐

Long voyage : ☐ Grossesse en cours : ☐

❖ **Pathologie associées :……..**

❖ **Traitement antérieur :……**

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

Héparine ☐ Autres traitements ☐

NB : Veillez 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 aigue de l'épisode thrombotique (>3mois). Le traitement par les AVK doit être arrêter 20 jours avant le prélèvement.

Annexe II : Comparaison avec la littérature

		Références	Nombre de patients	Moyenne d'âge	AT	PC	PS	RPCa	LA	APL
Notre étude			192	43,42	-	-	13,54	-	-	-
Italie	1987	56	95	<45	7,5	7,5	5	-	-	-
Allemagne de l'ouest	1988		141	<45	3	4	5	-	-	-
O CHAFAA Alger	1993	19	93	<45	6,5	6,5	3,2	-	-	-
AILLAUDMarseille	1995	57	-	-	-	-	-	9	-	-
K TAOULI Alger	1996	56	66	<45	1,5	1,5	1,5	9,3	-	-
K TAOULI Tlemcen	2004	61	60	32	-	-	-	-	23	-
M BORNES Paris	2008	36	76	28	0	1,3	5,2	14	-	27,6
A NGUYEN Paris	2009	62	64	28,5	0	9,4		1,6	-	21,9
V OLIE Paris	2011	41	1023	57,9	3,2			14,4	-	-

Résumé

La thrombophilie est une pathologie multifactorielle caractérisée par une prédisposition aux thromboses potentiellement graves pouvant se compliquer vers des embolies pulmonaires fatales.

Le but de cette étude est de déterminer la prévalence de déficit en PS chez les patients qui thrombosent au niveau du laboratoire d'Hémobiologie de CHU de Tizi-Ouzou durant la période allant de janvier 2019 à décembre 2019.

Dans ce cadre nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective portant sur 192 patients ayant thrombosé, exploré au niveau de l'hôpital de Tizi-Ouzou. Le déficit en PS a été détectée chez 13,54% de ces patients avec une prédominance féminine (69,24%), et une moyenne d'âge de 43,42 ans. L'étude a révélée 76,92% des patients atteints d'un déficit en PS avaient présentés une thrombose veineuses, 19,23 % des thromboses artérielles et 3,85% des avortements précoces à répétition . A vue de ces résultats le dépistage de déficit en PS 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.

Summary

Thrombophilia is a multifactorial pathology characterized by a predisposition to potentially serious thrombosis which can be complicated by fatal pulmonary embolism.

The aim of this study is to determine the prevalence of PS deficiency in patients who thrombose in the Hemobiology laboratory of Tizi-Ouzou CHU during the period from January 2019 to December 2019.

In this context, we carried out a retrospective descriptive study of 192 patients with thrombosis, explored at the Tizi-Ouzou hospital. PS deficiency was detected in 13.54% of these predominantly female patients (69.24%), and an average age of 43.42 years.

The study found 76.92% of patients with PS deficiency presented with venous thrombosis, 19.23% with arterial thrombosis and 3.85% with repeated early abortions.

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

Keywords: Thrombophilia, VTE, Prevalence, PS deficiency