

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERI
Faculté de MEDECINE
TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

X-ΘΛ:EX C://:Λ .X CΛ•CO

Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'étude

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

Thème

**Etude de la résistance à la protéine C activée au niveau du laboratoire
d'hémobiologie du CHU de Tizi-ouzou**

Réalisé par :

Kiared Zine Eddine

Megari Mounira

Zerkhefaoui Nassim

Zouikri Nazim

Encadré par : Dr Arbani Sara

Membre du jury

Présidente : Dr Si smail Nedjma

MAHU en Hémobiologie

Encadré par : Dr Arbani Sara

MAHU en Hémobiologie

Examinatrice : Dr Berdous Fatiha

MAHU en Hémobiologie

2020-2021

Remerciements

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

*A la présidente du jury **Dr Sismail Nedjma**, merci d'avoir accepté de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre respect et considération.*

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

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

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

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

Dédicaces

Je dédie ce travail

À la mémoire de mon père disparu trop tôt et à qui je dois tant.

À ma mère qui m'a toujours soutenue et encouragée durant ces années d'études.

À mes sœurs Hanane et Bouchra qui m'ont chaleureusement supportées et encouragées tout au long de mon parcours.

À ma tante Nabila et mon oncle Zinou qui ont toujours été là pour moi.

À Nazim avec qui j'ai partagé ces six dernières années et qui m'a toujours soutenu et encouragé dans tout ce que je faisais.

À mes copines de fac Ilham, Nouria, Chaima, Mira, Houda avec qui j'ai beaucoup ris et qui ont fait que ces six années soient moins pénibles.

À mon chat Mimi qui m'a accompagné durant mes nuits blanches.

Mounira.

Dédicaces

C'est avec une grande fierté et une vive émotion que je dédie cet humble travail

A mes parents Djahida et Malik, qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenu au fil des années sans faillir. Je ne les remercierai jamais assez pour tout ce qu'ils m'ont apporté, je leur adresse ma plus grande gratitude et tout mon amour.

A ma famille, qui a de tout temps été là pour moi et prodigué les conseils les plus avisés.

A Lynda, celle qui partage mon quotidien et fait ressortir le meilleur de moi-même.

A mes amis avec qui je partage des moments mémorables, et des souvenirs impérissables et qui m'ont été d'un appui considérable.

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nassim

Dédicaces

C'est avec un immense honneur que je dédie ce travail

À mes parents Djamel et Houria qui ont toujours été la pour moi et qui m'ont soutenus depuis toujours sans failles je ne serai jamais arrivé la sans eux et je ne saurais exprimer la gratitude et tout l'amour que j'ai pour eux

À ma sœur Mona qui a toujours été la pour moi durant toutes ces années d'études et bien plus encore je tiens à lui exprimer tout mon amour.

À toute ma famille qui m'a soutenu et spécialement à mon oncle Melboucy Mouloud, ainsi qu'à ma grand mère qui nous a quittée il y'a maintenant une année et qui m'avait toujours encouragé.

À Mounira, celle qui a partagée avec moi tout mon cursus qui a su être la pour moi et qui m'a fait donner le meilleur de moi-même.

À mes meilleurs amis Anis, Adaoui, Islam et Mehdi qui ont toujours été présent et qui ont su m'aider quand il fallait.

Ainsi qu'à mes très chers amis avec qui j'ai partagé des moments mémorables, et des souvenirs impérissables.

À toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nazim

Tables des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....	01
Objectifs.....	03
PARTIE I : PARTIE THEORIQUE.....	04
Chapitre I : Rappel de l'hémostase.....	05
1. Hémostase primaire.....	06
2 .Coagulation.....	07
2.1. Les acteurs de la coagulation	07
2.2. Les étapes de la coagulation.....	08
2.3. Régulation de la coagulation.....	09
2.3.1. Antithrombine.....	10
2.3.2. La Protéine C.....	10
2.3.3. La Protéine S.....	11
2.3.4. La Protéine Z	12
2.3.5 Alpha 2-macroglobuline.....	12
2.3.6. Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).....	12
3. Fibrinolyse.....	13
Chapitre II : Thrombophilie.....	14
1. Définition de la thrombophilie.....	15
2. Rappel physiopathologique.....	15
3. Facteurs de risque de la thrombophilie.....	17

4. Types de thrombophilie.....	17
4.1. Thrombophilie acquise.....	17
4.2. Thrombophilie constitutionnelle.....	17
4.2.1 Déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation.....	17
4.2.2 Polymorphisme génétique.....	19
4.2.3. Autres anomalies.....	20
5. Aspects cliniques de la thrombophilie.....	21
5.1. Maladie thromboembolique veineuse.....	21
5.2. Embolie pulmonaire.....	21
5.3. Pertes fœtales.....	21
6. Diagnostic de la thrombophilie.....	22
6.1 Diagnostic positif.....	22
6.2 Diagnostic étiologique.....	23
7. Complications de la thrombophilie.....	26
7.1. Syndrome post thrombotique.....	26
7.2 .Récidivité.....	26
8. Prise en charge de la thrombophilie.....	27
8.1 Les anticoagulants oraux directs.....	27
8.2 Les antivitamines K (AVK).....	27
8.3. Fondaparinux et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).....	28
8.4. Traitements complémentaires.....	28
Chapitre III : Résistance a la protéine C activée.....	29
1. Découverte.....	30
2. Epidémiologie.....	31
3. Les différents types de RPCa.....	36

3.1. Facteur V Leiden.....	36
3.2. Autres mutations du facteur V entraînant une RPCa.....	40
3.3. RPCa acquise.....	41
4. Interaction de la mutation Leiden avec les autres facteurs de risque.....	41
5. Recherche de la RPCa.....	42
PARTIE II : PARTIE PRATIQUE.....	44
Matériel et méthodes.....	45
1. Rappel des objectifs de notre étude.....	46
2. Type et lieu de l'étude.....	46
3. Population de l'étude.....	46
3.1. Critères d'inclusion.....	46
3.2. Critères d'exclusion	46
3.3. Recueil des données.....	47
4. Etape pré analytique.....	47
4.1. Prélèvement	47
4.2. Acheminement des prélèvements.....	48
4.3. Traitement des échantillons.....	48
4.4.Enregistrement.....	48
5. Etape analytique.....	49
5.1. Description des automates.....	49
5.1.1. STA Start® 4.....	49
5.1.2 STA compact max2.....	49
5.2. Bilan d'hémostase de routine.....	50
5.3. Recherche la résistance à la protéine C activée.....	52
5.4. Analyse statistique.....	54

5.4.1 Matériels statistiques.....	51
5.4.2 Méthodes statistiques.....	51
Résultats.....	55
1. Description de la population saine.....	56
1.1. Selon le sexe..... ;.....	56
1.2 Selon l'âge.....	56
1.3 Les résultats du bilan standard de coagulation.....	57
2. Etude de la RPCa dans la population saine.....	57
2.1 Fréquence de la RPCa selon le sexe.....	58
2.2 Fréquence de la RPCa selon l'âge.....	58
3 Description de la population qui thrombose.....	59
3.1 Selon le sexe.....	59
3.2 Selon l'âge.....	59
3.3 Répartition des patients selon le type de manifestations thrombotiques....	60
3.4 Selon le siège des thromboses.....	60
3.4.1 Selon le siège des thromboses veineuses.....	60
3.4.2 Selon le siège de la thrombose artérielle.....	61
3.5 Selon les antécédents personnels de thrombose.....	61
3.6 Selon les antécédents familiaux de thrombose.....	62
3.7 Selon les facteurs déclenchant de thrombose.....	62
3.8 Résultats du bilan standard de coagulation	63
4. Etude de la RPCa chez la population qui thrombose.....	63
4.1. Fréquence de la RPCa selon le sexe.....	64
4.2. Fréquence de la RPCa selon l'âge.....	64

4.3. Fréquence de la RPCa selon les antécédents personnels de thrombose....	65
4.4. Fréquence de la RPCa selon les ATCDs familiaux.....	66
4.5 Répartition de la RPCa selon le type de thrombose.....	66
5. Etude de la corrélation clinique – biologique.....	68
Discussion	69
1. Biais de l'étude.....	70
2. Discussion des résultats.....	70
Conclusion.....	73
Références bibliographiques.....	75
Annexes.....	83
Résumé.....	85

Liste des abréviations

A : Adénine

ABRT : Avortement spontané

ACC : anticoagulants circulants

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AIT : Accident Ischémique Transitoire.

AODs : Anticoagulants Oraux Directs.

Arg : Arginine

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

ASN : Asparagine

AT : Antithrombine.

ATCDs : Antécédents.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

AVK : Anti vitamine K.

CHU : Centre Hospitalo-universitaire.

C4bBP : C4b Binding Protein.

EP : Embolie Pulmonaire.

EPCR : récepteur endothélial de la protéine C.

ETEV : Evénement de Thromboembolie veineuse

FDR : Facteur de risque

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.

Gln : Glutamine.

GP : Glycoprotéine.

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HCY : Homocystéine

Kb: Kilobases

KDa : Kilodalton

MIU : Mort intra-utérine

ml : Millilitre

MTEV/MVTE : Maladie Thromboembolique Veineuse

MTHFR : 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase

OP : Oestro-progestatif

OR : Odds ratio

PAI : Plasminogen Activator Inhibitor

PC : Protéine C

PCa/APC : protéine C activée

PCR : Polymérase Chaîne Réaction

PL : Plaquettes

PS : Protéine S

RPCa : Résistance à la Protéine C activée

SAPL : Syndrome des Antiphospholipides

SPT : Syndrome Post Thrombotique

TA : Thrombose artérielle

TAFI : Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor.

TCA : Temps de céphaline + activateur.

TEV : Thromboembolie veineuse

TFPI : Inhibiteur du facteur tissulaire

TF : Facteur tissulaire

TM : Thrombomoduline

TP : Taux de Prothrombine

t-PA : Activateur tissulaire du Plasminogène

TQ : Temps de quick

TV : Thrombose Veineuse

TVC : Thrombose veineuse cérébrale

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

TVP MI : Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

TVP MS : Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs

TVS : Thrombose Veineuse Superficielle

3'UTR : Région 3' non traduite

vWF : Facteur de vonWillbrand

Listes des figures

Figure 1 : Les étapes de l'hémostase.....	06
Figure 2 : Représentation de l'hémostase primaire.....	07
Figure 3 : étapes de la coagulation.....	09
Figure 4 : Mécanisme anticoagulant de l'antithrombine.....	10
Figure 5 : Les mécanismes anticoagulants du système de la protéine C.....	11
Figure 6 : Schéma de la molécule de protéine S.....	11
Figure 7 : Régulation de la coagulation.....	12
Figure 8 : Etapes de la fibrinolyse.....	13
Figure 9 : schéma représentatif de la triade de Virchow.....	15
Figure 10 : Triade de Virchow.....	16
Figure 11 : Molécule FV montrant l'arginine 506 comme principal point d'action pour l'APC qui est affectée négativement par FVL.....	30
Figure 12 : Carte de la mer Méditerranée et de ses pays montrant la prévalence de la FVL dans les populations saines qui y vivent.....	35
Figure 13 : Protéine FV avec ses trois domaines A, B et C.....	36
Figure 14 : Gène du facteur V avec ces 25 exons.....	37
Figure 15 : Rôle du facteur V dans la cascade de la coagulation.....	37
Figure 16 : Facteur Va normal et facteur V Leiden activé.....	38
Figure 17 : Croisement entre une personne saine et une autre porteuse hétérozygote.....	39
Figure 18 : Schéma de transmission autosomique dominante.....	40
Figure 19 : Tube citraté.....	47
Figure 20 : Centrifugeuse ROTOFIX 32a.....	48
Figure 21 : STA Start® 4.....	49
Figure 22 : STA compact max 2.....	49
Figure 23 : Mode opératoire de Temps de Quick.....	50
Figure 24 : La transformation du TQ en TP (La droite de Thivolle).....	51
Figure 25 : Les dilutions du plasma.....	51
Figure 26 : Mode opératoire de TCA.....	52
Figure 27 : Répartition de la population saine selon le sexe.....	56
Figure 28 : Répartition de la population saine selon l'âge.....	56
Figure 29 : La prévalence de la RPCa chez les donneurs sains.....	57
Figure 30 : Répartition des cas positifs selon le sexe.....	58
Figure 31 : Répartition des cas positifs selon l'âge.....	58
Figure 32 : Répartition de la population qui thrombose selon le sexe.....	59
Figure 33 : Répartition de la population ayant thrombosé selon l'âge.....	59
Figure 34 : Répartition des patients selon les différents types de thrombose.....	60
Figure 35 : Répartition des thromboses veineuses selon la localisation de la thrombose....	60
Figure 36 : Répartition des thromboses artérielles selon la localisation de la thrombose....	61
Figure 37 : Répartition des patients avec thrombose selon les antécédents personnels de Thrombose.....	61
Figure 38 : Répartition des patients qui thrombosent selon les antécédents familiaux de thrombose.....	62
Figure 39 : Répartition des patients qui thrombosent selon les facteurs déclenchant.....	62
Figure 40 : La prévalence de la RPCa chez les patients ayant thrombosé.....	64

Figure 41 : Fréquence de la RPCa chez les patients ayant thrombosé selon le sexe.....	64
Figure 42 : Fréquence de la RPCa chez les patients ayant thrombosé selon l'âge.....	65
Figure 43 : Répartition des patients présentant la RPCa selon les ATCDs personnels de thrombose.....	65
Figure 44 : Fréquence des ATCDs familiaux de thrombose chez les patients atteints de la RPCa.....	66
Figure 45 : Répartition de la RPCa selon le type de thrombose.....	66
Figure 46 : Répartition des patients de thromboses veineuses présentant ou non une RPCa.....	67
Figure 47 : Répartition des patients de thromboses artérielles présentant ou non une RPCa.....	67
Figure 48 : répartition des patientes d'ABRTs présentant ou non une RPCa.....	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les facteurs de coagulation.....	08
Tableau 2 : Facteurs de risque de la thrombophilie	17
Tableau 3 : Comparaison des tests diagnostiques pour le diagnostic des thromboses veineuses (TV) d'après Cook et al.....	23
Tableau 4 : Prévalence de la FVL chez les patients caucasiens atteints de TEV et les sujets normaux vivant dans les pays européens et non européens. Européen les pays de la mer Méditerranée sont indiqués.....	32
Tableau 5 : Prévalence de la FVL chez les patients non caucasiens atteints de TEV et les sujets normaux dans différentes parties du monde.....	33
Tableau 6 : Prévalence de la FVL chez les patients atteints de TEV et les sujets normaux chez les Arabes et les non-Arabes vivant dans différents Moyen-Orient et Nord pays africains.....	34
Tableau 7 : Dilution du plasma pour le test de RPCa.....	53
Tableau 8 : Les volumes des réactifs utilisés pour le test de RPCa.....	53
Tableau 9 : Les valeurs normales des différents paramètres biologiques dans le groupe témoins.....	57
Tableau 10 : Les valeurs de la RPCa chez les donneurs témoins.....	57
Tableau 11 : Les résultats du test de la RPCa des quatre cas.....	57
Tableau 12 : Les valeurs normales des différents paramètres biologiques dans le groupe ayant thrombosé.....	63
Tableau 13 : la moyenne de la RPCa chez la population malade.....	63
Tableau 14 : Les résultats du test de la RPCa des 10 cas positifs.....	63
Tableau 15 : Fréquence de la résistance à la protéine C activée (RPCa) et de la mutation Leiden du facteur V (FVL) dans différentes populations.....	70

INTRODUCTION

Introduction

La thrombophilie est caractérisée par une tendance clinique à la thrombose, ou des anomalies biologiques prédisposant aux thromboses. Elle peut être congénitale, et le plus souvent alors familiale et héréditaire ou acquise.

Les principales anomalies biologiques rencontrées dans les états de thrombophilie congénitales sont les déficits en antithrombine, en protéine C ou en protéine S, la résistance à la protéine C activée induite par la mutation V Leiden, la mutation G 20210 A sur le gène de la prothrombine, les excès de facteur VIII et l'hyperhomocystéinémie.

La thrombophilie acquise est représentée essentiellement par le syndrome des anti-phospholipides, dont l'anomalie biologique peut être un anticoagulant lupique et/ou autres anticorps anti-phospholipides.

La résistance à la protéine C activée (RPCa) est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles connues de l'hémostase prédisposant aux thromboses. C'est une anomalie de la coagulation liée le plus souvent à la mutation facteur V Leiden, substitution nucléotidique G1691A se traduisant par une mutation arginine (506) → glutamine en position 506 du facteur V. Chez les patients ayant des antécédents de thromboses veineuses, sa fréquence est de 5 à 20 % alors qu'elle est de 4 à 10 % [63] chez les sujets normaux, ce qui en fait un facteur de risque thrombotique faible sauf en cas d'homozygotie.

En effet, il a été rapporté que la plupart des homozygotes pour la FVL ont eu au moins un événement de TEV au cours de leur vie. Cela explique la grande considération clinique et scientifique que cette mutation avait attirée et les centaines d'études menées sur sa prévalence et son risque de développer une TEV dans presque toutes les régions du monde.

La prévalence varie considérablement selon les populations. Le taux le plus haut est dans la population blanche puisque 5 à 8 % de cette population serait hétérozygote pour cette mutation avec des variations considérables selon les pays (10 à 15 % d'hétérozygotes en Suède³, 2 à 3 % en Grèce) La prévalence des homozygotes est de 1/5000. [73][63]

La mutation est très rare dans les populations noires, asiatiques et les aborigènes australiens. En Algérie, une étude a été faite par Pr CHAFA au CHTS Mohamed Ben Abaji du CHU Mustapha a retrouvée une prévalence de la RPCa de 8,5 % chez les patients qui thrombosent.

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

Notre travail s'inscrit dans le cadre du diagnostic biologique de la RPCa. Il vise à déterminer sa fréquence chez la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'Hémobiologie du CHU Tizi-Ouzou, pendant la période allant de Janvier 2021 à Septembre 2021.

Objectifs

1. Objectif principal

- Déterminer la fréquence de la RPCa chez la population générale et la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'Hémiobiologie du CHU de Tizi-ouzou, pendant la période allant de janvier 2021 à septembre 2021.

2. Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de la RPCa.

- Décrire l'aspect clinique du déficit en RPCa.

- Détermination du risque relatif de survenue de thrombose chez les sujets présentant une RPCa.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

RAPPEL SUR L'HEMOSTASE

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

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].

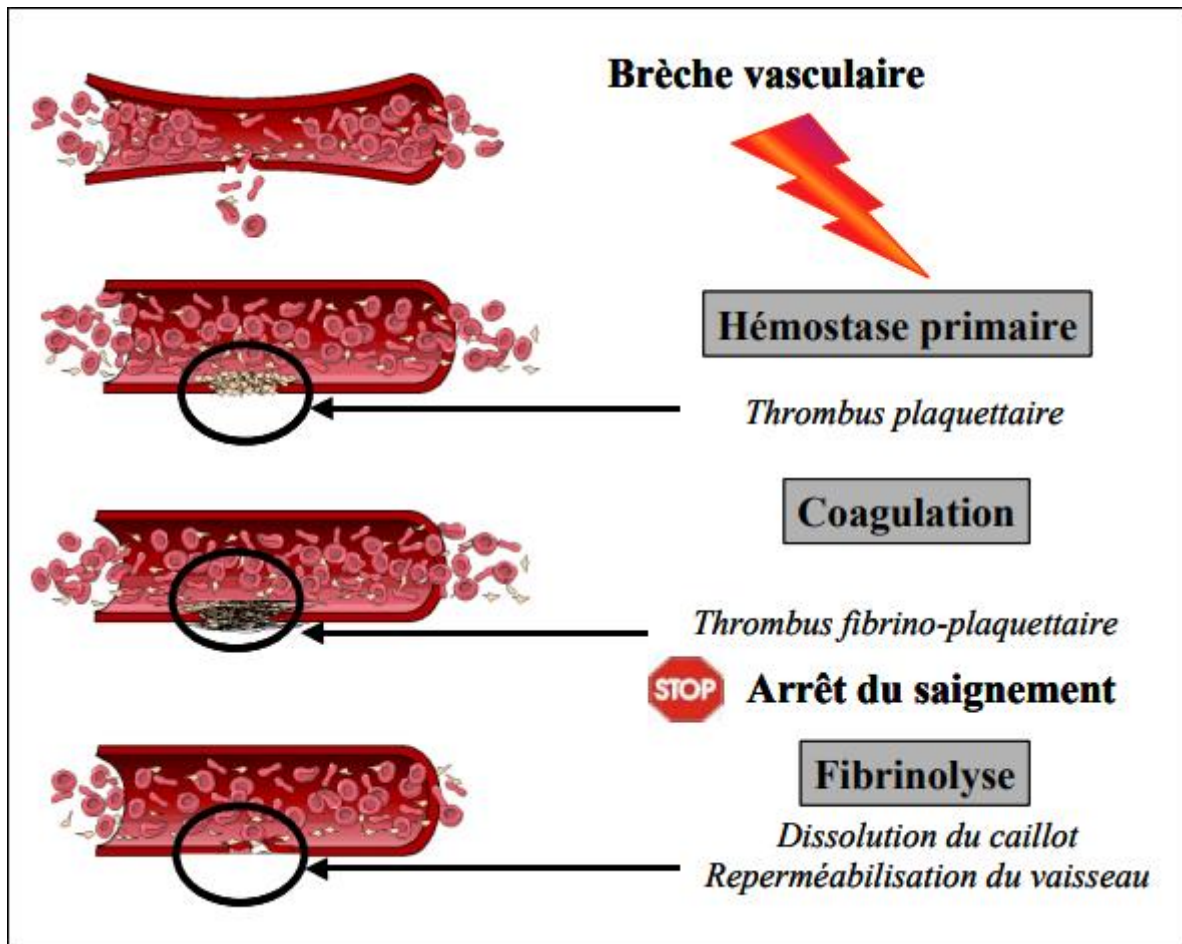


Figure 1 : Les étapes de l'hémostase [2].

1. Hémostase primaire :

L'hémostase primaire est l'ensemble des mécanismes qui vont aboutir à la formation du clou plaquettaire. Elle se divise en trois étapes essentielles :

a) Le temps vasculaire

Au cours du temps vasculaire une vasoconstriction du vaisseau se produit, diminuant ainsi le flux sanguin au niveau de la lésion. [3]

b) L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes adhèrent aux structures sous-endothéliales par l'intermédiaire du facteur Willebrand, fixé sur son récepteur membranaire : la protéine GPIb. Provoquant ainsi leur activation ce qui favorise leur fixation sur les structures sous-endothéliales. [4]

c) L'agrégation plaquettaire

Elle correspond à l'accolement des plaquettes entre elles. Elle s'effectue en présence de calcium. Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène qui se fixent sur un récepteur de la membrane plaquettaire, la GPIIb/IIIa. [4]

L'agrégation des plaquettes est d'abord réversible, puis elle devient irréversible en présence de thrombine (facteur de la coagulation) formée à la surface des plaquettes. Les membranes fusionnent, les éléments du cytoplasme sont libérés et il y a lyse des cellules. Leur amas forme alors le clou plaquettaire. [4]

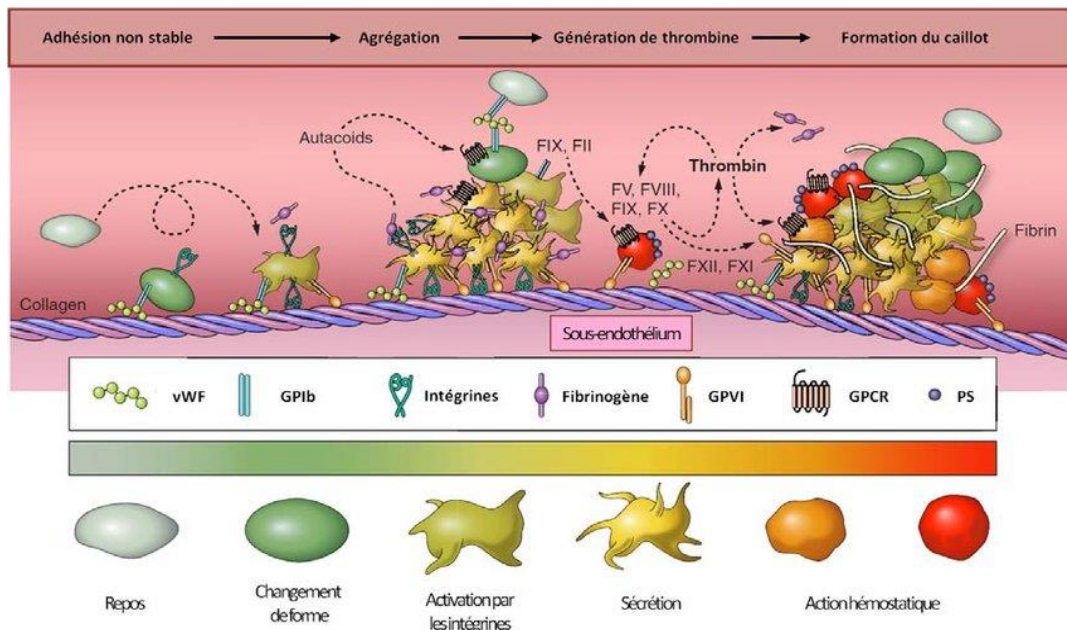


Figure 2 : Représentation de l'hémostase primaire. [5].

2. Coagulation :

La coagulation plasmatique est une cascade de réactions enzymatiques qui aboutit à la génération d'une enzyme clé, la thrombine, qui va transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble pour former l'armature du caillot, qui a la consistance d'un gel. [6].

Cette transformation a lieu après une série de réactions faisant intervenir de nombreux facteurs plasmatiques (désignés de I à XIII), mais aussi plaquettaires.

2.1 Les acteurs de la coagulation

A. Le facteur tissulaire :

Anciennement appelé thromboplastine tissulaire, c'est une glycoprotéine membranaire de très haute affinité pour le facteur VII. Il est exprimé à la surface des cellules sous endothéliales exposées lors d'une lésion vasculaire. [7].

B. Les plaquettes :

Activées exprime des phospholipides anioniques membranaires qui serviront de surface de catalyse aux réactions de coagulation

C. Les facteurs de la coagulation :

Les facteurs de coagulation, sont des molécules impliquées dans la coagulation du sang. Ils circulent dans le sang, à l'exception du facteur tissulaire (facteur III) qui sera libéré par les cellules endothéliales lors d'un dommage d'un vaisseau sanguin. La plupart de ces facteurs sont produits au niveau du foie, et pour certains, leur production est dépendante de la vitamine K. Ils sont divisés en précurseurs (pro-enzymes ou zymogènes) de sérine protéases (facteurs II, VII, IX, X, XI, XII), en cofacteurs (facteurs V, VIII) et le facteur stabilisant de la fibrine (facteur XIII) et en substrat (fibrinogène) [8].

Tableau 1: Les facteurs de coagulation [9]

Facteur	Nom	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendant
I	Fibrinogène	Foie	Non
II	Prothrombine	Foie	Oui
V	Proaccélérine	Foie-SRH	Non
VII	Proconvertine	Foie	Oui
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	Non
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie	Oui
X	Facteur Stuart	Foie	Oui
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Non
XII	Facteur Hageman	Foie	Non
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	Non

2.2. Les étapes de la coagulation

2.2.1. Phase d'initiation

La cascade de la coagulation est initiée quand le facteur tissulaire est exposé au flux sanguin circulant à la suite d'un dommage ou d'une activation de l'endothélium. Le facteur tissulaire se lie au facteur VIIa circulant pour former le complexe ténase extrinsèque à la surface de membranes phospholipidiques provenant de débris cellulaires ou de microparticules circulantes. Le facteur VII est physiologiquement présent dans le plasma sous forme activée en très faible quantité [10].

Une fois formé, le complexe facteur VIIa - facteur tissulaire active les facteurs X et IX. La fixation du facteur tissulaire au facteur VIIa multiplie son activité protéolytique pour le facteur X par environ 10.000 [11].

Le principal rôle du facteur Xa est de protéolyser la prothrombine pour l'activer en thrombine. Le facteur Xa active également partiellement le facteur IX en le coupant au niveau de l'un de ses deux sites de clivage. Cette première étape déclenchée par la formation du complexe ténase extrinsèque génère des concentrations pico-molaires de thrombine qui activent les plaquettes [12].

2.2.2. Phase d'amplification

Le FXa active le FV et va former un complexe avec le FVa, en présence de calcium et des phospholipides de la membrane plaquettaire. Ce complexe, encore appelé "prothrombinase" active la prothrombine en thrombine. [9].

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante, c'est elle qui va coaguler le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids de fibrinogène. En outre, la thrombine catalyse sa propre formation puisque c'est elle qui active les facteurs VIII, V et XI, ce qui amplifie le phénomène. Elle active également le FXIII, qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot. [13].

2.2.3. Phase de propagation et stabilisation

Le complexe (FVIIIa–FIXa) permet une activation rapide du FX au niveau de la surface cellulaire des plaquettes activées. Le FXa en association avec le FVa constitue le Complexe Prothrombinase (FVa, FXa, plaquettes, Ca⁺⁺). Ce dernier est responsable d'une génération abondante de thrombine.

Sous l'action de la thrombine, le Fibrinogène va être dégradé en monomère de Fibrine. Ces derniers vont se transformer en polymères de Fibrine instables encore solubles. Le FXIII activé par la Thrombine transforme ces polymères instables en polymères stables et insolubles. Ces polymères insolubles forment un réseau qui va emprisonner des globules rouges pour former le thrombus rouge.[8]

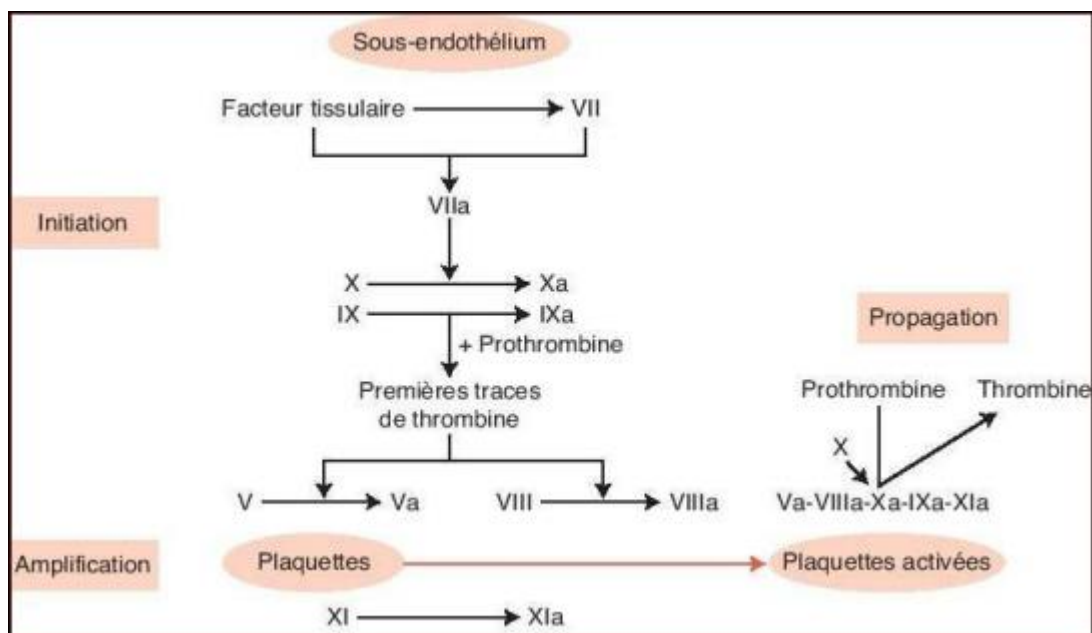


Figure 3 : étapes de la coagulation [14].

2.3 La régulation de la coagulation

Pour éviter une activation diffuse et continue du processus de la coagulation, chaque facteur possède son inhibiteur Spécifique. 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).

2.3.1. Antithrombine

L'AT est une glycoprotéine plasmatique monocaténaire de masse moléculaire de 58 kDa, comportant 432 acides aminés et quatre chaînes latérales oligosaccharidiques. Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 1. Elle est synthétisée au niveau du foie. Sa demi-vie est de 65 heures, sa concentration plasmatique est de 125 mg/l. L'antithrombine appartient à la superfamille des serpinés qui sont des inhibiteurs de protéases. [15]

Elle comporte d'une part un site réactif dans sa partie C terminale qui se lie à la sérine protéase et d'autre part, dans sa région N terminale, un site de liaison à l'héparine et à l'héparane sulfate. [15].

Elle neutralise préférentiellement l'activité de la thrombine mais aussi celle des autres facteurs de la coagulation à activité enzymatique (VIIa, IXa, Xa), à distance du caillot de fibrine. Associée à son récepteur endothélial, l'héparane sulfate, son activité inhibitrice est considérablement accrue, de l'ordre d'un facteur 1 000. L'antithrombine n'est pas active à la surface plaquettaire, lieu de formation du caillot, mais neutralise les facteurs enzymatiques dès qu'ils diffusent à distance. [16].

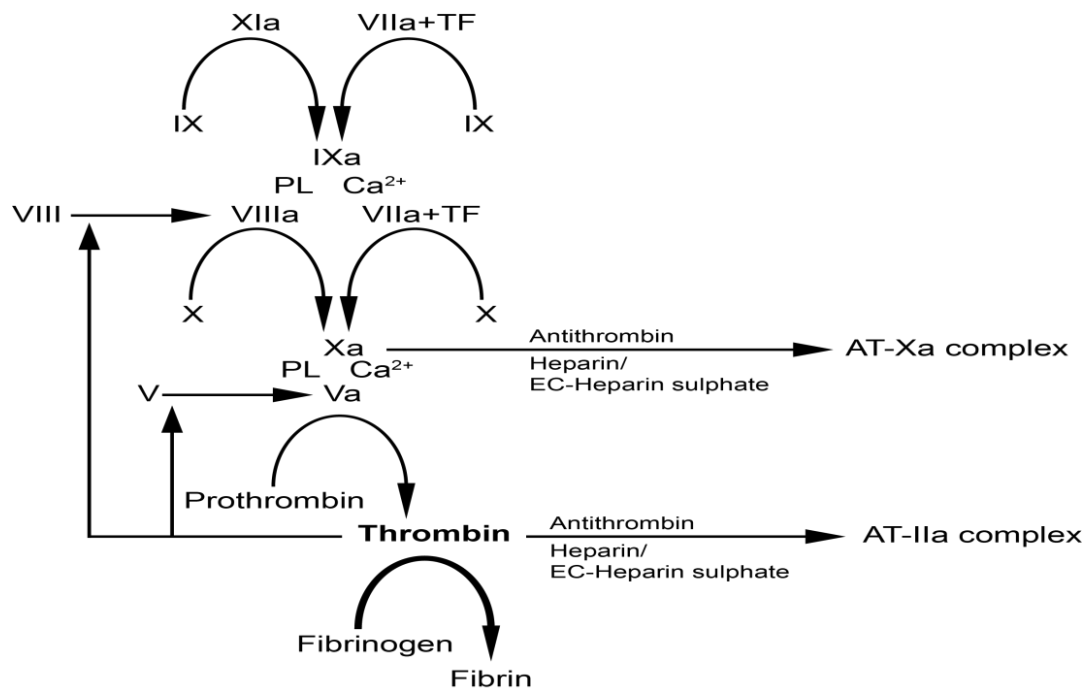


Figure 4: Mécanisme anticoagulant de l'antithrombine [17]

2.3.2. Protéine C

La protéine C (PC) est une glycoprotéine de 62 kDa, synthétisée par le foie en présence de vitamine K. Elle est constituée d'une chaîne lourde de 41 kDa et d'une chaîne légère de 21 kDa reliées par un pont disulfure. La protéine C circule dans le plasma sous forme inactive, à une concentration d'environ 4 µg/ml. Elle a une demi-vie courte de six à huit heures. Le gène de la PC, situé sur le chromosome 2, s'étend sur 11,6 kb et comprend 9 exons, chacune des régions codantes (sauf l'exon I) correspondant à un domaine fonctionnel. [18]

La thrombine se lie à la thrombomoduline, et perd alors ses propriétés procoagulantes en même temps qu'elle active la PC, fixée sur son récepteur endothélial EPCR. La PCa en présence de son cofacteur, la protéine S, de calcium et de phospholipides, est capable de cliver les facteurs Va et VIIIa, véritables catalyseurs de la coagulation, bloquant ainsi la boucle d'amplification de la génération de thrombine. [18]

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. [19]

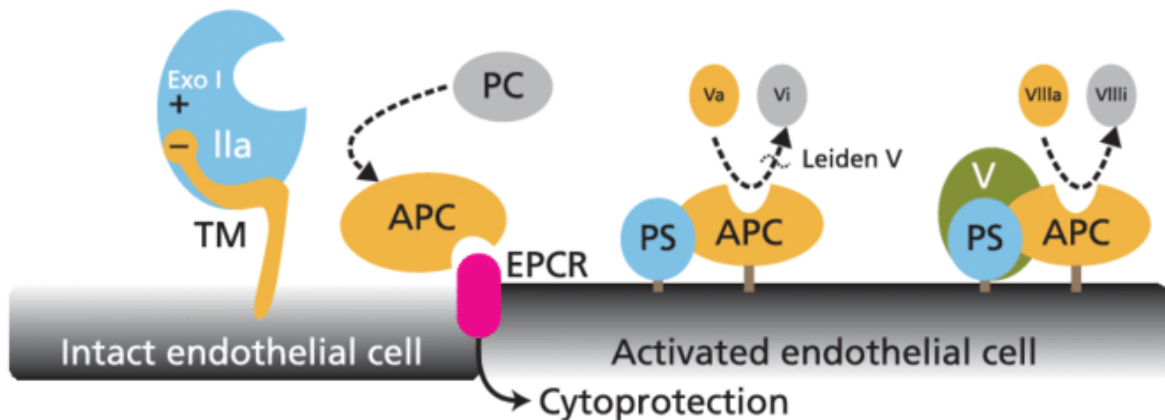


Figure 5 : Les mécanismes anticoagulants du système de la protéine C [20].

2.3.3. La protéine S

La protéine S est une glycoprotéine vitamino-K-dépendante monocaténaire de masse moléculaire de 62 Kda, synthétisée par les hépatocytes, mégacaryocytes et cellules endothéliales. Elle comporte un domaine Gla, une boucle sensible à la thrombine (BST), 4 domaines EGF et une région carboxy-terminale. [21]

La PS exerce un rôle de cofacteur dans l'hydrolyse des facteurs Va et VIIIa par la PCa en augmentant l'affinité de la PCa pour les phospholipides anioniques. Elle pourrait également se lier directement au facteur Va et facteur Xa, inhibant ainsi la formation du complexe prothrombinase. [21]

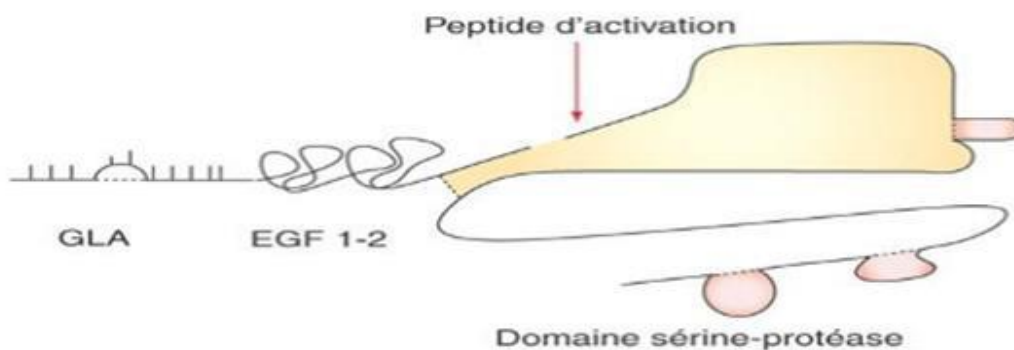


Figure 6 : Schéma de la molécule de protéine S. [22]

2.3.4. La Protéine Z

La protéine Z, une protéine vitamine K-dépendante, sa concentration plasmatique est de 38 µg/ml (53 nM/ml). Elle fonctionne comme un cofacteur qui régule la coagulation en formant un complexe avec une protéine plasmatique, l'inhibiteur de la protéine Z (ZPI). Le complexe inactive principalement le facteur Xa sur les surfaces phospholipidiques. [23]

2.3.5. Alpha 2-macroglobuline :

L'alpha-2 Macroglobuline est une glycoprotéine de masse moléculaire de 725 KDa, de synthèse hépatique. Elle intervient dans coagulation en inactivant la thrombine et la kallikréine. Sa demi-vie est de 5 jours. [24].

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

Le TFPI est un inhibiteur plasmatique, produit par la cellule endothéliale, qui régule la voie du facteur tissulaire. Il est présent à la fois dans le sang circulant et fixé sur les glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire.

Le TFPI inhibe la voie du FT en formant un complexe quaternaire avec le FT/FVIIa / FXa. Il se lie d'abord au site actif du FXa pour former un complexe binaire, puis, en présence de calcium, se lie secondairement au FT/VIIa pour former le complexe quaternaire inactif FXa-TFPI-FT-FVIIa. [25]

L'action du TFPI est potentialisée par l'héparine capable d'entraîner la libération du TFPI fixé sur la paroi vasculaire et d'augmenter son affinité pour le FXa. [26]

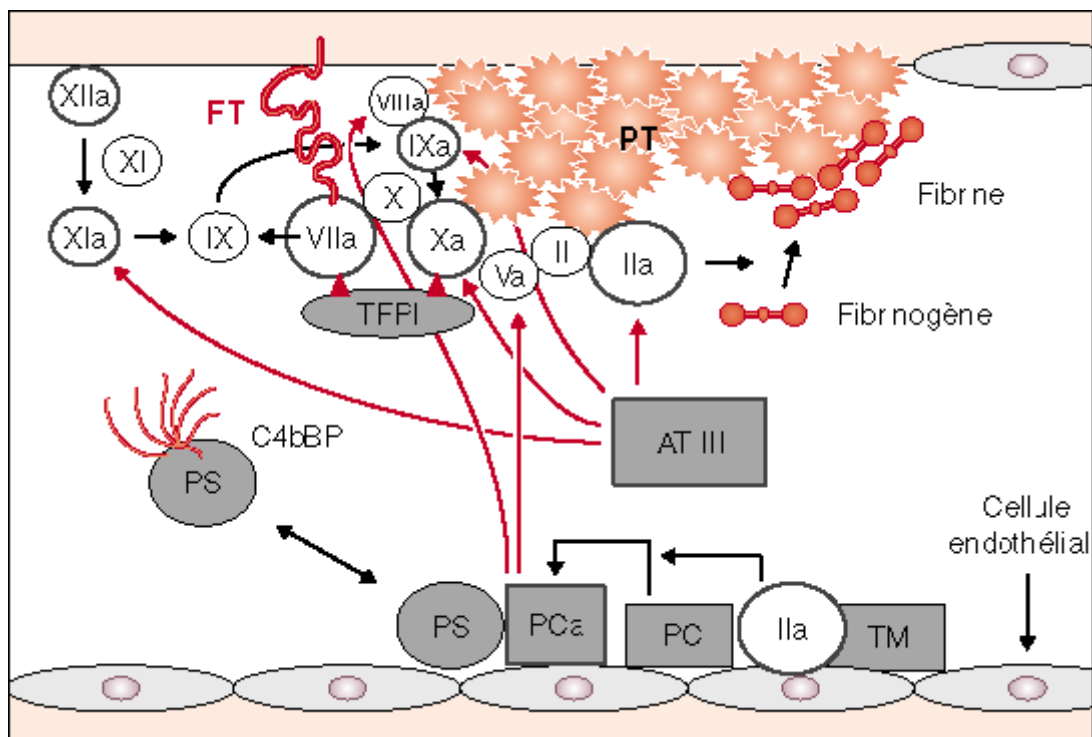


Figure 7 : Régulation de la coagulation.[27]

3. Fibrinolyse :

La fibrinolyse est un processus physiologique complexe de dissolution des caillots sanguins par la Plasmine. Ce processus clôture la coagulation sanguine afin de repermeabiliser les vaisseaux sanguins réparés et sert à empêcher la formation de thromboses. [28]

La plasmine est produite par le foie, sous une forme inactive le plasminogène. Ce dernier possède une affinité pour la fibrine et est incorporé dans le caillot lors de sa formation (ce qui permettra de le dégrader plus tard). L'activation du plasminogène en plasmine se fait au niveau du caillot. [29]

Le plasminogène est activé en plasmine sous l'action de deux types d'activateurs :

- L'activateur du plasminogène (tPA) principalement synthétisé par les cellules endothéliales au niveau de la lésion.
- L'urokinase produite au niveau du caillot sanguin, à partir de la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et autres cellules parenchymateuses. [30]

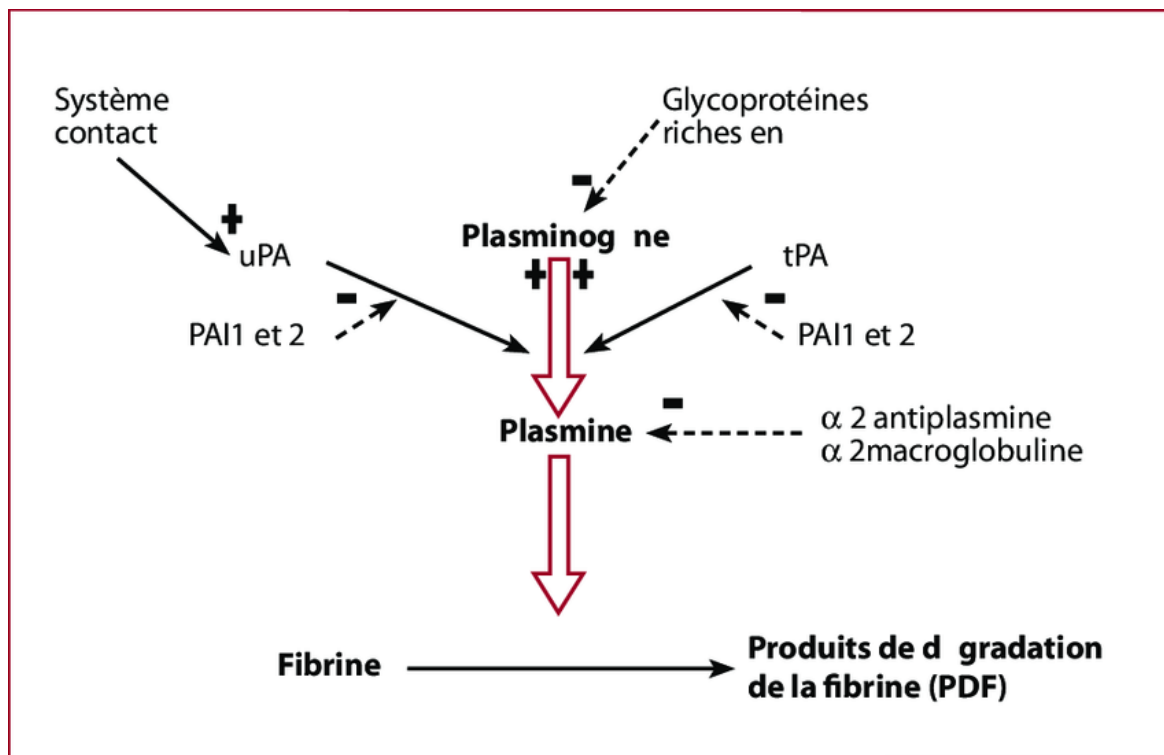


Figure 8 : Etapes de la fibrinolyse. [31]

CHAPITRE II

LA THROMBOPHILIE

1. Définition de la thrombophilie

La thrombophilie désigne une ou plusieurs anomalies acquises ou héréditaires de l'hémostase qui prédisposent à une maladie thromboembolique artérielle ou veineuse. Elle peut être constitutionnelle ou acquise. [33]

2. Rappel physiopathologique

Trois éléments appelés triade de Virchow, favorisent l'apparition d'un thrombus veineux : une stase veineuse, une altération de la paroi vasculaire et un trouble de la coagulation (hypercoagulabilité) [34]

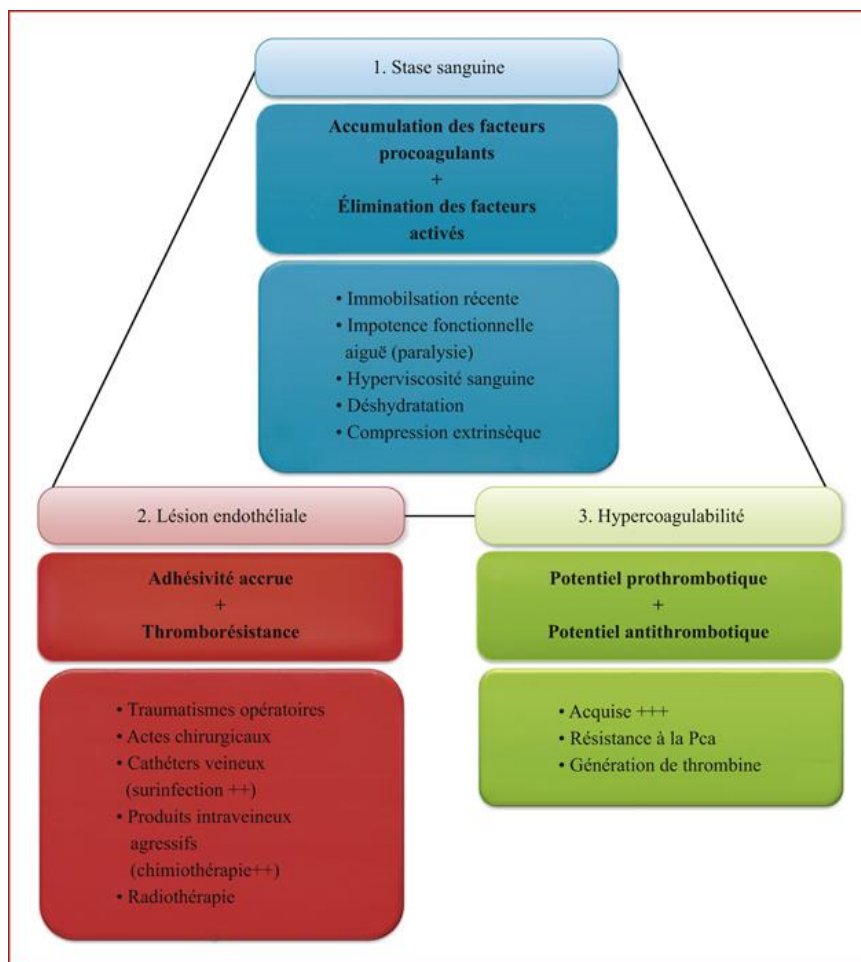


Figure 9: schéma représentatif de la triade de Virchow

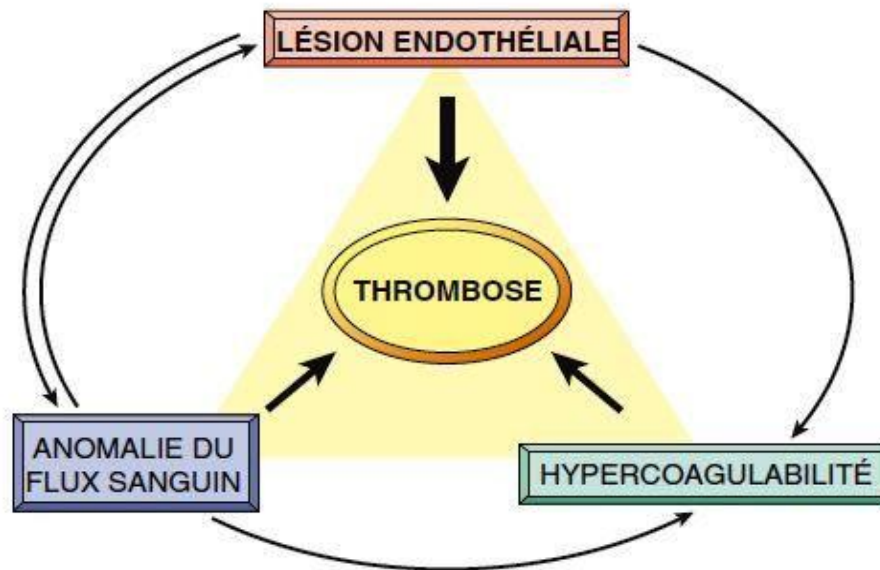


Figure 10 : Triade de Virchow [35]

2.1 Stase veineuse

La stase veineuse, est définie par un ralentissement de la circulation du sang dans les veines. Elle peut être favorisée par l'alitement, station verticale prolongée, l'insuffisance cardiaque, l'immobilisation plâtrée, la compression extrinsèque.

2.2 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.

2.3 Trouble de la coagulation

Toute anomalie constitutionnelle ou acquise de la coagulation peut résulter en une formation de thrombus veineux. [36]

3. Facteurs de risques de la thrombophilie

Tableau 2 : Facteurs de risque de la thrombophilie :

Facteurs de risque acquis	Facteurs et risques génétiques	Facteurs de risques mixtes
<ul style="list-style-type: none"> · Age 	<ul style="list-style-type: none"> · Déficit en antithrombine III 	<ul style="list-style-type: none"> Hyperhomocystéinémie
<ul style="list-style-type: none"> · ATCD de MTEV 	<ul style="list-style-type: none"> · Déficit en protéine C 	<ul style="list-style-type: none"> · Concentration élevée en fibrinogène
<ul style="list-style-type: none"> · Immobilisation 	<ul style="list-style-type: none"> · Déficit en protéine S 	<ul style="list-style-type: none"> · Concentration élevée en facteur XI
<ul style="list-style-type: none"> · Chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> · Mutation du Facteur Leiden 	<ul style="list-style-type: none"> · Concentration élevée en facteur IX
<ul style="list-style-type: none"> · Traitement hormonal 	<ul style="list-style-type: none"> · Dysfibrinogénémies 	
<ul style="list-style-type: none"> · Anticorps anti phospholipides 		
<ul style="list-style-type: none"> · Syndromes myéloprolifératifs 		
<ul style="list-style-type: none"> · Grossesse 		

4. Types de thrombophilie

4.1 Thrombophilie acquise

La thrombophilie acquise est représentée essentiellement par le syndrome des anti phospholipides, dont l'anomalie biologique peut être un anticoagulant lupique, des anticorps anti phospholipides ou l'association des deux [38.39]

4.2 Thrombophilie constitutionnelle

La thrombophilie constitutionnelle 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.

Une mutation du nucléotide 20210 G/A du facteur II.

Une augmentation de taux de facteur VIII ou de l'homocystéinémie.

Une mutation du facteur V Leiden entraînant une résistance à la protéine C.

4.2.1 Déficiences héréditaires en inhibiteurs de la coagulation

A) Déficit en antithrombine

Le déficit en antithrombine est associé à un risque élevé de thrombose veineuse, sa prévalence en Algérie est de 6.5%. Les déficits homozygotes ne sont pas décrits car probablement létaux (sauf le type II HBS). La transmission est autosomique dominante.

Les mutations impliquées dans les déficits en AT intéressent toutes les régions du gène et sont familiales, chaque famille atteinte peut être porteuse d'une mutation particulière.

Il existe 2 types de déficit : Déficit de type I (quantitatif): La concentration de la protéine est diminuée, mais elle fonctionne normalement.

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

- Type II RS (Reactive Site): la fonction de site actif est altérée.
- Type II HBS (Heparin Binding Site): la fonction de site de liaison à l'héparine est altérée.
- Type II PE (Pleitropic Effect): la stabilité de la protéine est modifiée et sa concentration plasmatique est légèrement diminuée [40]

B) Déficit en protéine C

Le déficit en protéine C est retrouvé dans 3-4% des maladies thrombotiques. La transmission de cette anomalie est autosomique dominante.

Les déficits hétérozygotes sont les plus rencontrés. Les déficits homozygotes (taux de PC <5%) sont exceptionnels et ont une expression clinique précoce et sévère à type de purpura fulminans du nouveau-né. [41.42]

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% [43]

Il existe des déficits quantitatifs (type I) et qualitatifs (type II)

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 [44]

C) 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% [45]. 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 [46] Trois types de déficits héréditaires sont définis [47] :

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

4.2.2 Polymorphisme génétique

A) Polymorphisme du facteur V Leiden: Résistance à l'action de la protéine C activée.

Le FV possède des fonctions pro-et anticoagulantes, en effet il est pro coagulant 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 [48]

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.

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

B) 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 [50]

4.2.3 Autres anomalies

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 [51]

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) [52]

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 [53]

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 du facteur Willebrand augmenté) [53]

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 [54]

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.

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 [54]

5. Aspects cliniques de la thrombophilie

5.1 Maladie thromboembolique veineuse

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

La maladie thromboembolique veineuse comprend la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire (EP). Ces deux entités partagent la même base physiopathologique et les mêmes facteurs de risque, qui se résument par la triade de Virchow, comprenant : la stase veineuse, les lésions de la paroi veineuse et l'hypercoagulabilité (Figure07) [55,56].

5.2 Embolie pulmonaire

Ce risque est considérable puisque plus de 50 % de TVP sont associées à des migrations emboliques, le plus souvent infracliniques. Inversement, l'exploration du système veineux profond dans le cadre d'une embolie pulmonaire retrouve la TVP qui en est à l'origine. Le risque d'embolisation est rare pour les TVP distales sous poplitées et augmente considérablement pour les TVP proximales [58]

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 [57]

5.3 Pertes fœtales

L'association entre thrombophilie et pertes fœtales est devenu une vérité indiscutable. La thrombophilie crée un état d'hypercoagulabilité, qui surajoute à l'hypercoagulabilité systémique physiologique (dont le rôle est de prévenir les hémorragies de la délivrance) éventuellement majorés par une production excessive de microparticules phospholipidiques, ce qui peut provoquer des thromboses veineuses et / ou artérielles au niveau du site d'implantation ou bien dans les vaisseaux de placenta. [59-60]

6. Diagnostic de la thrombophilie

6.1 Diagnostic positif

6.1.1 Signes cliniques :

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 (*Phlégmatis 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 appréciée 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.
- e. Dyspnée : L'EP doit être suspectée devant l'aggravation soudaine d'une dyspnée pré-existante.
- f. Syncope : La syncope peut être associée à une obstruction vasculaire pulmonaire proximale

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

6.1.2 Imagerie

C'est un examen de 1^{ere} intention qui permet de poser un diagnostic immédiat en faveur d'une thrombose dans le cas d'une imagerie positive. Un résultat négatif n'exclut néanmoins pas l'hypothèse d'une thrombose. L'échographie-doppler représente le test le plus important.

Tableau 03 : Comparaison des tests diagnostiques pour le diagnostic des thromboses veineuses (TV) d'après Cook et al [61]

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

6.1.3 D-Dimères :

Les fragments de D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine. Leur taux est normalement inférieur à 500µg/l. Il augmente chez les patients présentant un accident thromboembolique.

Les D-dimères sont augmentés dans de nombreuses circonstances ; grossesse, âge avancé, chirurgie récente, infection, cancer et ischémie artérielle. En revanche, lorsqu'ils sont normaux, ils peuvent, à côté de la probabilité clinique, participer à éliminer le diagnostic de la MTEV.

Le dosage des D-dimères possède une bonne sensibilité, mais son manque de spécificité ne permet pas de confirmer un diagnostic de thrombose conduisant alors aux explorations d'imagerie complémentaires [61]

6.2 Diagnostic étiologique

6.2.1 Dosage des inhibiteurs de la coagulation

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

A) Dosage en antithrombine

L'antithrombine (AT III) exerce une action antithrombinique puissante et immédiate en présence d'héparine, c'est une méthode chromogénique étudie l'inhibition de la thrombine par l'AT plasmatique en présence d'héparine.

Le dosage se déroule en deux temps :

- Incubation du plasma en présence d'héparine et d'une quantité fixe et en excès de thrombine
- Mesure de la thrombine résiduelle par son activité amidolytique sur le substrat chromogène CBS 61 (la libération de paranitroaniline (PNA dosée à 405 nm)

La quantité de thrombine neutralisée est proportionnelle à la quantité d'AT III présente dans le milieu. Le dosage n'étant pas influencé par l'héparine thérapeutique.

Valeurs normales = 70 à 120% [62]

B) Dosage en protéine C

En présence de l'activateur spécifique le venin d'*Agkistrodon contortrix*, 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 CBS 42.46.

La libération de paranitroaniline est mesurée à 405 nm, est proportionnelle à la concentration de la protéine C dans le plasma du patient. Valeurs normales : 70 à 130%

C) Dosage en protéine S

Le principe du dosage chromométrique de la PS, repose sur l'activité cofacteur de la protéine S potentialisant l'effet anticoagulant de la protéine C activée, objectivée par l'allongement du temps de coagulation d'un système enrichi en facteur Va, substrat naturel de cet inhibiteur. L'ajout du facteur V permet de minimiser le rôle du facteur V apporté par le patient et donc de rendre le test moins sensible à une éventuelle résistance à la PCa.

Valeurs normales : 55-140 %

6.2.2 Résistance à la protéine C activée (RPCa)

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

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 à inactiver le facteur Va du plasma testé.

6-2-3-Recherche des APL

Les APL sont traditionnellement classés en deux sous types en fonction de la méthode qui permet leur détection :

- Les tests de coagulations sont utilisés afin de mettre en évidence les anticoagulants circulants type lupique appelés ACC ou lupus anticoagulants (LA).
- La méthode immunologique de type ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay) permet de détecter principalement les anticardiolipines et les anti β 2-GPI

Il est important de noter que les ACC et les Ac anticardiolipines /Ac anti β 2-GPI peuvent être des entités distinctes. Leur taux de recouvrement n'est que de 60% et il faut donc rechercher les APL par des tests immunologiques et des tests d'hémostase.

Anticorps détectés par les tests de coagulation = Le lupus anticoagulant

La procédure diagnostique d'un LA impose la réalisation d'une combinaison de tests reposant sur des principes différents et comporte schématiquement 3 étapes : dépistage, mise en évidence d'un inhibiteur et confirmation de sa dépendance en phospholipides.

Anticorps détectés par méthode immuno enzymatique ELISA

La technique essentiellement utilisée à l'heure actuelle est l'ELISA, elle permet la détermination semi quantitative des anticorps par la mise en évidence de la spécificité de l'anticorps, en utilisant un antigène bien défini (mélange de cardiolipine, phosphatidylsérine et d'acide phosphatidique ou la β 2GPI) et la détermination de l'isotype de cet anticorps (IgG ou IgM), en révélant la réaction par un immun sérum spécifique d'un isotype donné.

6-2-4-Recherche des autres anomalies prédisposantes à la thrombose

A) Dosage du facteur VIII

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

Les valeurs normales : 60-150%.

B) Dosage du facteur IX

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

Les valeurs normales : 60-150%

C) Dosage de l'homocystéine

Les techniques de dosage de l'Hcy peuvent être classées en quatre groupes : la chromatographie d'échange d'ions, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM), la chromatographie en phase liquide haute performance (CHLP) et les techniques enzymatiques, radioenzymatiques et immunoenzymatiques d'apparition récente.

L'homocystéinémie peut être évaluée à l'aide de techniques chromatographiques, électrophorétiques ou immunologiques. La substitution 677 C>T responsable de la présence du variant thermolabile de la MTHFR est facile à mettre en évidence par des techniques de biologie moléculaire.

Exemple de test génotypique :

Détection de la mutation C677T de MTHFR par la technique PCR-RFLP :

Après l'extraction de l'ADN par la technique phénol-chloroforme, Une séquence de 198 pb a été amplifiée. Le milieu réactionnel contient 50 à 200 ng d'ADN, 0,2 mM de chaque dNTP, 2,5 mM de MgCl₂, 20 pmole de l'amorce sens (TGA AGG AGA AGG TGT CTG GGG GA), 20 pmole de l'amorce anti sens (AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG) et 1 U de Taq

7. Complications de la thrombophilie

7.1. Syndrome post thrombotique

Il consiste en un ensemble de manifestations cliniques d'insuffisances veineuses chroniques, observées après la survenue d'une TVP. Les signes et symptômes classiquement rapportés sont ; Douleurs, crampes, tuméfactions, varices, œdèmes, prurit, ulcère cutané, atrophie blanche, ...etc. Ils apparaissent généralement après 3 à 6 mois de l'épisode thrombotique, et peut persister jusqu'à 2 ans. Le diagnostic est essentiellement clinique et repose sur un score appelé (VITTALTA scale).

Ce syndrome survient chez 20 à 50 % des patients ce qui lui fait la complication la plus fréquente de la TVP. La survenue du SPT peut être évitée par la prévention de la TVP initiale [63.64].

7.2 Récidivité

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

8. Prise en charge de la thrombophilie

L'objectif du traitement est d'améliorer les symptômes et d'éviter l'extension et les récurrences ainsi que leurs conséquences cliniques sur la morbidité (EP, SPT, hypertension artérielle pulmonaire aiguë ou chronique) et sur la mortalité (EP fatale). Il repose sur le traitement anticoagulant et sur des bases identiques dans la TVP ou l'EP.

En raison du risque potentiel du traitement, le diagnostic de MTEV (TVP ou EP) doit être confirmé. Néanmoins, en l'absence de risque hémorragique important, le traitement peut être commencé en cas de probabilité clinique forte ou intermédiaire, en attendant la confirmation ou l'exclusion du diagnostic par les examens para cliniques.

8.1 Les anticoagulants oraux directs :

Les anticoagulants oraux directs (AOD) inhibent de façon spécifique et directe (en opposition aux AVK qui exercent une inhibition "indirecte" des facteurs vitamine-K dépendants) les facteurs de la coagulation activés. Actuellement, les AOD comprennent 2 sous-classes:

- les inhibiteurs directs de la thrombine ("-gatan") avec un seul représentant : le dabigatran .
- les inhibiteurs directs du facteur Xa ("-xaban") avec le rivaroxaban et l'apixaban.

Les améliorations pharmacologiques apportées par ces médicaments permettent une utilisation à dose fixe par voie orale et sans suivi biologique du fait de variabilités intra et inter-individuelles nettement moindres que les anti-vitamines K. Parmi les caractéristiques pharmacocinétiques des AODs, il faut souligner le délai d'action rapide (2- 3 heures) permettant de s'affranchir de la nécessité d'un relai héparinique et la demi-vie d'élimination rapide diminuant le risque hémorragique. Il existe certaines situations cliniques comme l'insuffisance rénale, le patient âgé ou les interactions médicamenteuses nécessitant une adaptation posologique ou des précautions d'emploi.

8.2 Les antivitamines K (AVK) :

Les antagonistes de la vitamine K, ou antivitamines K (AVK) représentent le traitement d'entretien de référence de la MTEV. Ils empêchent la carboxylation hépatique des facteurs vitamino-K dépendants : (facteur II , facteur VII, facteur IX, facteur X, les protéines C et S, l'ostéocalcine et la protéine Z). Le relais par AVK doit être précoce, dans les 5 premiers jours du traitement héparinique, en pratique dès le premier jour. La surveillance biologique est indispensable et s'effectue sur l'INR qui doit être compris entre 2 et 3. [66]

8.3 Fondaparinux et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

D'action rapide, faciles à administrer par voie sous cutanée et ne nécessitant pas de surveillance systématique de l'activité antiXa, les HBPM sont préférées actuellement à l'HNF chez les patients avec une TVP ou une EP non grave, en l'absence de contre-indication. Éliminées essentiellement par voie rénale, elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère.

Le Fondaparinux est un anticoagulant anti-Xa indirect (via l'antithrombine) synthétique.

Son efficacité et sa sécurité d'emploi sont comparables à celles des HBPM. Il peut être utilisé pour le traitement de la TVP et de l'EP.

La surveillance des plaquettes n'est pas nécessaire, mais reste indiquée à l'instauration du traitement. [67]

❖ Durée du traitement :

La durée du traitement dépend de l'équilibre entre le risque de récurrence et le risque hémorragique. Pour les thromboses proximales, elle varie de 3 à 6 mois ou plus en fonction du contexte. Le choix entre 3 et 6 mois de traitement d'anticoagulant dépend de l'existence ou non d'un facteur déclenchant transitoire. En ce qui concerne les TVP distales, la durée varie entre 6 semaines et 3 mois. [68]

8.4 Traitements complémentaires :

a. La contention élastique : permet d'obtenir une amélioration rapide des symptômes et limite le risque de maladie post-thrombotique. Elle fait partie intégrante du traitement des TVP. On utilise soit une contention par bandes élastiques (plus facile à adapter en cas d'œdème initial) soit par bas de classe 2 ou parfois de classe 3. Elle est portée 24 h sur 24 pendant les premiers jours puis dans la journée.

b. Mobilisation précoce : L'alitement n'a plus de place dans le traitement de la MTEV, notamment après démarrage du traitement anticoagulant.

c. L'interruption partielle de la veine cave inférieure par un filtre cave: qui permet par, la mise en place d'un barrage mécanique, une prévention des migrations emboliques. Les indications principales sont les échecs et les contre-indications du traitement anticoagulant.

d. Une thrombectomie veineuse : devient impérative en cas de phlébite bleue.[68]

CHAPITRE III

Résistance à la protéine C activée

1. Découverte

La résistance à la protéine C activée

En 1993, une équipe de recherche suédoise dirigée par B. Dahlbäck a reconnu un phénomène inhabituel affectant le système de coagulation. Ils étudiaient l'effet de l'ajout d'APC externe au plasma de patients atteints de TEV. Dans le plasma normal, l'addition de protéine C activée conduit à un allongement du temps de céphaline activée (TCA). Cette protéine plasmatique est activée lors de la coagulation par l'intermédiaire du complexe thrombine-thrombomoduline de la cellule endothéliale.

La protéine C activée en présence de protéine S inactive les facteurs Va et VIIIa par clivage enzymatique. Une altération de cette inhibition conduit à une hypercoagulabilité, et favorise donc la formation d'une thrombose.

C'est en 1993 que Dahlback et al. Mettent en évidence, pour la première fois, un défaut d'allongement du TCA du plasma supplémenté en protéine C activée chez des patients jeunes atteints de MVTE et ayant une histoire de MVTE familiale importante.

Ils ont appelé ce phénomène « résistance à l'APC », et ils pensaient à l'origine que cela pourrait être dû à une carence en une protéine encore inconnue qui aide l'APC à inactiver le FV.

Un an plus tard, un autre groupe de chercheurs hollandais, dirigé par RM Bertina, a découvert une mutation ponctuelle faux-sens dans le gène FV, où l'adénine (A) a remplacé la guanine (G) à la position nucléotidique 1691 de l'exon 10 du gène FV, seulement onze nucléotides en amont du début de l'intron 10. Ils ont appelés cette mutation : mutation FV Leiden (FVL) d'après la ville néerlandaise où ils ont fait leur découverte. En raison de cette mutation, l'APC ne peut plus inactiver efficacement le FV, le FV conserve donc ses capacités de coagulation et, par conséquent, les porteurs de la FVL développent une hypercoagulabilité qui peut se manifester cliniquement par des épisodes de TEV.

Des études ultérieures ont montré que les personnes atteintes de FVL couraient un risque plus élevé de développer une MTEV (10 fois chez les porteurs hétérozygotes et 30 à 140 fois chez les porteurs homozygotes). [61-62]

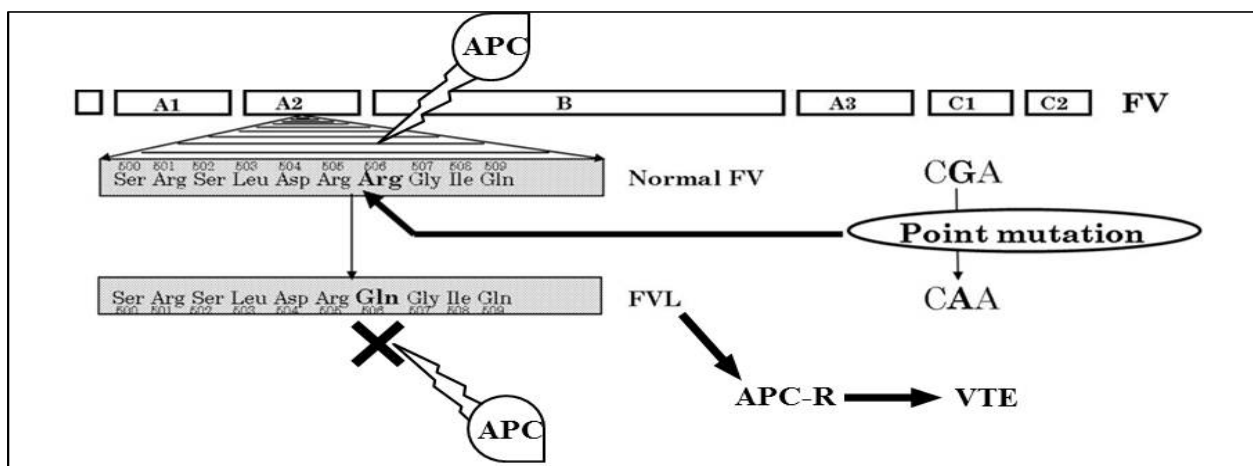


Figure 11: Molécule FV montrant l'arginine 506 comme principal point d'action pour l'APC qui est affectée négativement par FVL.

De plus, il a été rapporté que la plupart des homozygotes pour la FVL ont eu au moins un événement de TEV au cours de leur vie. Cela explique la grande considération clinique et scientifique que cette mutation avait attirée et les centaines d'études menées sur sa prévalence et son risque de développer une TEV dans presque toutes les régions du monde [63]

2. Epidémiologie

2.1. Distribution mondiale du facteur V Leiden

Depuis sa découverte, plusieurs études ont été menées pour déterminer la prévalence de la mutation FVL chez les sujets normaux et chez les patients atteints de TEV, ainsi que pour mesurer la valeur du risque de cette mutation dans le développement de la TEV. Les premiers signalements sont apparus en Europe, qui se sont concentrés sur des populations d'origine caucasienne.

Ils ont trouvé que la FVL était présente chez un pourcentage assez élevé de patients atteints de TEV (15 à 65 %) et de sujets sains (1 à 15 %). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque les Caucasiens ont été étudiés dans des pays non européens comme les États-Unis, l'Australie et Israël (Tableau 3)

Lorsque les études ont été étendues à d'autres groupes ethniques, le FVL s'est avéré étonnamment très rare chez les Africains, les Asiatiques du Sud-est, les Chinois, les Japonais, les Indiens d'Amérique, les Esquimaux du Groenland et les Aborigènes d'Australie (Tableau 4)

Ces résultats suggèrent que la FVL pourrait s'être produite en tant qu'événement unique dans un passé lointain chez un ancêtre européen commun du Caucase, dont les descendants sont actuellement les porteurs caucasiens de cette mutation vivant en Europe et dans d'autres pays. Cette hypothèse a ensuite été renforcée par des études moléculaires qui ont rapporté que FVL était toujours associé à un haplotype de polymorphismes de nucléotides simples (SNP), comme nous le verrons plus tard.

Plus tard, des études ont été menées sur Arabes et populations vivant au Moyen-Orient et en Afrique du Nord (la région MENA), comme résumé dans Tableau 5. Ces études ont montré une prévalence élevée de FVL dans ces populations, qui ne sont généralement pas classées comme caucasiennes. Cependant, la région MENA est géographiquement très proche de l'Europe et a été témoin de nombreux mouvements humains en provenance et à destination de l'Europe. Par conséquent, ces populations devraient avoir des gènes caucasiens dans leur ADN. Par conséquent, la présence de FVL dans les populations arabes et nord-africaines ne devrait pas être un résultat surprenant.[63]

Tableau 4 : Prévalence de la FVL chez les patients caucasiens atteints de TEV et les sujets normaux vivant dans les pays européens et non européens. Européen les pays de la mer Méditerranée sont indiqués.[63]

	<i>Pays</i>	<i>ETEV les patients (%)</i>	<i>Population Normale (%)</i>
<i>Européens Caucasiens Non- méditerranéens</i>	Royaume-Uni	----	1.74-5.6
	Suède	41.5-50	7.5-11.4
	Pologne	----	5
	Pays-Bas	21	2
	Allemagne	30	7.1-12
	Belgique	22	3.3
	Slovaquie	29.5-37.0	4
	Autriche	26	----
	Hongrie	44	6.9
	Serbie	29.9	5.8
	Azerbaïdjan	----	14
<i>Européens Caucasiens méditerranéens</i>	Espagne	9.2-26.3	1.6-5.8
	France	9-18	3.5-5.0
	Français/Espagnoles Basques	----	0-0.7
	Italie	9.0-42.8	2-13.1
	Yougoslavie	15.5	4.0
	Slovénie	12.9	6.3
	Croatie	21.0-28.2	2.4-4.0
	Albanie/Kosovo	----	3.4
	Grèce	16.2-31.9	2.5-7.0
<i>Non européens Caucasiens</i>	Etats-Unis	8.6	3.2-6.0
	Australie	----	4-10.2
	Israël	----	4.3
	Brésil	20	2

Tableau 5 : Prévalence de la FVL chez les patients non caucasiens atteints de TEV et les sujets normaux dans différentes parties du monde. [63]

	<i>Pays/Groupe ethnique</i>	<i>ETEV les patients (%)</i>	<i>Population Normale (%)</i>
<i>Asiatiques</i>	Japon	0	0
	Corée	0	----
	Chine	0	0
	Indonésie	----	0
	Malaisie	0.5	----
	Singapour	5	----
	Inde	3	1.3
	Pakistan	1.25	----
	États-Unis	----	0
<i>Africains/Noirs</i>	Éthiopie	----	0
	États-Unis	1.4	0.9
	Sub-Sahara	----	0
	Équateur	----	0
	Venezuela	----	4.4
<i>Amérindiens</i>	Equateur	----	0
	Venezuela	----	1.25
	États-Unis	----	0
<i>Esquimaux</i>	Groenland	----	0
<i>Indigènes Australiens</i>	Australie	----	0

Tableau 6 : Prévalence de la FVL chez les patients atteints de TEV et les sujets normaux chez les Arabes et les non-Arabes vivant dans différents Moyen-Orient et Nord pays africains. Les pays de la mer Méditerranée sont indiqués. [63]

	<i>Pays/Groupe ethnique</i>	<i>ETEV les patients (%)</i>	<i>Population Normale (%)</i>
<i>Afrique du Nord /Méditerranéens</i>	Maroc	----	0
	Algérie	13.8	1.3-2.0
	Tunisie	20.3-24.6	3.0-13.6
	Egypte	30	2.5-10.2
<i>Moyen-Orient Méditerranéens</i>	Palestine	----	11.7-27.2
	Liban	9.9-70.6	13.6-18.7
	Syrie	----	13.6
	Turquie	21-30.8	4.6-9.8
	Chypre	----	13.4
<i>Moyen-Orient Non-Méditerranéens</i>	Jordanie	23.9-25.7	10.5-27.2
	Iraq	----	7.0
	Koweït	15.8	2-4.5
	Arabie saoudite	----	0-2.5
	Bahreïn	52	3.1-14.7
	Oman	0	0
	Yémen	----	0
	Iran	11.4	2.0-10.6

2.2. Facteur V Leiden dans la région méditerranéenne

On peut remarquer que la prévalence de la FVL est présente à son maximum dans cette partie du monde. De plus, il y a généralement une baisse de la prévalence de la FVL d'Est en Ouest dans ces pays. Cette observation a également été remarquée par Lucotte et al (2001) qui ont également observé un déclin sud-nord de ces valeurs en Europe, uniquement lorsque les populations du sud-ouest étaient exclues.

Ces observations ont suscité des discussions dans la littérature sur l'endroit exact où FVL est apparu pour la première fois.[64]

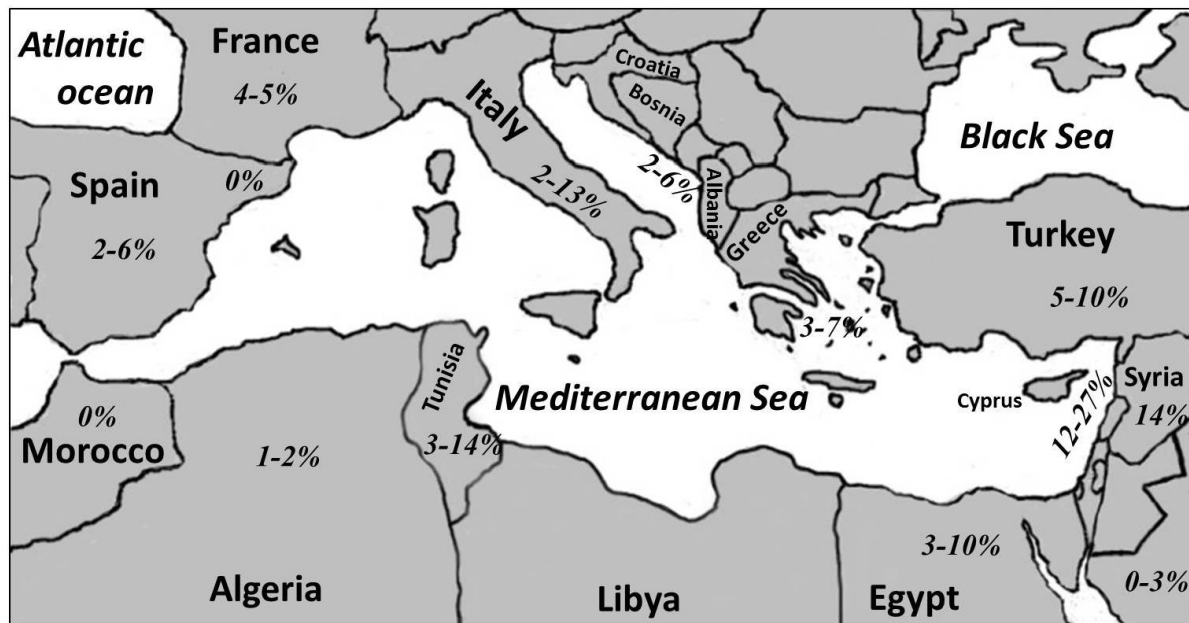


Figure 12 : Carte de la mer Méditerranée et de ses pays montrant la prévalence de la FVL dans les populations saines qui y vivent.[63]

2.3. Le facteur V Leiden est-il originaire de la Méditerranée orientale?

Comme cela a été mentionné précédemment, les premiers rapports ont trouvés une prévalence élevée de la FVL chez les Caucasiens européens, tandis que la prévalence était presque nulle dans les autres groupes ethniques.

De plus, des études ont montré une association de FVL avec un haplotype chez tous les porteurs de la mutation. Par conséquent, les scientifiques ont eu l'impression que la FVL s'est produite une fois dans le passé chez une personne de race blanche européenne. L'anthropologie propose que les populations caucasoïdes qui se sont installées en Europe ont été détournées des populations mongoloïdes (qui se sont déplacées vers l'Asie de l'Est) il y a environ 32 000 ans; donc FVL aurait dû apparaître quelque temps plus tôt que 32 000 ans. Il a été suggéré que la mutation s'est d'abord produite en Europe, puis s'est propagée à d'autres parties du monde. Cependant, la prévalence la plus élevée observée de FVL dans les pays de la Méditerranée orientale a suscité des spéculations selon lesquelles la FVL pourrait s'être produite quelque part là-bas et s'être ensuite propagée à l'Europe.

Castoldi et al (1997) ont suggéré que la FVL s'est probablement produite en dehors de l'Europe. La rareté du FVL dans les populations basques françaises et espagnoles, qui sont considérées comme les groupes ethniques les plus anciens d'Europe d'origine paléolithique, a également suggéré que FVL s'est d'abord produite en dehors de l'Europe.

Lucotte et al (2001) ont proposé que le FVL s'est développé en Europe, à partir d'un centre d'origine anatolien probable en Turquie, la prévalence la plus élevée de FVL dans les pays de la Méditerranée orientale, et que la prévalence diminue lorsqu'on s'éloigne de cette région vers l'Europe ou d'autres parties du monde à été expliquée par des études moléculaires et épidémiologiques suggérant que la FVL s'est produite comme un événement unique dans cette zone il y'a peut-être 10000ans.[63-65]

2.4. Fréquence des mutations du facteur V Leiden chez les patients algériens

Plusieurs études ont été réalisées parmi elle :

1. deux études réalisées en Algérie par Chafa O et al. Bourouba R et al. Une prévalence de RPCa 13,8 % a été rapportée chez les patients atteints de TEV alors que la prévalence de la mutation Leiden dans la population normale variait entre 1,3 et 2 %
2. L'étude du Pr Abbassia Demmouche sur la fréquence du Facteur II G20210A et du facteur V Leiden chez les patients algérien atteints de thromboembolie veineuse avec comme résultat de prévalence du FVL de 12.5% (tous hétérozygote)

3. Les différents types de RPCa

La résistance à la protéine C activée (RPCa) est la plus fréquente des anomalies connues de l'hémostase prédisposant aux thromboses. Elle est en rapport dans environ 95 % des cas avec une anomalie héréditaire affectant le facteur V dite facteur V Leiden (FV Leiden), Dans 5% des cas, il peut s'agir d'une autre mutation du facteur V, ou d'une RPCa acquise.

3.1 Facteur V Leiden

3.1.1 Facteur V

Définition

Le facteur V est une glycoprotéine synthétisée par le système réticuloendothélial (foie) et en petite quantité dans les plaquettes (mégacaryocyte) (20 % du pool circulant). Elle est composée de plusieurs domaines (trois domaines A, un domaine B et deux domaines C) [67]



Figure 13 : Protéine FV avec ses trois domaines A, B et C [68].

C'est un facteur de la coagulation appartenant aux facteurs du complexe prothrombinique : II, V, VII, X. Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 36 heures. Un taux minimal de 10 à 15 % suffit à assurer une hémostase normale. Codé par un gène de plus de 80 Kb localisé sur le bras long du chromosome 1 dans la région 1q 21-25. Il comprend 25 exons C'est un facteur non vitamine K dépendant.[68]

3.1.2 Facteur V Leiden

C'est en 1994 que l'équipe de Bertina démontre que le phénotype de la résistance à la protéine C activée est associé, dans plus de 80 % des cas, à une mutation faux-sens à l'état hétéro- ou homozygote dans le gène codant pour le facteur V (qui est porté par le chromosome 1 dans la région 1q21-25) : la mutation du nucléotide 1691 transforme le codon CGA, codant pour l'arginine en position 506, en CAA codant pour une glutamine. Cette position correspond au premier site de clivage du facteur Va par la PCa [70]. Le facteur Va présentant la mutation Arg 506 -> Gln (facteur V Leiden) est donc plus difficilement inactivable par la PCa, ce qui aboutit à une moins bonne efficacité du rétrocontrôle négatif de la coagulation.

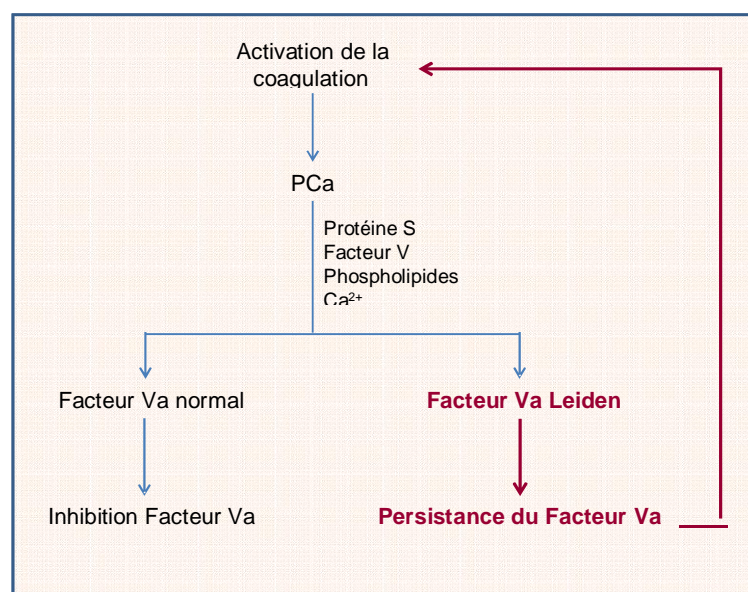


Figure 16 : Facteur Va normal et facteur V Leiden activé

Cette anomalie est caractéristique à plus d'un titre :

-Elle est **UNIQUE**. Il s'agit de la seule anomalie retrouvée (à ce jour) responsable du phénotype de résistance à la protéine C activée, ce qui est très différent des mutations touchant les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

- Elle est **FREQUENTE**, au moins dans la population caucasienne [71]. En effet, dans la population générale, la fréquence de cette mutation (à l'état hétérozygote) est d'environ 5 % [72] et peut atteindre plus de 10 % dans certaines régions françaises (Strasbourg) ou suédoise (sud de Stockholm).

Par ailleurs le Va clivé en R506 jouerait un rôle de cofacteur de la PCa pour inhiber le VIIIa et la mutation FV Leiden entrainerait donc aussi un défaut d'inhibition du VIIIa par la PCa.

Mode de transmission de la mutation FVL

Le FV Leiden est une maladie héréditaire affectant aussi bien les hommes que les femmes avec un mode de transmission autosomique dominant, causée par une mutation retrouvée au niveau de la paire de chromosomes 1.

La personne porteuse du FV Leiden à l'état hétérozygote possède une copie du gène qui fonctionne normalement, et une copie du gène qui ne fonctionne pas normalement (copie « Leiden »). À chaque grossesse, l'individu hétérozygote possède 50 % de chance de transmettre à l'enfant le gène du FV fonctionnant normalement et 50 % de risque de transmettre le gène du FV défectueux [73]

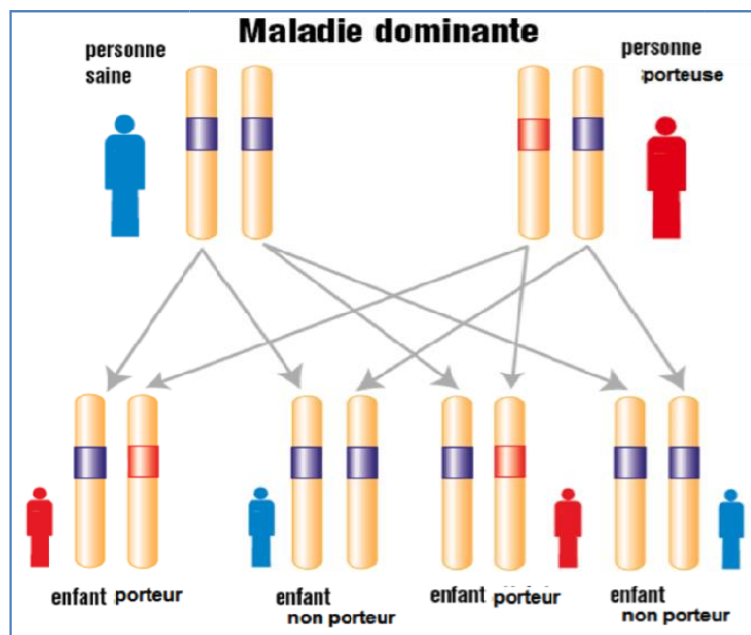


Figure 17: Croisement entre une personne saine et une autre porteuse hétérozygote [75]

Si les deux parents sont porteurs (figure 8), l'enfant a :

- un risque sur quatre (25 %) de recevoir des deux parents le gène du FV défectueux, dans ce cas-là, l'enfant est homozygote
- 50 % de risque d'être hétérozygote
- 25 % de chance d'être normal [74]

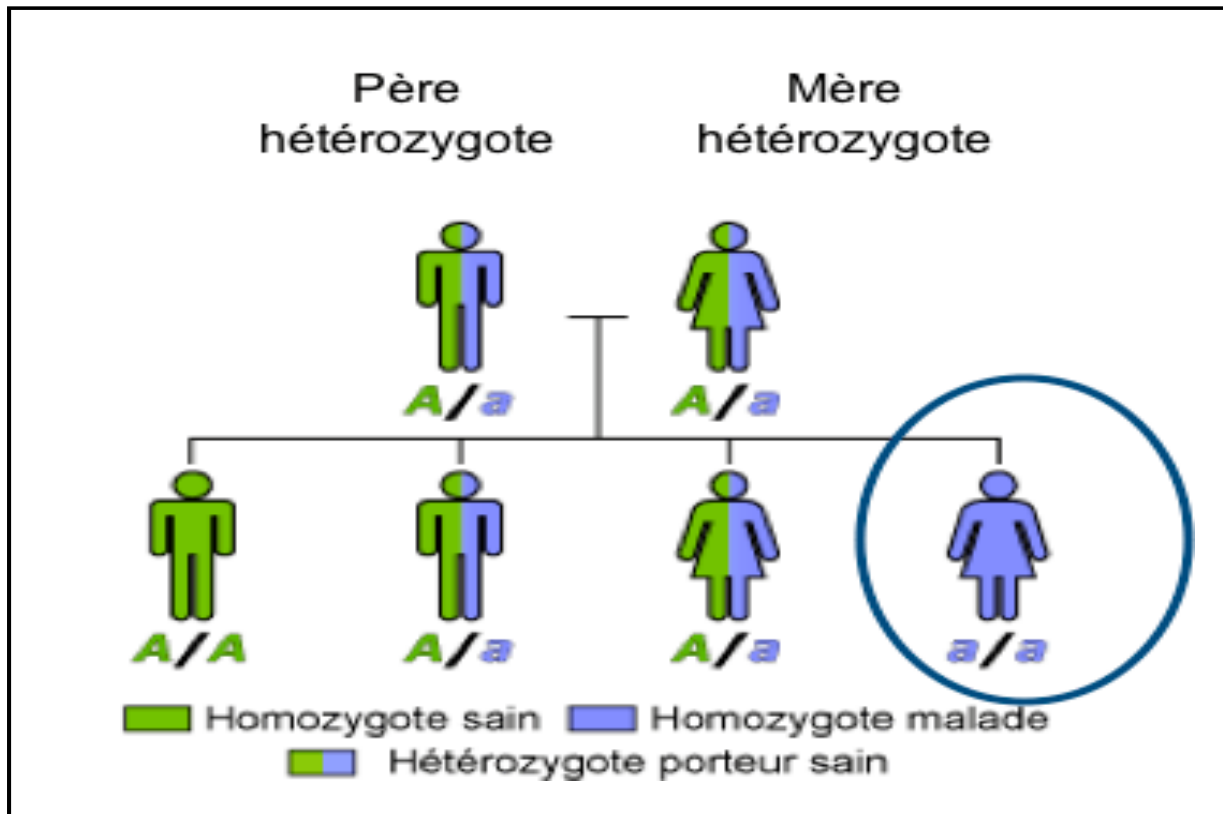


Figure 18: Schéma de transmission autosomique dominante [73].

3.2 Autres mutations du facteur V entraînant une RPCa

Comme la mutation du facteur V Leiden, d'autres mutations du facteur V ont été décrites avec des conséquences variables.

La mutation R306 est responsable du facteur V Hong Kong (R306 G) et du facteur V Cambridge (R306 T).

Le facteur V Cambridge est associé avec une diminution de l'activité cofacteur de la PCA dans l'inactivation du facteur VIIIa et a une résistance modérée à la PCA sur les tests basés sur le temps de thromboplastine partielle activée.

Au contraire, la résistance à la PCA n'a pas été documentée avec le facteur V Hong Kong. La mutation du facteur V Hong Kong est fréquente chez les patients chinois en bonne santé, tout comme ceux atteints de thrombose.

La mutation I359 T, ou facteur V Liverpool, résulte en une N glycosylation anormale de l'Asn357, ce qui cause également une diminution de l'activité cofacteur de la PCA dans l'inactivation du facteur VIIIa et la prolongation du temps de thromboplastine activée. Le facteur V Liverpool est associé à un risque majeur de thrombose. [76]

Le gène du facteur V est polymorphique avec deux allèles fréquents : HR1 et HR2. La mutation Leiden affecte toujours l'allèle HR1. Des données récentes suggèrent que l'allèle

HR2 code pour un facteur V moins sensible à l'action de la PCa et que l'association de l'allèle HR1 portant la mutation FV Leiden avec l'allèle HR2 renforce le phénotype de résistance à la PCa.[77]

3.3. RPCa acquise

La résistance à la PCA peut également être acquise, comme au cours de la grossesse, de la prise de pilule contraceptive, du cancer ou de la présence d'un anticoagulant circulant. De plus, la résistance à la PCA a été démontrée comme étant un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse, indépendamment de l'existence d'une mutation du facteur V Leiden.

Une RPCA acquise est observée chez 10 % des patients atteints de myélome multiple au cours du traitement par thalidomide ou lenalidomide associé à des corticoïdes ou d'autres molécules, en particulier les anthracyclines ou certains facteurs de croissance. Le risque de thrombose passe de 12 à 66 % en cas de RPCA acquise au cours de ce traitement. La RPCA pourrait être due à l'apparition d'auto-anticorps anti-PC. La mise sous traitement anticoagulant prophylactique permet de réduire ce risque thrombotique.[78]

Les anticorps anti-phospholipides sont responsables d'un allongement de temps de coagulation pouvant ainsi interférer sur la détermination de la RPCa ; ils peuvent aussi inhiber la dégradation du FV par la PCa. Cet effet est probablement dû à l'interférence de ces anticorps dans l'interaction entre la PCa, la PS et les surfaces phospholipidiques. Certains anticorps anti-phospholipides peuvent être dirigés contre des protéines, comme la PS cofacteur de la PCa, et sont responsables ainsi de l'apparition d'une résistance acquise à la PCa.[80-81]

4. Interaction de la mutation Leiden avec les autres facteurs de risques

L'homozygotie pour la mutation du gène du facteur V a pu être étudiée grâce à une fréquence allélique élevée dans la population caucasienne. Les homozygotes ont un risque de thrombose veineuse multiplié par 10 par rapport aux hétérozygotes et par 80 par rapport aux sujets normaux. Cependant, des homozygotes restent asymptomatiques, et la majorité des sujets symptomatiques sont des femmes utilisatrices d'une contraception orale, ce qui évoque une i n t e réaction environnementale surajoutée [80]

Une interaction a pu être étudiée pour les facteurs environnementaux et génétiques relativement fréquents et donc susceptibles d'être simultanément présents chez un nombre suffisant de patients. S'agissant de la mutation Leiden et de l'hyperhomocystéinémie, les données actuelles sont discordantes. La Leiden Thrombophilia Study [81] plaide pour une absence d'interaction, alors que la Physicians Health Study est en faveur d'une action synergique.[82] La fréquence du facteur V Leiden est beaucoup plus élevée chez les femmes ayant eu une thrombose veineuse au cours d'une grossesse (environ 50 %) que chez les femmes ayant présenté une MVTE en dehors de toute grossesse (environ 20 %). La grossesse induit en effet des modifications de l'hémostase et, en particulier, une résistance acquise à l'action de la protéine C activée et une élévation de la concentration de facteur VIII[83]. Enfin, s'agissant de la contraception orale, le risque de thrombose veineuse est estimé à 0,8 pour 10 000 année-femmes en l'absence de mutation et de prise de contraception, à 5,7 pour 10000 année - femmes en cas de mutation, à 3 pour 10 000 année-femmes sous contraception orale sans mutation associée et à 28,5 pour 10000 année-femmes en présence des deux facteurs [84].

Le risque lié à l'usage de contraception, en particulier contenant un progestatif dit de troisième génération, pourrait être expliqué par l'induction d'une résistance acquise à la protéine C activée. Toutefois, un dépistage systématique de la mutation Leiden avant toute contraception orale chez une femme n'est actuellement pas recommandé.

La survenue de thromboses chez des patients atteints de cancers est souvent multifactorielle, faisant intervenir l'immobilisation, la chirurgie, la chimiothérapie, une activité pro coagulante des cellules cancéreuses. Si, globalement, le risque de thrombose chez les patients de cancers ou ayant un FV Leiden est multiplié par sept, l'association cancers et FV Leiden multiplierait ce risque par 12.[84]

5. Recherche de la RPCa

5.1. Test de résistance à la protéine C activée

Ce test repose sur des tests de la coagulation qui mettent en évidence, si le facteur V est muté, un allongement du temps de coagulation plasmatique après ajout de protéine C activée. Il existe différentes techniques pour mettre en évidence une RPCa [85].

5.1.1 Tests de 1ere génération de Dahlbäck

Ce test consiste en la mesure de deux TCA, le premier s'effectue en présence de la PCa et le second en son absence (TCA natif). Le résultat s'exprime sous forme d'un ratio: TCA avec PCa/TCA natif. La résistance se mesure par l'absence d'allongement du (TCA + PCa). [86]

Il détecte la présence du FV Leiden, mais il est influencé par les traitements anticoagulants, la présence d'ACC, les déficits en PS et le taux de FVIII.[87]

Néanmoins, les études ont montré que le test de 1ere génération permet également de détecter une RPCa héréditaire, non liée à la présence du FV Leiden, qui est un facteur de risque de thrombose veineuse, indépendamment des taux de FVIII, de l'âge et du sexe. [88]

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

Ce test permet de réduire les interférences, et d'améliorer la sensibilité et la spécificité du test vis-à-vis du FVL [88].

Il utilise la dilution du plasma à tester dans du plasma déficitaire en facteur V et autorisent aussi le dépistage chez les patients traités par AVK.[87]

C'est la technique la plus couramment utilisée Elle est recommandée par le BCSH (British Committee for Standards in Haematology).[89]

5.1.3. Recherche d' RPCa par mesure de TCA après activation distale de la coagulation

D'autres tests d'utilisation moins courante, pour la plupart très sensibles pour le FV Leiden mais de spécificité très variables sont disponibles. L'activation distale de la cascade de la coagulation avec des extraits de venins de serpent permet pour certaines techniques

d'éliminer les nombreuses interférences observées avec le TCA, en particulier l'excès de facteur VIII, les lupus anticoagulants, les déficits en facteurs et l'insuffisance hépatique. [90]

5.2. Recherche du facteur V Leiden par biologie moléculaire

La recherche du FV Leiden est indispensable pour préciser son caractère homozygote ou hétérozygote. L'absence de cette mutation doit faire discuter la présence des autres mutations du facteur V. Il faut également éliminer les RPCA acquises, en particulier chez la femme sous traitement oestroprogestatif contraceptif ou substitutif de la ménopause. [90]

5.2.1. Description technique

Après extraction de l'ADN génomique, la recherche de la mutation du facteur V Leiden est fondée sur l'amplification par PCR (polymerase chain reaction) d'une région du gène du facteur V ciblant l'anomalie moléculaire. [87]

Les modalités opératoires permettant de mettre en évidence la mutation à partir du produit de PCR sont diverses, on peut citer : [87]

- traitement des produits d'amplification à l'aide d'endonucléases de restriction (méthode de PCR-RFLP pour PCR-restriction fragment length polymorphism) ;
- amplification de la forme allélique sauvage et mutée à l'aide d'amorces spécifiques (PCR-SSP pour PCR sequence-specific primers) ou modifiées (PCR-ARMS pour PCR-amplification-refractory mutation system) ;
- révélation du produit d'amplification à l'aide de sondes spécifiques de la forme allélique sauvage et mutée (PCR-ASO pour PCR-allele-specific oligonucleotide) ;
- PCR en milieu homogène (ou PCR temps réel) fondée sur la détection d'un signal de fluorescence (sondes d'hydrolyse, sondes en tandem, balises moléculaires, sondes scorpions, amorces fluorescentes) ;
- traitement des produits d'amplification par extension d'amorce (miniséquençage ou SNaPshot, Single base extension ELISA) ;
- des méthodes «multiplex» sont disponibles pour la recherche conjointe de la mutation 1691G > A du facteur V Leiden et le variant 20210G > A du facteur II ;
- une méthode d'hybridation moléculaire avec amplification d'un signal fluorescent (absence d'amplification d'ADN par PCR) fondée sur la technologie Invader® est également disponible pour le génotypage du facteur V et du variant facteur II.

PARTIE PRATIQUE

Matériel et méthodes

1. Rappel des objectifs de notre étude

1.1 Objectif principal

Déterminer la fréquence de la RPCa chez la population générale et la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'Hémobiologie du CHU de Tizi-ouzou, pendant la période allant de janvier 2021 à septembre 2021.

1.2 Objectifs secondaires

-Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de la RPCa.

-Décrire l'aspect clinique du déficit en RPCa.

-Détermination du risque relatif de survenu de thrombose chez les sujets présentant une RPCa

2. Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude cas témoin réalisée au laboratoire d'hémobiologie du C.H.U de Tizi-Ouzou pendant la période allant de Janvier 2021 à Septembre 2021.

3. Population de l'étude

Notre étude comprend deux groupes :

Un groupe de patientes constitué de 100 malades ayant des manifestations thrombotiques. Et un groupe témoin qui contient 100 témoins, donneurs de sang.

3.1. 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.

3.2. Critères d'exclusion

Sont exclus de notre étude :

- ❖ Les patients ayant fait une thrombose depuis moins de 3 mois.
- ❖ Les patients présentant des co-morbidités ou ayant subi des actions thérapeutiques justifiant la survenue de thrombose.

3.3. Recueil des données

Les données observées sur la fiche de renseignement [annexe n] 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.

4. Etape pré analytique

4.1. 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 hemostasis (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, 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 19 : Tube citraté.

4.2. 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.

4.3. Traitement des échantillons

Les examens d'hémostase sont réalisés sur du plasma citrate très 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 dans un délai d'une heure.

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



Figure 20 : Centrifugeuse ROTOFIX 32a.

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

Pour les patients 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.

4.4. Enregistrement :

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

5. Etape analytique

5.1. Description des automates

5.1.1. STA Start® 4

STart® 4 est un analyseur de coagulation semi-automatique, Il est conçu avec 4 canaux de lecture permettant la réalisation de tous les tests chronométriques. Avec un fonctionnement assez simple et une bonne fiabilité.

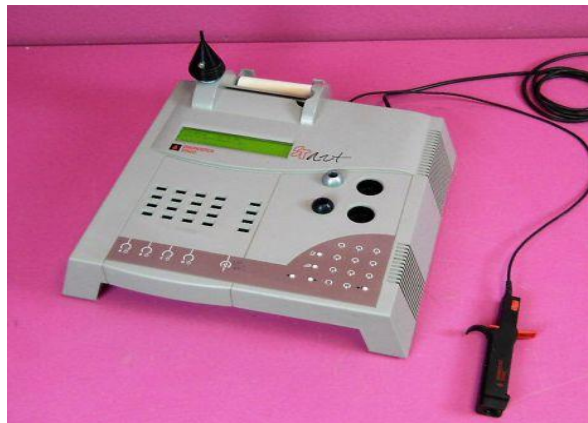


Figure 21: STA Start® 4.

5.1.2. STA compact max2:

Le STA compact est un système entièrement automatisé, capable de réaliser simultanément tous les tests d'hémostase ou de la coagulation qu'ils soient en tests immunologiques, photométriques ou chromogéniques en mode d'accès aléatoire (chargement aléatoire des échantillons).

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



Figure 22 : STA compact max 2.

5.2. 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 \leq 2 sec

- **Mode opératoire**

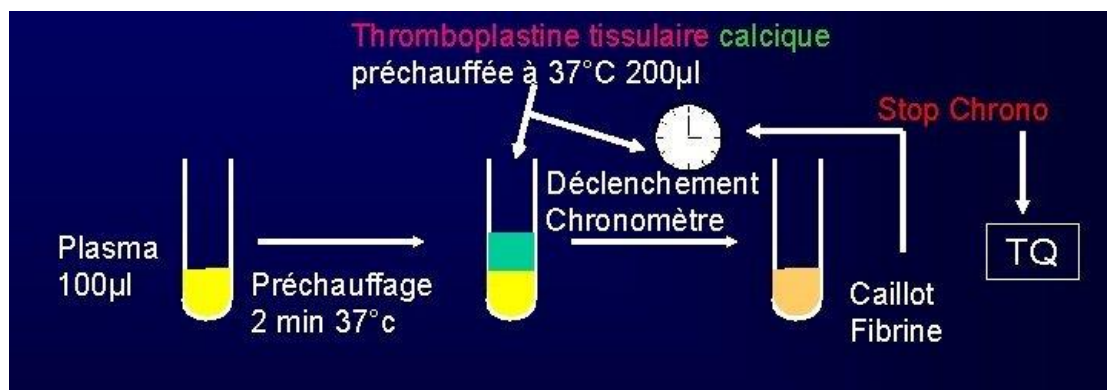


Figure 23 : Mode opératoire de Temps de Quick.

- **Expression des résultats**

Les temps de coagulation sont mesurés à partir du moment de l'addition de calcium jusqu'à la détection du caillot de fibrine.

En pratique courante, le temps de Quick (TQ) est converti en taux de prothrombine (TP) exprimé en pourcentage. (Figure 24)

La conversion du TQ en TP se fait à l'aide d'une droite d'étalonnage ou droite de «Thivolle», établie à partir de plasmas normaux testés en dilution. (Figure 25)

Les valeurs moyennes normales sont comprises entre 70 et 100%.

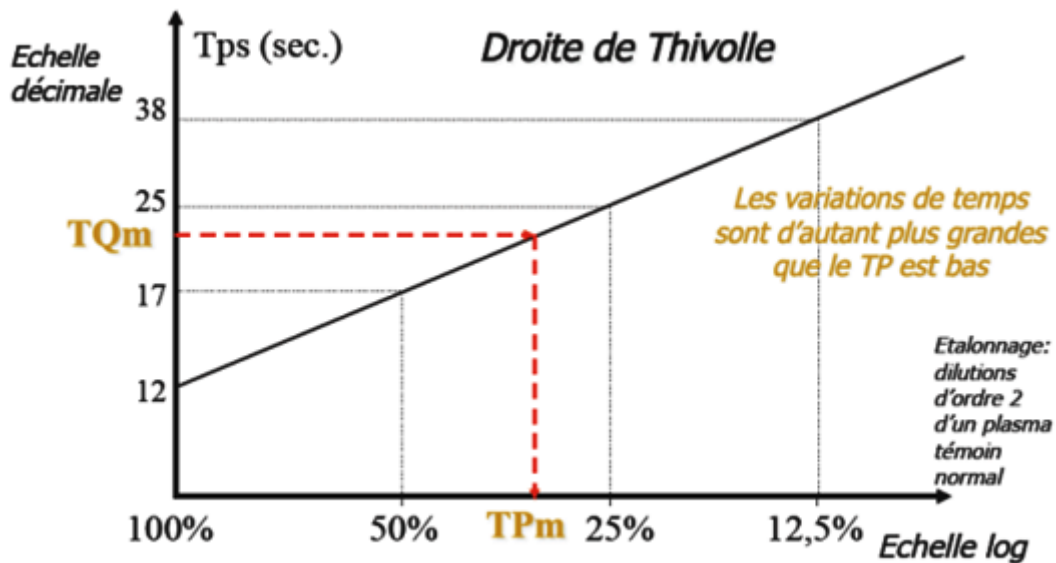


Figure 24 : La transformation du TQ en TP (La droite de Thivolle)

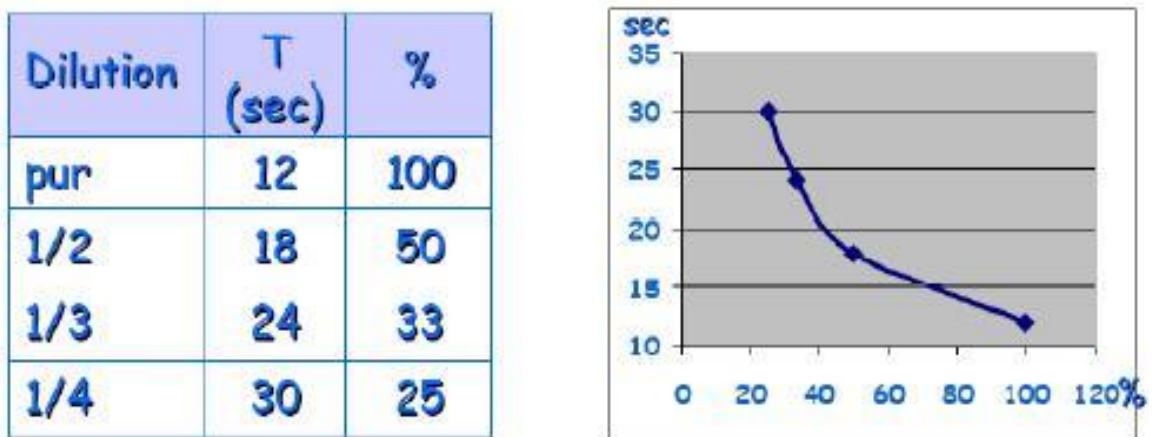


Figure 25 : Les dilutions du plasma.

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 ellagique (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.
 Rapport TCA patient /TCA témoin est entre 0,8 et 1,2.

- **Mode opératoire**

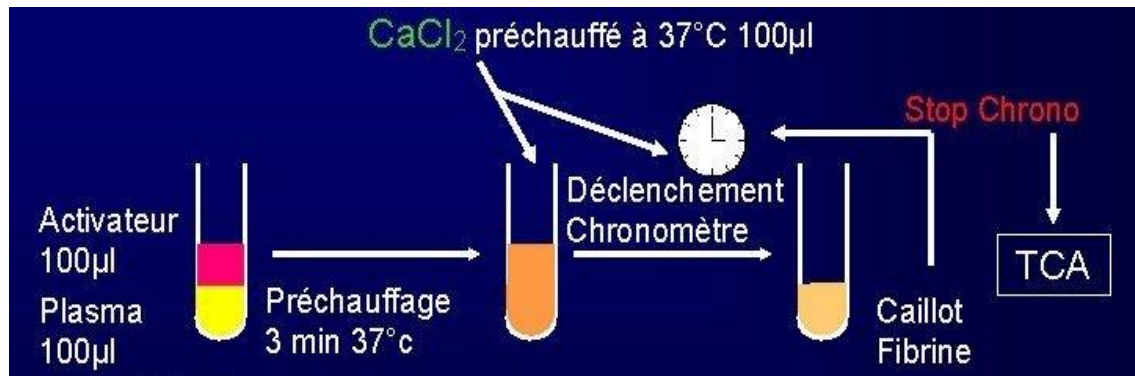


Figure 26 : Mode opératoire de TCA.

- **Expression des résultats**

Le temps entre recalcification et la détection d'un caillot de fibrine est rapporté en quelques secondes. Le temps normal dépend du type de phospholipide utilisé.

Il se situe au laboratoire d'hémostase entre 25 et 32 secondes, mais suivant les réactifs et l'appareillage, ces normes peuvent être différentes par exemple entre 20 et 40 secondes.

5.3 Recherche la résistance à la protéine C 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.

- **Mode opératoire**

Le coffret STA ® - Staclot ® APC-R permet de mesurer l'allongement du temps de coagulation du plasma testé en milieu calcique si s'agit d'une méthode chronométrique.

- L'échantillon est dilué au 1/10 par l'automate. (Tableau 7)

- Ajout de plasma déficient en V et du venin de *Crotalus viridis helleri* préalablement incubé (réactif 2)
- Déclenchement de la réaction par l'ajout de Calcium et la PCa (Tableau 8)

Tableau 7 : Dilution du plasma pour le test de RPCa.

Echantillon			Diluant
Volume	Incubation	Dilution	Nom
50µl	0 sec	1/10	Owren-koller

- **Réactifs**

Réactif 1 : Plasma humain immunodépleté en FV et enrichi en phospholipides, lyophilisé.

Réactif 2 : Préparation lyophilisée contenant du venin de *crotalus viridis helleri*.

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

Réactif 4 : Plasma humain normal, citraté, lyophilisé utilisé comme contrôle négatif.

Réactif 5 : Plasma humain citraté lyophilisé utilisé comme contrôle positif.

Tableau 8 : Les volumes des réactifs utilisés pour le test de RPCa.

Nom	Incubation (seconde)	Volume (µl)
Plasma déficient en V	0	50
Venin	240	50
PCa	0	50

- **Expression des résultats**

Un temps de coagulation plasmatique (obtenu par le système STA ® Staclot ® APC-R supérieur ou égal à 120 secondes (s) déterminait l'absence de RPCa. A l'inverse, un temps d'inférieur à 120 s était considéré positif pour la RPCa.

5.4 Analyse statistique

5.4.1 Matériels statistiques

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

Le logiciel IBM SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences): Est un système complet d'analyse de données. SPSS Statistics peut utiliser les données de presque tout type de fichier pour générer des rapports mis en tableau, des diagrammes de distributions et de tendances, des statistiques descriptives et des analyses statistiques complexes. Nous l'avons utilisé pour la saisie des données et l'analyse des résultats.

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

5.4.2 Méthodes statistiques

Les caractéristiques de la population et les résultats du bilan ont été collectés et analysés comme il s'agit d'une étude cas / témoin construite pour vérifier une ou plusieurs hypothèses. Elle compare deux groupes d'individus à la recherche d'une relation de causalité. Les paramètres statistiques utilisés sont:

- **Moyenne arithmétique** : c'est le rapport de la somme des mesures d'une même variable sur le nombre d'échantillon (n). Calculée selon la formule suivante :

$$X = \frac{\sum x_i}{n}$$

- **Ecart type** : c'est la racine carrée de la variance, il désigne l'écart moyen à la moyenne et s'exprime dans l'unité du composant mesuré.
- **Risque relatif** : c'est le rapport entre les risques absolus de deux groupes que l'on veut comparer selon la formule :

$$\frac{\text{Risque du groupe exposé au facteur de risque étudié}}{\text{Risque du groupe non exposé au facteur de risque étudié}}$$

RR >1 risque significativement accru

RR <1 risque significativement réduit

RR =1 absence de relation entre le facteur de risque et la maladie.

- **Rapport de côte** : rapport entre le risque de survenue d'un événement sur le risque de non survenue de cet événement. Il s'agit d'une mesure statistique d'association.
- **Test de liaison ou Chi carré X²** :
Le test X² permet de vérifier s'il existe une relation entre le risque d'exposition et la maladie.
La liaison est significative si le X² > 3,84
- **-Intervalle de confiance de 95%**

Résultats

1. Description de la population saine

1.1. Selon le sexe

La majorité des donneurs était de sexe masculin avec un taux de 80% d'hommes et de 20% de femmes.

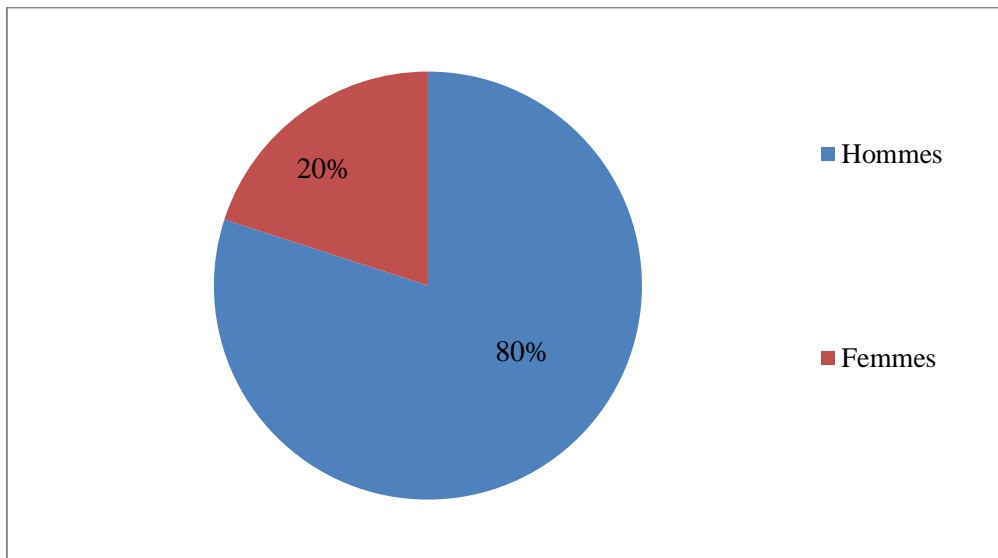


Figure 27 : Répartition de la population saine selon le sexe

1.2. Selon l'âge

La moyenne d'âge était de 32.16 ± 9.46 ans avec des extrêmes de 18 à 61 ans.

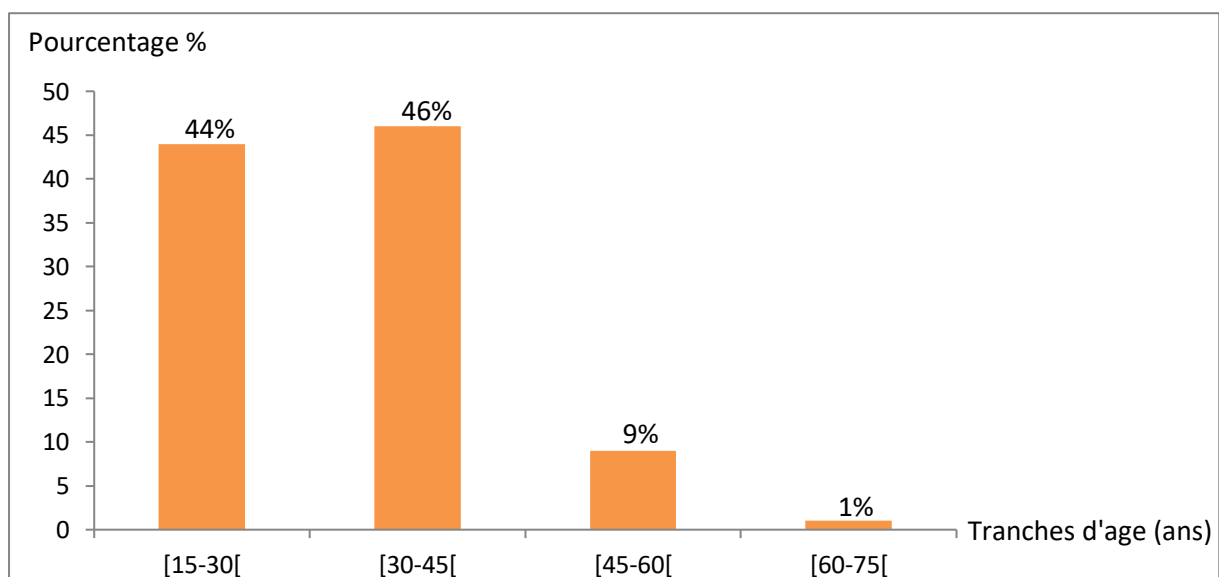


Figure 28 : Répartition de la population saine selon l'âge.

1.3. Les résultats du bilan standard de coagulation

Nous avons trouvés seulement 2 TP anormaux et 1 TCA allongé.

Tableau 9: Les valeurs normales des différents paramètres biologiques dans le groupe témoins

Paramètres étudiés	Population saine	Valeurs limites
TP(%)	98.27±6.5	64-100
TCA (s)	28±5.1	18-60

2. Etude de la RPCa dans la population saine

Tableau 10 : Les valeurs de la RPCa chez les donneurs témoins.

	Population saine	Valeurs limites	Valeurs normales
RPCa	166,3±15.41	73.4-234.5	>120

Les résultats des 3 cas positifs :

Tableau 11 : Les résultats du test de la RPCa des trois cas :

	Sexe	Age	RPCa
Donneur 1	Homme	21	75.9
Donneur 2	Homme	35	73.4
Donneur 3	Femme	40	74.9

La prévalence de la RPCa dans la population étudiée était de 3%

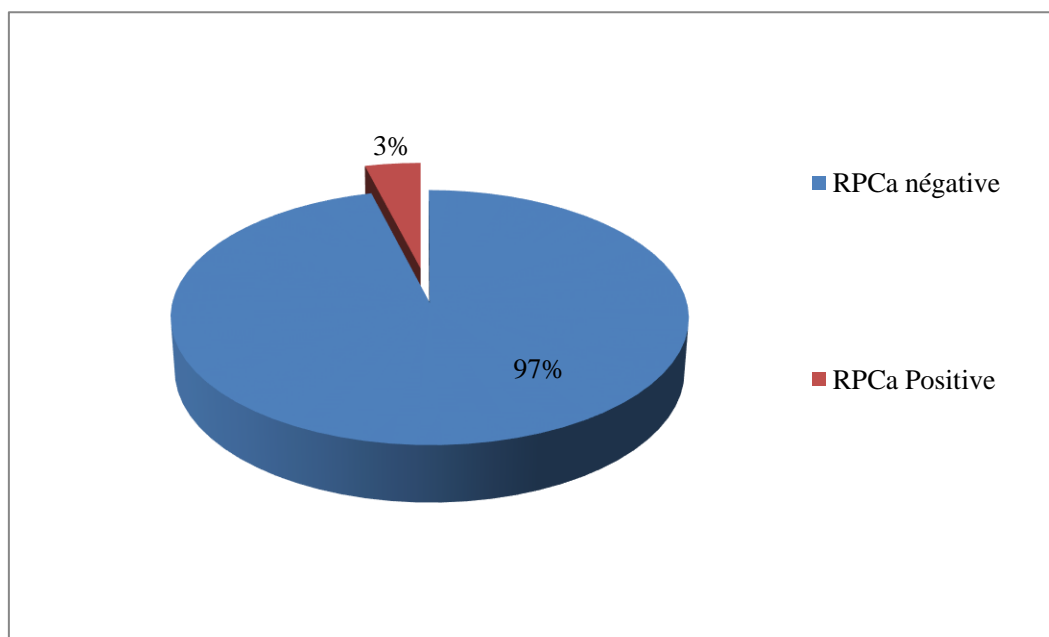


Figure 29 : La prévalence de la RPCa chez les donneurs sains.

2.1 Fréquence de la RPCa selon le sexe

67% des patients hommes et 33% sont des femmes.

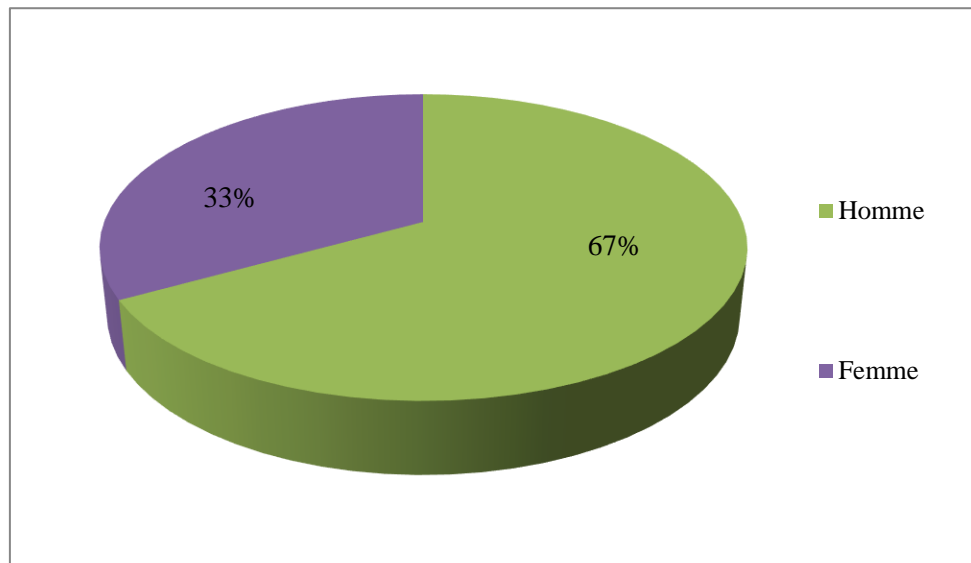


Figure 30 : Répartition des cas positifs selon le sexe

2.2. Fréquence de la RPCa selon l'âge

La moyenne d'âge de notre série était de 32 ans

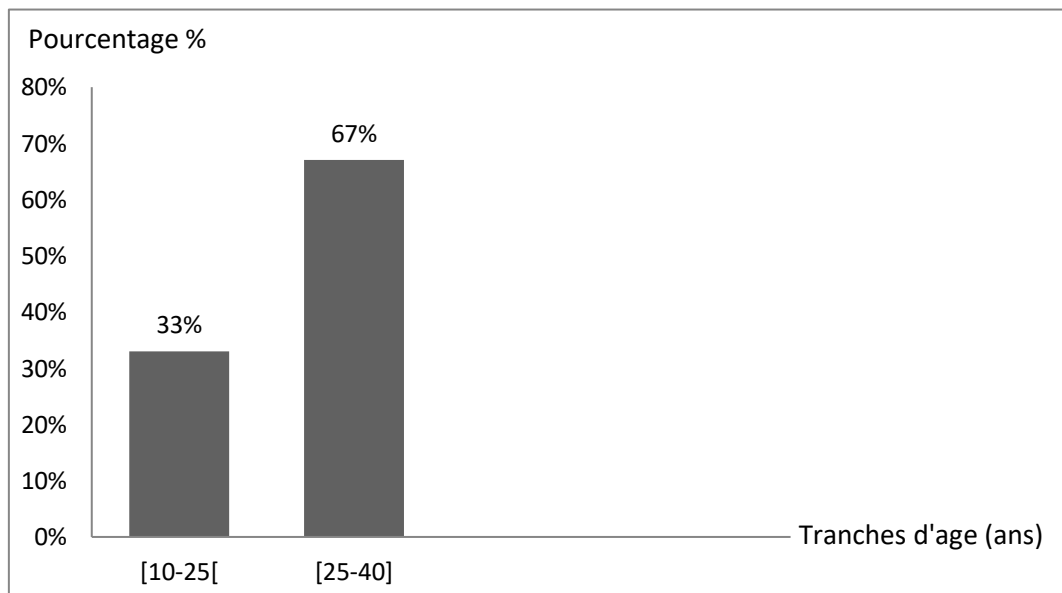


Figure 31 : Répartition des cas positifs selon l'âge.

3. Description de la population qui thrombose

3.1. Selon le sexe

La population féminine prédominait avec 59 %.

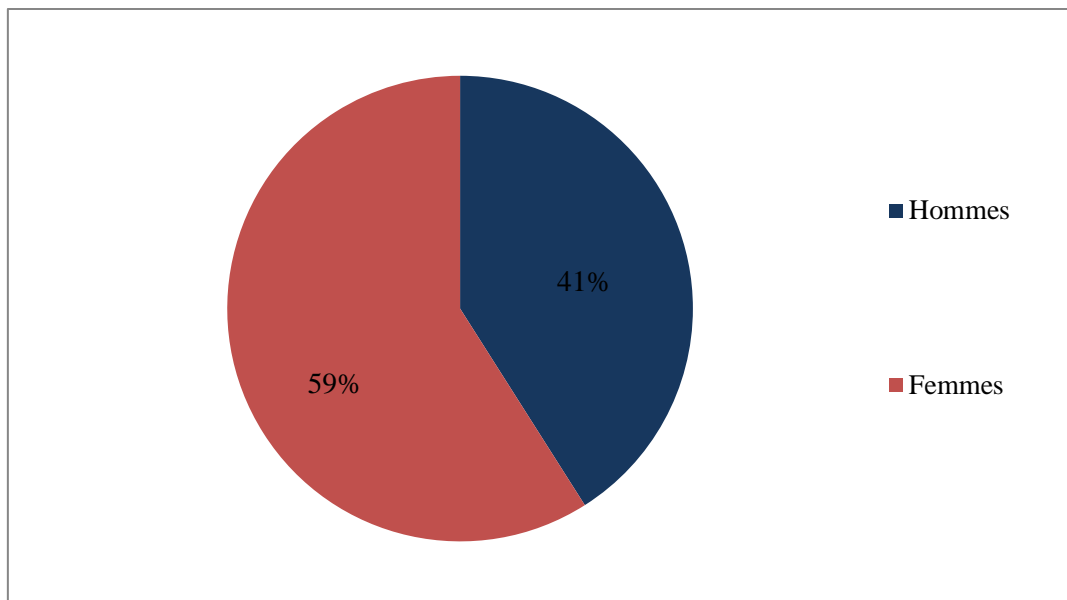


Figure 32 : Répartition de la population qui thrombose selon le sexe.

3.2. Selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients ayant thrombosé était de $40,66 \pm 14,64$ ans, allant de 7mois à 71 ans.

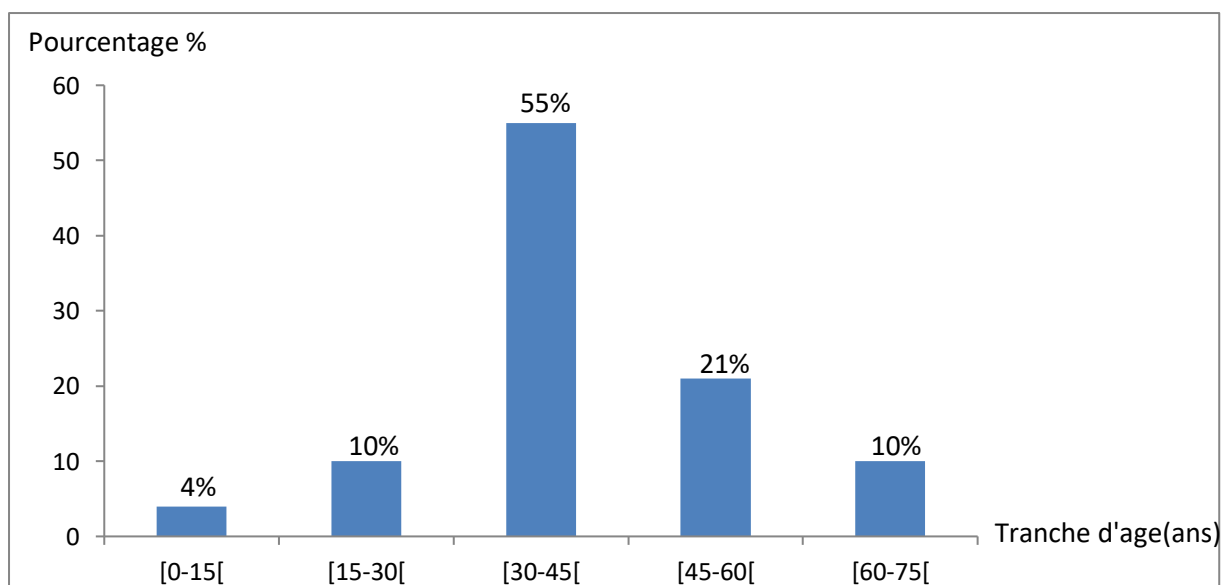


Figure 33 : Répartition de la population ayant thrombosé selon l'âge.

3.3. Répartition des patients selon le type de manifestations thrombotiques

Dans notre série, 62% des patients présentaient des thromboses veineuses.

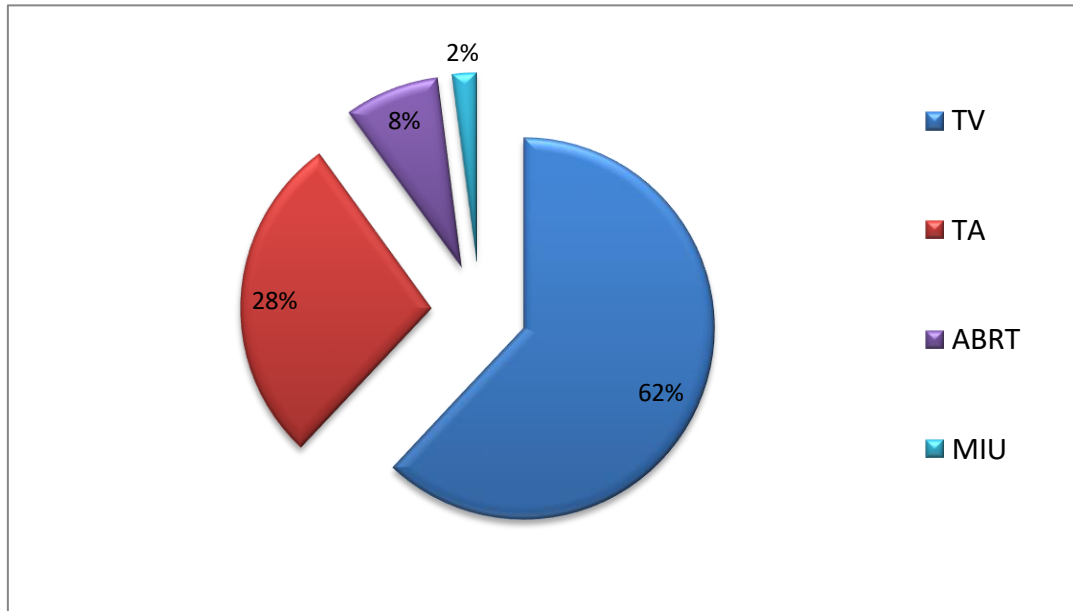


Figure 34 : Répartition des patients selon les différents types de thrombose.

3.4. Selon le siège des thromboses

3.4.1. Selon le siège des thromboses veineuses

Les thromboses veineuses sont dominées par les TVP du membre inférieur qui représentait la 31,15%, suivi par les EP avec 21,31 %.

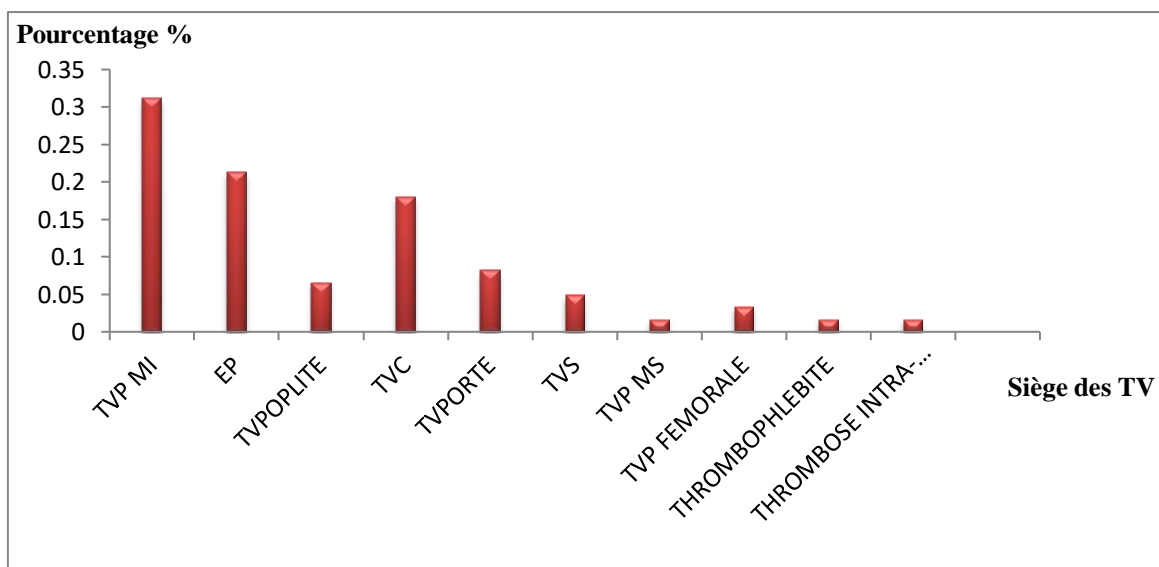


Figure 35 : Répartition des thromboses veineuses selon la localisation de la thrombose.

3.4.2. Selon le siège de la thrombose artérielle

Les AVC ischémique étaient les manifestations les plus fréquentes de thromboses artérielles avec une fréquence de 64%.

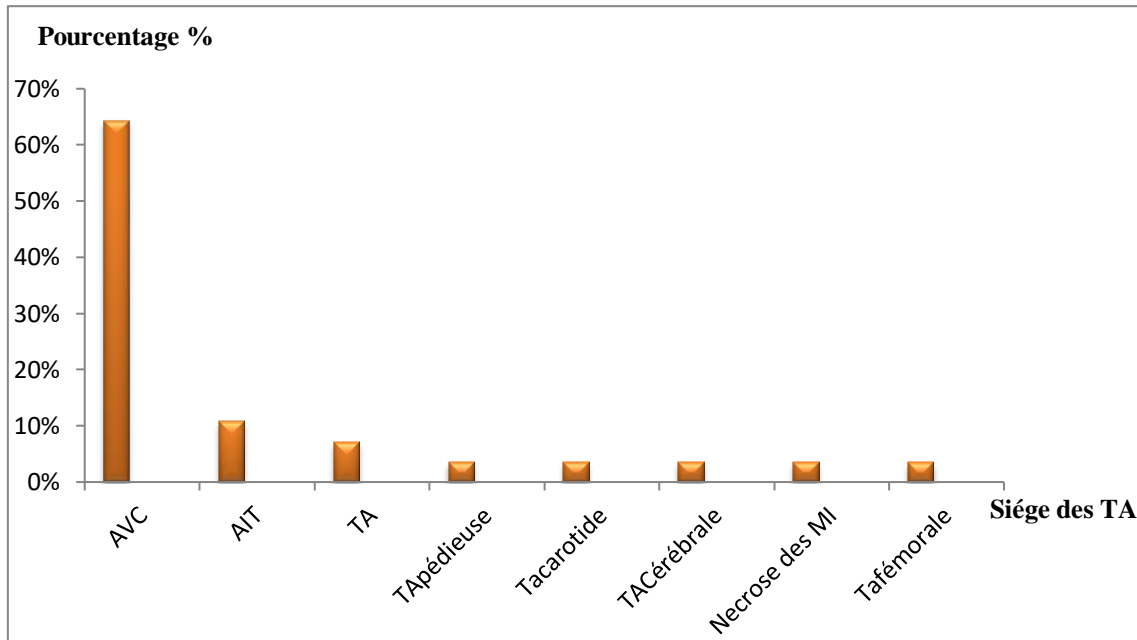


Figure 36 : Répartition des thromboses artérielles selon la localisation de la thrombose.

3.5. Selon les antécédents personnels de thrombose

42 % des patients présentaient des antécédents personnels de thrombose.

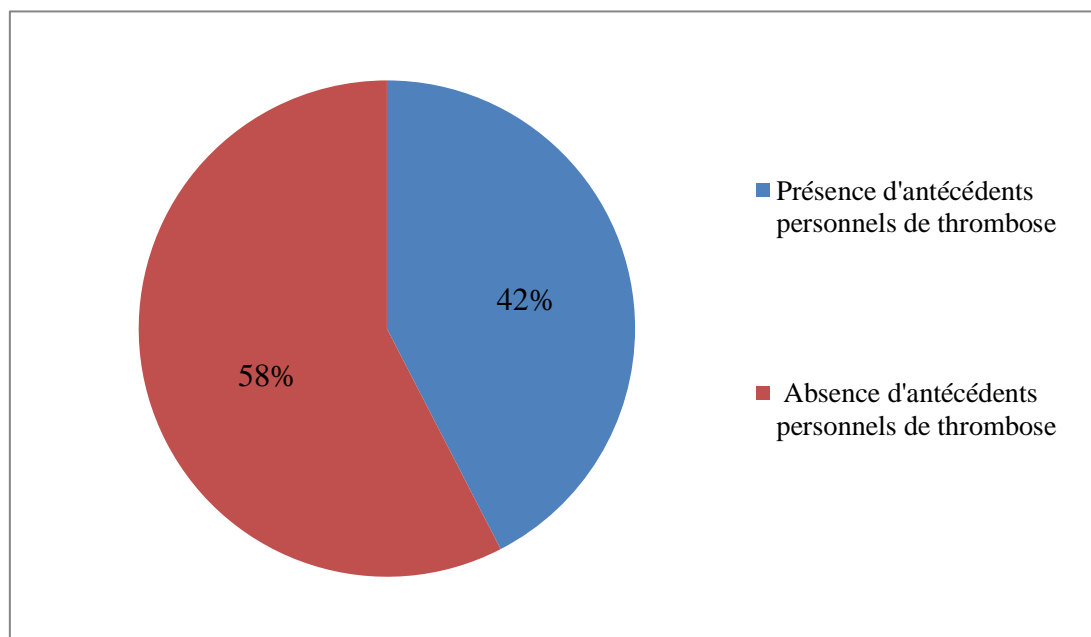


Figure 37 : Répartition des patients avec thrombose selon les antécédents personnels de thrombose.

3.6. Selon les antécédents familiaux de thrombose

Les antécédents familiaux de thrombose étaient présents chez 18 % des patients thrombosés.

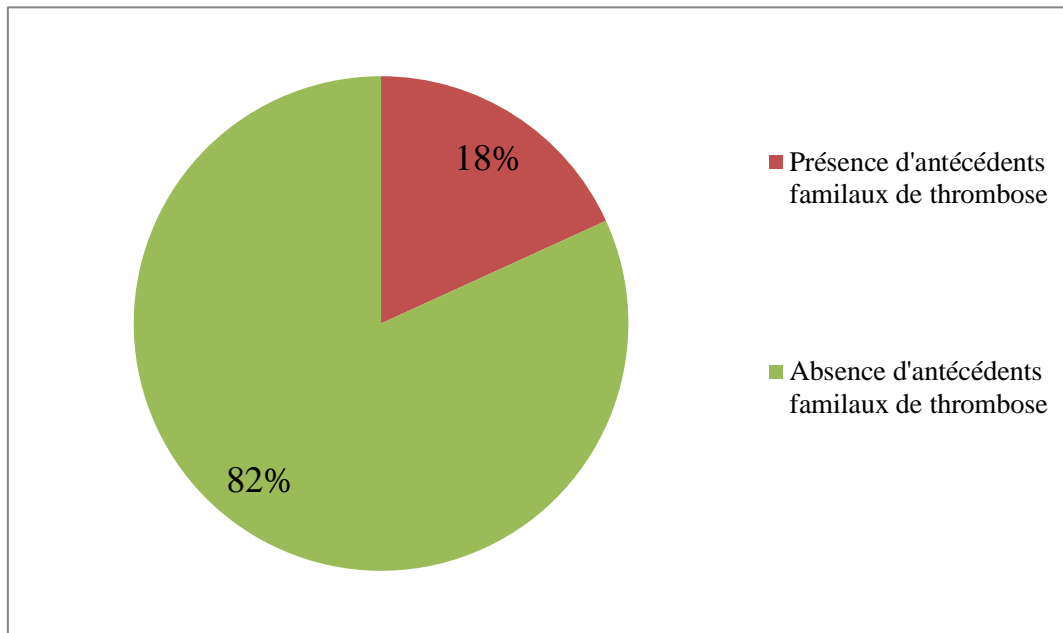


Figure 38 : Répartition des patients qui thrombosent selon les antécédents familiaux de thrombose.

3.7. Selon les facteurs déclenchant de thrombose

34% des patients qui ont thrombosé avaient un facteur déclenchant.

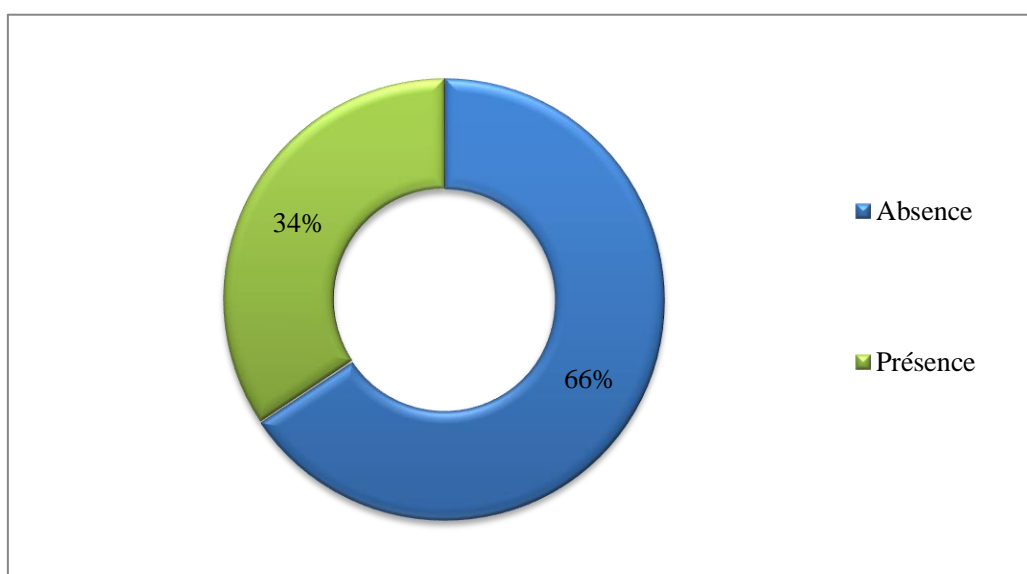


Figure 39 : Répartition des patients qui thrombosent selon les facteurs déclenchant.

3.8 Résultats du bilan standard de coagulation

Nous avons trouvé seulement un seul TCA allongé

Tableau 12 : Les valeurs normales des différents paramètres biologiques dans le groupe ayant thrombosé

Paramètres étudiés	Population malade	Valeurs limites
TP	96±6.58	65-100
TCA	29.12±4.07	22-49

4. Recherche de la RPCa chez la population qui thrombose:

Tableau 13 : la moyenne de la RPCa chez la population malade.

	Personnes ayant thrombosés	Valeurs limites	Valeurs normales
RPCa	155.64±34.40	69-249	>120

Les Résultats des 10 cas positifs :

Tableau 14 : Les résultats du test de la RPCa des 11 cas positifs.

	Sexe	Age	RPCa
Patient 1	Femme	42	81-82
Patient 2	Femme	68	80-80
Patient 3	Femme	36	77-79
Patient 4	Homme	40	69-72
Patient 5	Femme	47	79-85
Patient 6	Femme	59	75-77
Patient 7	Femme	35	83-82
Patient 8	Homme	8	86-87
Patient 9	Homme	63	70
Patient 10	Homme	42	118
Patient 11	Homme	59	75

Fréquence de la RPCa :

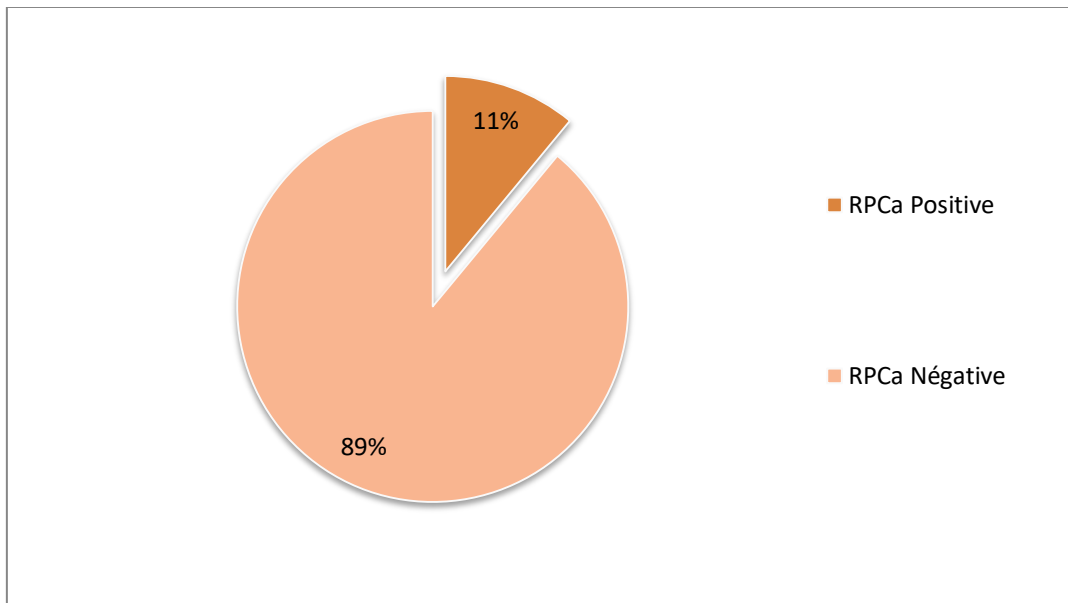


Figure 40 : La prévalence de la RPCa chez les patients ayant thrombosé.

4.1. Fréquence de la RPCa selon le sexe

55 % des patients sont des femmes et 45 % sont des hommes.

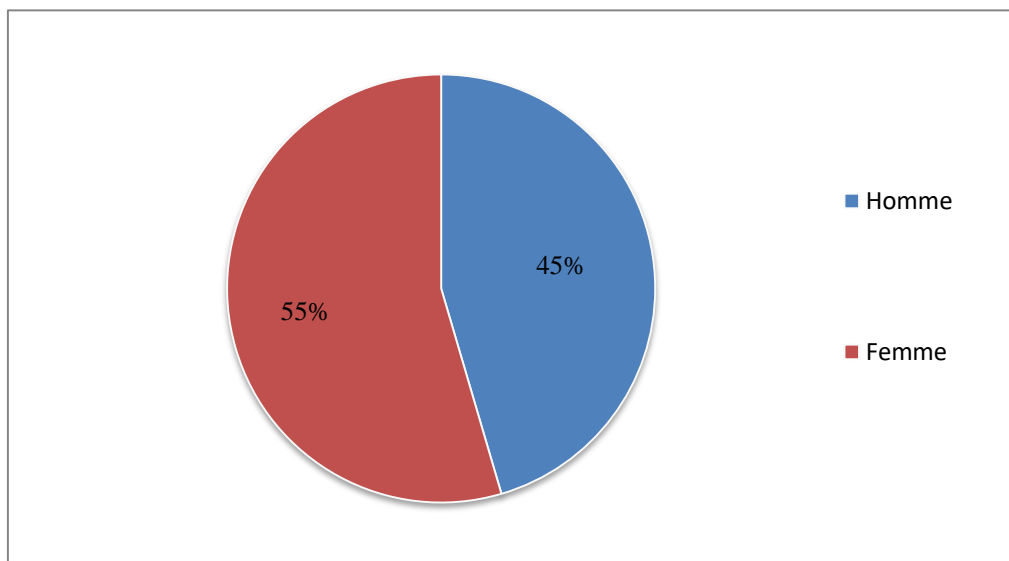


Figure 41 : Fréquence de la RPCa chez les patients ayant thrombosé selon le sexe.

4.2. Fréquence de la RPCa selon l'âge

La moyenne d'âge de notre série était de 45,36 ans.

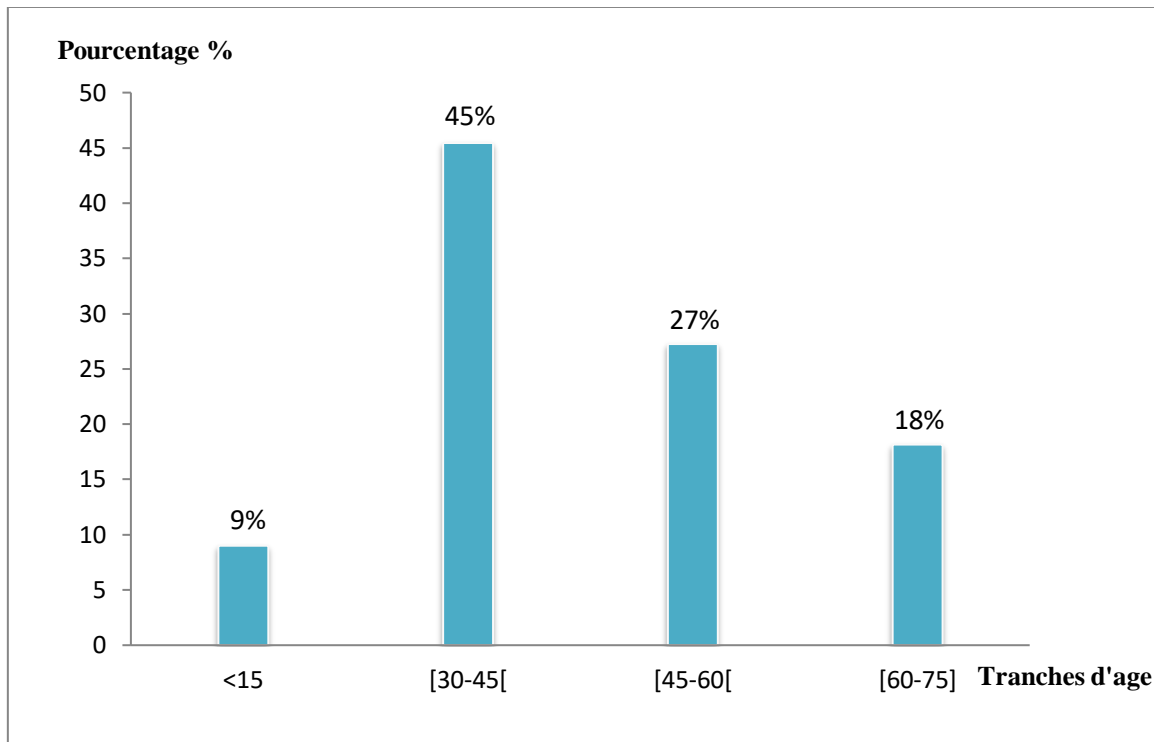


Figure 42 : Fréquence de la RPCa chez les patients ayant thrombosé selon l'âge.

4.3. Fréquence de la RPCa selon les antécédents personnels de thrombose

Parmi les cas de RPCa détectés, 55% présentait des ATCDs personnels de thrombose.

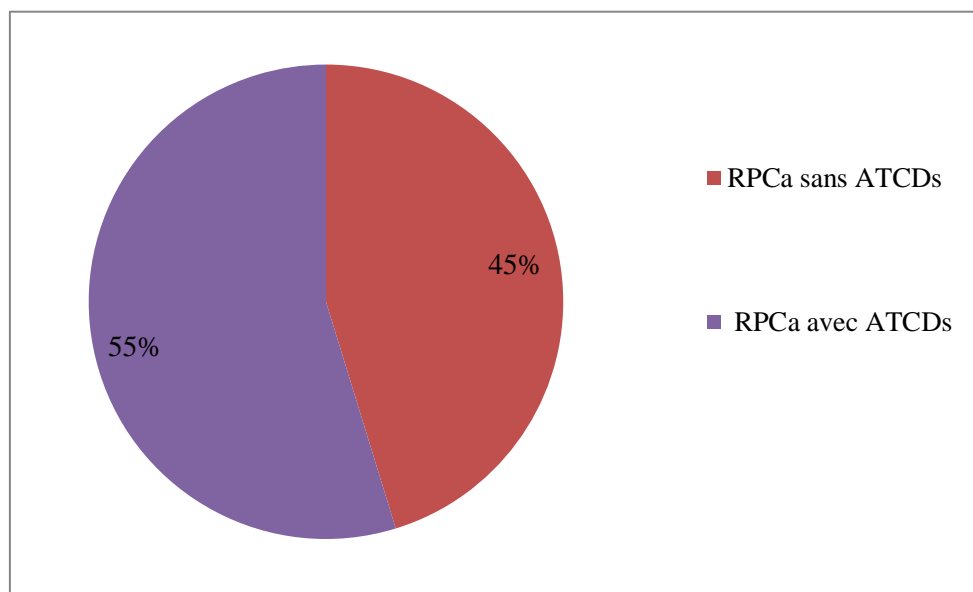


Figure 43 : Répartition des patients présentant la RPCa selon les ATCDs personnels de thrombose

4.4. Fréquence de la RPCa selon les ATCDs familiaux

27% de la population porteuse de la RPCa avaient des ATCDs familiaux de thrombose.

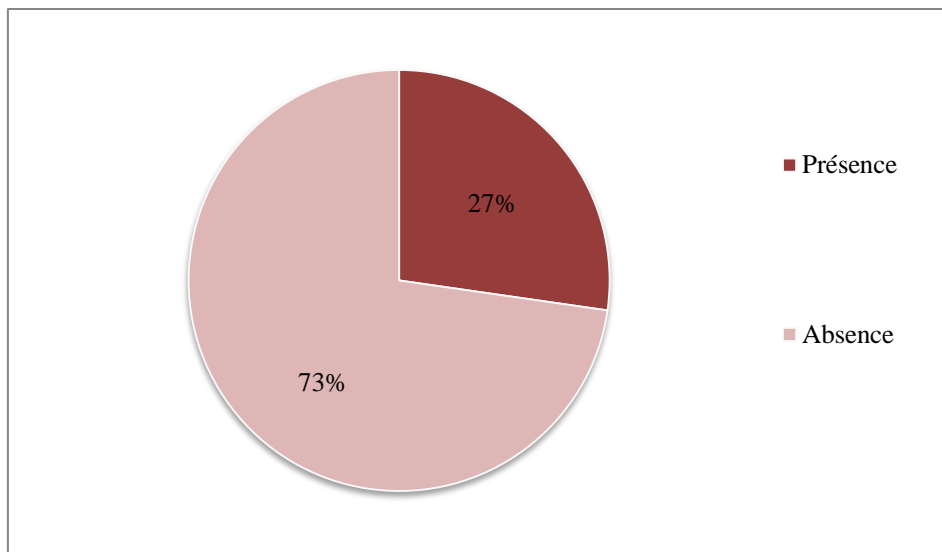


Figure 44 : Fréquence des ATCDs familiaux de thrombose chez les patients atteints de la RPCa.

4.5. Répartition de la RPCa selon le type de thrombose

Les malades présentant une RPCa ont été classés selon le type de thrombose retrouvés chez eux :

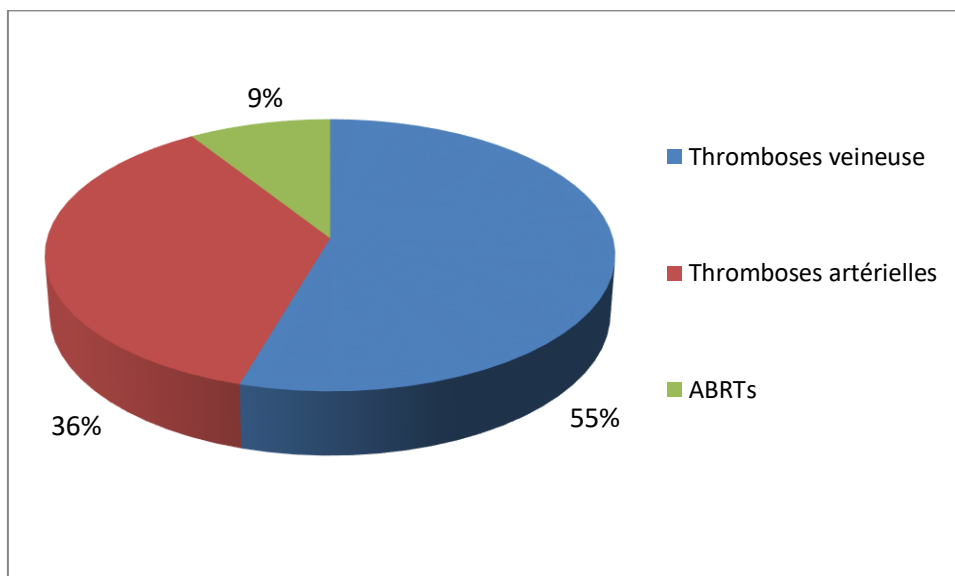


Figure 45 : Répartition de la RPCa selon le type de thrombose

4.5.1 Fréquence de la RPCa au sein des malades de thromboses veineuses

9,67% était la fréquence de la RPCa chez les malades qui avaient présentés une thrombose veineuse

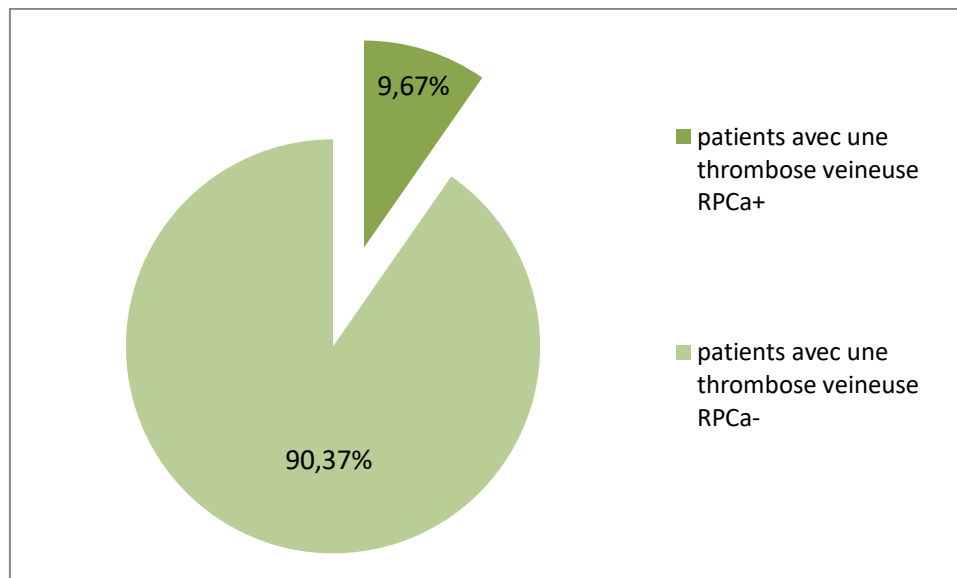


Figure 46 : Répartition des patients de thromboses veineuses présentant ou non une RPCa

4.5.2 Fréquence de la RPCa au sein des malades de thromboses artérielles

La fréquence de la RPCa chez ceux ayant présentés une thrombose artérielle est de 14,28%

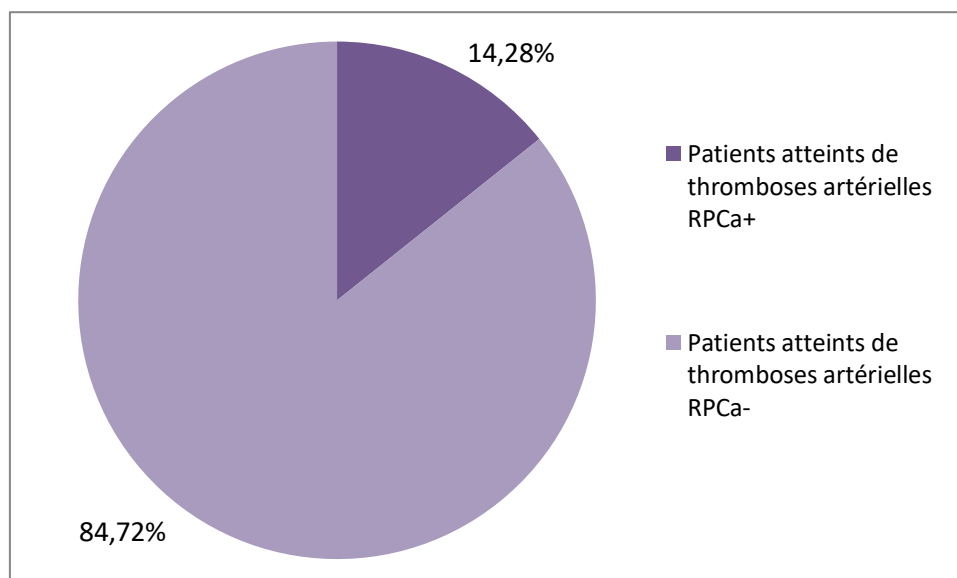


Figure 47 : Répartition des patients de thromboses artérielles présentant ou non une RPCa

4.5.3 Fréquence de la RPCa chez celles atteintes d'ABRTs

12.5% des patientes d'ABRTs présentaient une RPCa

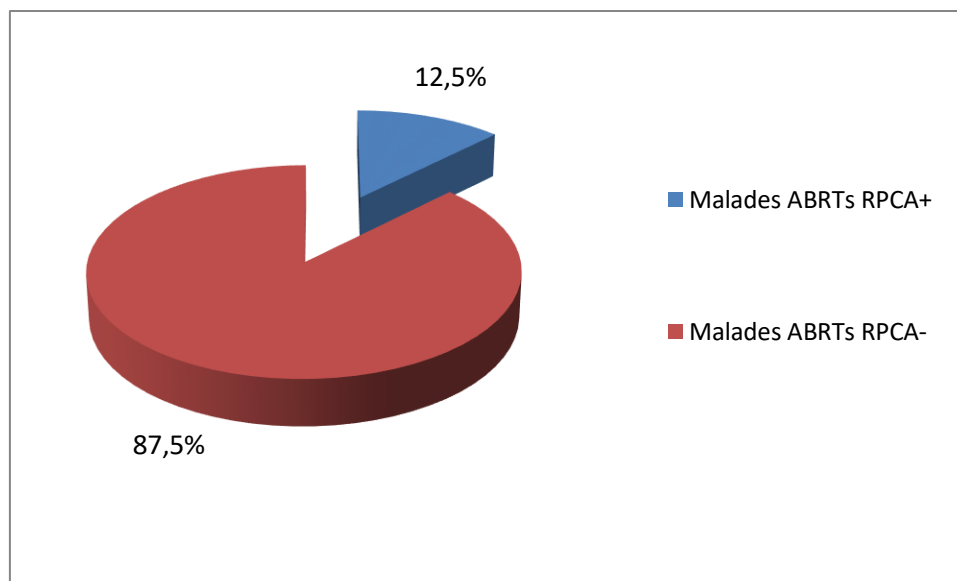


Figure 48 : répartition des patientes d'ABRTs présentant ou non une RPCa

5. Etude de la corrélation clinique-biologique

La recherche de la résistance à la protéine C activée est positive chez 11 patients sur 100 (11 %), et chez 3 donneurs sur 100 (3%) dans le groupe témoin.

Le test du Khi-carré(4.92) a révélé une relation entre la RPCa et la survenue de thrombose ($P=0.05$) avec un RR de 1,64 un odds ratio (OR) de 4 pour un intervalle de confiance (IC) de 95% (1,08- 14,8) ainsi, on peut être certains à plus de 95% que nos deux variables ne sont pas indépendantes.

La prévalence de la RPCa chez les malades atteints de thromboses veineuses était de 9,67% (6 malades sur 62) en l'étudiant avec notre population témoin nous obtenons un Khi-carré de 3.25 (avec un $P=0.1$) et un odds ratio de 3,46 avec un IC à 95% (0,83-14.38)

La prévalence de la RPCa chez ceux atteints de thromboses artérielles était de 14,28% soit 4 malades sur 28.

Chez les femmes atteintes d'ABRTs la prévalence de la RPCa était de 12,5% soit 1 patientes sur 8

Discussion

1- Les biais de l'étude

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

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

-Les pannes d'automate pour les bilans de routines au cours de certaines périodes.

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

-La situation sanitaire (Covid19) causant un accès limités des patients

-Pénurie de poche de sang au CTS

2. Discussion des résultats

Sur une population de 100 cas témoins :

80% étaient des hommes et 20% de femmes avec un sex ratio de 4

La moyenne d'âge était de 32.16 ± 9.46 ans allant de 18 à 61 ans, les 2 tranches d'âge prédominantes étaient : [15-30] et [30-45] (44% et 46%)

Le bilan de routine (TP, TCA) était quand à lui normal pour 97% des témoins avec 2 TP anormaux et 1 allongement du TCA

La prévalence de la RPCa dans la population étudiée était de 3% soit 3 donneurs sur 100, parmi ces 3 donneurs 2 étaient des hommes et 1 femme avec un sex ratio de 2, La moyenne d'âge de notre série était de 32 ans, allant de 21ans à 40 ans.

Sur une population de 100 malades :

La population féminine prédominait avec 59% (41% d'homme) avec un sex ratio de 0.69, ceci pourrait être expliqué par la présence des facteurs de risques hormonaux chez les femmes en âge de procréer.

La moyenne d'âge des patients ayant thrombosé était de $40,66 \pm 14,64$ ans, allant de 4 à 71 ans avec une prédominance de la tranche d'âge [30-45] (55%), sachant que plusieurs études ont montré que l'incidence des thromboses veineuses augmentent avec l'âge, car ce dernier est associé à une fréquence élevée de co-morbidité telle que, l'hypertension artérielle, le diabète, le cancerEtc. Ce qui favorise la genèse des thromboses [31]. L'âge de survenue de thrombose très jeune peut motiver à lui seul la recherche d'un thrombophilie constitutionnelle.

Le bilan de routine (TP, TCA) était quand à lui normal pour 99% des témoins avec 1 malade ayant un TCA allongé.

Les thromboses veineuses étaient les plus fréquentes (62%) ce qui est en accord avec l'étude menée par Rosendal et Al en 1997, dominées par : les TVP MI (31,15%), EP (21,31%) et TVC (18%)

Les thromboses artérielles étaient moins fréquentes (28%), dominées par : les AVC (64%)

Les avortements (à répétition ou non) représentaient 8% 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.

Les morts intra utérine représentaient quand à elle 2% des manifestations thrombotique.

42% des malades présentaient des antécédents personnels de thrombose, et 18% 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 [91].

34% des patients qui ont présentés une thrombose avaient un facteur déclenchant, parmi ces facteurs on retrouve : l'obésité, le tabagisme, post partum, SAPL, contraception par oestroprogestatifs...etc.

En ce qui concerne la RPCa notre étude a montré une prévalence de 11% chez la population qui thrombose (11 malades sur 100), parmi ces malades à la RPCa positive

6 étaient des femmes et 5 des hommes avec un sex ratio de 0,83 et une moyenne d'âge de 45,36 ans, allant de 8ans à 68 ans.

La fréquence de la RPCa était de 9,67% chez les malades de thromboses veineuses, de 14,28% chez les malades de thromboses artérielles et de 12,5% pour celles avec des maladies abortives

Nous avons trouvés qu'il y'avait association significative entre la RPCa et les manifestations thrombotiques selon les résultats de notre étude cas témoin avec un Odds ratio de 4 qui reste un peu bas comparé à celui de l'étude de Guerrero et Al 2006 (France) qui était de 6,39

Connaissant la relation étroite entre la RPCa et le FVL (qui est la cause de RPCa dans 95% des cas) on se permet de comparer notre étude avec quelques études nationales :

1. L étude réalisée précédemment en Algérie par Chafa O et al, avec une prévalence de RPCa 8,5 % a été rapportée chez les patients atteints de TEV très proche de celle retrouvé dans notre étude 11% chez les patients de manifestations thombotiques et de 9,67% chez ceux avec une thrombose veineuse, la mutation Leiden quand à elle variait entre 1,3 et 2 % chez la population générale dans les études de Chafa O et al. Bourouba R nos chiffres ne s'éloignent pas trop vu que dans notre groupe témoin elle était de 3%,

2. L'étude du Pr Abbassia Demmouche sur la fréquence du Facteur II G20210A et du facteur V Leiden chez les patients algérien atteints de thromboembolie veineuse avec comme résultat de prévalence du FVL de 12.5% (tous hétérozygote)
3. Ainsi que l'étude de la Résistance à la protéine C activée au cours des complications vasculoplacentaires « étude cas-témoins » dans une population adressée au CHU Tlemcen et dont les fréquences de la RPCa étaient de : 0% chez les témoins et 16,6% chez les patients avec CVP , trouvant une relation significative entre la RPCa avec un khi-carré (P=0,02) un odds ratio de 2.2 pour un intervalle de confiance (IC) de 95% (1.65- 2.93).

En Tunisie la fréquence de cette mutation chez les patients TEV varie entre 20,3-24,6% et 3-13,6% dans la population saine. [66]

Les résultats de notre étude ne s'éloignent pas trop des résultats de certaines études internationales. Celles dans les tableaux 4, 6, et 15 sur les populations normales caucasiennes européennes méditerranéennes et non méditerranéennes mais différent de celles des personnes normales ainsi que des malades caucasiennes non européennes, africaines, et asiatique tableau 4,5, 6 et 15

Tableau 15 : Fréquence de la résistance à la protéine C activée (RPCa) et de la mutation Leiden du facteur V (FVL) dans différentes populations.

<i>Auteurs</i>	<i>Pays</i>	<i>Rpca/FVL</i>	<i>Patients</i>		<i>Témoins</i>	
			<i>n</i>	<i>Pourcentage %</i>	<i>n</i>	<i>Pourcentage %</i>
Bouaziz et al ; 2004	Tunisie	FVL	126	24,6	197	6,4
Svensson et Dahlback ; 1994	Suède	RPCa	104	33	130	7
Alhenc-Gelas et al ; 1994	France	FVL	84	16	----	----
Bertina et al ; 1995	Pays-Bas	RPCa(FVL)	301	21	301	5
Trossaret et al ; 1995	France	RPCa	175	17	50	4
Sayinalap et al ; 2001	Turquie	FVL	164	30,8	----	----

La majorité des études ont montré que le risque relatif de la survenue de la MTEV dans une population hétérozygote porteuse de la FVL est multiplié par cinq à dix fois par rapport à une population normale

Dans notre étude nous avons observé une association ABRTs-RPCa (12.5%) comme il a été constaté dans la littérature (existence d'une relation significative entre ces deux facteurs)

CONCLUSION

Conclusion

Bien que la thrombophilie ne fasse pas encore l'objet d'une définition parfaitement consensuelle, on peut considérer qu'elle désigne « un ensemble d'anomalies congénitales ou acquises entraînant un risque accru de thromboses, sachant qu'un nombre important de sujets porteurs de cette anomalie n'en développeront jamais ».

L'association RPCa et thrombose est très importante, ceci fait le but de notre étude faite au niveau du laboratoire d'hémiologie du C.H.U de tizi ouzou afin de rechercher une corrélation entre la survenue d'épisodes thrombotiques et la résistance à la PCa.

La prévalence en RPCa est très variable en fonction de la population étudiée. Nous avons voulu la déterminer dans la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'hémiologie du CHU de Tizi-Ouzou et dans la population saine. Nos résultats ont été respectivement de 10% et 3%, avec un OR de 3.71 et un IC à 95% (1- 13,75). ($p \leq 0.05$).

Il serait intéressant à l'avenir de poursuivre l'étude de la RPCa sur un plus grand échantillon.

Le bilan de thrombophilie est actuellement implanté dans notre laboratoire, mais il serait important d'instaurer les techniques de biologie moléculaire permettant la confirmation de la mutation de FVL après amplification génique et digestion enzymatique.

En résumé, la résistance à la PCa représente un facteur de risque de survenue de thrombose.

Les recherches futures sur ce sujet semblent essentiellement devoir être orientées vers l'investigation des autres mutations du facteur V responsables ou non d'une résistance à la protéine C activée et leur association au risque de thrombose.

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

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Claude Martin, Bruno Riou, Benoît Vallet.** Physiologie humaine appliquée. Arnette, 2006. p 169-170.
2. **M. Terrand,** cours Physiologie de l'hémostase, faculté de pharmacie de Strasbourg.
3. <https://www.futura-sciences.com/> L'hémostase.
4. **Françoise Balédent.** Physiologie de l'hémostase .Biologiste, Centre Hospitalier de Saint-Denis, 93205, France. 14 AOÛT 2001.
5. **VERSTEEG H. H., HEEMSKERK J. W. M., LEVI M., REITSMA P. H.** New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol. Rev.* 1 janvier 2013. Vol. 93, n°1, p. 327-358.
6. **Richard B.** Physiologie de la coagulation. Inserm U698. 2013.
7. **Benkirane S., Benjelloun. I., Najim. I., Souieh.M., Zerrou.A.,** Concept Actuel de la Coagulation. *Maroc Médical*, tome 31 n°4. Mascara .décembre 2009.
8. **Bezeaud A., Guillin M. C.** Physiologie de la coagulation. EMC. Hématologie : 13-019- A-20,7 p. 2001.
9. **Elalamy I., Samama M.M.** Physiologie de l'hémostase. EMC – Angéiologie. 19- 0100. 2001:1-6.
10. **Butenas, S. and K.G. Mann,** Blood coagulation. *Biochemistry (Mosc)*, 2002. 67(1): p. 3-
11. **Komiyama, Y., A.H. Pedersen, and W. Kisiel,** Proteolytic activation of human factors IX and X by recombinant human factor VIIa: effects of calcium, phospholipids, and tissue factor. *Biochemistry*, 1990. 29(40): p. 9418-25.
12. **Lawson, J.H. and K.G. Mann,** Cooperative activation of human factor IX by the human extrinsic pathway of blood coagulation. *J Biol Chem*, 1991. 266(17): p. 11317-27.
13. **Schved J. F.** Physiologie de l'hémostase. Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes. MB7- H3-Hémostase. 2007.
14. **Ditisheim S., Goossens N., Spahr L., Hadengue A.** Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. *Rev Med Suisse*. 2012; 8(352): 1652-1656.
15. **Dr ARABANIS .**La coagulation sanguine, cour d'hémobiologie 4eme année pharmacie ,Faculté de Médecine Tizi Ouzou.
16. **Revel T., Doghmi K.** Physiologie de l'hémostase. EMC, Dentisterie 1. 2004 ; 71- 81.
17. **Practical-Haemostasis.com** A PRACTICAL GUIDE TO HAEMOSTASIS.

18. **Biomnis – PRECIS DE BIOPATHOLOGIE, ANALYSES MEDICALES SPECIALISEES**, 2012.

19. **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.

20. **Alexander G.G Turpie.** Venous and arterial thrombosis - Pathogenesis and the rationale for anticoagulation. 2011.

21. **G. Pernod, M. Alhenc-Gelas.** Thrombophilie Génétique, chapitre 15.

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

23. **Joel L. Moake , MD,** Baylor College of Medicine. Déficit en protéine Z. Disponible sur <https://www.msdmanuals.com/>

24. **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.

25. **Gouin-Thibault I, Dewar L, Craven S, Kulczycky M, Wun TC, Ofofu FA.** Probable regulation of factor VIIa-tissue factor and prothrombinase by factor Xa-TFPI and TFPI in vivo. Br J Haematol 1996 ; 95 : 738-46.

26. **Louis Crampette, Olivier Malard, Denis Hemran.** Les Épistaxis: Rapport de la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale 2015.

27. **Marie-Hélène Denninger.** Anomalies de l'hémostase dans les maladies du foie Volume 5, issue 2, Mars - Avril 1998

28. **Wikipédia,** l'encyclopédie libre. La fibrinolyse.

29. **Pr. Michel Pavic, Pr. Patrick Gérome.** Cours D'Hématologie. Université Médicale Virtuelle Francophone. Collège National des Enseignants de Médecine Interne. 2013. disponible sur <http://campus.cerimes.fr>.

30. **Michel Démarchez.** La phase vasculaire de la cicatrisation cutanée. samedi 19 avril 2014. Article disponible sur <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot214>

31. **Mhamed Harif.** Hémostase: de la physiologie à la pathologie. Mai 2007

32. **Arhab Y, Belaid S.** Prévalence des déficits en Antithrombine III, protéine C, protéine S, et de la résistance à la protéine C activée (RPCa) chez la population qui thrombose au laboratoire d'Hémiobiologie du CHU Tizi-Ouzou [Mémoire]. Tizi-Ouzou : Université Mouloud Mammeri ; 2016.

33. **Méan M, Angelillo-Scherrer A.** *Thrombophilie investiguer ou ne pas investiguer ? Revue médicale Suisse*[En ligne]. 2011 mai ; .Disponible sur : www.revmed.ch
34. <https://www.memoireonline.com/12/07/839/maladie-veineuse-thrombo-emboliquesaisons-meteorologie-et-phenome-el-nino.html>)
35. **Pathologie vasculaire et troubles circulatoires**,disponible sur <https://clemedicine.com/4-pathologie-vasculaire-et-troubles-circulatoires/>
36. <https://www.em-consulte.com/article/74794/definition-de-la-thrombophilie>)
37. **Atul BM, Victor HA.** Hématologie.1 éd. Paris : De Boeck édition ; 2003.
38. **Emmerich J.** Rare thrombophilic states. Elsevier Masson[En ligne]. 2008 avr . Disponible sur :<http://france.elsevier.com/direct/REVMED/>
39. **Roux A, Sanchez O, Meyer G.** Which thrombophilia tests for patients suffering from venous thromboembolism disease?.Elsevier Masson[En ligne]. 2008 avr . Disponible sur : www.sciencedirect.com.
- 40.**Aiach M,Alhenc-Gelas M, Léger P, Levesque H.** Facteurs génétiques prédisposant à la thrombophilie. Inserm. 2011.
41. **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.
42. **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.
43. **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.
44. **Garcia de Frutos P, Prior P, Hurtado B, Sala N.** Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb Haemost*, 2007. Vol. 98, 543-56.
45. **Nicolaes GA, Dahlbäck B.** Factor V and thrombotic disease : description of a Janusfaced protein. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* , 2002. Vol. 22, 530-8.
46. **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.
47. **JF. SCHVED, P. EDELMAN, P. CARPENTIER.**Conférence de consensus THROMBOPHILIE ET GROSSESSE. PRÉVENTION DES RISQUES THROMBOTIQUES MATERNELS ET PLACENTAIRES. Paris mars 2003. 876–885.

48. **Robert A, Eschwège V.** Système de groupe sanguin AB0 et thrombose veineuse profonde. Sang Thrombose vaisseaux, 2004. Vol. 16(2), 96-100.
49. **Mavrakanas T, Perrier A.** Diagnosis and treatment of venous thromboembolic disease in 2013. Elsevier Masson [en ligne]. 2014 sep [consulté le 09/03/2018] ; Disponible sur: www.sciencedirect.com
50. **Dominice Dao M.** Algorithme de prise en charge d'une thrombose veineuse profonde. Service de médecine de premier recours. DMCPRU-HUG. 2017.
51. **Daphné JD, Buchmuller-Cordier A, Viallon A, Tardy B.** Thrombose veineuse: diagnostic et traitement. EMC, traité d'urgence, 2000 ; 24- 038-B-10.
52. **Massignona D.** Fausses couches spontanées et morts fœtales in utero liées à des anomalies de l'hémostase. Elsevier Masson [En ligne]. 2010 Avr. Disponible sur : denis.massignon@chu-lyon.fr
53. **Abu-Heija A.** Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014 ; 14 (1) : 26-36.
54. **Armand-Perrouxa A, Barrellierb M-T.** Deep-venous thrombosis: Is something new? .Elsevier masson [en ligne]. 2008 sep [consulté le 10/03/2018] ; Disponible sur: www.sciencedirect.com.
55. **Bruyère M.** Physiologie-généralités. pathologies maternelles et grossesse. 2014. P: 1- 16
56. **Raphael G.** Syndrome post-thrombotique : la complication négligée de la maladie thromboembolique veineuse. RMS. 2013 ; 9 (372) ; 321-5
57. **Susan M.** The post-thrombotic syndrome. ASH Hematology. 2016; 1:413-8.
58. Cours De Résidanat. Sujet: 51 Maladies veineuses thrombo-emboliques Physiopathologie, Diagnostic, Traitement.
59. **Simonnet V, Cambus J-L, Leger P, Boneu B.** Antivitamines K : utilisation pratique. EMC, Hématologie, 2003; 13-022-D-50 : 10p.
60. Cirrculation-Metabolismes. Item N 08.224 : Thrombose Veineuse Profonde et Embolie Pulmonaire. Disponible sur <http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/B-08-224.pdf>
61. **Dahlback B.** The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. Thromb Res 1995;77:1-25.
62. **Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ.** Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:1004-8.
63. Epidemiology of Activated Protein C Resistance the Mediterranean Region Mediterr J Hematol Infect Dis 2011, 3 : e2011037, DOI 10.4084/MJHID.2011.037

64. **Lucotte G, Mercier G.** Génétique des populations du facteur V Leiden en Europe. Cellules sanguines Mol Dis. 2001;27:362-367 <http://dx.doi.org/10.1006/bcmd.2001.0388> PMID:11259157
65. **Castoldi E, Lunghi B, Mingozzi F, Ioannou P, Marchetti G, Bernardi F.** De nouveaux polymorphismes du gène du facteur V de coagulation définissent un haplotype unique et peu fréquent sous-jacent à la mutation du facteur V Leiden dans les populations méditerranéennes et les Indiens Thromb Haemost. 1997;78:1037-1041 PMID:9308750
66. **Chalal et al.** Frequency of Factor II G20210A and Factor V Leiden Mutations in Algerian Patients with Venous Thromboembolism., J Blood Disorders Transf 2015, 6:1 DOI: 10.4172/2155-9864.1000247
67. **Steven W. P., Jill A., Morris, J.S., and Randal, J. K.** Differential Interaction of Coagulation Factor VIII and Factor V with Protein Chaperones Calnexin and Calreticulin. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 1998. Vol. 273, No. 14.
68. **Jenny, R., Pittman, D., Toole, J.,** Complete cDNA and derived amino acid sequence of human factor V. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987. 84:4846-4850.
69. **Caers J., Reekmans A., Jochmans K, et al.** Factor V inhibitor after injection of human thrombin (tissucol) into a bleeding peptic ulcer. Endoscopy 2003;35:542-544.
70. **K o s t e r T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina R .** Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. Lancet 1993;342:1503-6
71. **REES D.C., COX M., CLEGG J.B.** - World distribution of factor V Leiden. Lancet, 1995, 346: 1133-1134.
72. **DALHLBACK B.** - Molecular genetics of venous thromboembolism. Ann. Med. 1995, 27 : 187-192.
73. **Mehrez, M.J.** Epidemiology of Activated Protein C Resistance the Mediterranean Region. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases issn 2011.2035-3006
74. Thrombophilie constitutionnelle [en ligne] consulté sur <http://www.ismaap.org/index.php?id=208>.
75. Cours du Pr. MESSAOUDI. UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
76. **Sanjeev Kumar, R. Khanna Puneet, Jyoti Shukla, A.K. Khanna, Uttar Pradesh.** Resistance a la proteine C activee et thrombose veineuse profonde Nikhil Agrawal, Inde
77. **Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, Lunghi B, Castaman G, Sacchi E, et al.** A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. Blood 1997;90:1552-7.

78. **Lane DA, Grant PJ.** Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;95:1517—32.
79. **Roux A, Sanchez O, Meyer G.** Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de la maladie veineuse thromboembolique ? *Reanimation* 2008;17:355—62.
80. **Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH.** High risk of thrombosis in patients with homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-8.
81. **Kluijtmans L, DenHeijer M, Reitsma P, Heil S, Blom H, Rosendaal F.** Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;79:254-8.
82. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ et al.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332:912-7.
83. **McCull MD, Ramsay JE, Tait RC et al.** Risk factors for pregnancy associated with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.
84. **Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR.** Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7
85. **Céline Moty-Monnereau, Christine Devaud, Renée Cardoso, Frédérique Pages.** Test de résistance à la protéine C activée. Recherche de la mutation Facteur V Leiden. Recherche de la mutation g.20210G>A de la prothrombine. 2007 ; 13(2) : 135-158.
86. **B. Dahlback.** Resistance to activated protein C, the Arg 506 to Gln mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. *Thrombos Haemostas*, 1995; 73: 739-42.
87. **Guerrero F, Arnaud C, Nguyen F, Boneu B, Sié P.** Comparison of three activated protein C resistance tests in the risk assessment of venous thrombosis in non-carriers of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2006 ; 95 : 728-734.
88. **Tripodi, A.** Laboratory diagnosis of thrombophilic states: where do we stand? *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002.32:245–8
89. **Greaves, M., Preston, F.E.** Investigation and management of heritable thrombophilia. Guideline. *Br J Haematol*, 2001.114 (3):512-28.
90. **Zuily S, Wahl D, T.** Le compte T. Quand et pourquoi n'est-il pas utile de rechercher une thrombophilie constitutionnel chez un patient qui a eu un épisode de TVP/EP. *Inserm. Nancy.*
91. **Armand-Perrouxa A, Barrellierb M-T.** Deep-venous thrombosis: Is something new .Elsevier masson[en ligne]. 2008 sep Disponible sur: www.sciencedirect.com.

ANNEXE

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

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

❖ **Le bilan demandé :**

- Bilan étiologique
- Contrôle
- Enquête familiale

❖ **Terrains pathologique :**

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

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

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

Nombre des sujets atteints : premier degré : deuxième degré :

❖ **Facteurs déclenchant :**

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

❖ **Pathologies associées:**

❖ **Traitement antérieur :**

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

Héparine : Autres traitements :

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

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

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

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

Résumé

La résistance à la protéine C activée (RPCa) est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles connues de l'hémostase prédisposant aux thromboses. C'est une anomalie de la coagulation liée le plus souvent à la mutation facteur V Leiden.

Le but de notre étude est de déterminer la fréquence de la RPCa chez la population saine et la population qui thrombose au niveau du laboratoire d'Hémostase de CHU de Tizi-ouzou, pendant la période allant de janvier 2021 à septembre 2021.

Dans ce cadre nous avons réalisé une étude cas témoin descriptive portant sur 200 patients ; 100 ayant thrombosés fréquentant l'hôpital de Tizi-Ouzou et 100 cas témoin.

La RPCa a été détectée chez 10% de ces patients ayant thrombosés avec une prédominance féminine (70%), et une moyenne d'âge de $40,66 \pm 14,64$ ans.

La RPCa a été détectée chez 3% des témoins avec une prédominance masculine (67%), et une moyenne d'âge de 32.16 ± 9.46 ans.

L'étude a révélée 62% des patients atteints d'une RPCa avaient présentés une thrombose veineuses, 28 % des thromboses artérielles et 8% d'ABRTs.

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

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

Abstract

Activated protein C resistance (APCR) is the most common known hemostasis disorder predisposing to thrombosis. It is a coagulation anomaly most often linked to the factor V Leiden mutation.

The aim of our study is to determine the frequency of APCR in the healthy population and the population that thromboses at the laboratory of Hemobiology of CHU of Tizi-ouzou, during the period from January 2021 to September 2021.

In this context, we carried out a descriptive case-control study on 200 patients; 100 with thrombosis attending the hospital of Tizi-Ouzou and 100 control cases.

APCR was detected in 10% of these patients with thrombosis, with a female predominance (70%) and an average age of 40.66 ± 14.64 years.

APCR was detected in 3% of controls with a male predominance (67%), and an average age of 32.16 ± 9.46 years.

The study revealed that 62% of the patients with APCR had venous thrombosis, 28% had arterial thrombosis, and 8% had ABRTs.

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

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