



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

Année 2025

Thèse N° : 230

Thrombophilie constitutionnelle et acquise : place de la biologie médicale

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/10/2025

PAR

Mme. BAKHOUCHE NAJOUA

Née le 20 Décembre 1999 à KELAA DES SRAGHNA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Médecin interne au CHU Mohammed VI

MOTS-CLÉS

Thrombose – syndrome des antiphospholipides – lupus anticoagulant –
Facteur de risque – Résistance à la protéine C activée

JURY

Mr. **M. CHAKOUR**

Professeur d'Hématologie Biologique

PRÉSIDENT

Mme. **S. SAYAGH**

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. **M. ZAHLANE**

Professeur de Médecine interne

Mme. **L. BENJILALI**

Professeur de Médecine interne

Mme. **W. LAHMINI**

Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْحَيُّ الْقَيُّومُ

لَا تَأْخُذُهُ سِنَةٌ وَلَا نَوْمٌ

لَهُ مَا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ

مَنْ ذَا الَّذِي يَشْفَعُ عِنْدَهُ إِلَّا بِإِذْنِهِ

يَعْلَمُ مَا بَيْنَ أَيْدِيهِمْ وَمَا خَلْفَهُمْ

وَلَا يُحِيطُونَ بِشَيْءٍ مِنْ عِلْمِهِ إِلَّا بِمَا شَاءَ

وَسِعَ كُرْسِيُّهُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ

وَلَا يَئُودُهُ حِفْظُهُمَا وَهُوَ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ ﴿٢٥٦﴾

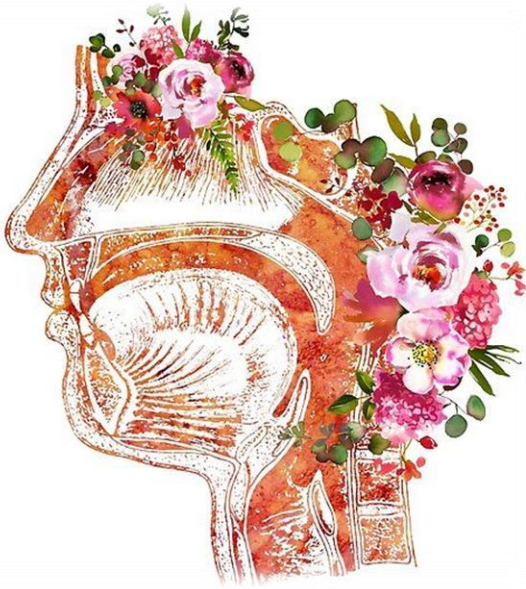
وَقَدْ جَاءَكَ
رَبُّكَ بِالْحَقِّ
مُؤْتَمِرِينَ
وَمَا يَدْعُونَكَ
لِإِلَهِهِمْ
وَمَا يَدْعُونَكَ
لِإِلَهِهِمْ
وَمَا يَدْعُونَكَ
لِإِلَهِهِمْ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

*Déclaration Genève,
1948*



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative du personnel enseignants chercheurs permanents

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
32	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
33	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
34	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
35	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
36	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
37	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
39	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie
47	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
48	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation

49	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
50	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
51	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie–virologie
52	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
53	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
54	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
55	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie–réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro–entérologie
64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato–orthopédie
68	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato–orthopédie
69	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato–orthopédie
70	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
71	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
72	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
73	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
74	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
75	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
76	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
77	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
78	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
79	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
80	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
81	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale

82	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
83	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
84	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
85	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
86	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
87	BELKHOUS Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
88	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
89	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
90	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
91	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
92	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
93	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
94	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
95	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
96	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
97	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
98	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
99	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
100	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
101	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
102	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
103	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
104	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
105	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
106	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
109	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
110	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
111	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
112	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
113	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
114	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie

115	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
116	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
117	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
118	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
119	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
120	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
121	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
122	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
123	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
124	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
125	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
127	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
128	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
129	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
130	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
131	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
133	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
134	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
135	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
136	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
137	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
138	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
139	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
140	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
141	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
142	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
143	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
144	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
145	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation

146	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
147	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
148	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
149	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
150	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
151	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
152	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
153	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
154	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
155	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
156	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
157	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie-pathologique
158	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
159	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
160	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
161	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
162	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
163	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
164	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
165	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
166	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
167	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
168	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
169	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
170	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
171	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
172	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
173	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
174	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
175	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
176	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation

177	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
178	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
179	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
180	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
181	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
182	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
183	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
184	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
185	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
186	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
187	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
188	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
189	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
190	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
191	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
192	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
193	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
194	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
195	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
196	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
197	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
198	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
199	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
200	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
201	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
202	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
203	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
204	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
205	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
206	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
207	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
208	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
209	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie

210	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
211	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
212	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
213	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
215	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
216	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
217	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
218	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
219	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
220	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
221	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
222	AMINE Abdellah	Pr Ag	Cardiologie
223	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
225	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
226	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
227	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
228	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
229	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
230	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
231	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
232	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
233	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
234	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
235	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
236	WARDA Karima	MC	Microbiologie
237	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
238	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
239	SBAI Asma	MC	Informatique
240	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
241	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
242	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organnique

243	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
244	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
245	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
246	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
247	EL HAMD AOUI Omar	MC	Toxicologie
248	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
249	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
250	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
251	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
252	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
253	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
254	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophthalmologie
255	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
256	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
257	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
258	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
259	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
260	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
261	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
262	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
263	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
264	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
265	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
266	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
267	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
268	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
269	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
270	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
271	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
272	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
273	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
274	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
275	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie

276	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
277	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
278	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
279	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
280	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
281	CHATAR Achraf	MC	Urologie
282	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
283	HOUMAIID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
284	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
285	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
286	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
287	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
288	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
289	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
290	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
291	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
292	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
293	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
294	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
295	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
296	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
297	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
298	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
299	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
300	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
301	DAFIR Kenza	MC	Génétique
302	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
303	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
304	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
305	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
306	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
307	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
308	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie

309	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
310	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
311	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
312	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
313	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
314	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
315	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
316	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
317	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
318	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
319	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
320	JENDOUI Omar	MC	Urologie
321	MANSOURI Maria	MC	Génétique
322	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
323	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
324	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
325	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
326	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
327	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
328	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
329	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
330	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
331	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
332	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
333	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
334	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
335	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
336	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
337	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
338	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
339	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
340	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie

341	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
342	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
343	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
344	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
345	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
346	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
347	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
348	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
349	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
350	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
351	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
352	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
353	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
354	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
355	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
356	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
357	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
358	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
359	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
360	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
361	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
362	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
363	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
364	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
365	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
366	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
367	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
368	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
369	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
370	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire



DÉDICACES



Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ...





Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك
وزنة عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك
الحمد ولك الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على
نعمتك

*Au bon Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé
dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenu louanges
et remerciements pour votre clémence et miséricorde « Qu'il
nous couvre de sa bénédiction ». AMEN!*

À ma chère mère, Aziza Mahabi

Ma raison de vivre

je te dédie ce travail comme un humble témoignage de toute ma gratitude et de mon amour infini. Tout au long de ma vie, tu as été mon pilier, mon exemple de force et de courage. Tu as porté seule la responsabilité de m'élever et de m'encourager, sacrifiant ton propre confort pour que je puisse suivre mes rêves. Tu as su être à la fois une mère tendre et une guide exigeante, toujours présente pour m'apporter soutien, patience et réconfort. Chaque étape de ce parcours est marquée par ton abnégation, tes prières silencieuses et ton amour inconditionnel. Si aujourd'hui j'arrive à franchir ce cap important, c'est à toi que je le dois, et je n'aurai jamais assez de mots pour exprimer ma reconnaissance. Tu es la lumière qui éclaire mes jours les plus sombres et la force qui m'anime à chaque instant. Ton amour reste pour moi le plus précieux des héritages, un trésor que je chérirai pour toujours
Je t'aime maman.

À ma chère sœur Sanaa Bakhouch,

ta présence dans ma vie a toujours été une source de réconfort et de motivation. Tu as su m'encourager dans les moments d'incertitude et m'offrir ton soutien sincère quand j'en avais le plus besoin. Ton affection, tes conseils et ta confiance en moi ont souvent été des lumières qui m'ont guidée dans les instants difficiles. Cette réussite est aussi la tienne, car derrière chaque étape franchie se cache ton amour fraternel et ton soutien discret mais précieux.

À ma chère Rachida Benattouch

Je te dédie cette thèse avec une profonde reconnaissance. Depuis ma naissance jusqu'à aujourd'hui, tu as toujours été là pour moi, me soutenant sans relâche, veillant à ce que je ne manque jamais de rien. Ton aide, tes repas, ton éducation, ton amour et ton dévouement ont façonné la personne que je suis devenue. Tu n'es pas seulement un pilier dans ma vie, tu es pour moi une mère par excellence.

Ton amour inconditionnel et ton exemple de générosité m'ont donné la force de persévérer dans les moments difficiles. Grâce à toi, j'ai appris la valeur du sacrifice, de la bienveillance et du travail acharné.

Ce travail est le reflet de ton amour et de ton soutien indéfectible, et je le porte comme un hommage éternel à tout ce que tu as fait pour moi.

À ma meilleure amie Dounia Benattouch

celle avec qui j'ai partagé tant de rires et de larmes, de confidences et d'histoires qui resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Tu as été à mes côtés dans les instants de joie comme dans les moments de doute, et ta présence a rendu ce parcours plus léger et plus beau. Nos souvenirs communs, faits de complicité, de soutien et de tendresse, sont une véritable richesse dans ma vie. Ce travail est aussi le fruit de ton amitié sincère, qui m'a donné force et courage pour avancer.

À ma chère amie Oumaima Azzim,

Merci d'avoir partagé avec moi ce beau parcours universitaire. Entre les cours, les révisions, les moments de fatigue, mais aussi les rires et la complicité, tu as rendu ces années uniques et inoubliables. Ton amitié a été un véritable soutien, et je garderai toujours en mémoire tous ces instants vécus ensemble. J'espère que la vie nous offrira encore bien d'autres moments aussi sincères et précieux.

À ma chère Youssra Moufannane

À ma partenaire d'internat et d'aventures,
Deux années de folie, de fatigue, de fous rires, de cafés enchaînés et de soirées mémorables ! Ensemble, on a survécu aux gardes infernales, aux dossiers sans fin et aux matins trop tôt... mais toujours avec un sourire et une bonne dose d'autodérision.
Merci d'avoir été là, dans les bons comme dans les mauvais jours, pour les moments de stress, les histoires qu'on se racontera encore pendant des années, et ces instants de bonheur simples qui ont fait toute la différence. Je suis fière d'avoir partagé cette aventure avec toi, et je sais qu'elle n'est que le début d'une longue amitié.

À mon cher grand-père Mhammed, et à ma chère grand-mère
Rabha

Votre mémoire demeure vivante dans nos cœurs, et votre sagesse continue de nous inspirer. Vous nous manquez profondément, mais nous honorons votre héritage avec amour.

À toute la famille Bakhouch et Mahabi

Cette dédicace vous est offerte avec tout mon amour et ma reconnaissance sincère. Avec une profonde gratitude et affection, je souhaite spécialement dédier ces mots chaleureux à chaque membre qui m'a toujours voulu du bien et partagé ma joie.

À Najoua (moi-même) :

Je me remercie d'avoir trouvé en moi la force de toujours me relever, même face aux épreuves les plus difficiles. Je me remercie d'avoir cru en mes rêves, d'avoir persévéré malgré les obstacles et de ne jamais avoir abandonné. Je suis fière de la personne que je suis devenue, de mon courage, de ma détermination et de mon chemin parcouru. Ce travail est le fruit de mon engagement envers moi-même, un hommage à ma résilience et à mon amour-propre.

À tous mes professeurs de l'école primaire, du collège, du lycée et de la faculté de médecine de Marrakech

A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

A tous mes maîtres auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

A tous les patients, puisse Dieu tout-puissant vous accorder un prompt rétablissement et soulager vos souffrances.

A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis involontairement de citer.



REMERCIEMENTS



A MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :
PROFESSEUR SAYAGH SANAA
PROFESSEUR ET CHÉF DE SERVICE
D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIE AU CHU MOHAMED VI
MARRAKECH

À ma chère encadrante,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail. Vos conseils éclairés, votre patience et votre disponibilité ont été pour moi d'une grande richesse. Votre rigueur scientifique, alliée à votre bienveillance, ont constitué une source d'inspiration tout au long de l'élaboration de cette thèse. Je vous remercie sincèrement pour la confiance que vous m'avez accordée et pour l'accompagnement précieux dont j'ai bénéficié à vos côtés.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :
PROFESSEUR CHAKOUR MOHAMMED
PROFESSEUR ET CHÉF DE SERVICE
D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE DE L'HÔPITAL
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH :

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant avec bienveillance la présidence de mon jury de thèse. Votre modestie, alliée à vos remarquables compétences tant professionnelles qu'humaines, demeure pour moi un exemple précieux et une source d'inspiration dans l'exercice de notre profession. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :
PROFESSEUR MOUNA ZAHLANE
PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE AU CHU
MOHAMED VI MARRAKECH

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de mon grand respect et de ma profonde considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
BENJILALI LAILA
PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE AU CHU
MOHAMED VI MARRAKECH

Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faite en acceptant de siéger parmi notre jury, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger. Cet honneur me touche énormément. Permettez-moi, chère maître, de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
LAHMINE WIDAD
PROFESSEUR DE PÉDIATRIE À L'HÔPITAL MÈRE-
ENFANT AU CHU MOHAMED VI MARRAKECH

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements d'avoir accepté de faire partie de notre noble jury. Je vous suis reconnaissante pour la grande bienveillance, la collaboration et l'amabilité avec lesquelles vous m'avez accueillie. Veuillez, Cher Maître, trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération et de mon profond respect.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC	: Anticorps
aβ2GPI	: Anticorps anti- β 2-glycoprotéine I
aCL	: Anticorps anticardiolipines
aPL	: Anticorps antiphospholipides
ACCP	: American College of Chest Physicians
ADP	: Adénosine Diphosphate
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Akt	: Protéine kinase B
ARMS	: Amplification Refractory Mutation System
AOD / DOAC	: Anticoagulants oraux directs
ApoE2	: Apolipoprotéine E2
ATP	: Adénosine Triphosphate
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	: Antivitamines K
Bcl-2	: B-cell lymphoma 2
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CALR	: Calréticuline
CAPs	: Catastrophic Antiphospholipid Syndrome
CBS	: Cystathionine β -synthase
CD39	: Cluster of differentiation 39 (ecto-nucléotidase)
CD55 / CD59	: Antigènes de surface protecteurs contre le complément
C4BP	: C4b-binding protein (protéine liant le complément C4b)
CIVD	: Coagulation IntraVasculaire Disséminée
COC	: Contraceptifs oraux combinés
CO	: Contraception hormonale
CAP	: Cancer-associated thrombosis

dNTP	: Désoxynucléotides triphosphates
dRVVT	: Dilute Russell's Viper Venom Time
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGF-R	: Récepteur du facteur de croissance épidermique
EP	: Embolie pulmonaire
EPCR	: Endothelial Protein C Receptor
EHPAD	: Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ETV	: Événements thromboemboliques veineux
EPO	: Érythropoïétine
FC	: Fausses couches
FDR	: Facteurs de risques
FGA, FGB, FGG	: Gènes codant pour les chaînes du fibrinogène alpha, bêta et gamma
FII / PT20210A	: Mutation du gène de la prothrombine G20210A
FVL	: Facteur V Leiden
GAGs	: Glycosaminoglycanes
GPL	: IgG Phospholipid Units
HBPM	: Héparines de bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée
HPN	: Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HSPG	: Heparan Sulfate Proteoglycans
HERDOO2	: Score clinique et biologique pour évaluer le risque de récurrence de MTEV chez les femmes
HTA	: Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IL-6 : Interleukine 6

INR : International Normalized Ratio

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis

ISS : Injury Severity Score

JAK2 : Janus Kinase 2

JAK2 V617F : Mutation V617F du gène Janus kinase 2

LA : Lupus anticoagulant

LRP1 : Low-density lipoprotein receptor-related protein 1

MgCl₂ : Chlorure de magnésium

MFIU : Mort fœtale in utero

MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase

MTHFR C677T : Mutation C677T du gène MTHFR

MPL : Myeloproliferative Leukemia Virus Oncogene / IgM Phospholipid Units

MTE / MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

NF-κB : Nuclear Factor kappa B

NETs : Neutrophil Extracellular Traps (pièges extracellulaires de neutrophiles)

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OR : Odds Ratio

PAR 1 : Protease-Activated Receptor 1

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCI : Protéinase C Inhibitor

PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor-1

PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PL	: Phospholipides
PLT	: Plaquettes
PMA	: Procréation médicalement assistée
PT	: Taux de prothrombine
PC	: Protéine C
PCa	: Protéine C activée
PS	: Protéine S
RPCa	: Résistance à la protéine C activée
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
ROS	: Espèces réactives de l'oxygène
SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
SHBG	: Sex Hormone-Binding Globulin
SMU	: Standard IgM Units
SGU	: Standard IgG Units
SSC	: Scientific and Standardization Committee
TSA	: Troncs supra-aortiques
TSVT	: Temps de coagulation au venin de serpent Taïpan
TVP	: Thrombose veineuse profonde
TVS	: Thrombose veineuse superficielle
TVC	: Thrombose veineuse cérébrale
TQ	: Temps de Quick
TCA / aPTT	: Temps de céphaline activée
t-PA	: Tissue plasminogen activator
TAFT	: Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TF	: Facteur tissulaire

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor
THS : Traitement hormonal substitutif
TABC : Tronc artériel brachio-céphalique
TAFI : Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor

u-PA : Urokinase-type Plasminogen Activator

VCS : Veine cave supérieure
VD : Ventricule droit
VGM : Volume globulaire moyen
vWF : Facteur Von Willebrand



**LISTE DES FIGURES
ET TABLEAUX**



LISTE DES FIGURES

- **Figure 1** : Illustration des différentes tranches d'âge des malades
- **Figure 2** : Répartition des patients par rapport à l'âge de 45 ans.
- **Figure 3** : Répartition des patients selon le sexe
- **Figure 4** : Répartition des patients en fonction de la région d'origine
- **Figure 5** : Répartition en fonction du service de provenance
- **Figure 6** : Profil des antécédents et des facteurs de risque chez les patients inclus.
- **Figure 7** : Répartition des cas selon le type de thrombose
- **Figure 8** : Répartition des cas selon le caractère spontané ou provoqué des thromboses.
- **Figure 9** : Répartition des cas provoqués selon le type de facteur déclenchant.
- **Figure 10** : Répartition des patients présentant un déficit en PC
- **Figure 11** : Répartition des patients présentant un déficit en PS
- **Figure 12** : Répartition des patients présentant un déficit en Antithrombine
- **Figure 13** : Répartition des malades selon la résistance à la protéine C
- **Figure 14** : Distribution des malades selon les résultats du lupus AC
- **Figure 15** : Répartition des patients selon les résultats des ACL
- **Figure 16** : Répartition des patients selon les résultats des anticorps anti B2GP1
- **Figure 17** : schéma de la cascade de coagulation
- **Figure 18** : Triade de Virchow
- **Figure 19** : mécanisme de la thrombophilie héréditaire
- **Figure 20** : Antécédents et facteurs de risque selon les différentes séries
- **Figure 21** : Indications de bilan de thrombophilie selon les différentes séries
- **Figure 22** : Impact des anticoagulants oraux directs sur le bilan de thrombophilie

LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I** : Moyenne d'âge par type de thrombophilie.
- **Tableau II** : Répartition du sexe selon le type de thrombophilie
- **Tableau III** : Répartition des patients selon les aspects cliniques
- **Tableau IV** : Autres manifestations
- **Tableau V** : Profil de la population pédiatrique étudiée
- **Tableau VI** : Lignée des globules rouges
- **Tableau VII** : Nombre de réticulocytes
- **Tableau VIII** : Lignée des leucocytes
- **Tableau IX** : Etude du bilan d'hémostase
- **Tableau X** : Données radiologiques confirmant les épisodes thromboemboliques
- **Tableau XI** : Statistiques des valeurs de la protéine C
- **Tableau XII** : Statistique des valeurs de la protéine S
- **Tableau XIII** : Analyse statistique de l'antithrombine
- **Tableau XIV** : Valeurs statistiques de la RPCA
- **Tableau XV** : Analyse statistique des valeurs du facteur 5 et 8 et homocystéine
- **Tableau XVI** : Profil des inhibiteurs naturels
- **Tableau XVII** : Lupus anticoagulant
- **Tableau XVIII** : les différentes valeurs du bilan durant le suivi
- **Tableau XIX** : Facteurs de risque impliqués dans la survenue d'une MTEV
- **Tableau XX** : Prévalence des troubles thrombophiliques héréditaires
- **Tableau XXI** : Critères diagnostiques du SAPL.
- **Tableau XXII** : Durée du traitement anticoagulant après une MTEV
- **Tableau XXIII** : La moyenne d'âge la plus touchée selon les différentes séries
- **Tableau XXIV** : Répartition d'âge selon type de thrombophilie
- **Tableau XXV** : Répartition par sexe selon diverses études
- **Tableau XXVI** : Répartition par sexe des selon le type de thrombophilie
- **Tableau XXVII** : Distribution des types de thromboses en fonction du type de thrombophilie
- **Tableau XXVIII** : Fréquence des thrombophilies constitutionnelles

- **Tableau XXIX** : Fréquence de la Résistance à la PCa
- **Tableau XXX** : Fréquence des différents types de thrombophilie dans notre série
- **Tableau XXXI** : Comparaison des APL dans différentes séries



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET MÉTHODES	5
I. Type d'étude	6
II. Population d'étude	6
III. Méthodes	6
1. Recueil des données	6
2. Méthodes de dosage	6
IV. Analyse statistique	15
V. Considérations éthiques	15
RÉSULTATS	16
I. Profil épidémiologique	17
1. Taille de la population étudiée	17
2. Age	17
3. Sexe	18
4. Origine géographique	19
5. Consanguinité	20
6. Services prescripteurs	20
II. Profil clinique	21
1. Antécédents et facteurs de risques	21
2. Aspects cliniques	22
3. Population pédiatrique :	25
4. Traitements anticoagulants en cours	26
III. Exploration	27
1. Bilans standards	27
2. Bilans spécifiques	29
IV. Suivi	38
DISCUSSION	39
I. Données bibliographiques	40
A. Rappel physiologique	40
1. Hémostase	40
B. Rappel pathologique	55
1. Thrombose	55
2. Thrombophilie constitutionnelle	60
2.1 Principales anomalies héréditaire	61
2.2 Particularités chez l'enfant	73
2.3 Thrombophilie constitutionnelle et grossesse	74
2.4 2Thrombophilie et enquête familiale	75
3. Thrombophilie acquise	76
3.1 Syndrome des antiphospholipides (SAPL)	76
3.2 Syndromes myéloprolifératifs	77
3.3 Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)	79
3.4 Autres facteurs de risque acquis	79
4. Exploration de thrombophilie	89
4.1 Indications de bilan	89

4.2	Tests biologiques à réaliser	90
4.3	Intérêts et limites des tests de thrombophilie	96
C.	Modalités thérapeutiques	96
1.	Prise en charge de la thrombose	96
2.	Prise en charge de la thrombophilie	97
II.	Discussion des résultats	99
1.	Âge	99
2.	Sexe	101
3.	Services prescripteurs	103
4.	Moment d'indication du bilan de thrombophilie	103
5.	Impact de la phase pré-analytique	104
6.	Antécédents et facteurs de risque	105
7.	Aspects clinique	106
8.	Prévalence et description de la thrombophilie	109
9.	Impact des anticoagulants sur le bilan de thrombophilie	114
III.	Points forts et limites de notre étude	116
	PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS	118
	CONCLUSION	120
	RÉSUMÉ	123
	ANNEXES	127
	BIBLIOGRAPHIE	131



INTRODUCTION



La thrombose correspond à la formation inappropriée d'un caillot sanguin à l'intérieur du système vasculaire, qu'il soit veineux ou artériel. Bien que des descriptions cliniques d'accidents thromboemboliques remontent à l'Antiquité, la compréhension scientifique de ce phénomène s'est réellement consolidée au XIX^e siècle grâce à Rudolf Virchow, qui formula en 1856 la célèbre triade associant stase sanguine, lésion endothéliale et hypercoagulabilité, modèle explicatif indispensable pour la compréhension de la physiopathologie thrombotique.(1)

La notion de thrombophilie, constitue un concept distinct de la thrombose ; elle désigne une prédisposition congénitale ou acquise favorisant les événements thromboemboliques. Cette entité fut véritablement individualisée au milieu du XX^e siècle, notamment après la description par Egeberg, en 1965, du déficit en antithrombine, première anomalie héréditaire identifiée. Les décennies suivantes virent la mise en évidence d'autres déficits en inhibiteurs naturels (protéine C en 1976, protéine S en 1980), puis de mutations génétiques fréquentes comme le facteur V Leiden ou la mutation du gène de la prothrombine.

L'ensemble de ces protéines antithrombine, protéine C et protéine S a été identifié comme des inhibiteurs de la coagulation, et leur déficit prédispose directement à la thrombose. Parallèlement, certaines formes acquises, en particulier le syndrome des antiphospholipides, ont également été décrites, soulignant l'interaction complexe entre facteurs génétiques et acquis.

L'histoire de la thrombose et de la thrombophilie illustre l'évolution des connaissances médicales, depuis les observations cliniques jusqu'à l'identification des anomalies moléculaires impliquées dans l'hémostase. La thrombophilie représente un état de prédisposition sous-jacent à la formation de caillots, caractérisé par une hypercoagulabilité transitoire ou permanente. Cette dernière résulte non seulement de défauts génétiques ou acquis, mais aussi de l'interaction complexe entre facteurs de coagulation, endothélium, plaquettes et cellules circulantes. Elle explique la variabilité individuelle face au risque thrombotique et constitue le fondement de l'évaluation biologique et clinique des patients à risque. (2)

La prévalence mondiale des troubles thrombotiques est considérable. La maladie thromboembolique veineuse (MTE), qui regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), touche chaque année environ 1 à 2 personnes pour 1 000 habitants en Europe et aux États-Unis. La récurrence constitue une complication fréquente et préoccupante, avec des taux atteignant jusqu'à 25 % dans les cinq années suivant un premier épisode, ce qui souligne l'importance d'une évaluation rigoureuse des facteurs de risque. À l'échelle mondiale, on estime qu'un décès sur quatre est lié aux complications thromboemboliques. Aux États-Unis, plus de 900 000 personnes sont touchées chaque année, plaçant la thrombose parmi les principales causes de morbidité et de mortalité.(3,4)

Dans ce contexte, l'identification des facteurs de risque sous-jacents, notamment d'origine biologique, revêt un intérêt majeur pour instaurer un traitement préventif lorsque le risque thrombotique est élevé, affiner le diagnostic, évaluer le risque de récurrence et adapter la prise en charge thérapeutique. L'exploitation des différentes techniques biologiques, qu'il s'agisse des dosages classiques des inhibiteurs naturels ou des approches moléculaires, constitue ainsi un enjeu essentiel en pratique clinique.

Objectifs de l'étude :

- **Objectif principal :** expliquer la place de la biologie dans la prise en charge de la thrombophilie. Ce travail vise à partager l'expérience du CHU Mohammed VI dans le diagnostic et le suivi de cette pathologie, tout en mettant l'accent sur les contraintes rencontrées lors de l'interprétation des résultats et l'importance d'une collaboration multidisciplinaire étroite.
- **Objectifs spécifiques :**
 - Déterminer la fréquence des thrombophilies héréditaires et acquises dans une population hospitalisée atteinte de MTEV, en conditions réelles de prescription.
 - Analyser les pratiques de réalisation du bilan de thrombophilie en soins courants.
 - Examiner de manière approfondie les principales caractéristiques biologiques, cliniques et épidémiologiques des thrombophilies héréditaires et acquises, en s'appuyant sur

Thrombophilie constitutionnelle et acquise : place de la biologie médicale

les données récentes de la littérature, afin d'évaluer leur place dans la prise en charge des patients à risque thrombotique.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type d'étude :

1. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude ambispective de type transversale, à visée descriptive et analytique étalée sur une période de 13 mois, allant du 1^{er} octobre 2023 au 31 octobre 2024.

2. Lieu d'étude

Cette étude s'est intéressée aux demandes de bilan de thrombophilie parvenues au service d'hématologie biologique à partir de différents services du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech.

II. Population :

1. Critères d'inclusion

Notre sélection a porté sur les patients hospitalisés ou consultants dans les différents hôpitaux du CHU Mohamed VI, pour lesquels un bilan de thrombophilie a été réalisé au laboratoire d'hématologie, sans distinction d'âge, de sexe ou de service, et ce, quelle que soit l'indication des analyses.

2. Critères d'exclusion

Nous avons écarté de notre étude tous les patients pour lesquels les informations collectées étaient incomplètes.

III. Méthodes :

1. Recueil des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons établi une fiche d'exploitation (voir annexe) regroupant les renseignements cliniques, les données radiologiques et thérapeutiques des patients, ainsi que les tests réalisés.

2. Méthodes de dosage

Lors de la réalisation du bilan de thrombophilie au laboratoire, on distingue trois phases : la phase pré-analytique, la phase analytique et la phase post-analytique.

1.1 La phase pré-analytique :

Le respect de la phase pré-analytique possède une place capitale pour la réalisation du bilan de thrombophilie. Le choix de l'anticoagulant, à savoir le citrate trisodique à 0,109 mol/L, est essentiel pour le prélèvement. Le recueil du plasma doit être effectué sous un garrot peu serré, pendant moins d'une minute, en respectant un ratio de 1 volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang afin de garantir la qualité des analyses. Le délai avant l'exécution des tests doit être compris entre une et deux heures, sans dépasser quatre heures, à température ambiante (20 °C ± 2 °C).

Un tube EDTA est également utilisé pour la réalisation de l'hémogramme. Les tubes de prélèvement sont ensuite acheminés au laboratoire accompagné d'une prescription de bilan de thrombophilie. À leur réception, les échantillons citratés sont enregistrés puis centrifugés à 2500 G pendant 15 minutes.

1.2 La phase analytique

Un contrôle de qualité interne est systématiquement réalisé pour chaque série d'analyses afin de garantir la fiabilité et la reproductibilité des résultats.

a. Bilans standards

Les patients de la série ont bénéficié d'un ensemble de bilans standards comprenant une numération formule sanguine (NFS) avec frottis et une exploration globale des activateurs de la coagulation.

a.1 Hémogramme

La numération formule sanguine a été réalisée sur un automate hématologique de la chaîne Sysmex XN-3100. Le comptage des hématies, leucocytes et plaquettes repose sur la méthode d'impédance électrique (principe de Coulter), permettant le dénombrement cellulaire ainsi que la mesure des volumes érythrocytaires et plaquettaires. La formule leucocytaire a été obtenue par cytométrie en flux, grâce à la diffusion de la lumière laser selon la taille et la complexité interne des cellules. Le dosage de l'hémoglobine a été effectué par méthode colorimétrique après lyse des globules rouges, tandis que les indices érythrocytaires (TCMH, CCMH) et l'hématocrite ont été calculés automatiquement par l'appareil.

a.2 Exploration globale des activateurs de la coagulation

Cette exploration repose sur des tests globaux permettant d'explorer l'ensemble des facteurs de la coagulation, à l'exception du facteur XIII.

- **Taux de prothrombine / Temps de Quick (TQ)**

Le temps de Quick a été réalisé avec le réactif Dade Innovin (Siemens), composé d'un lyophilisat de facteur tissulaire humain recombinant purifié, supplémenté en stabilisateurs, en tampon, en phospholipides synthétiques et en calcium. La détermination du TQ à partir de six dilutions de plasmas témoins (Multicalibrator, Siemens) a permis d'établir une courbe de calibration (droite de Thivolle). L'expression des résultats est donnée en TQ et en TP, avec des valeurs de référence chez l'adulte comprises entre 70 et 100 %.

- **Temps de céphaline avec activateur (TCA)**

La mesure du TCA a été réalisée avec le réactif Actin FS (Siemens), constitué de phospholipides de soja purifiés, d'un tampon acide, d'un stabilisateur et d'un conservateur. Les valeurs de référence chez l'adulte correspondent à un rapport TCA patient / TCA témoin $\leq 1,2$.

- b. **Bilan spécifique de la thrombose :**

Le diagnostic de la thrombose repose sur l'orientation clinique et doit être confirmé par des examens biologiques et radiologiques.

- b.1.D-Dimères :**

Les D-dimères constituent le marqueur biologique le plus utilisé pour l'exploration de la thrombose. Ils sont le plus souvent dosés par immunoturbidimétrie ou par ELISA. L'immunoturbidimétrie est une méthode rapide et automatisée. Elle repose sur l'agglutination de particules de latex recouvertes d'anticorps anti-D-dimères en présence de D-dimères plasmatiques. L'augmentation de la turbidité est ensuite mesurée par photométrie et est proportionnelle à leur concentration.

L'ELISA constitue la méthode de référence. Le plasma est incubé avec des anticorps fixés sur une plaque, puis un second anticorps marqué par une enzyme est ajouté pour révéler la présence des D-dimères. L'intensité de la coloration obtenue est directement proportionnelle à leur quantité.

b.2 L'exploration radiologique :

L'imagerie joue un rôle essentiel dans le diagnostic de la thrombose. Reposant principalement sur l'échographie doppler veineuse et artérielle et sur l'angioscanner, elle permet de localiser le caillot, d'évaluer son étendue et d'orienter la prise en charge thérapeutique.

c. Bilan spécifique de la thrombophilie :

Nous avons utilisé les techniques de dosage recommandées en première intention par les recommandations internationales, incluant les recommandations françaises, américaines et britanniques, ainsi que par la littérature scientifique. Ces méthodes constituent les standards éprouvés pour le bilan de thrombophilie.

Ce bilan a été réalisé sur un automate Sysmex CS-2500, permettant l'exécution automatisée des analyses selon des techniques coagulométriques, colorimétriques et immunoturbidimétriques.

c.1 Thrombophilie constitutionnelle :

La thrombophilie constitutionnelle repose principalement sur le dosage des inhibiteurs naturels de la coagulation : la protéine S, la protéine C et l'antithrombine, associés à la recherche de la résistance à la protéine C activée (PCA). Le bilan moléculaire consiste à rechercher la mutation du facteur V Leiden et la mutation du gène de la prothrombine.

Dans certains cas, d'autres examens peuvent être indiqués lorsque les bilans initiaux sont normaux malgré une forte suspicion clinique, tels que le dosage du facteur VIII ou le dosage de l'homocystéine.

c.1.1 Dosage de l'antithrombine :

Plusieurs méthodes sont disponibles pour le dosage de l'antithrombine, qu'il convient d'hierarchiser. La méthode de première intention est le dosage de l'activité cofacteur de l'héparine, considéré comme la référence et la plus utilisée en pratique clinique. Elle permet de dépister tous les types de déficits en antithrombine.

Dans notre étude, ce dosage a été réalisé à l'aide du réactif Innovance Antithrombin, basé sur une mesure colorimétrique. Un excès de facteur Xa est ajouté en quantité connue à un échantillon de plasma citraté. En présence d'héparine, une partie du facteur Xa est neutralisée par l'antithrombine via la formation d'un complexe. Le facteur Xa restant clive ensuite un substrat chromogène, libérant un colorant dont l'absorbance est mesurée à 405 nm. L'intensité du signal est inversement proportionnelle à l'activité de l'antithrombine.

Lorsque le dosage de l'AT est bas, d'autres techniques permettent de typer le déficit en antithrombine. La méthode fonctionnelle progressive est utilisée pour identifier les déficits qualitatifs de type II (anomalie de la liaison à l'héparine ou du site actif). Elle suit le même principe que la méthode précédente, mais sans héparine, et l'évaluation se fait sur 25 minutes. Les techniques immunologiques dosent l'antigène d'antithrombine (AT-Ag) et permettent de différencier les déficits quantitatifs des déficits qualitatifs. La méthode la plus couramment utilisée est la technique immunoturbidimétrique sur particules de latex, compatible avec l'automatisation.

c.1.2 Dosage de la protéine C :

Deux techniques fonctionnelles sont couramment utilisées pour évaluer l'activité de la protéine C.

La première est la méthode chromogénique fonctionnelle, recommandée par les sociétés américaines et britanniques, et la plus utilisée en pratique courante. L'activité de la protéine C est mesurée à l'aide du réactif Berichrom Protein C. La protéine C présente dans l'échantillon est activée par un activateur dérivé du venin de serpent. Son activité est ensuite quantifiée par un test cinétique, basé sur l'augmentation de la densité optique à 405 nm après rajout d'un substrat chromogène.

La seconde technique est la méthode chromométrique, recommandée par les sociétés françaises. Également réalisée en deux temps, elle mesure l'effet anticoagulant de la protéine C activée par l'allongement du temps de céphaline activée (TCA). Le test est réalisé en présence d'un plasma réactif dépourvu de protéine C, mais contenant tous les autres facteurs de coagulation à concentration constante. Cette méthode évalue simultanément l'activité

catalytique de la protéine C activée et ses interactions avec les cofacteurs Va, VIIIa, la protéine S, les phospholipides et le calcium.

En complément de ces tests fonctionnels, un dosage immunologique peut être réalisé par immunoessai de type ELISA, afin de quantifier la concentration antigénique de la protéine C, indépendamment de son activité fonctionnelle. Ce test est réservé aux laboratoires spécialisés.

c.1.3 Dosage de la protéine S :

Le dosage de la protéine S repose principalement sur la quantification de la protéine S libre par immunoturbidimétrie, technique de dosage la plus utilisée. Dans ce test, des particules de polystyrène sont recouvertes de deux anticorps monoclonaux spécifiques de la protéine S libre. Lorsqu'elles sont mises en contact avec un échantillon contenant de la protéine S libre, une agrégation se produit. Le degré de cette agrégation est directement proportionnel à la concentration de protéine S libre dans l'échantillon et est détecté par turbidimétrie grâce à l'augmentation de la turbidité.

Dans certains laboratoires spécialisés, un dosage ELISA peut être utilisé pour quantifier la protéine S libre ou totale.

Lorsque le dosage quantitatif de la protéine S libre est abaissé, des techniques complémentaires peuvent être indiquées pour préciser la nature du déficit. Le dosage antigénique total de la protéine S mesure la protéine S totale (forme libre et forme liée à la protéine C4b-BP). Ce test peut être utile dans certains bilans mais ne permet pas de dépister les déficits de type III. Enfin, le dosage fonctionnel de la protéine S repose sur l'évaluation de l'activité anticoagulante de la protéine S en présence de protéine C activée.

c.1.4 Recherche de la résistance à la protéine C activée

Le test global du système protéine C / protéine S, ou technique de DHALBACK, est la méthode utilisée dans ce travail et constitue l'examen de première intention. Il s'agit d'un test chronométrique en un temps qui mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté après ajout de Protac (venin d'Agkistrodon contortrix, activateur spécifique de la protéine C) et de

calcium. Le temps de coagulation du patient (PCAT) est ensuite comparé à celui d'un plasma témoin (PCAT0).

L'allongement du temps de coagulation en présence de protéine C activée reflète la capacité de celle-ci à inactiver les facteurs VIIIa et Va du plasma testé. Ce test permet de détecter simultanément, mais sans les différencier, les déficits en protéine C, la résistance à la protéine C activée, la présence d'un facteur V Leiden et, de façon moins performante, les déficits en protéine S.

Une technique modifiée (DHALBACK modifiée), reposant sur l'ajout d'un plasma déficitaire en facteur V mais contenant l'ensemble des autres facteurs et inhibiteurs de la coagulation, est actuellement préconisée dans notre service. Cette approche rend le test beaucoup plus spécifique pour la détection de la résistance à la protéine C activée.

c.1.5 Détection de la mutation du facteur V par PCR :

La mutation du gène du facteur V est détectée par la technique PCR selon la méthode ARMS (Amplification Refractory Mutation System). Cette méthode utilise deux types d'amorces pour chaque échantillon : une amorce commune (C) et une amorce spécifique de l'allèle normal (N) ou muté (M), ciblant l'exon 10 du gène du facteur V.

L'ADN de chaque échantillon est amplifié dans deux réactions distinctes (C+N et C+M), chacune réalisée dans un volume de 50 µL contenant l'ADN, 2 mM de MgCl₂, 20 pmoles de chaque amorce, 250 µM de chaque désoxyribonucléotide (dNTP) et 2,5 unités de Taq polymérase.

Le protocole PCR comprend une dénaturation initiale à 92 °C pendant 5 minutes, suivie de 28 cycles (15 secondes à 92 °C, 30 secondes à 66 °C, 30 secondes à 72 °C), puis d'une extension finale de 5 minutes à 72 °C.

c.1.6 Mutation G20210A du facteur II :

La mutation G20210A du gène du facteur II est détectée par des techniques de biologie moléculaire, reposant sur l'analyse de l'ADN extrait. La technique par enzyme de restriction (Hind III) identifie la mutation grâce à l'apparition d'un site de coupure spécifique, visualisé après digestion enzymatique et électrophorèse.

La PCR à allèle spécifique utilise des amorces ciblant les formes normale et mutée du gène, permettant une détection rapide et précise. La technique multiplex permet, quant à elle, la recherche simultanée de plusieurs mutations, notamment du facteur II et du facteur V Leiden, dans un seul test, ce qui la rend particulièrement adaptée au dépistage en routine.

C.1.7 Dosage des facteurs II, IV, VIII :

Le dosage des facteurs II, V et VIII se fait généralement par une méthode chromométrique fonctionnelle. Le plasma du patient est mélangé avec un plasma déficient en un facteur spécifique, et la coagulation est déclenchée avec un activateur (thromboplastine pour le facteur II et V, céphaline pour le facteur VIII). Le temps de coagulation est mesuré et comparé à une courbe d'étalonnage pour déterminer l'activité du facteur en pourcentage. Les résultats peuvent indiquer des déficits congénitaux ou acquis (ex. : insuffisance hépatique, carence en vitamine K).

c.2 Thrombophilie acquise :

c.2.1 Recherche des anticoagulants lupiques

La recherche d'un anticoagulant lupique repose sur l'utilisation de deux tests de coagulation sensibles aux anticorps antiphospholipides, conformément aux recommandations internationales.

Le test est le dRVVT (Dilute Russell's Viper Venom Time). Il utilise un réactif de dépistage, le dRVVT à faible concentration en phospholipides, particulièrement sensible à la présence d'un anticoagulant lupique. Lorsque ce test est allongé par rapport au témoin il est complété par un réactif de confirmation riche en phospholipides, permettant de neutraliser l'effet du lupus anticoagulant et d'affirmer ou d'infirmer sa présence. Le résultat est ainsi exprimé sous forme d'un ratio normalisé (RN LA = temps LA 1 / temps LA 2). Un RN LA inférieur ou égal à 1,2 est considéré comme normal et traduit l'absence de lupus anticoagulant.

Pour le dernier test, on utilise le temps de céphaline activée (TCA) sensibilisé, réalisé avec une faible concentration en phospholipides et un activateur à base de silice, ce qui le rend sensible au lupus anticoagulant. En cas de positivité, une épreuve de mélange est réalisée

pour confirmer l'effet inhibiteur, suivi d'un TCA de confirmation avec une forte concentration en phospholipides pour vérifier la correction du temps de coagulation. La correction du TCA est en faveur la présence des AC antiphospholipides.

La présence d'un lupus anticoagulant est retenue lorsqu'un test est positif au dépistage et confirmé par sa version riche en phospholipides, après avoir exclu un déficit en facteur de coagulation grâce à un test de mélange avec plasma normal. Aucun de ces tests n'est à lui seul spécifique, et un résultat négatif n'exclut pas formellement la présence d'un anticoagulant lupique. Le dRVVT reste le test le plus sensible, mais il doit toujours être associé à une seconde technique pour conclure au diagnostic.

c.2.2 Dosage des anticorps anticardiolipine

Les anticorps anticardiolipine (IgG et IgM) ont été dosés par méthode immuno-enzymatique (ELISA dépendant de la β 2-glycoprotéine I). Le principe repose sur la fixation des anticorps du sérum sur la cardiolipine complexée à la β 2-glycoprotéine I, puis révélation par un conjugué anti-Ig marqué à la peroxydase. Les résultats sont exprimés en unités GPL/MPL, avec un seuil de positivité fixé à ≥ 40 U ou au 99e percentile de la population témoin.

c.2.3 Dosage des anticorps anti- β 2-glycoprotéine I

Le dosage est fait par méthode immuno-enzymatique (ELISA). Le principe repose sur la fixation spécifique des anticorps sériques sur des microplaques revêtues de β 2-glycoprotéine I purifiée, puis révélation par un conjugué anti-Ig humaine couplé à la peroxydase et détection colorimétrique (TMB, lecture à 450 nm). Les résultats sont exprimés en unités SGU (IgG) et SMU (IgM). Un résultat ≥ 40 U, ou supérieur au 99e percentile de la population témoin, est considéré comme positif.

1.3 .Phase post analytique :

Après le dosage, les résultats sont évalués puis mis à la disposition des cliniciens prescripteurs.

IV. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 25. Les moyennes et écarts-types ont été calculés pour les variables quantitatives, tandis que les effectifs et pourcentages ont été déterminés pour les variables qualitatives.

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel 2021 pour créer la base de données, traiter les données et élaborer les graphiques. La saisie des textes a été effectuée avec le logiciel Word 2021.

V. Considérations éthiques :

Les données ont été collectées en veillant soigneusement au respect de l'anonymat des patients, de la confidentialité des informations et du secret médical.



RÉSULTATS



I. Profil épidémiologique

1. Taille de la population étudiée :

Durant notre période d'étude, nous avons recensé 72 demandes de bilan de thrombophilie. Parmi ces patients, 38 (52,8%) présentaient au moins une anomalie de la thrombophilie, tandis que 34 (47,2%) avaient un bilan normal.

Parmi les anomalies détectées, 25 patients avaient des résultats en faveur d'une forme acquise isolée, 10 en faveur d'une forme constitutionnelle isolée, et 3 présentaient une association des deux types.

2. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 34.4 ans avec des valeurs extrêmes allant de 1 mois à 84 ans, avec un pic entre 20 et 39 ans.

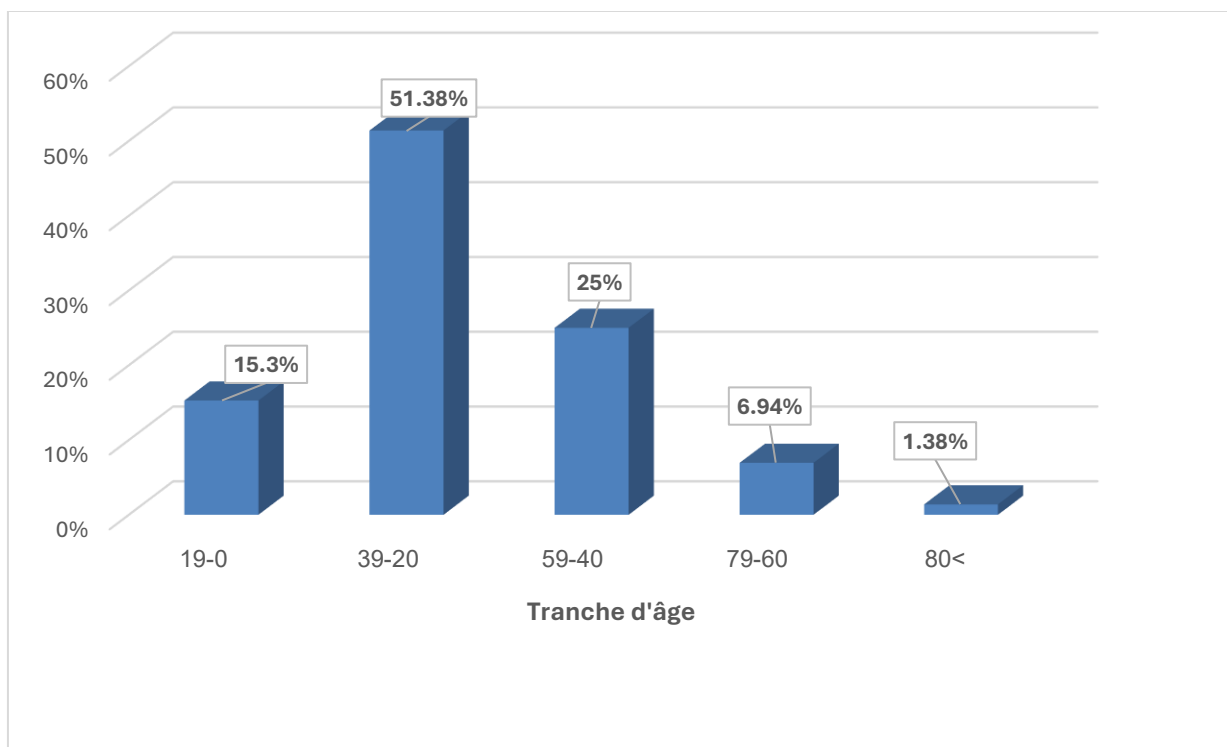


Figure 1 : Illustration des différentes tranches d'âge des malades

Parmi nos patients, 77.8% étaient âgés de moins de 45 ans et seulement 22.2% étaient âgés de plus de 45 ans.

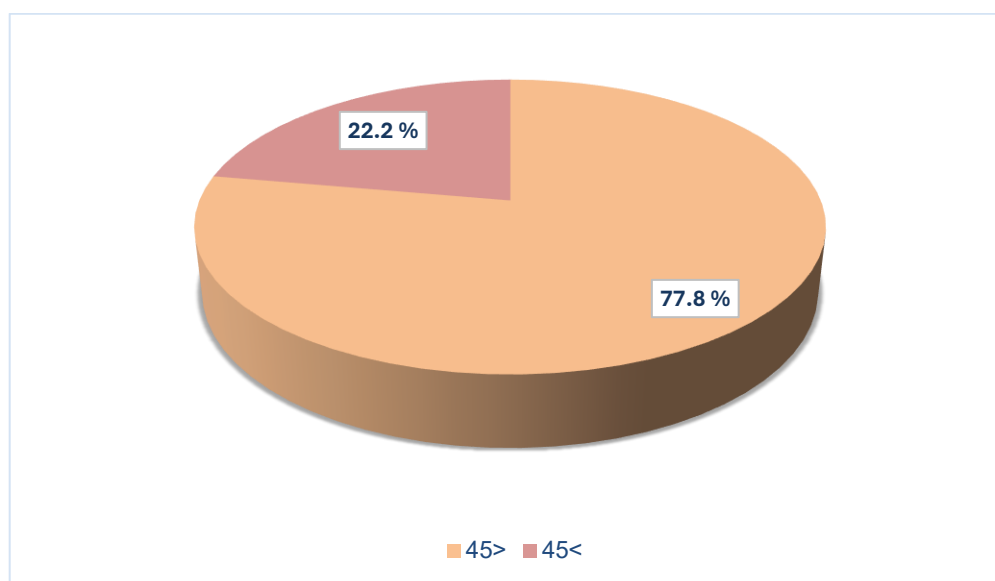


Figure 2 : Répartition des patients par rapport à l'âge de 45 ans.

La moyenne d'âge variait selon le type de thrombophilie détectée : 23,9 ans pour les patients présentant une forme constitutionnelle et 34,5 ans pour ceux présentant une forme acquise. Les trois patients présentant une forme mixte ont été inclus dans les deux groupes, ce qui explique que les effectifs dans le tableau dépassent le nombre réel de patients.

Tableau I : Moyenne d'âge par type de thrombophilie.

Groupe de thrombophilie	Nombre de patients	Âge moyen (ans)
Constitutionnelle	13	23.9
Acquise	28	34.5

3. Sexe :

On a noté une prédominance féminine avec 51 femmes (70.8%) contre 21 hommes (29.2%), soit un sexe-ratio H/F de 0.41.

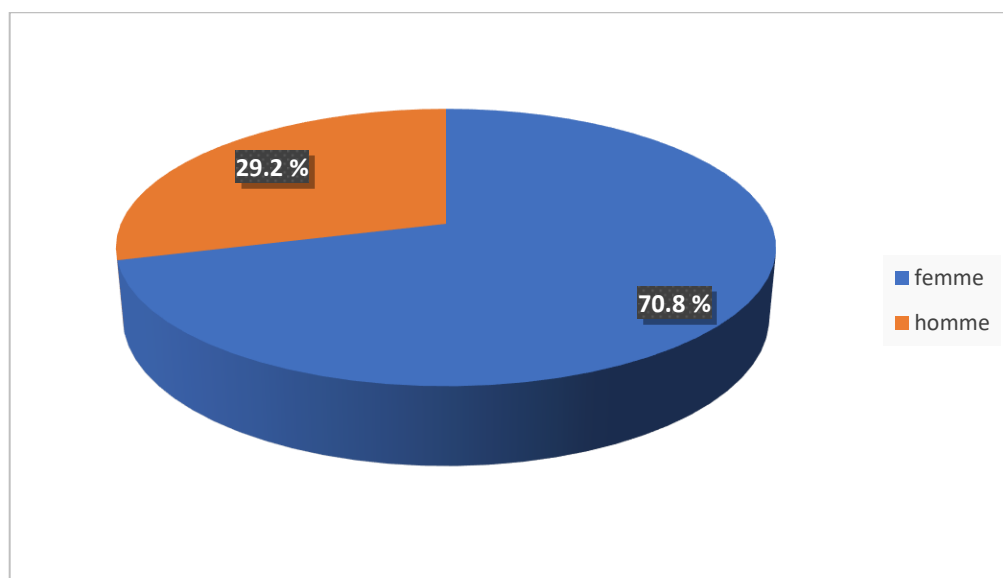


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

Une prédominance du sexe féminin est constatée dans les deux types de thrombophilie.

Tableau II : répartition du sexe selon le type de thrombophilie

Type de thrombophilie	Hommes (n)	Femmes (n)
Constitutionnelle	5	8
Acquise	10	18

À noter : Les formes mixtes de thrombophilie sont systématiquement incluses dans les deux catégories de thrombophilies.

4. Origine géographique :

La répartition géographique des patients inclus dans l'étude montre une prédominance marquée de la région de Marrakech, qui représente 45,8 % de l'ensemble de la population étudiée. Les patients originaires d'Azilal représentent 8,3 %, tandis que ceux de Kelaa des Sraghna et d'Aït Ourir constituent chacun 6,9 % des cas. Les autres régions sont représentées de manière plus faible et dispersée.

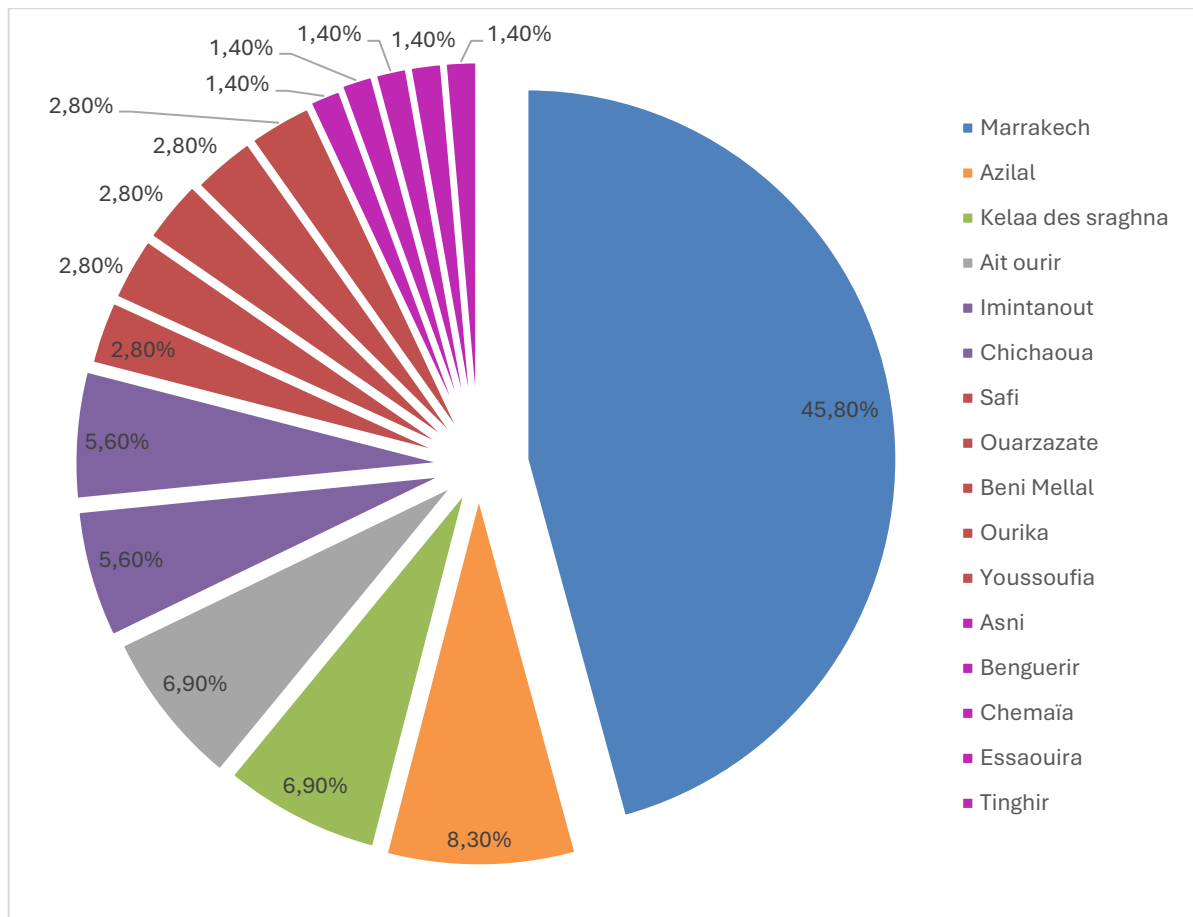


Figure 4 : Répartition des patients en fonction de la région d'origine

5. Consanguinité

Un lien de consanguinité a été recherché chez neuf patients et retrouvé chez cinq d'entre eux.

6. Services prescripteurs

Les demandes de bilan de thrombophilie provenaient de différents services du CHU Mohamed VI.

Sur 72 demandes, on note que la majorité des prescriptions ont été émises par le service de médecine interne (72,2 %)

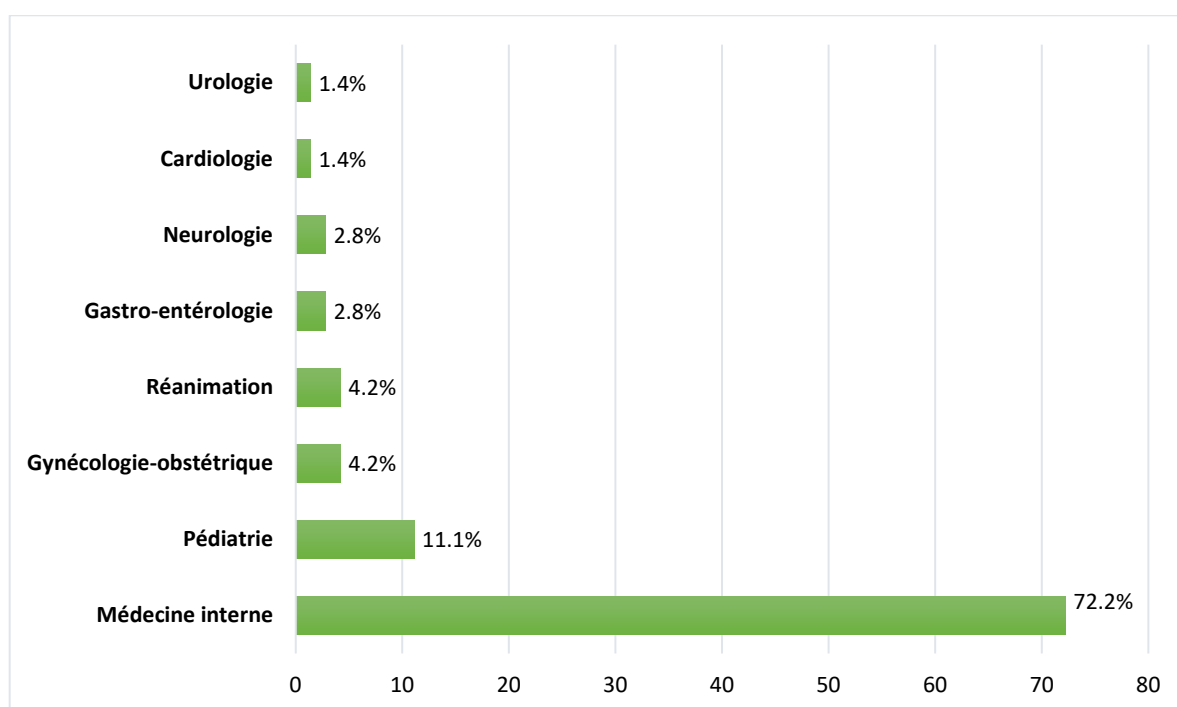


Figure 5 : Répartition en fonction du service de provenance

II. Profil clinique :

1. Répartition selon les antécédents et facteurs de risque :

1.1 Antécédents personnels

Dans notre série, 65 patients, soit 90,27 % des cas, présentaient un ou plusieurs antécédents pathologiques et/ou des habitudes toxiques, tandis que 7 patients (9,72 %) ne présentaient aucun antécédent.

Parmi les antécédents les plus fréquemment rapportés figuraient les maladies auto-immunes (19 cas, soit 26,8 %), dont 9 cas de lupus érythémateux systémique (LES). Les complications obstétricales étaient retrouvées chez 18 patientes (soit 35,3 % des femmes concernées). L'utilisation de la contraception orale a été rapportée chez 11 patientes (21,6 % des femmes), tandis qu'un antécédent personnel de thrombose a été noté chez 5 patients (6,9 %).

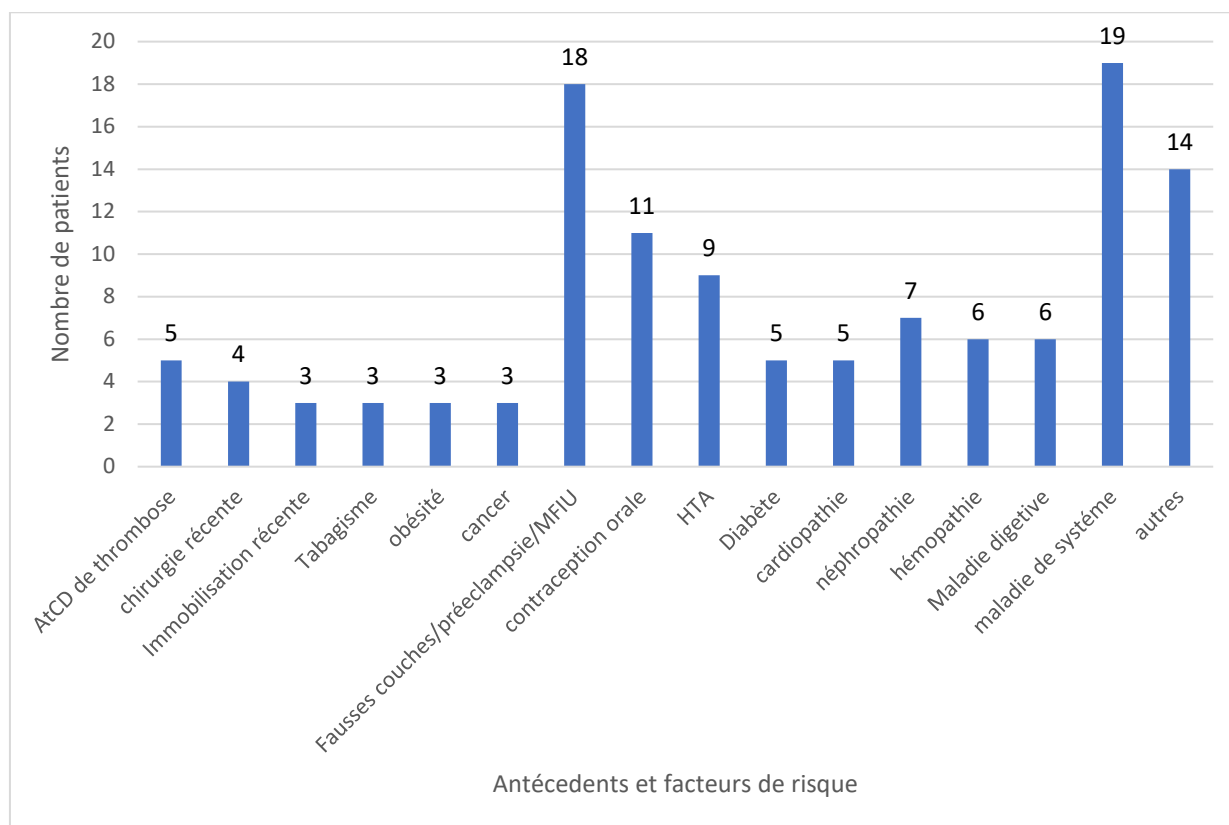


Figure 6 : Profil des antécédents et des facteurs de risque chez les patients inclus.

1.2 Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux mentionnés dans les dossiers ne révèlent aucun épisode de MTEV.

2. Aspects cliniques :

Les événements thrombotiques constituaient le motif principal de prescription du bilan (54,17 %), comme l'indique le tableau suivant.

Tableau III : Répartition des patients selon les aspects cliniques

Motifs	Événements thrombotiques	Complications obstétricales	Autres manifestations
Nombre (%)	39 (54.17%)	3 (4.17%)	30 (41.66%)

2.1 Événements thromboemboliques

La thrombose veineuse profonde (TVP) représentait le motif principal, observée chez 11 patients (15,28 %), suivie de la thrombose veineuse cérébrale (TVC) et de la thrombose portale, avec 5 cas chacune (6,94 %).

L'embolie pulmonaire (EP) a été retrouvée chez 3 patients (4,17 %), tandis que l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) et les autres localisations étaient plus rares.

Parmi les 39 épisodes thromboemboliques recensés, la majorité (36 cas, soit 92,30 %) était inaugurale, les récives ne représentant que 3 cas (7,69 %).

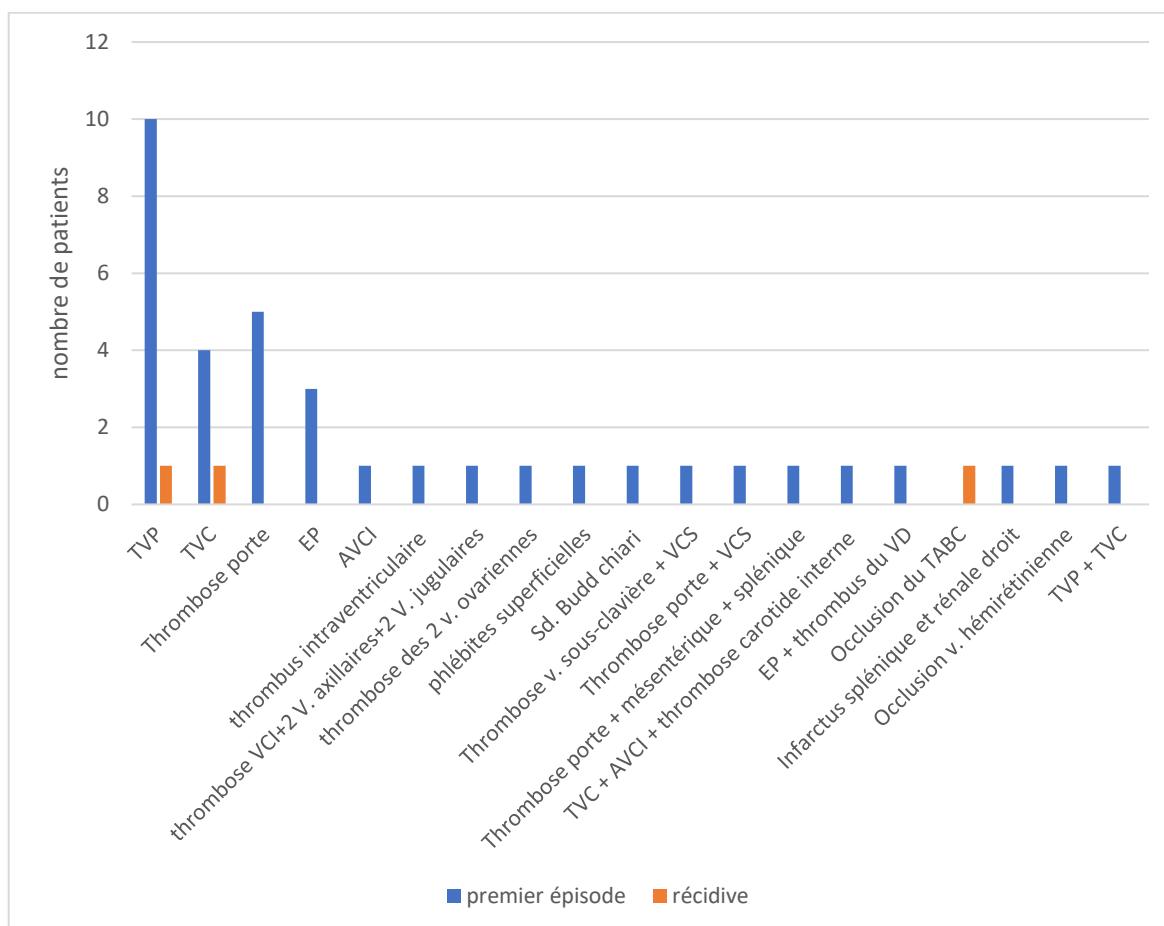


Figure 7 : Répartition des cas selon le type de thrombose

Dans notre série, 31 cas de thrombose sont survenus de façon spontanée, représentant un pourcentage de 79,5 %, tandis que 8 cas (20,5 %) étaient associés à un facteur déclenchant.

Le post-partum était le facteur déclenchant le plus fréquent, retrouvé chez 3 patientes, avec un pourcentage de 7,69 %.

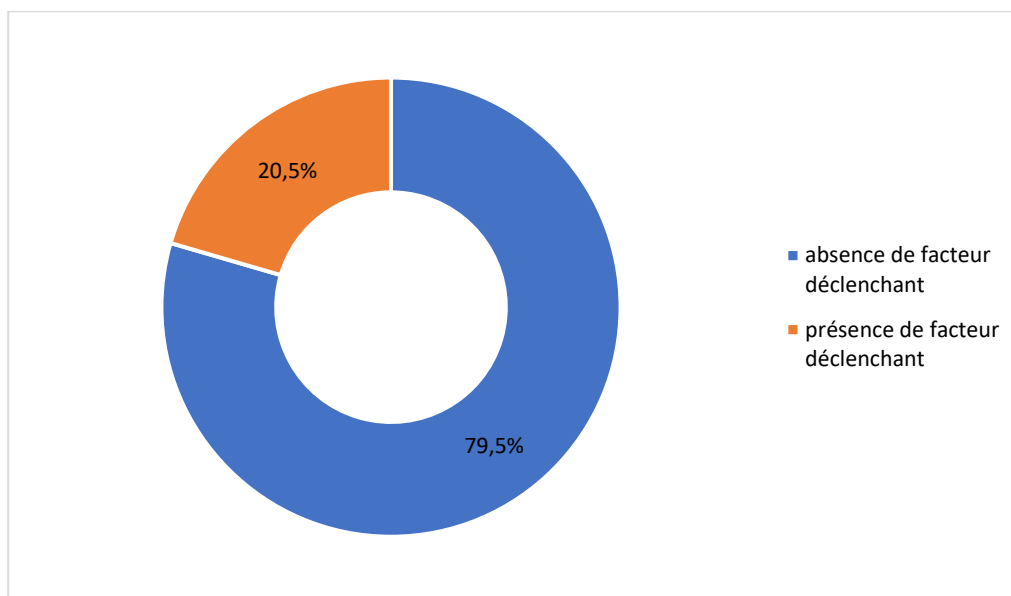


Figure 8 : Répartition des cas selon le caractère spontané ou provoqué des thromboses.

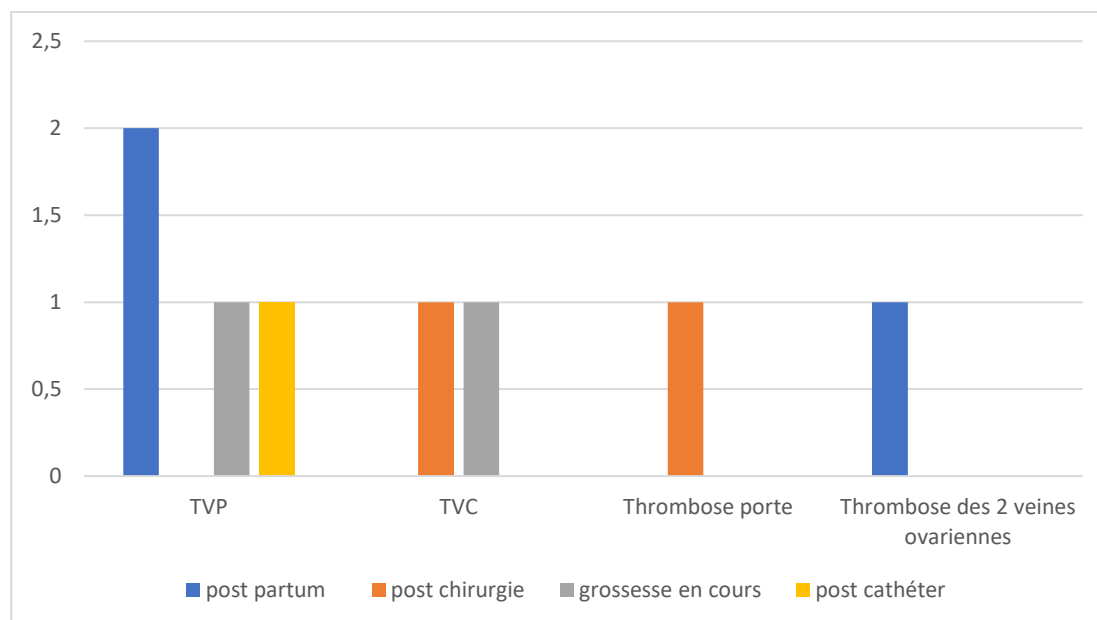


Figure 9: Répartition des cas provoqués selon le type de facteur déclenchant.

2.2 Complications obstétricales :

Les trois complications obstétricales recensées dans notre série étaient toutes des fausses couches récurrentes.

2.3 Autres manifestations :

Outre les thromboses, qui constituaient l'indication principale du bilan, certains patients étaient suivis pour d'autres affections. Ainsi, 12,5 % des patients étaient pris en charge pour un lupus érythémateux systémique (LES) et 8,3 % pour un syndrome des antiphospholipides (SAPL) (tableau II).

Tableau IV : Autres manifestations

Autres manifestations	Pourcentage
LES	12.5%
SAPL	8.3%
LES+SAPL	2.8%
Connectivite mixte	4.2%
Ischémie des 4 membres	4.2%
Acrosyndrome	1.4 %
Hémothorax	1.4 %
PTI	1.4 %
Hémorragie alvéolaire	1.4 %
Purpura vasculaire	1.4 %
Maladie d'Horton	1.4 %
Hématome Sous Durale bilatérale	1.4 %

3. Population pédiatrique :

Parmi les 72 patients inclus dans l'étude, 8 (11,1 %) avaient moins de 14 ans (1 mois-10ans).

Concernant les antécédents et caractéristiques familiales, trois présentaient un lien de consanguinité de 2eme degré et un avait été opéré récemment.

Au moment de la réalisation du bilan, trois patients étaient sous anticoagulants.

Les manifestations thromboemboliques observées étaient variées : un cas d'embolie pulmonaire (EP), un de thrombose veineuse cérébrale (TVC), trois de thrombose de la veine

porte, et un patient présentait plusieurs thromboses veineuses superficielles sur la même jambe.

Par ailleurs, un patient avait comme motif d'hospitalisation un hémothorax et un autre un hématome sous-dural.

Concernant le bilan de thrombophilie, trois patients avaient un résultat normal, tandis que cinq présentaient une thrombophilie : quatre avaient une forme constitutionnelle et un présentait une forme mixte.

Tableau V : Profil de la population pédiatrique étudiée

Manifestations cliniques	Type de thrombophilie	Anomalies détectées
Thrombose porte	Constitutionnelle	RCPA
Thrombose porte	Constitutionnelle	RCPA
Thrombose porte	Constitutionnelle	RCPA + PC
Hématome sous-dural bilatéral	Constitutionnelle	RCPA + PC + PS
Embolie pulmonaire (EP)	Mixte	PC + AT + ACL positif

4. Traitements anticoagulants en cours

Au moment de la réalisation du bilan de thrombophilie, 32 patients (44,4 %) étaient sous traitement anticoagulant, contre 40 (55,6 %) sans anticoagulation.

Type de traitement	Nombre de patients
Héparine seule	18
AVK seul	4
Héparine + AVK	7
AOD	3
Total	32

III. Exploration :

L'exploration débute généralement par un bilan standard, avant d'orienter les investigations vers une recherche de thrombophilie.

1. Bilans standards :

1.1 Hémogramme

1.1-1 La lignée érythrocytaire :

Le taux moyen : de l'hémoglobine était de 11.04 g/dL. Le VGM moyen était de 84.18 fL.

Tableau VI : Lignée des globules rouges

	Hb (g/dl)	VGM (fL)	CCMH (g/dl)	TCMH (pg)
Moyenne	11.040	84.186	32.664	28.028
Médiane	11.400	84.900	33.300	28.450
Écart type	2.7913	9.3167	4.3050	4.4200
Extrêmes	(4.7-17.2)	(58-106.1)	(2.9-47.8)	(16.9-50.7)
Valeurs de référence	Homme :13-17 Femme :12-16	80-100	32-35	27-32

Parmi les 72 patients étudiés, 45 (62,5 %) présentaient une anémie, dont 25(55.6 %) étaient des anémies normochromes normocytaires (ANN). Parmi eux, 8 patients (32 %) avaient bénéficié d'un dosage des réticulocytes, révélant une anémie régénérative dans 7 cas (87,5 %). En revanche, l'anémie hypochrome microcytaire concernait 19 patients (42.2 %), et un seul patient (2.2 %) présentait une anémie macrocytaire.

La moyenne des réticulocytes était de $150,63 \pm 232,24$ (écart-type).

Tableau VII : Nombre de réticulocytes

	Nombre de réticulocytes
Nombre (Valide)	8
Moyenne	150,63
Médiane	59
Écart type	232,242
Minimum	4
Maximum	700

1.1-2 La Lignée leucocytaire

Le taux moyen de leucocytes était de $9.131 \times 10^3/\text{mm}^3$. Un taux normal était observé chez 42 patients (58,33 %), tandis que 22 patients (30,5 %) présentait une hyperleucocytose, dont 17 cas avec neutrophilie et 4 cas à prédominance lymphocytaire.

Par ailleurs, 8 patients (11,11 %) présentait une leucopénie, dont 5 avaient une leucopénie associée à une neutropénie et une lymphopénie, et 3 une leucolymphopénie.

Tableau VIII : Lignée des leucocytes

	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	PNN $\times 10^3/\text{mm}^3$	LYM $10^3/\text{mm}^3$
Moyenne	9,131	8,715	2,259
Médiane	8,250	8,925	0,760
Écart type	4,982	6,727	2,665
Minimum	2,480	0,360	0,270
Maximum	38,140	33,980	6,220
Valeurs de référence	4-10	2-7.5	1-4

1.1-3 La lignée mégacaryocytaire

Le bilan a révélé un taux de plaquettes normal chez 72,22 % des cas, avec une moyenne de $265,25 \times 10^3/\text{mm}^3 \pm 136\ 811,4$. La thrombopénie a été observée chez 18,05 % des patients, en revanche la thrombocytose a été moins fréquente, touchant seulement 7 patients (9,72 %).

1.2 Tests globaux de la coagulation :

1.2-1 Taux de prothrombine

Le taux de prothrombine (TP) était dans les normes (70 à 100 %) chez 52 patients, soit 72,2 % de l'échantillon. Les 20 patients restants (27,8 %) présentait un TP inférieur à 70 % : aucun ne présentait d'atteinte hépatique et quatre étaient sous anticoagulants de type AVK, ce qui peut expliquer la baisse du TP dans ces cas spécifiques.

1.2-2 TCA

Au total, 63 patients présentait un ratio TCA normal, soit 87,5 % des 72 cas étudiés. Les 9 patients restants avaient un ratio TCA supérieur à 1,2, représentant ainsi 12,5 % des cas.

Parmi eux, trois patients étaient sous traitement par héparine, ce qui pourrait justifier l'allongement du ratio TCA observé chez ces patients.

Tableau IX : Etude du bilan d'hémostase

	Moyenne \pm écart type	Médiane	Extrêmes	Valeurs de référence
TP (%)	79.95 \pm 20,39	82.9	(24.3-100)	70-100
TCA (sec)	27.37 \pm 5,43	26.8	(17.9-42.7)	30-35
Ratio TCA	1.05 \pm 0,2704	1.01	(0.26-2)	0.8-1.2

2. Bilans spécifiques :

1.1 Exploration de la thrombose :

2.1-1 D-Dimères :

Le taux de d-dimères a été notifié sur les dossiers chez quatre patients, les concentrations mesurées étaient de 571,5 ng/mL, 1550 ng/mL, 1604,3 ng/mL et 5080 ng/mL.

Ces valeurs traduisent une élévation marquée (valeur de référence inférieure à 500ng/ml), avec une moyenne de 2202 ng/mL et une médiane de 1577 ng/mL.

2.1-2 Données radiologiques :

L'imagerie médicale a joué un rôle central dans la confirmation diagnostique des épisodes thromboemboliques. Les modalités utilisées sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau X: Données radiologiques confirmant les épisodes thromboemboliques

Modalité d'imagerie	Nombre de patients	Types de thromboses confirmées
Échodoppler veineux	12	-Thrombose veineuse profonde -Phlébites superficielles
Angio-scanner thoracique	4	-3 embolies pulmonaires isolées, -une EP associée à thrombus du ventricule droit
IRM / Angio-IRM cérébrale	6	-5 thromboses veineuses cérébrales , -un accident vasculaire cérébral ischémique -une association TVC + AVCI + sténose carotide interne
TDM abdomino-pelvienne/ Angio-scanner abdominal	11	5 thromboses isolées de la veine porte ; cas combinés incluant : -thrombose porte + VCI -thrombose VCI + veines axillaires et jugulaires -thrombose des veines ovariennes, -infarctus splénique et rénal, -thrombose porte + splénique + mésentérique, -syndrome de Budd-Chiari
Angio-scanner cervico-thoracique	1	-Thrombose de la veine sous-clavière et de la veine cave supérieure
Échodoppler artériel des TSA	1	-Occlusion du tronc artériel brachio-céphalique (TABC)
Coronarographie	1	-Thrombus intraluminal
Angiographie rétinienne	1	-Occlusion veineuse hémirétinienne

1.2 Exploration de la thrombophilie :

La thrombophilie constitutionnelle a été explorée chez 19 patients, tandis que la thrombophilie acquise a été étudiée chez 57 patients.

2.2-1 Bilan de thrombophilie constitutionnelle :

a) Protéine C :

La protéine C a été réalisée chez 17 patients soit 23.6% de notre échantillon. Un taux normal a été observé chez 11 d'entre eux (64,7%).

Un déficit en protéine C a été mis en évidence chez 6 patients (35,3%) : dans 5 cas (29,4%), le dosage a été réalisé en l'absence de traitement anticoagulant et à distance de

l'épisode thrombotique aigue. En revanche, un patient était sous AVK lors du prélèvement, rendant l'interprétation du résultat incertaine.

Tableau XI : statistiques des valeurs de la protéine C

	Nombre	Pourcentage	Moyenne+/- écart type	Médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Valeurs de référence
Protéine C	17	23.61%	74.076 +/- 38.246	67.100	26.9	140	70-140

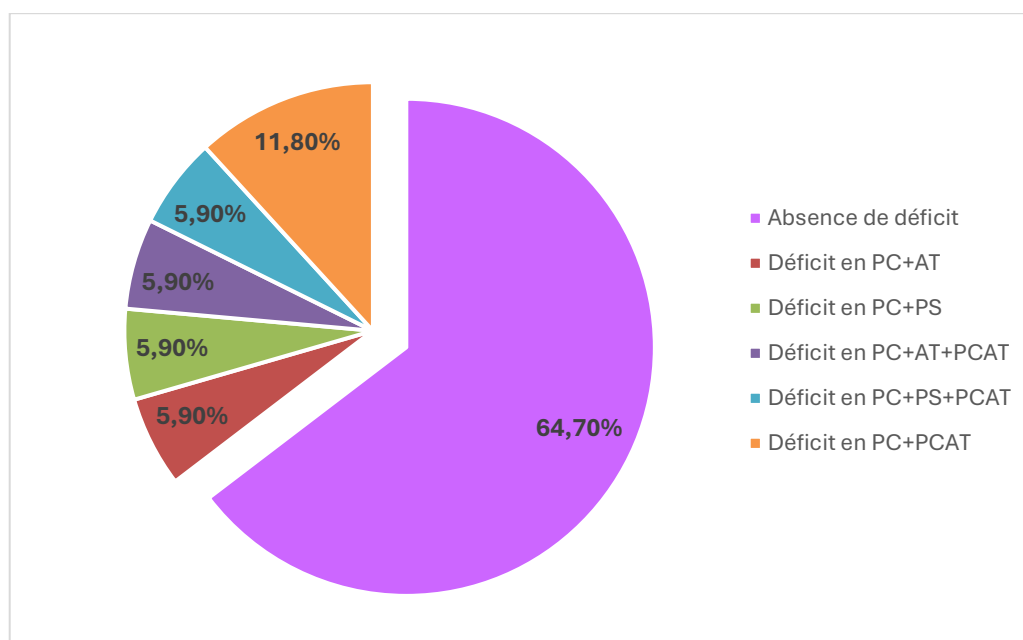


Figure 10 : Répartition des patients présentant un déficit en PC

b) b. Protéine S :

La protéine S a été dosée chez 16 patients, soit 22,2 % de notre population d'étude. Un taux normal a été observé chez 13 patients (81,3 %). Un déficit en protéine S a été retrouvé chez 3 patients (18,7 %) ; l'un d'entre eux était sous traitement anticoagulant lors du prélèvement.

Tableau XII : statistique des valeurs de la protéine S

	Nombre	Pourcentage	Moyenne+/- écart type	Médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Valeurs de référence
Protéine S	16	22.22%	82.962 +/- 24.947	79.650	41.9	133.3	65-140

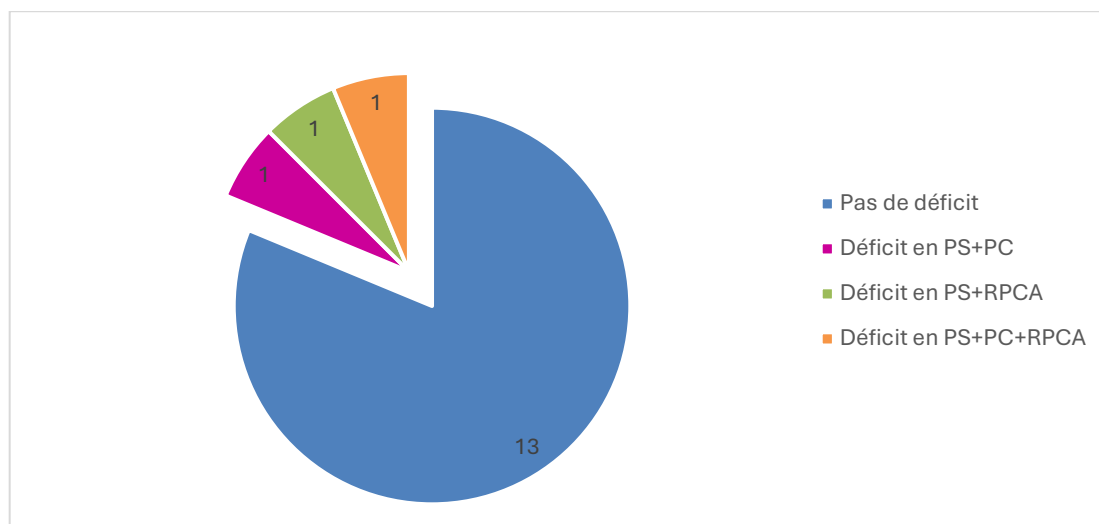


Figure 11 : Répartition des patients présentant un déficit en PS

c) **Antithrombine :**

Le dosage de l'antithrombine a été réalisé chez 17 patients (23,6 %), dont 14 (82,4 %) présentaient un taux normal. Un déficit a été observé chez 3 patients (17,6 %), dont un (5,9 %) n'était pas sous anticoagulant.

Tableau XIII : analyse statistique de l'antithrombine

	Nombre	Pourcentage	Moyenne+/- écart type	Médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Valeurs de référence
Antithrombine	17	23.61%	89.453 +/- 27.5243	85.800	46	136.5	70-140

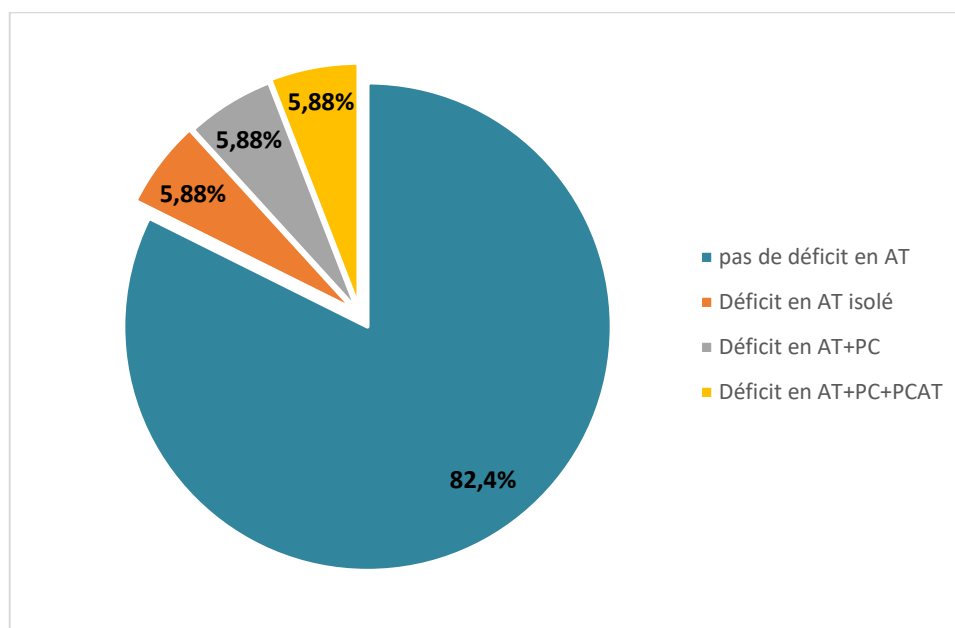


Figure 12 : Répartition des patients présentant un déficit en Antithrombine

d) La résistance à la PCa

Un test d'exploration globale du système de la protéine C/Protéine S a été réalisé chez 15 patients (20,8%).

Un résultat perturbé a été retrouvée chez 9 patients (60,0%). Cependant, deux d'entre eux étaient sous traitement anticoagulant au moment du dosage. Cinq avaient une association avec des taux bas de protéines C et/ou S faisant suggérer qu'une vraie résistance n'est présente que chez deux patients testés hors traitement et n'ayant pas de déficits associés.

Tableau XIV : valeurs statistiques de la RPCA

	Nombre	Pourcentage	Moyenne+/- écart type	Médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Valeur de référence
Ratio normalisé PCATO /PCAT	15	20.83%	0.61 +/- 0.311	0.55	0.18	1.56	< 0.7

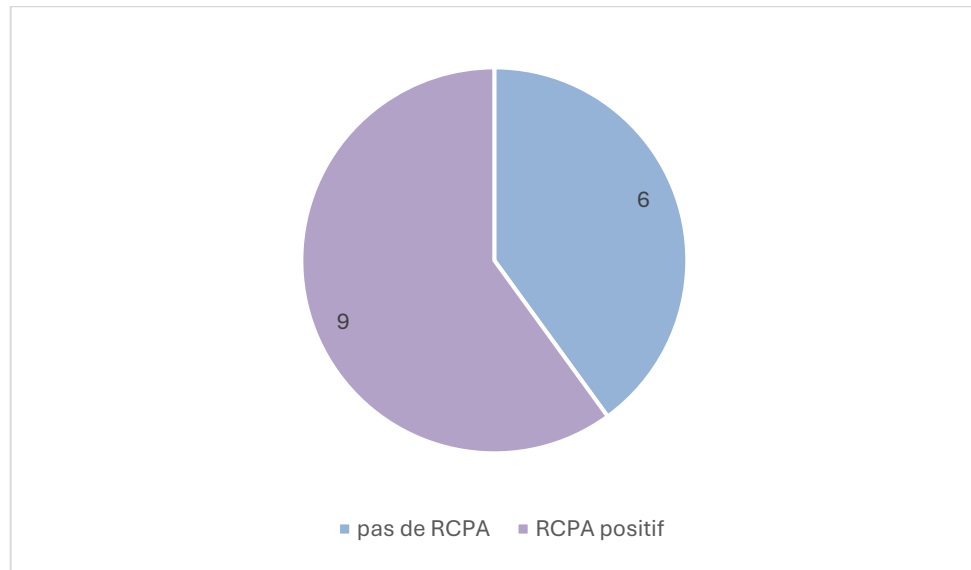


Figure 13 : Répartition des malades selon la résistance à la protéine C

e) Autres facteurs à explorer :

- **Facteur II :**
Il a été dosé chez un seul patient (1,39 %) avec une valeur de 42%.
- **Facteur V :**
Il a été analysé chez 10 patients (13,88 %), et les résultats étaient normaux pour tous.
- **Facteur VIII :**
Il a été dosé chez 5 patients (6,94 %), et les résultats étaient normaux pour tous.
- **Homocystéine :**
Elle a été dosée chez 3 patients (4,16 %) : deux présentaient un taux normal, tandis qu'un patient avait une élévation modérée à 13,7 $\mu\text{mol/L}$. Ce dernier présentait également un lupus anticoagulant (LA) positif.
- **Mutation du facteur II :**
Elle a été recherchée chez 5 patients (6,94 %) ; un seul présentait une mutation à l'état hétérozygote.

- **Mutation du facteur V :**

Elle a été recherchée chez 5 patients, et aucune mutation n'a été détectée. Parmi ces patients, deux ont également été testés pour la résistance à la protéine C, qui s'est révélée perturbée chez un seul d'entre eux.

Tableau XV : analyse statistique des valeurs du facteur 5 et 8 et homocystéine

	Nombre	Pourcentage	Moyenne+/- écart type	Médiane	Valeur minimale	Valeur maximale	Valeurs de référence
Facteur 5	10	13.88%	100.360 +/- 25.304	85.800	74.2	140	70-140
Facteur 8	5	6.94%	129+/- 25.492	141	94.4	150	60-150
Homocystéine	3	4.16%	11.153+/- 2.2073	9.9700	9.79	13.70	4.7-11.5

f) **Répartition des patients selon les déficits en inhibiteurs naturels de la coagulation**

Tableau présentant les différentes anomalies des inhibiteurs naturels de la coagulation chez les patients présentant une thrombophilie constitutionnelle.

Tableau XVI : Profil des inhibiteurs naturels

	Nombre de patients
Patients avec thrombophilie constitutionnelle	13
Déficit isolé en AT	1
Déficit isolé en PC	0
Déficit isolé en PS	0
Association de deux déficits (hors prise d'anticoagulants)	2
Association de deux déficits ou plus (sous anticoagulants)	3
RCPA isolé	4
RCPA+ associé à un déficit en PC et/ou PS	5

2.2-2 Bilan de thrombophilie acquise :

a) Lupus anticoagulant :

Le lupus anticoagulant (LA) a été recherché chez 57 patients (79,2 %). Le test était négatif chez 35 patients (61,4 %) et positif chez 22 patients (38,6 %). Parmi ces derniers, 13 n'étaient pas sous anticoagulation et 9 étaient sous traitement anticoagulant. Cinq patients ayant un lupus érythémateux systémique (LES) présentaient un LA positif.

Tableau XVII : Lupus anticoagulant

	LA1	Ratio LA1/témoin	LA2	Ratio LA1/ LA2
N Valide	57	57	25	25
Moyenne	48,182	1,3333	41,5	1,4488
Médiane	43,5	1,14	41,4	1,36
Écart type	15,5985	0,58731	7,2779	0,31777
Minimum	29,5	0,8	28,5	0,92
Maximum	101,1	4,64	56,1	2,16
Valeurs de référence	30-50s	0.8-1.2	30-50s	<1.2

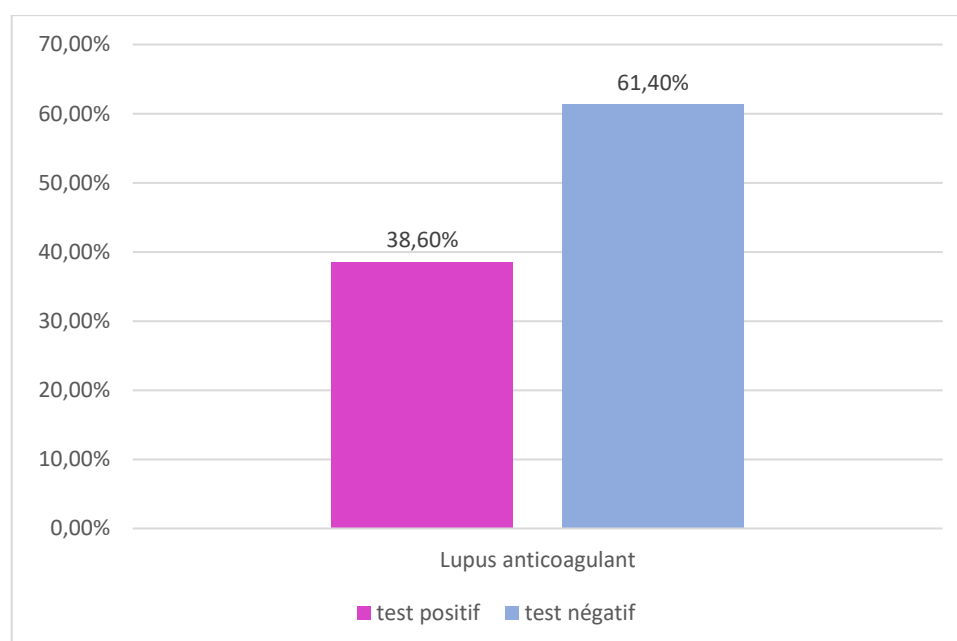


Figure 14 : Distribution des malades selon les résultats du lupus AC

b) Les anticorps anti-cardiolipine (ACL)

Recherché chez 44 patients (61,66 %), le test était négatif dans 55,55 % des cas. Un résultat positif a été retrouvé chez seulement 4 patients (5,55 %).

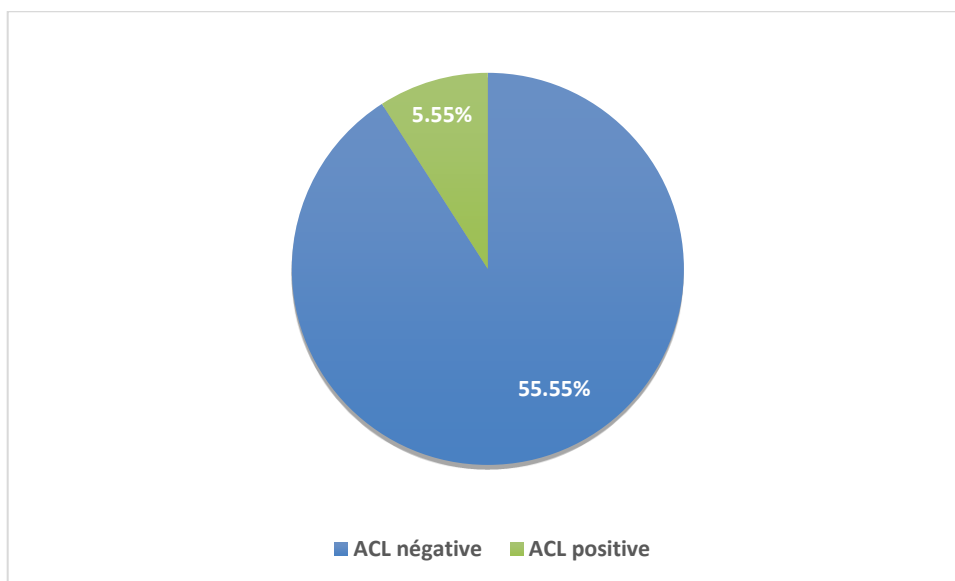


Figure 15 : Répartition des patients selon les résultats des ACL

c) Les anticorps anti-bêta-2-glycoprotéines

Ce bilan a été réalisé chez 41 patients (56,94 %), et seuls 3 (4,16%) ont présenté un résultat positif.

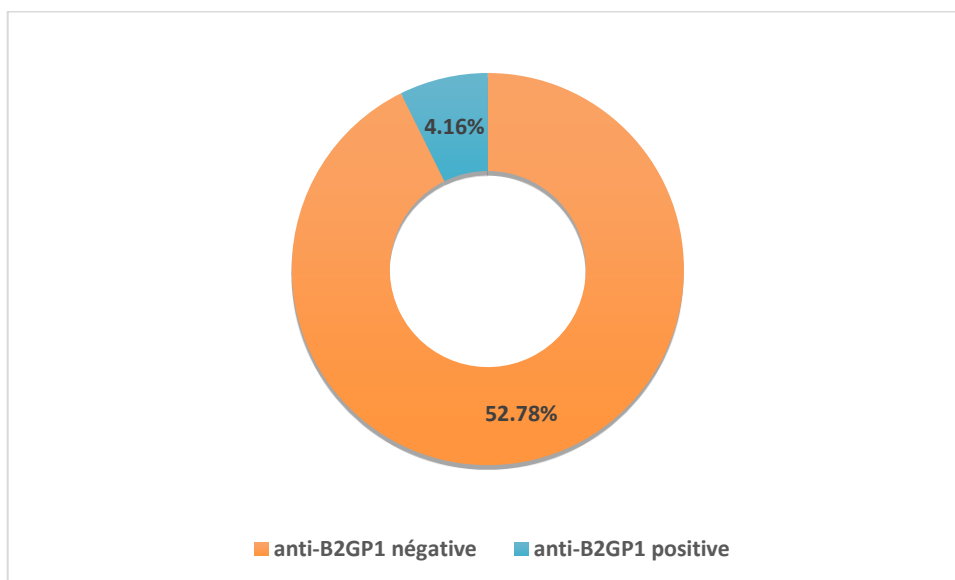


Figure 16 : Répartition des patients selon les résultats des anticorps anti B2GP1

2.2-3 Thrombophilies mixtes : description des cas

Parmi les patients avec anomalies confirmées, 25 présentaient une thrombophilie acquise isolée et 10 une thrombophilie constitutionnelle isolée. Trois patients avaient une association des deux types, correspondant à des thrombophilies mixtes.

- Le premier patient avait une association d'un déficit en antithrombine et d'anticorps anticardiolipines. Le prélèvement ayant été réalisé sous héparine, le dosage de l'antithrombine est à reconsidérer.
- Le deuxième patient présentait une triple association : déficit en antithrombine, déficit en protéine C et anticorps anticardiolipines positifs, également sous héparine ce qui remet en question les dosages d'antithrombine et de protéine C.
- Le troisième patient avait une quadruple association : déficit en antithrombine, déficit en protéine C, résistance à la protéine C et anticorps anticardiolipines positifs, avec un prélèvement réalisé au cours d'un épisode aigu de thrombose, mais en l'absence de tout traitement anticoagulant. Le bilan de thrombophilie constitutionnelle, étant influencé par la présence d'un épisode thrombotique en cours et par la phase pré-analytique est à reconsidérer. Un contrôle à distance est nécessaire.

IV. Suivi biologique :

Parmi nos 72 cas, seule une patiente a pu bénéficier d'un suivi avec un bilan de contrôle réalisé à distance de l'événement thrombotique et hors traitement anticoagulant, conformément aux recommandations

Tableau XVIII : les différentes valeurs du bilan durant le suivi

	Protéine C (%)	Protéine S (%)	Antithrombine (%)	RPCA
Bilan initial à l'épisode aigu	34.7	48.6	46	0.47
Bilan après 4 mois	57.2	90	114.7	0.45



DISCUSSION



I. Données bibliographiques

A. Rappel physiologique :

1. L'hémostase :

Le système de l'hémostase joue un rôle essentiel dans la régulation de la fluidité sanguine et l'arrêt des saignements en cas de lésion vasculaire. Il repose sur des mécanismes enzymatiques et cellulaires complexes. Les principaux acteurs impliqués sont les facteurs de coagulation plasmatique, les plaquettes sanguines et la paroi vasculaire.(3)

Ce processus se décompose en trois phases interconnectées : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse, qui assurent conjointement le contrôle de l'hémorragie et la restauration de l'intégrité tissulaire. En conditions normales, un équilibre délicat régule simultanément la thrombose et l'hémorragie. Cependant, des anomalies héréditaires ou acquises, ainsi que certains traitements, peuvent perturber cet équilibre.(5)

1.1 L'hémostase primaire :

En réponse à une lésion de la paroi vasculaire, les plaquettes et les facteurs plasmatiques interagissent rapidement et colmatent la brèche par la formation d'un thrombus plaquettaire.

Dans un premier temps, une vasoconstriction réflexe réduit localement le flux sanguin.

Simultanément, l'exposition du collagène sous-endothélial permet l'adhésion des plaquettes à la zone endommagée, ce qui déclenche leur activation.

Ce processus se déroule en trois étapes clés : l'adhésion des plaquettes, leur activation avec libération de médiateurs, et leur agrégation. Cette séquence aboutit à la constitution d'un clou plaquettaire, assurant une barrière mécanique transitoire contre l'hémorragie.(6)

1.1-1 Adhésion plaquettaire

L'adhésion plaquettaire constitue la première étape de l'hémostase primaire. Elle se déclenche dès qu'une brèche dans l'endothélium expose les composants de la matrice sous-endothéliale, notamment le collagène, entraînant l'interruption de la sécrétion de substances antiagrégantes comme la prostacycline et le monoxyde d'azote (NO) par les cellules

endothéliales. Cette rupture de l'équilibre vasculaire favorise alors le recrutement et la fixation des plaquettes circulantes.(7)

Le facteur von Willebrand (vWF) joue un rôle central dans cette phase initiale : sécrété par les cellules endothéliales et stocké dans les corps de Weibel-Palade, il est libéré sous forme de filaments multimériques qui s'ancrent à la paroi vasculaire lésée. Le vWF agit comme une protéine pont, liant les structures sous-endothéliales d'une part, et les récepteurs Gp Ib-IX présents sur la membrane des plaquettes d'autre part, permettant leur adhésion stable malgré les forces de cisaillement du flux sanguin.(5)

Cette fixation initiale est renforcée par la présence d'autres protéines d'adhésion et de récepteurs spécifiques exprimés à la surface des plaquettes activées. La membrane plaquettaire est particulièrement riche en récepteurs membranaires spécialisés : intégrines, récepteurs couplés aux protéines G, récepteurs tyrosine kinase, sélécines, ou encore récepteurs de la superfamille des immunoglobulines, qui facilitent les interactions intercellulaires et avec la matrice extracellulaire. Ces récepteurs permettent une reconnaissance fine des signaux d'activation et la transmission d'un signal intracellulaire menant à l'étape suivante : l'activation plaquettaire.(7)

1.1-2 Activation plaquettaire

L'activation des plaquettes est un processus complexe qui débute par un changement de forme. De cellules discoïdes, les plaquettes s'étendent et s'aplatissent, formant des extensions membranaires appelées filopodes. Ce remodelage facilite leur adhésion à l'endothélium lésé et à d'autres plaquettes, augmentant ainsi la surface d'interaction et limitant la perte de sang.

Par ailleurs, les plaquettes redistribuent, lors de leur activation, des phospholipides anioniques (notamment la phosphatidylsérine) vers leur membrane externe, créant une surface procoagulante. Cette transformation est cruciale pour l'ancrage des facteurs de coagulation, conditionnant l'initiation de l'hémostase secondaire.

L'activation plaquettaire ne se limite donc pas à un simple changement morphologique. Elle déclenche également la libération de substances contenues dans les granules intracellulaires, indispensables à la progression de la cascade hémostatique.(8)

- **Sécrétion des granules :**

Les plaquettes renferment deux principaux types de granules. Les granules denses contiennent de petites molécules telles que l'ADP, l'ATP, la sérotonine, l'histamine et le calcium, qui favorisent l'activation et l'agrégation plaquettaires. Les granules α , plus nombreux et plus volumineux, stockent des protéines essentielles de l'hémostase comme le fibrinogène, le facteur V et le facteur von Willebrand (vWF), ainsi que des molécules impliquées dans l'inflammation, la cicatrisation et l'angiogenèse, notamment les facteurs de croissance.

Les mitochondries plaquettaires produisent l'ATP indispensable à l'activation et à la libération de ces granules. Les granules denses, par leur libération précoce, jouent un rôle d'amplificateur en stimulant la dégranulation des granules α et en facilitant le recrutement de protéines plasmatiques comme le fibrinogène et le facteur V. La sécrétion des granules peut être asynchrone et finement régulée, conférant une grande plasticité à la réponse plaquettaire (8).

- **Sécrétion de microparticules :**

Lors de leur activation, les plaquettes libèrent également des microparticules, ou vésicules d'origine plaquettaire. Celles-ci se forment à partir de la membrane plaquettaire et sont enrichies en phospholipides anioniques, en particulier la phosphatidylsérine, ainsi qu'en glycoprotéines spécifiques comme le complexe GPIIb/IIIa. Ces microparticules jouent un rôle important dans l'amplification de la coagulation en offrant une surface procoagulante supplémentaire, dans l'agrégation plaquettaire et dans la formation et la stabilisation du thrombus(8).

1.1-3 Agrégation plaquettaire :

L'agrégation plaquettaire débute après l'activation des plaquettes, lorsque le récepteur du fibrinogène, l'intégrine α IIb β 3, subit un changement de conformation. À l'état de repos, ce récepteur est inactif et ne peut se lier à ses ligands tels que le fibrinogène ou le facteur von

Willebrand (vWF). Lors de l'activation plaquettaire, un processus appelé signalisation "inside-out" active l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$, augmentant son affinité pour ces ligands et favorisant ainsi l'agrégation inter-plaquettaire.

Une fois les plaquettes agrégées, la signalisation "outside-in" prend le relais afin de stabiliser les interactions entre les plaquettes et renforcer la cohésion du thrombus. Ces mécanismes sont essentiels à la formation et à la stabilisation du bouchon hémostatique.(9)

Après la formation du bouchon plaquettaire, l'activation de la cascade de coagulation devient indispensable pour consolider ce dernier par la formation d'un réseau de fibrine. Ce processus repose sur l'activation séquentielle de protéines plasmatiques de type sérine-protéase, appelées facteurs de la coagulation, ainsi que de leurs cofacteurs.(9)

1.2 Coagulation :

L'hémostase secondaire repose sur la cascade de coagulation, un enchaînement de réactions enzymatiques aboutissant à la génération de fibrine, élément essentiel à la stabilisation du clou plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire.

La compréhension de cette cascade repose sur deux modèles complémentaires. Le premier, le modèle in vitro, a été développé en laboratoire et repose sur l'activation du facteur XII par contact avec des surfaces artificielles, comme le verre. Il décrit une cascade de coagulation segmentée en voies distinctes. Le second, le modèle in vivo, est considéré comme plus représentatif des phénomènes physiopathologiques : il met en avant l'initiation de la coagulation par l'exposition du facteur tissulaire (TF) lors d'une lésion vasculaire, ce qui déclenche la formation du complexe procoagulant et l'activation en chaîne des facteurs de coagulation.

1.2-1 Le modèle in vitro :

Historiquement, la cascade de coagulation est divisée en trois voies interconnectées :

- La voie extrinsèque, déclenchée par le facteur tissulaire ;
- La voie intrinsèque, activée par contact avec des surfaces chargées négativement (collagène, kaoline, verre) ;

- La voie commune, voie terminale conduisant à la génération de thrombine puis à la formation de fibrine.

a. **La voie extrinsèque :**

La voie extrinsèque est initiée par la liaison du facteur tissulaire (TF) au facteur VII ou à sa forme activée (FVIIa), en quantités équivalentes. Ce complexe TF-FVIIa déclenche une cascade de protéolyse enzymatique limitée, conduisant à l'activation du facteur X (en Xa) et, dans une moindre mesure, du facteur IX (en IXa). Ces premières étapes favorisent également l'activation du facteur XI et de plusieurs sérines protéases par clivage de leur peptide d'activation.

La protéolyse est un mécanisme d'hydrolyse enzymatique qui fragmente les protéines en polypeptides plus courts. Une fois la voie extrinsèque activée, un mécanisme de régulation peut intervenir par l'inhibition du complexe TF-FVIIa par le TFPI (tissue factor pathway inhibitor), un inhibiteur produit par les cellules endothéliales.

Parallèlement, le facteur IXa activé se lie au facteur VIIIa à la surface des phospholipides, constituant le complexe tenase, responsable de l'activation efficace du facteur X en Xa.

L'activation du facteur Xa marque le début de la voie commune de la coagulation. Le facteur Xa s'associe alors à son cofacteur, le facteur Va, en présence de calcium et de phospholipides, pour former le complexe prothrombinase. Ce complexe assure la conversion de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) par clivage de son peptide d'activation.

La production initiale de thrombine par la voie extrinsèque reste faible, mais elle joue un rôle crucial dans l'amorçage de la cascade de coagulation. Cette thrombine va ensuite activer plusieurs facteurs de la voie intrinsèque, amplifiant ainsi la production de thrombine.(5)

b. **La voie intrinsèque :**

La voie intrinsèque constitue l'un des deux principaux mécanismes physiopathologiques conduisant à la formation de l'activateur de la prothrombine, point de convergence final du processus de coagulation. Elle est déclenchée par un traumatisme

sanguin ou par l'exposition du sang à des surfaces anormales, notamment le collagène sous-endothélial mis à nu lors d'une lésion vasculaire.

L'activation du facteur XII et la libération des phospholipides plaquettaires constituent la première étape de la voie intrinsèque. Le facteur XII, ou facteur de Hageman, entre en contact avec le collagène ou une autre surface activatrice et subit une modification de conformation qui le rend enzymatiquement actif. Parallèlement, l'activation ou la lésion des plaquettes entraîne la libération de phospholipides membranaires, dont le facteur plaquettaire 3, cofacteur indispensable pour les réactions enzymatiques qui suivent.

Vient ensuite l'activation du facteur XI, catalysée par le facteur XII activé en présence de kininogène de haut poids moléculaire et de prékallicroïne, qui renforcent la réaction. Le facteur XI activé agit alors sur le facteur IX, étape clé de la cascade intrinsèque.

L'activation du facteur X se produit grâce au facteur IX activé, en association avec le facteur VIII activé, les phospholipides plaquettaires et le facteur plaquettaire 3. Cette étape marque le point de convergence vers la phase finale de la coagulation.

Enfin, la formation de l'activateur de la prothrombine repose sur l'association du facteur X activé avec le facteur V et les phospholipides. Ce complexe enzymatique catalyse la conversion rapide de la prothrombine en thrombine, enzyme centrale responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine et de la stabilisation du caillot.(10)

c. **Voie commune :**

Le facteur X activé, en association avec son cofacteur (le facteur V), les phospholipides tissulaires, les phospholipides plaquettaires et le calcium, forme le complexe prothrombinase, qui convertit la prothrombine en thrombine.

La thrombine ainsi formée clive le fibrinogène circulant en fibrine insoluble et active le facteur XIII, lequel réticulera de manière covalente les polymères de fibrine intégrés au clou plaquettaire.

Il en résulte un réseau de fibrine qui stabilise le caillot et constitue un clou hémostatique secondaire définitif .(11)

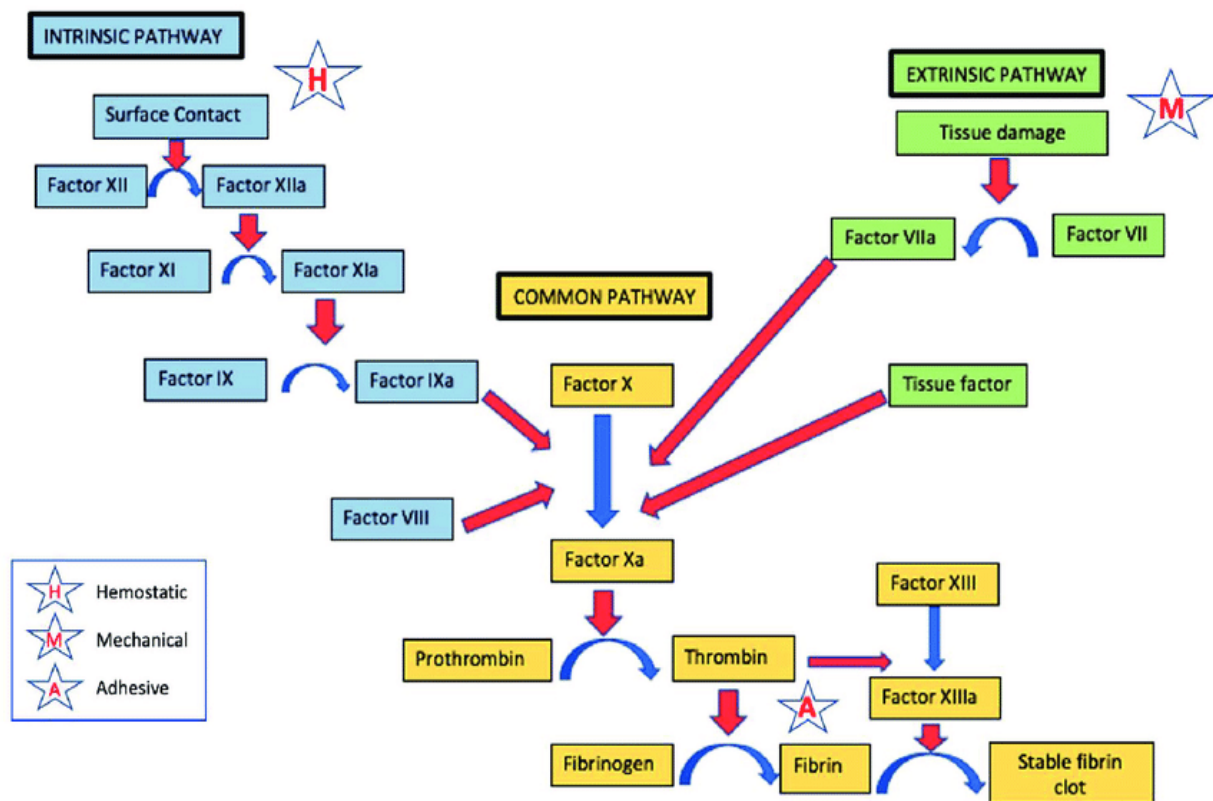


Figure 17 : schéma de la cascade de coagulation (12)

1.2-2 Le modèle cellulaire de l'hémostase (in vivo):

Le modèle classique des voies extrinsèque et intrinsèque, utile pour les tests *in vitro*, ne reflète pas la réalité *in vivo* où la coagulation se déroule sur des surfaces cellulaires. Le modèle cellulaire de l'hémostase, aujourd'hui le plus accepté, décrit un processus en trois phases qui se chevauchent : initiation, amplification et propagation.(14)

a. Initiation :

La coagulation débute lorsque le sang entre en contact avec des cellules exprimant le facteur tissulaire (TF), comme celles du tissu sous-endothélial vasculaire. Le TF se lie alors au facteur VIIa circulant et, avec l'aide du facteur V, active les facteurs IX et X. Le facteur Xa ainsi formé génère une faible quantité de thrombine à partir de la prothrombine, quantité insuffisante pour induire la formation de fibrine. Cette production initiale reste limitée et est rapidement contrôlée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).(15)

b. Amplification :

Lors de la phase d'amplification, la thrombine active les plaquettes au site de la lésion et transforme le facteur V plaquettaire en facteur Va, renforçant l'activité prothrombinase. Elle active également le facteur VIII, qui, en tant que cofacteur du facteur IXa, favorise la formation de facteur Xa. Enfin, la thrombine active le facteur XI, contribuant à la poursuite de la coagulation.(16)

c. Propagation :

La phase de propagation se caractérise par le recrutement massif de plaquettes au site de la lésion et par la formation des complexes ténase et prothrombinase à la surface des plaquettes activées.

Dans un premier temps, le facteur IXa (FIXa), activé lors de la phase d'initiation, se lie au facteur VIIIa (FVIIIa) à la surface des plaquettes pour former le complexe ténase. Une quantité supplémentaire de FIXa peut également être générée par le facteur XIa (FXIa) associé aux plaquettes.

Comme le facteur Xa (FXa) ne peut pas facilement migrer des cellules exprimant le facteur tissulaire (TF) vers les plaquettes activées, une plus grande quantité de FXa doit être produite localement, à la surface des plaquettes, par le complexe FIXa/FVIIIa.

Finalement, le FXa s'associe rapidement au facteur Va (FVa), déjà présent à la surface des plaquettes depuis la phase d'amplification, pour former le complexe prothrombinase. Ce complexe convertit alors une grande quantité de prothrombine en thrombine. Cette thrombine clive le fibrinogène en monomères de fibrine, qui polymérisent pour consolider le clou plaquettaire initial.(17)

d. Stabilisation

La thrombine générée permet la transformation du fibrinogène en fibrine et active le facteur XIII (facteur stabilisant de la fibrine). Ce dernier établit des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine solubles, formant ainsi un polymère stable qui confère solidité et stabilité au réseau de fibrine intégré au clou plaquettaire. La thrombine active également

l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*, TAFI), protégeant ainsi le caillot contre la fibrinolyse.(15)

1.2-3 **Régulation : les inhibiteurs physiologiques :**

Il est essentiel que la formation du caillot soit strictement régulée et localisée au site de la lésion, afin d'éviter les thromboses artérielles ou veineuses. Ainsi, un élément clé de l'hémostase équilibrée repose sur l'action d'inhibiteurs naturels de la coagulation, parmi lesquels figurent : l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), la protéine C, la protéine S et l'antithrombine. Ces éléments sont les principaux régulateurs des différentes phases de la coagulation.

Le TFPI inhibe le facteur Xa lorsqu'il se détache de la cellule exprimant le facteur tissulaire (TF), ce qui permet de contrôler la formation excessive de thrombine. Le TFPI est libéré par les cellules endothéliales et forme un complexe quaternaire avec TF-FVIIa-FXa pour bloquer l'activation ultérieure.

La protéine C, avec son cofacteur la protéine S, inactive les facteurs Va et VIIIa, limitant ainsi l'amplification de la thrombine. Ces deux protéines sont dépendantes de la vitamine K.

L'antithrombine inhibe plusieurs sérines protéases de la cascade de coagulation, notamment la thrombine (FIIa), les facteurs IXa, Xa, XIa et XIIa, jouant ainsi un rôle majeur dans la prévention de la formation excessive de caillots.(18)

a) **Inhibiteur du facteur tissulaire et du plasminogène (TFPI)**

C'est un polypeptide produit par les cellules endothéliales. Il agit comme un inhibiteur naturel de la voie extrinsèque en inhibant le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa (FT-FVIIa). La protéine S renforce l'interaction avec le facteur Xa en présence de calcium et de phospholipides.(19)

b) **La protéine C (PC) :**

La protéine c'est un inhibiteur naturel de la coagulation principalement synthétisé par les cellules hépatiques, bien qu'elle soit également produite en plus faibles quantités par les cellules endothéliales et pulmonaires. Identifiée en 1960 sous le nom d'autoprotrombine IIA,

elle a été renommée protéine C en 1976, après sa détection dans la fraction C lors d'une chromatographie de protéines dépendantes de la vitamine K.

Le gène de la protéine C est localisé sur le chromosome 2, présente une forte homologie avec les gènes des autres facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, et s'étend sur environ 11,2 kilobases, avec neuf exons et huit introns.

La forme mature de la protéine C humaine contient 419 acides aminés, a un poids moléculaire de 62 kDa et une demi-vie plasmatique d'environ 8 heures. Elle est composée de deux chaînes polypeptidiques (légère et lourde) reliées par une liaison disulfure. La chaîne légère contient un domaine Gla (gamma-carboxyglutamique, dépendant de la vitamine K) et deux domaines EGF-like, essentiels pour la fixation aux phospholipides membranaires via les ions calcium. La chaîne lourde comprend un peptide d'activation et un domaine catalytique de type sérine protéase, responsable de son activité enzymatique après activation.

i. Activation de la protéine C

L'activation de la protéine C en protéine C activée (APC) nécessite sa liaison au récepteur endothélial EPCR (Endothelial Protein C Receptor), ainsi que l'interaction avec le complexe thrombine-thrombomoduline présent à la surface des cellules endothéliales. Cette activation peut également se produire sur d'autres types cellulaires tels que les plaquettes et les macrophages, aussi bien dans l'espace intravasculaire qu'extravasculaire.

ii. Fonctions biologiques de la protéine C activée (APC)

La protéine C activée joue un rôle clé dans le contrôle de la coagulation sanguine. En présence de phospholipides, de calcium et de la protéine S, elle exerce une action protéolytique sur les cofacteurs Va et VIIIa, essentiels à l'amplification de la cascade de coagulation. Ces cofacteurs, activés respectivement par le facteur Xa et la thrombine, participent à la génération de thrombine. Leur inactivation par l'APC freine cette amplification et limite la formation excessive de thrombus. L'importance physiopathologique de ce mécanisme est illustrée par l'augmentation du risque de complications thromboemboliques chez les patients présentant un déficit en APC ou une résistance à son action, comme dans la mutation du facteur V Leiden.

En plus de cet effet anticoagulant, l'APC exerce une action pro-fibrinolytique. Elle inactive le principal inhibiteur de la fibrinolyse, le PAI-1, ce qui facilite l'action des activateurs du plasminogène. Elle réduit également la production de thrombine, limitant ainsi l'activation de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI). En présence de vitronectine, cette inhibition du PAI-1 est renforcée. L'APC peut aussi bloquer l'action d'autres inhibiteurs de la fibrinolyse, comme la protéinase C inhibitor (PCI) et l'alpha-1-antitrypsine, contribuant ainsi à la dissolution du caillot.

Au-delà de son rôle dans l'hémostase, l'APC possède des effets cytoprotecteurs. Elle réduit l'inflammation, protège les cellules de l'apoptose et présente des effets neuroprotecteurs, ce qui justifie l'exploration de ses propriétés dans le traitement de pathologies sévères comme la CIVD, le sepsis, la prééclampsie ou l'insuffisance rénale. Ces actions reposent sur des mécanismes de signalisation cellulaire distincts de ceux de la thrombine. L'APC se lie à l'EPCR et clive le récepteur PAR-1 à un site spécifique, déclenchant une signalisation anti-inflammatoire impliquant notamment β -arrestine-2, PI3K/Akt et Rac1 dans les caveolae. D'autres récepteurs, tels que PAR-3, S1P1, certaines intégrines, ApoE2, EGF-R et Tie-2, participent également à ces effets protecteurs.

L'APC module la réponse inflammatoire en inhibant NF- κ B, en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires et l'expression des molécules d'adhésion, tout en renforçant la barrière endothéliale grâce à la sphingosine-1-phosphate et aux GTPases Rac et Rho. Elle influence aussi la réponse immunitaire en modulant l'activité des macrophages, lymphocytes et cellules dendritiques, en diminuant la sécrétion de cytokines et en favorisant la tolérance immunitaire. Ces actions atténuent des réactions inflammatoires telles que l'asthme, la réaction greffon contre hôte et les lésions pulmonaires.

Enfin, l'APC possède un effet anti-apoptotique en favorisant l'expression de gènes comme Bcl-2 et en inhibant les caspases et gènes pro-apoptotiques, limitant ainsi la mort cellulaire. Elle participe aussi au remodelage et à la réparation tissulaire en stimulant les métalloprotéinases, en réduisant les facteurs pro-fibrosants tels que le PDGF et en favorisant l'angiogenèse, contribuant ainsi à la régénération des tissus lésés.(20)

c) Protéine S :

La protéine S (PS) a été décrite pour la première fois en 1977 par des chercheurs de Seattle, d'où son nom. Elle est principalement produite par le foie, mais son expression a également été identifiée dans les poumons, les lymphocytes, le cerveau, les mégacaryocytes et les ostéoblastes.

Dans le plasma, environ 40 % de la PS (≈ 10 mg/L) circulent sous forme libre, tandis que 60 % (≈ 15 mg/L) sont liées à la C4BP, un inhibiteur des voies classique et lectine du système du complément.

i. Génétique et Structure

Deux gènes codant pour la protéine S sont localisés sur le chromosome 3, de part et d'autre du centromère, entre les positions p11.1 et q11.2. Le premier, PROS1, est un gène fonctionnel composé de 15 exons et 14 introns et s'étend sur environ 80 kilobases. Le second est un pseudogène présentant une forte homologie de séquence avec PROS1, mais dépourvu de l'exon 1, ce qui le rend non fonctionnel.

La protéine S mature est une glycoprotéine monocaténaire de 635 acides aminés, d'une masse moléculaire d'environ 75 kDa, et possédant une demi-vie plasmatique d'environ 30 heures. Sa structure est composée de plusieurs domaines fonctionnels. La région N-terminale contient un domaine Gla constitué de 11 résidus de γ -carboxyglutamate, impliqué dans la liaison aux phospholipides négativement chargés. On retrouve également une boucle « pouce » pontée par un pont disulfure, appelée région sensible à la thrombine, ainsi que quatre domaines de type EGF. Enfin, la région C-terminale présente deux répétitions de type laminine G, qui forment un domaine analogue à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG-like).

Le domaine Gla permet la liaison de la PS aux membranes riches en phospholipides négatifs. La région sensible à la thrombine et le premier domaine EGF orientent la liaison de la PS à la protéine C activée (APC) et aux facteurs Va/VIIIa. Le deuxième domaine EGF et les domaines laminine G sont nécessaires à l'expression complète de la fonction de cofacteur de la PS. Le site de liaison à la C4BP se situe dans le domaine laminine G.

ii. Fonctions biologiques de la protéine S

La protéine S exerce principalement une fonction anticoagulante en tant que cofacteur de la protéine C activée, facilitant ainsi l'inactivation des facteurs Va et VIIIa. Elle favorise la fixation de l'APC à la membrane cellulaire grâce à son affinité pour les phospholipides négatifs et conserve son rôle de cofacteur même lorsqu'elle est liée à la chaîne β de la C4BP.

Elle possède également une activité anticoagulante indépendante de l'APC in vitro, en inhibant directement le complexe prothrombinase formé par les facteurs Va et Xa, ainsi que les complexes ténase impliquant les facteurs IXa/VIIIa ou le complexe facteur VII/tissu facteur, responsables de l'activation du facteur X. De plus, la protéine S empêche la liaison de la prothrombine au facteur Va, réduit l'activité enzymatique du facteur Xa et pourrait potentialiser l'effet anticoagulant de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. L'importance clinique de cette fonction est mise en évidence par la survenue de thromboses chez les patients présentant un déficit en protéine S.

La protéine S pourrait également contribuer à la fibrinolyse en inhibant l'activation de TAFI et en facilitant l'inhibition du PAI-1 par l'APC. Toutefois, la signification physiologique exacte de cette activité reste à déterminer.

Sur le plan immunologique, la protéine S intervient dans l'inhibition du complément. La C4BP, abondante dans le plasma, bloque les voies classique et lectine du complément en dégradant le C4b grâce au facteur I. La protéine S se lie à la C4BP par son domaine SHBG-like et permet l'ancrage du complexe aux cellules apoptotiques, contribuant ainsi à limiter l'inflammation dans les tissus lésés.

Elle participe également à la stimulation de l'efferocytose en reconnaissant les phospholipides négatifs exposés à la surface des cellules apoptotiques et en facilitant leur phagocytose par les macrophages, ce qui réduit la réponse inflammatoire.

Enfin, la protéine S exerce une activité cytoprotectrice en activant les récepteurs TAM (Tyro3, Axl, Mer) par l'intermédiaire de son domaine SHBG-like. Cette activation entraîne l'inhibition de NF- κ B, avec une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires,

et l'activation de la voie Akt, qui favorise l'expression de gènes anti-apoptotiques et la survie cellulaire.(20)

d) L'antithrombine (AT) :

L'antithrombine (AT) est un cofacteur de l'héparine appartenant à la famille des inhibiteurs de sérine protéases (serpins). Composée de 432 acides aminés, elle est principalement synthétisée par le foie.

Initialement, plusieurs activités antithrombiniques distinctes avaient été décrites dans le plasma, donnant lieu à une classification allant de I à IV. Il a ensuite été démontré que ces activités reflétaient les fonctions d'une seule molécule : l'antithrombine III, renommée simplement « antithrombine » par la Société internationale de thrombose et d'hémostase en 1993.

L'AT est un inhibiteur majeur de la coagulation. Elle neutralise principalement la thrombine et le facteur Xa, mais elle peut également inhiber les facteurs IXa, XIa, XIIa, la kallikréine et la plasmine. En tant qu'inhibiteur physiologique central, un déficit en AT — qu'il soit acquis ou héréditaire — entraîne une génération excessive de thrombine et un risque accru de thrombose.

Les déficits héréditaires d'AT sont dus à une grande variété de mutations. Leur détection par test génétique nécessiterait le séquençage complet du gène, composé de nombreux exons. Comme cette information n'a pas d'impact thérapeutique, une analyse moléculaire de routine n'est pas indiquée.

Le dépistage repose sur des tests fonctionnels ou immunologiques. Les tests d'activité amidolytique sont recommandés en première intention. Les dosages immunologiques ne sont pas systématiques, mais ils permettent de distinguer un déficit de type I (quantitatif) d'un déficit de type II (qualitatif).(21)

Le mécanisme inhibiteur des protéases de la coagulation repose sur l'action de l'antithrombine (AT), qui neutralise principalement la thrombine (facteur IIa) ainsi que les facteurs activés Xa (FXa) et IXa (FIXa). Son action suit un processus en deux temps caractéristique des serpins, décrit comme un « substrat suicide » : la boucle réactive centrale

(RCL) de l'AT est reconnue par le site actif de l'enzyme cible, entraînant l'insertion de cette boucle dans la feuille β -A de l'AT. Ce changement conformationnel piège l'enzyme dans un complexe stable et bloque son activité catalytique.(22)

À l'état basal, l'activité inhibitrice de l'AT est relativement faible. Elle est fortement augmentée en présence d'héparine ou de glycosaminoglycanes (GAGs) endothéliaux. La fixation d'un pentasaccharide spécifique de l'héparine à l'hélice D de l'AT induit un changement allostérique qui rend son site de liaison aux protéases accessible, accélérant ainsi l'inhibition du FXa et du FIXa. En revanche, pour inhiber efficacement la thrombine, une héparine de haut poids moléculaire est requise afin de stabiliser un complexe ternaire entre l'AT, la thrombine et l'héparine.

Sur les cellules endothéliales, l'AT interagit également avec des protéoglycanes contenant des héparane-sulfates (HSPG), via la même hélice D. Toutefois, seules les séquences 3-O-sulfatées des HSPG permettent une liaison de haute affinité. Ces interactions pourraient représenter un mécanisme physiologique de régulation locale de l'activité anticoagulante de l'AT à la surface endothéliale.

Au-delà de son rôle anticoagulant, l'antithrombine participe également à la régulation de l'inflammation, de l'angiogenèse et de l'immunité innée, fonctions qui restent encore en cours de caractérisation.(23)

1.3 Fibrinolyse

Après l'hémostase, afin de rétablir la perméabilité vasculaire et la circulation sanguine, le caillot de fibrine doit être éliminé par des enzymes protéolytiques. La fibrinolyse est déclenchée en réponse à une lésion vasculaire et nécessite l'activation du plasminogène en plasmine par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'activateur du plasminogène de type urokinase (u-PA).

Le t-PA, stocké dans l'endothélium, est libéré à la suite d'une lésion endothéliale ou d'une stimulation par la thrombine ou par des agents vasoactifs (adrénaline, bradykinine, etc.). La fibrine agit comme un cofacteur du t-PA en facilitant l'activation du plasminogène.

Les deux activateurs t-PA et u-PA sont utilisés en pratique clinique pour la thrombolyse. Le t-PA est produit sous forme recombinante, tandis que l'urokinase est isolée de l'urine humaine. La streptokinase, un peptide issu de streptocoques hémolytiques, est également capable d'activer le plasminogène en plasmine. Les principaux régulateurs du système fibrinolytique sont le PAI-1, qui inhibe le t-PA et l'u-PA, ainsi que l' α 2-antiplasmine, qui neutralise directement la plasmine. Les déficits en PAI-1 ou en α 2-antiplasmine constituent des troubles rares, responsables de diathèses hémorragiques sévères en raison d'une fibrinolyse non contrôlée.

Le médicament antifibrinolytique acide tranexamique est un analogue synthétique de la lysine, qui se lie de manière réversible au plasminogène, empêchant son activation en plasmine. Il prévient ainsi la dégradation de la fibrine.(14)

B. Rappel pathologique :

1. Thrombose :

1.1 Epidémiologie

La thromboembolie veineuse (TEV), incluant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), représente le troisième trouble cardiovasculaire le plus fréquent après l'infarctus du myocarde et l'AVC. Elle touche près de 10 millions de personnes par an dans le monde, avec une mortalité estimée entre 100 000 et 180 000 décès annuels aux États-Unis.(24)

Environ 12 millions de patients hospitalisés chaque année présentent un risque modéré à élevé de TEV, dont 42 % des patients médicaux et 64 % des patients chirurgicaux selon une étude mondiale.(25)

L'incidence annuelle est de 1 à 2 pour 1 000 personnes-années en Occident, et plus faible en Orient. Malgré cela, les progrès thérapeutiques récents ont permis une réduction significative de la morbi-mortalité liée à la TEV.

Le coût économique est également important : 1,5 à 2,2 milliards d'euros en Europe, et jusqu'à 10 milliards de dollars aux États-Unis, avec une dépense moyenne de 12 000 à 14 000 dollars par patient la première année.(26)

1.2 Physiopathologie :

La triade de Virchow constitue depuis longtemps un modèle simplifié mais efficace pour résumer la physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), en intégrant trois facteurs clés : la stase du flux sanguin, l'hypercoagulabilité, ainsi que la dysfonction et les lésions endothéliales.(27)

Les thrombus se forment préférentiellement dans les poches valvulaires des membres inférieurs, où le flux sanguin est ralenti. Cette stase favorise l'adhésion cellulaire et l'expression de molécules prothrombotiques comme la sélectine P/E et le facteur von Willebrand (vWF).(28)

La lésion ou dysfonction de l'endothélium, souvent liée à une inflammation locale ou systémique et à l'hypoxie, entraîne une perte des mécanismes anticoagulants physiologiques (thrombomoduline, NO, prostacycline, CD39). L'endothélium lésé exprime alors du facteur tissulaire (TF) et des molécules d'adhésion, initiant la coagulation.(29)

Enfin, l'état d'hypercoagulabilité est renforcé par l'activation des plaquettes, l'expression du TF par les leucocytes, et la formation de pièges extracellulaires de neutrophiles (NETs), qui servent de support au thrombus et participent à sa stabilité.(30)

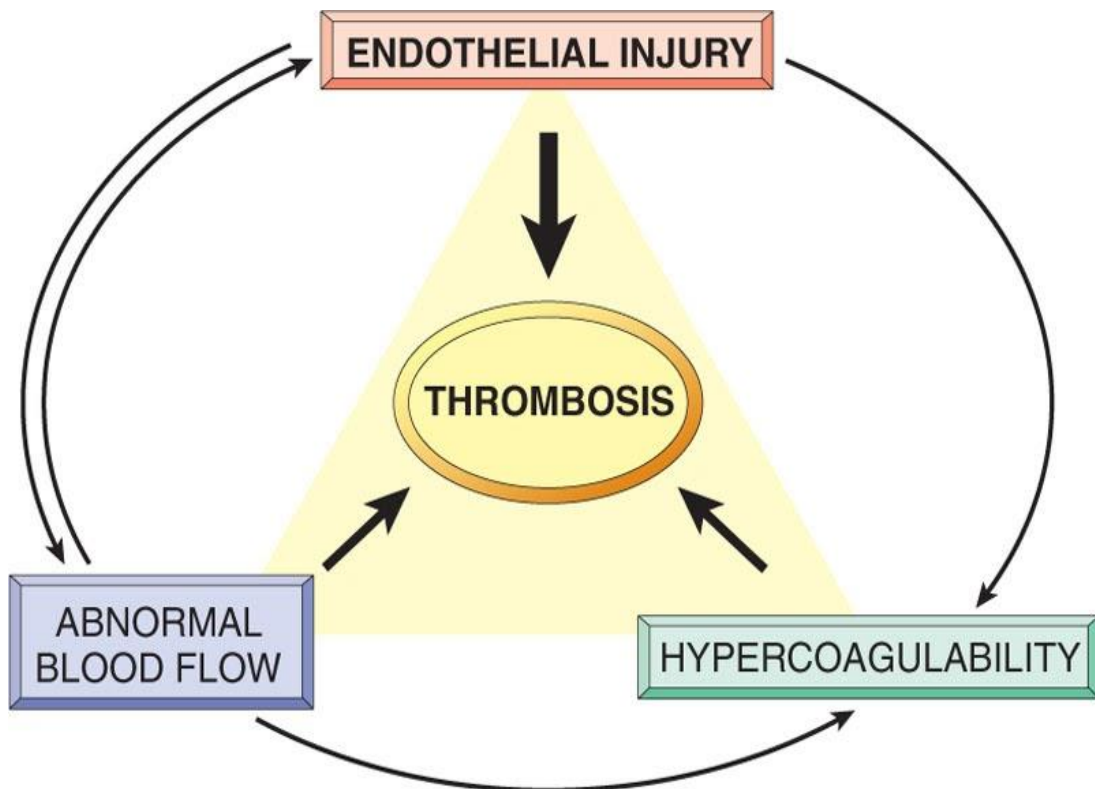


Figure 18 : Triade de Virchow (31)

1.3 Facteurs de risque cliniques et biologiques de la MTEV

Les facteurs de risque de MTEV sont classés en deux grandes catégories :

- Les facteurs transitoires ou acquis, souvent liés à des circonstances médicales ou chirurgicales.
- Les facteurs permanents ou constitutionnels, regroupant les thrombophilies héréditaires ou certains états prothrombotiques chroniques.

Tableau XIX : Facteurs de risque impliqués dans la survenue d'une MTEV(32)

Facteurs héréditaires ou génétiques	Facteurs acquis ou environnementaux	Facteurs mixtes ou non établis
<ul style="list-style-type: none"> -Déficit en antithrombine -Déficit en protéine C - Déficit en protéine S -Résistance à la protéine C activée (Facteur V Leiden) - Mutation du gène de la prothrombine (G20210A) -Groupe sanguin non 0 - Déficit en Protéine Z 	<ul style="list-style-type: none"> -Age -Obésité -Varices - Chirurgie - Traumatisme - Immobilisation prolongée - Grossesse et post partum - Contraceptifs oraux - Hormonothérapie Cancer - Antécédent de thrombose - Hémopathies Maladie de Behçet - Syndrome des antiphospholipides - Cardiopathie - Maladies inflammatoires du tube digestif - Cathéter central - TV médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> -Hyperhomocystéinémie - Taux élevé de fibrinogène -Taux élevé de F VIII -Taux élevé de F IX -Taux élevé de F XI -RPCA sans Facteur V Leiden -Dysfibrinogénémies

1.4 Clinique :

1.4-1 Thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP)

La maladie thromboembolique veineuse, qui inclut la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, constitue la principale manifestation clinique associée aux anomalies de la coagulation d'origine héréditaire. Ces anomalies, regroupées sous le terme de thrombophilies constitutionnelles, augmentent la prédisposition individuelle à la formation de thrombus veineux, notamment en présence de circonstances cliniques favorables.

Les données issues de grandes études cas-témoins suggèrent que les porteurs d'une thrombophilie héréditaire présentent un risque de MTEV globalement multiplié par 2 à 7, selon le type d'anomalie identifiée, par rapport aux sujets sans anomalie connue. Ce risque varie non seulement en fonction du trouble génétique lui-même, mais aussi du contexte clinique et de la présence de facteurs de risque associés.

La mutation du facteur V Leiden est l'une des anomalies thrombophiliques les plus fréquentes. Elle augmente significativement le risque de MTEV, avec un risque multiplié par 3 à 4 chez les hétérozygotes et par 6 à 11 chez les homozygotes. Cette mutation est particulièrement associée à la TVP plutôt qu'à l'EP, un phénomène connu sous le nom de « paradoxe du FVL », possiblement lié à la structure des thrombus formés, plus compacts et moins emboligènes.

Ce profil particulier ne s'applique pas aux autres anomalies thrombophiliques constitutionnelles, telles que les déficits en antithrombine, en protéine C ou en protéine S, qui semblent conférer un risque comparable de TVP et d'EP. Par ailleurs, certaines affections acquises associées à un état prothrombotique peuvent elles aussi influencer différemment le risque de ces deux manifestations cliniques de la MTEV.(33,34)

1.4-2 Thrombose veineuse superficielle (TVS)

La TVS, bien que bénigne dans la majorité des cas, peut révéler une thrombophilie héréditaire, notamment lorsqu'elle survient sans varices ni facteur déclenchant évident. Des études ont montré un lien significatif entre certaines anomalies génétiques (FVL, PT20210A, déficit en antithrombine, protéine C ou S) et un risque accru de TVS, comparable à celui observé dans la TVP.(35)

1.4-3 Thrombose veineuse sur sites inhabituels

a. Thrombose des sinus veineux cérébraux

La thrombose des sinus veineux cérébraux touche majoritairement les femmes jeunes, souvent en lien avec la prise de contraceptifs oraux. La présence d'une thrombophilie héréditaire, notamment les mutations FVL et PT20210A, augmente nettement le risque, surtout en association avec d'autres facteurs comme le post-partum ou les maladies auto-immunes. D'autres causes incluent les syndromes myéloprolifératifs, les infections et les traumatismes crâniens.(36)

b. Veines splanchniques

La thrombose des veines splanchniques inclut la thrombose de la veine porte, le syndrome de Budd-Chiari et la thrombose des veines mésentériques.

Les principaux facteurs prédisposants sont la cirrhose hépatique et les néoplasies myéloprolifératives, souvent associées à la mutation JAK2 V617F.

La thrombophilie héréditaire joue aussi un rôle important : la mutation PT20210A est fréquemment retrouvée dans la thrombose de la veine porte, tandis que le facteur V Leiden est plus lié au syndrome de Budd–Chiari. Ces mutations augmentent significativement le risque de ces thromboses, avec des risques relatifs allant de 3 à 11 selon les études.(37)

c. Veines des membres supérieurs

Les thromboses des veines des membres supérieurs représentent 5 à 10 % des TVP. Elles sont majoritairement secondaires à des lésions directes, comme la pose de cathéters ou un cancer, tandis qu'un quart des cas résulte d'un syndrome de défilé thoracique. La thrombophilie héréditaire augmente le risque dans les cas non provoqués, avec un risque multiplié par 5 à 6 selon les mutations ou déficits concernés.(38)

d. Veines rétiniennes

La thrombose des veines rétiniennes est plus fréquente avec l'âge et reste le plus souvent unilatérale. Le lien avec la thrombophilie héréditaire reste incertain, bien que certaines études suggèrent un risque modéré avec la mutation FVL. En revanche, des facteurs acquis comme les anticorps antiphospholipides et l'hyperhomocystéinémie sont plus clairement associés à cette pathologie.(39)

2. Thrombophilie constitutionnelle :

La thrombophilie constitutionnelle regroupe un ensemble d'anomalies héréditaires qui prédisposent à un risque accru de thrombose veineuse. Ces anomalies affectent soit les inhibiteurs naturels de la coagulation, entraînant une perte de fonction (déficits en antithrombine, protéine C ou protéine S), soit certaines protéines procoagulantes, aboutissant à un gain de fonction (mutation du facteur V Leiden et mutation G20210A du gène de la prothrombine). Ces mécanismes perturbent l'équilibre hémostatique au profit d'un état prothrombotique.

2.1 Les principales anomalies de la thrombophilie héréditaire :

2.1-1 Mutation du facteur V Leiden :

Le facteur V Leiden (FVL) est la cause la plus fréquente de thrombophilie héréditaire dans les populations d'origine européenne. Il s'agit d'une mutation ponctuelle du gène F5, caractérisée par une substitution d'un nucléotide (G→A) au niveau du codon 1691, entraînant un changement d'acide aminé en position 506 du facteur V, où l'arginine est remplacée par une glutamine (Arg506Gln ou R506Q). Cette modification altère un site crucial de clivage par la protéine C activée (APC), rendant le facteur V partiellement résistant à son inactivation. Il en résulte un état prothrombotique dû à une activité excessive du complexe prothrombinase et à une génération accrue de thrombine.

En conditions physiologiques, la thrombine lie la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales, ce qui active la protéine C. En présence de son cofacteur, la protéine S, l'APC exerce une fonction anticoagulante en dégradant les facteurs Va et VIIIa. Le facteur V normal possède trois sites principaux de clivage par l'APC : Arg506, Arg306 et Arg679. La mutation Leiden empêche le clivage initial au site Arg506, ralentissant la dégradation du facteur Va et augmentant ainsi sa demi-vie fonctionnelle. Cela compromet la régulation négative de la coagulation et favorise la formation de thrombine, posant un risque accru de thrombose veineuse.

Le FVL est transmis selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète. Il est quasi exclusivement retrouvé chez les individus de race blanche, avec une prévalence estimée entre 3 % et 8 % dans les populations européennes. Cette mutation est exceptionnellement rare chez les individus d'origine africaine ou asiatique (moins de 0,1 %). Elle est détectée chez environ 20 % des patients ayant une thrombose veineuse profonde (TVP) et jusqu'à 40 % de ceux présentant une TVP idiopathique, récidivante ou survenant précocement avec antécédents familiaux.

Sur le plan clinique, les porteurs hétérozygotes de la mutation présentent un risque relatif de thrombose veineuse multiplié par 3 à 7 par rapport aux non-porteurs. En revanche, les homozygotes pour le FVL, beaucoup plus rares (environ 0,02 % de la population générale),

ont un risque multiplié jusqu'à 80. Une étude menée par Koster et al. dans le cadre de la Leiden Thrombophilia Study a révélé une résistance à l'APC chez 21 % des patients ayant une MTE, contre seulement 5 % chez les témoins. Cette étude a estimé le risque relatif de thrombose veineuse profonde chez les hétérozygotes à environ 7, et à 80 chez les homozygotes.

Néanmoins, il est important de souligner que le risque absolu reste modéré. Chez les hétérozygotes, le risque annuel de MTE varie entre 0,1 % et 0,6 %. La majorité des individus porteurs ne développent jamais de thrombose, sauf en présence de facteurs de risque acquis (chirurgie, immobilisation, grossesse, contraception hormonale, obésité, etc.). L'association du FVL à d'autres anomalies génétiques, notamment la mutation G20210A du gène de la prothrombine, peut cependant potentialiser considérablement le risque thrombotique (risque multiplié par 6 à 20 dans certaines études de double hétérozygotie).

D'autres variantes du gène F5 ont été décrites, telles que le facteur V Cambridge (Arg306Thr) et le facteur V Hong Kong (Arg306Gly). Celles-ci affectent également des sites de clivage de l'APC, mais avec un effet thrombotique plus modéré que la mutation classique FVL. Par ailleurs, une polymorphie génétique désignée comme FVR2 (His1299Arg) a été associée à une résistance partielle à l'APC, sans impact thrombotique aussi marqué.

Sur le plan physiopathologique, la résistance à l'APC peut être détectée par des tests fonctionnels mesurant la réponse du plasma à l'addition d'APC exogène. Une faible réponse indique une résistance, laquelle est confirmée par génotypage. Cette résistance est un phénotype, tandis que le FVL en est la cause génotypique principale, représentant environ 90 à 95 % des cas.

Les manifestations cliniques du FVL sont essentiellement veineuses : TVP des membres inférieurs, embolie pulmonaire, thrombose veineuse cérébrale ou abdominale. Bien que la mutation ait été explorée dans des contextes d'avortements spontanés à répétition, de complications obstétricales ou de thromboses artérielles, les preuves de causalité dans ces situations restent controversées.(40-42)

2.1-2 Mutation du gène de la prothrombine G20210A

La mutation G20210A du gène de la prothrombine correspond à une substitution dans la région 3' non traduite du gène F2, entraînant une surexpression de la prothrombine. Cette anomalie, identifiée en 1996 par Poort et al., entraîne une élévation des taux plasmatiques de prothrombine, estimée à +30 % chez les hétérozygotes, ce qui favorise la génération excessive de thrombine et augmente le risque de thrombose veineuse, notamment la TVP et l'embolie pulmonaire. Toutefois, il est important de noter qu'une élévation du taux de prothrombine peut être observée sans mutation, et inversement, certains porteurs peuvent présenter des taux normaux.(43,44)

La mutation est présente chez environ 2 à 3 % des individus de race blanche, avec une distribution géographique inégale : elle est plus fréquente en Europe du Sud qu'en Europe du Nord. Elle reste très rare chez les populations africaines ou asiatiques. Cette répartition suggère un effet fondateur dans certaines régions. Dans les populations atteintes de MTE, sa prévalence peut atteindre 6 à 18 %, soulignant sa contribution pathogène dans certains sous-groupes.(43,45)

En termes de risque thrombotique, l'hétérozygotie G20210A multiplie par 2 à 3 le risque de MTE, un niveau inférieur à celui associé au facteur V Leiden. Chez les homozygotes, bien plus rares, le risque serait multiplié par 5. L'étude Leiden Thrombophilia a notamment montré une fréquence de 6,2 % de la mutation chez les patients avec TVE contre 2,3 % chez les témoins. Par ailleurs, une majorité des patients porteurs hétérozygotes atteints de TVE avaient une activité de prothrombine $>1,15$ U/ml, contre une minorité chez les sujets sains.(33)

Les mécanismes impliqués incluent une production excessive de thrombine favorisant la conversion du fibrinogène en fibrine et l'activation plaquettaire. Une résistance indirecte à la protéine C activée a aussi été suggérée, notamment via une altération de l'inactivation du facteur Va. Certains polymorphismes génétiques liés à cette mutation pourraient également moduler le risque thrombotique, mais ces mécanismes restent encore à explorer.(33)

Enfin, sur le plan clinique, cette mutation agit rarement seule. Elle s'inscrit souvent dans un contexte multifactoriel, associé à des facteurs de risque acquis (chirurgie, grossesse, pilule, cancer), ou à d'autres anomalies thrombophiliques héréditaires comme le facteur V Leiden. Ces interactions contribuent à expliquer la variabilité phénotypique observée chez les porteurs : certains restent asymptomatiques, d'autres développent des événements thrombotiques précoces ou récurrents.(33,44,45)

2.1-3 Déficit en antithrombine

L'antithrombine (AT) est une glycoprotéine synthétisée par le foie, appartenant à la famille des serpins, et joue un rôle central dans la régulation de la coagulation en inhibant principalement la thrombine et le facteur Xa, ainsi que d'autres facteurs activés. Cette inhibition est renforcée par l'héparine ou le sulfate d'héparane, qui accélèrent la formation du complexe AT-enzyme via un site de liaison spécifique.(46)

Dans la population générale, la prévalence du déficit en antithrombine est estimée entre 1/250 et 1/500, mais peut être aussi basse que 0,02 à 0,2 %. Chez les patients atteints de MTEV, elle est autour de 0,5 à 1 %, ce qui en fait une cause plus rare comparée aux autres thrombophilies héréditaires. Une étude écossaise menée sur 9669 donneurs de sang a estimé cette prévalence à 1/630, avec une prédominance des formes qualitatives.(47)

Les déficits en AT sont classés en deux grands types selon les analyses fonctionnelles et antigéniques. Le type I correspond à un déficit quantitatif avec réduction parallèle de l'activité et du taux antigénique. Il s'agit d'un défaut de synthèse ou de sécrétion de la protéine. Le type II correspond à un déficit qualitatif, avec un taux antigénique normal mais une activité réduite. Ce type se subdivise en plusieurs sous-types selon le site de l'anomalie : le site réactif (IIa), le site de liaison à l'héparine (IIb), ou des anomalies pléiotropes touchant plusieurs fonctions (IIc). Certains auteurs mentionnent aussi un type III, lié à une altération spécifique de l'interaction AT-héparine, malgré des taux normaux d'AT fonctionnelle et antigénique.(33,43,48)

Le diagnostic repose sur des tests fonctionnels chromogènes qui mesurent l'activité inhibitrice de l'AT. En cas de diminution, un dosage antigénique permet de différencier un

déficit de type I (activité et antigène diminués) d'un type II (activité diminuée, antigène normal). Toutefois, certains déficits de type II, notamment ceux affectant le site de liaison à l'héparine, peuvent passer inaperçus selon les conditions expérimentales. L'utilisation d'enzymes différentes (facteur Xa, thrombine humaine ou bovine) peut influencer la sensibilité du test. Le dosage antigénique, réalisé par ELISA ou turbidimétrie, complète l'exploration. Le test dit "progressif", sans héparine, est rarement utilisé mais peut détecter certains déficits.(21,49,50)

Sur le plan clinique, les formes hétérozygotes de type I ou II sont associées à un risque accru de MTEV, avec une estimation de 70 % des porteurs ayant un événement avant 50 ans. Le risque annuel de premier événement chez les porteurs asymptomatiques est estimé à 2 %. Les études cas-témoins et familiales ont montré une fréquence accrue du déficit en AT chez les patients thrombotiques comparés aux témoins.(51)

Les formes homozygotes sont très rares et concernent surtout des mutations du site de liaison à l'héparine, les formes complètes de type I étant probablement létales. Une étude autrichienne (2001) a rapporté cinq cas homozygotes dont quatre avaient présenté des événements thromboemboliques majeurs dans l'enfance. Certains cas montrent une activité fonctionnelle <10 %, ce qui témoigne de la sévérité du déficit.(22,47)

2.1-4 Déficit en protéine C

La déficience en protéine C est une pathologie rare, peut être congénitale ou acquise, caractérisée par une diminution de l'activité de la protéine C, une sérine protéase dépendante de la vitamine K, impliquée dans la régulation de la coagulation sanguine. Cette protéine est synthétisée par les hépatocytes et circule dans le sang sous forme inactive. Lorsqu'elle est activée par la thrombine en présence de thrombomoduline, elle devient la protéine C activée (APC), exerçant une puissante activité anticoagulante. L'APC inhibe les facteurs Va et VIIIa, essentiels à la production de thrombine, ce qui contribue à limiter la formation excessive de caillots sanguins. En plus de sa fonction anticoagulante, l'APC joue également un rôle cytoprotecteur, anti-inflammatoire et profibrinolytique.

La forme congénitale résulte de mutations du gène PROC, situé sur le chromosome 2q14.3. On distingue deux types principaux : le type I, caractérisé par une baisse quantitative

de la protéine (activité et antigène réduits), et le type II, où la quantité est normale mais la fonction altérée (activité diminuée, antigène normal). Plus de 160 mutations ont été décrites, bien que certaines études en rapportent jusqu'à 500. Cette déficience est transmise selon un mode autosomique dominant. Les formes hétérozygotes entraînent une carence modérée, souvent silencieuse, tandis que les mutations homozygotes provoquent une déficience sévère aux conséquences cliniques précoces et graves.(52,53)

L'incidence de la forme hétérozygote est estimée entre 1 sur 200 et 1 sur 500 individus, bien que toutes ne soient pas symptomatiques. Les formes cliniquement significatives touchent environ 1 personne sur 20 000, et la forme homozygote est extrêmement rare, avec une prévalence d'environ 1 naissance sur 4 millions. Cette rareté peut s'expliquer par une sous-déclaration ou un sous-diagnostic.(52)

Sur le plan physiopathologique, la protéine C exerce ses effets anticoagulants en inactivant par protéolyse les facteurs Va et VIIIa. Ce processus dépend de cofacteurs tels que la thrombomoduline et le récepteur endothélial de la protéine C (EPCR), exprimés à la surface des cellules endothéliales. Ces cofacteurs amplifient respectivement la vitesse et l'efficacité de l'activation de la protéine C par la thrombine. Une carence en protéine C perturbe ce mécanisme, favorisant un état prothrombotique par surproduction de thrombine. L'APC joue également un rôle indirect dans la fibrinolyse, notamment par inhibition du PAI-1, favorisant l'action du tPA, et par diminution de l'activation du TAFI.(54)

Cliniquement, la présentation varie selon le degré de déficience. Chez les patients homozygotes, les signes apparaissent très tôt, souvent dès la naissance, sous forme de purpura fulminans ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), parfois compliquée de thromboses sévères cérébrales, rénales ou oculaires. Ces cas nécessitent une prise en charge rapide, souvent avec une administration de concentrés de protéine C. Les hétérozygotes, quant à eux, peuvent rester asymptomatiques ou présenter des événements thromboemboliques veineux (TEV), comme des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires (EP) ou des thromboses survenant dans des contextes à risque comme la chirurgie, la grossesse ou la prise d'œstrogènes. Une complication spécifique à cette

population est la nécrose cutanée induite par la warfarine, survenant peu après l'instauration du traitement.(53)

Le risque de TEV chez les hétérozygotes est 10 à 15 fois plus élevé que dans la population générale. Environ 5 % des patients ayant eu un épisode thrombotique présentent une déficience en protéine C. Même les porteurs asymptomatiques ont un risque de thrombose accru, estimé à environ 2,5 % par an, avec un taux de récurrence atteignant 38 % sur 10 ans chez ceux ayant déjà été touchés. La corrélation entre la déficience en protéine C et les événements thromboemboliques artériels (ATE) est plus controversée. Certaines études ont mis en évidence une association, notamment avec l'infarctus du myocarde à artères coronaires normales ou les AVC précoces, mais ces données proviennent souvent de rapports de cas. D'autres études plus larges n'ont pas confirmé cette association, ce qui souligne la nécessité d'enquêtes épidémiologiques plus robustes.

Le diagnostic repose sur des tests de laboratoire réalisés sur plasma citraté. Le dosage de l'activité fonctionnelle de la protéine C est l'examen de choix pour le dépistage. Il peut être coagulométrique, utilisant le venin de serpent Protac, ou chromogénique, mesurant l'activité enzymatique sur substrat synthétique. Ce dernier est préféré pour sa meilleure reproductibilité et sa spécificité. Le dosage antigénique quantifie la concentration totale de protéine C mais n'est pas adapté au dépistage des déficits qualitatifs (type II). Les valeurs normales chez l'adulte se situent entre 65 et 135 UI/dL. On parle de carence légère pour des valeurs entre 20 UI/dL et la limite inférieure normale, de carence modérée pour des valeurs entre 1 et 20 UI/dL, et de carence sévère pour des taux inférieurs à 1 UI/dL.(54)

La confirmation diagnostique peut nécessiter une analyse génétique ciblant le gène PROC, notamment en cas de forme sévère ou dans un contexte familial. Le dépistage des apparentés de patients porteurs est recommandé dans le cadre d'un bilan de thrombophilie héréditaire, bien que les indications précises dépendent des recommandations locales.(55)

2.1-5 Déficit en protéine S

Le déficit en protéine S est une affection rare qui se caractérise par une diminution de l'activité ou du taux de la protéine S, une glycoprotéine plasmatique dépendante de la vitamine

K jouant un rôle essentiel dans la régulation de la coagulation sanguine. Découverte en 1979 à Seattle, la protéine S agit comme cofacteur de la protéine C activée (APC) pour inactiver les facteurs V et VIII, empêchant ainsi une coagulation excessive. Un déficit en protéine S conduit à une thrombophilie, augmentant le risque de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP).

Le déficit peut être congénital, dû à des mutations du gène PROS1, ou acquis, associé à diverses conditions pathologiques ou traitements (anti-vitamine K, maladie hépatique, syndrome néphrotique, grossesse, etc.). Le déficit congénital se transmet de manière autosomique dominante avec une pénétrance variable. Trois types de déficit sont décrits : le type 1 est un déficit quantitatif avec diminution de la protéine S totale, libre et de son activité ; le type 2 est un déficit qualitatif, où la protéine est présente mais dysfonctionnelle ; le type 3 est un déficit quantitatif avec taux total normal mais baisse de la fraction libre et de l'activité. Les types 1 et 3 sont les plus fréquents.(56)

La prévalence du déficit en protéine S hétérozygote est estimée à environ 1 sur 300 à 500 dans la population générale, avec une incidence plus élevée dans certains groupes ethniques, notamment chez les Japonais où elle peut atteindre 12,7 % chez les patients présentant une thrombose. Environ la moitié des hétérozygotes développent des épisodes thromboemboliques, généralement avant 40-45 ans. Le déficit homozygote, beaucoup plus rare, se manifeste souvent par un purpura fulminans néonatal, une forme sévère avec thromboses et nécrose cutanée.(56)

La protéine S circule sous deux formes : environ 40 % sous forme libre, active, et 60 % liée à la protéine C4b-binding (C4BP), inactive. Elle exerce son effet anticoagulant en tant que cofacteur de l'APC pour inactiver les facteurs V et VIII, mais aussi comme cofacteur du TFPI, inhibant le facteur Xa. Ces mécanismes sont essentiels pour maintenir un équilibre dans la coagulation et éviter la formation de caillots pathologiques.(56)

Le diagnostic repose sur une batterie de tests fonctionnels et immunologiques. Trois principaux dosages sont utilisés : l'activité fonctionnelle, qui mesure la capacité de la protéine S à faciliter l'action de l'APC ; le dosage de l'antigène libre, qui évalue la fraction fonctionnelle

libre de la protéine S ; et le dosage de l'antigène total, qui mesure la protéine S totale (libre + liée). Le test d'activité, souvent basé sur le temps de céphaline activée (PTT), est sensible mais peu fiable en tant que test de dépistage initial en raison de nombreux faux positifs et de variations sporadiques chez des patients normaux. Le dosage de l'antigène libre est plus spécifique pour détecter les déficits quantitatifs (types 1 et 3), tandis que le dosage total a une utilité clinique limitée.

Certaines conditions physiologiques (grossesse, contraception hormonale), pathologiques (inflammation, maladies hépatiques), ou génétiques (mutation du facteur V Leiden, lupus anticoagulant) peuvent fausser les résultats, rendant nécessaire une interprétation prudente et parfois l'utilisation de techniques complémentaires (dilution avec plasma déficient en protéine S).(57)

Cliniquement, le déficit en protéine S expose à un risque accru de thrombose veineuse, et plus rarement artérielle. Le traitement repose sur les anticoagulants, dont les héparines, les antagonistes de la vitamine K (warfarine) et les anticoagulants oraux directs (AOD), ces derniers étant de plus en plus utilisés pour leur efficacité et leur profil de sécurité. La durée du traitement dépend de la gravité et de la récurrence des thromboses, avec parfois une anticoagulation à vie recommandée. Chez les femmes enceintes ou exposées à des facteurs de risque thrombotiques, une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire est souvent prescrite pour réduire les complications maternelles et fœtales.(58)

Le déficit en protéine S est une cause importante de thrombophilie héréditaire, complexe à diagnostiquer en raison de la dualité de ses formes plasmiqes, de ses variations physiologiques et des interférences cliniques. Un diagnostic précis, reposant sur une combinaison de tests adaptés et une prise en compte rigoureuse des facteurs influents, est essentiel pour guider la prise en charge et prévenir les complications thromboemboliques graves.

2.1-6 Hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie se définit par une élévation du taux sérique d'homocystéine au-delà de 15 $\mu\text{mol/L}$. Cette anomalie métabolique résulte d'un dysfonctionnement dans la

conversion de la méthionine en cystéine, processus qui produit normalement de l'homocystéine comme intermédiaire. Celle-ci est ensuite métabolisée par deux voies principales : la transsulfuration, nécessitant la cystathionine β -synthase (CBS) et la vitamine B6, et la reméthylation en méthionine, qui requiert l'action conjointe de la méthionine synthase, de la vitamine B12 et de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). (59)

L'hyperhomocystéinémie peut être d'origine héréditaire ou acquise. Les formes héréditaires sont le plus souvent liées à des mutations des gènes CBS ou MTHFR, notamment la mutation C677T du gène MTHFR, fréquente dans la population. Cette mutation entraîne une réduction de l'activité enzymatique et, chez les individus homozygotes ayant un apport insuffisant en folates, une élévation modérée des taux d'homocystéine. Les formes acquises sont généralement dues à des carences alimentaires en folates, vitamine B6 ou vitamine B12. Toutefois, la contribution génétique à cette anomalie reste faible comparée à l'influence des facteurs nutritionnels et environnementaux.

Une hyperhomocystéinémie sévère (comme dans l'homocystinurie) est associée à des manifestations cliniques majeures telles que les thromboses veineuses et artérielles, ainsi qu'à une athérosclérose accélérée. Les formes modérées, plus fréquentes, sont également considérées comme des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires et les thromboses veineuses (TEV). Plusieurs études ont montré une corrélation entre une élévation modérée de l'homocystéine et le risque de TEV. La célèbre étude de thrombophilie de Leiden a notamment démontré que 10 % des patients atteints de thrombose veineuse profonde (TVP) présentaient des taux d'homocystéine supérieurs au 95^e percentile, avec un risque thrombotique multiplié par 2,5.(60)

Le risque lié à l'hyperhomocystéinémie semble augmenter avec l'âge et serait plus marqué chez les femmes. Il est également amplifié chez les patients présentant d'autres facteurs de thrombophilie, comme une mutation du facteur V Leiden. Par exemple, dans l'étude Physicians' Health Study, les individus présentant à la fois une hyperhomocystéinémie et une mutation du facteur V Leiden avaient un risque de TEV près de dix fois supérieur à celui des individus ne présentant aucune de ces anomalies.

Les mécanismes par lesquels l'hyperhomocystéinémie favorise la thrombose restent imparfaitement compris. Plusieurs hypothèses ont été proposées, incluant des lésions de l'endothélium vasculaire, une altération de la fonction du monoxyde d'azote, l'activation du facteur V, l'inhibition de la protéine C, ainsi que d'autres effets prothrombotiques in vitro. Toutefois, il n'est pas encore clairement établi si l'hyperhomocystéinémie est un véritable facteur causal ou simplement un marqueur biologique associé à la thrombose.

Sur le plan diagnostique, la mesure directe du taux plasmatique d'homocystéine est préférable à la recherche génétique du polymorphisme MTHFR, notamment en raison du faible impact indépendant de cette mutation sur le risque thrombotique. Les méthodes modernes telles que les immunodosages enzymatiques ou par polarisation de fluorescence ont remplacé les techniques plus anciennes comme la chromatographie liquide haute performance.

Enfin, la prise en charge de l'hyperhomocystéinémie repose sur la supplémentation en acide folique, vitamine B6 et vitamine B12. Cette stratégie permet généralement de normaliser les taux d'homocystéine, y compris chez les patients porteurs de la mutation MTHFR C677T, bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires. Cependant, l'effet préventif réel de cette supplémentation sur les événements thrombotiques ou cardiovasculaires reste à démontrer dans les études cliniques à large échelle.(33,43,61)

2.1-7 Dysfibrinogénémie

La dysfibrinogénémie héréditaire est une anomalie qualitative rare du fibrinogène, caractérisée par une activité fonctionnelle réduite malgré une concentration plasmatique normale. Elle est causée par des mutations (souvent faux-sens) dans les gènes FGA, FGB ou FGG, entraînant une production de fibrinogène dysfonctionnel. Cette anomalie peut altérer la coagulation, la fibrinolyse, ou rendre la fibrine plus résistante à sa dégradation, favorisant un état prothrombotique.

Cliniquement, les manifestations sont très variables : environ 25 % des patients présentent des saignements, 20 % des événements thromboemboliques veineux (ETV), et plus de la moitié restent asymptomatiques. Plus rarement, la maladie peut être associée à des thromboses artérielles ou à des complications obstétricales.

L'allèle C10034T du gène FGG, notamment en homozygotie, est associé à un risque accru de thrombose. Bien que certaines études suggèrent un lien entre dysfibrinogénémie et thrombose, ce lien reste controversé et mal compris. La transmission est généralement autosomique dominante, et des recherches sont encore nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués.(62,63)

2.1-8 Taux élevé de facteur VIII

Un taux élevé de facteur VIII est un facteur de risque indépendant de thromboembolie veineuse (TEV). Des études, comme celle de Leiden, ont montré que des niveaux >50 UI/dL augmentent significativement le risque de TEV. Des taux ≥ 150 UI/dL sont retrouvés chez environ 11 % de la population générale et dans 25 % des cas de TEV, multipliant le risque thrombotique par 5 à 7 selon les études.

Cette élévation est en partie d'origine génétique, comme en témoignent sa fréquence élevée chez les parents au premier degré et l'identification de polymorphismes dans le gène F8 ou dans des régions régulatrices chromosomiques, notamment un polymorphisme du récepteur LRP1 (663 C>T), associé à un risque triplé de TEV chez les hétérozygotes.

Les facteurs VIII, IX et XI interviennent dans la voie intrinsèque de la coagulation. Leur activation conduit à une augmentation de la thrombine, qui stimule la formation de caillots tout en inhibant la fibrinolyse, renforçant ainsi la formation de thrombus.

Des taux élevés de facteur XI (>90e percentile) sont observés chez 10 % de la population et doublent le risque de TEV. Quant au facteur IX, des concentrations >129 UI/dL sont associées à un risque multiplié par 2 à 3, bien que son rôle exact comme facteur de risque indépendant et son lien génétique restent controversés.(64)

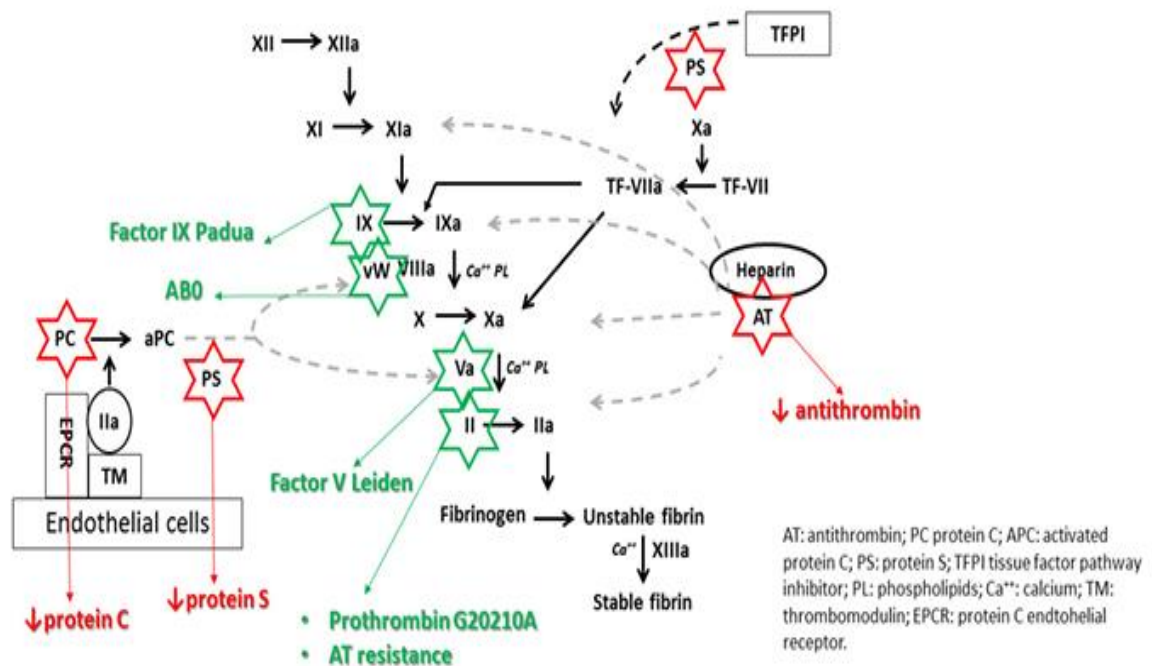


Figure 19 : mécanisme de la thrombophilie héréditaire(65)

Tableau XX : Prévalence des troubles thrombophiliques héréditaires et estimations du risque relatif pour un premier épisode et les récives de MTEV(66)

Disorder	Affected gene	Prevalence in the general population ^b	Prevalence in patients with VTE	Relative risk for first VTE	Relative risk for recurrent VTE
Factor V Leiden heterozygote	F5	5–12%	12–20%	3–6	1.1–1.8
Factor V Leiden homozygote		0.004–0.25%	0.01–1.5%	6–20	1.2–2.6
Prothrombin G20210A heterozygote	F2	0.7–4%	5–8%	2–4	0.7–2.3
Prothrombin G20210A homozygote		Rare	Rare	Insufficient data	Insufficient data
Antithrombin deficiency	SERPINC1	0.02–0.2%	0.5–2%	5–30	1.9–2.6
Protein C deficiency	PROC	0.2–0.5%	2–5%	4–24	1.4–2.5
Protein S deficiency	PROS1	0.03–0.7%	1–3%	5–30	1–2.5

2.2 Thrombophilie héréditaire chez l'enfant :

Les événements thromboemboliques (veineux ou artériels) sont rares chez l'enfant, mais peuvent entraîner une morbidité et une mortalité importantes. Plusieurs anomalies génétiques, notamment les déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S, ou les mutations telles que le facteur V Leiden ou la mutation G20210A du gène de la prothrombine,

sont associées à un risque accru de thrombose chez l'enfant. Toutefois, dans la majorité des cas, la survenue d'une thrombose résulte d'une combinaison de facteurs génétiques et acquis, tels que la présence d'un cathéter veineux central, une maladie maligne ou un état inflammatoire.

Des études européennes multicentriques ont montré que plus de la moitié des enfants ayant présenté un événement thrombotique possédaient un ou plusieurs facteurs de risque héréditaires. D'autres travaux ont suggéré un lien entre certains polymorphismes génétiques (comme la mutation MTHFR C677T) et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques pédiatriques. Cependant, une méta-analyse récente n'a confirmé une association significative qu'avec la mutation MTHFR et le déficit en protéine C.

Il est important de souligner que la présence d'une anomalie biologique isolée ne traduit pas systématiquement une maladie thrombotique clinique. Les investigations doivent être réalisées à distance de l'épisode thrombotique (au moins 3 à 6 mois), et après arrêt du traitement anticoagulant. De plus, les résultats doivent être interprétés selon des valeurs de référence pédiatriques, distinctes de celles de l'adulte.

Le dépistage systématique des thrombophilies héréditaires n'est pas recommandé chez tous les enfants, notamment ceux présentant une thrombose liée à un facteur acquis unique. L'approche doit rester ciblée et individualisée, en fonction du contexte clinique.(67)

2.3 Thrombophilie héréditaire et complications associées à la grossesse :

La thrombophilie héréditaire pourrait être impliquée dans certaines complications de la grossesse, en particulier les pertes de grossesse récurrentes. Des études cas-témoins ont montré une légère augmentation du risque chez les femmes porteuses de mutations comme le facteur V Leiden ou la mutation PT20210A, surtout en cas de fausses couches précoces récurrentes. En revanche, aucun lien clair n'a été établi pour les fausses couches isolées ni pour les déficits en antithrombine, protéine C ou S, en raison du faible nombre de cas étudiés.

Certaines complications obstétricales comme la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), l'hématome rétroplacentaire et le syndrome HELLP ont été étudiées pour leur lien avec la thrombophilie héréditaire. Les résultats des études restent globalement

hétérogènes et parfois contradictoires. Toutefois, plusieurs travaux suggèrent une association modérée entre certaines anomalies (facteur V Leiden, mutation de la prothrombine, déficits en protéines C ou S, hyperhomocystéinémie) et ces complications, notamment dans leurs formes sévères. En revanche, les taux élevés de facteur VIII ne semblent pas associés à ces pathologies.

Enfin, bien que les mécanismes exacts restent mal compris, il est admis que les anomalies thrombophiliques peuvent contribuer à certaines complications obstétricales, bien que leur rôle soit moins net que dans le syndrome des antiphospholipides.(68)

2.4 Thrombophilie et enquête familiale :

Lorsqu'un événement thrombotique survient au sein d'une famille, il est fréquent que les proches s'interrogent sur leur propre risque de développer une maladie thromboembolique. Cependant, cette question soulève des difficultés, car le dépistage chez les sujets asymptomatiques peut engendrer de l'anxiété et ne se justifie réellement que si des mesures préventives ou thérapeutiques concrètes peuvent en découler.

L'étude EPCOT, menée sur une période de sept ans, a évalué le risque de MTEV chez 575 porteurs asymptomatiques d'une thrombophilie comparés à 1118 témoins [17]. Le risque annuel de MTEV était de 0,8 % [IC : 0,5-1,2] chez les porteurs, contre 0,1 % [IC : 0-0,2] chez les témoins. Ce risque reste nettement inférieur au risque annuel de complications hémorragiques sous anticoagulation, estimé entre 1 et 3 % [18].

Ces résultats, confirmés par d'autres études [19,20], ne soutiennent pas la pratique d'un dépistage systématique chez les apparentés asymptomatiques. Toutefois, un dépistage ciblé peut être envisagé dans certaines situations, notamment à la demande du patient, par exemple chez une femme en contexte de choix contraceptif. La découverte d'une mutation hétérozygote du facteur V Leiden ou de la mutation G20210A de la prothrombine soulève encore des débats quant à leur impact réel sur la décision thérapeutique.

Par ailleurs, l'identification d'une thrombophilie peut justifier une prévention spécifique lors de situations à risque connu (chirurgie, grossesse, immobilisation, etc.).

Néanmoins, dans ces contextes, la simple existence d'antécédents familiaux de MTEV suffit, en elle-même, à considérer le sujet comme à risque élevé.(69)

3. Thrombophilie acquise :

3.1 Syndrome des antiphospholipides :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par un risque accru de thrombose, de complications obstétricales graves ou d'autres manifestations touchant plusieurs organes. Cette affection repose sur la présence persistante d'anticorps antiphospholipides (aPL), identifiés selon des critères de classification internationalement reconnus, révisés par des sociétés savantes et des experts en auto-immunité. Ces critères exigent la présence conjointe d'au moins une manifestation clinique (thrombose vasculaire ou morbidité obstétricale) et d'un critère biologique pour poser un diagnostic de SAPL. La confirmation biologique nécessite la détection persistante d'aPL à deux reprises, espacées d'au moins 12 semaines, afin d'écartier les faux positifs liés à des événements intercurrents ou infectieux. À l'inverse, une positivité tardive (au-delà de cinq ans après l'événement clinique) peut également fausser l'interprétation diagnostique.(70)

Les principaux anticorps antiphospholipides impliqués dans le SAPL sont le lupus anticoagulant (LA), les anticorps anticardiolipines (aCL) et les anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (a β 2GPI), détectés par des dosages immunologiques spécifiques réalisés sur sérum ou plasma. La confirmation d'un SAPL repose sur la positivité persistante d'immunoglobulines G ou M dirigées contre les aCL et/ou les a β 2GPI. Ces dosages sont calibrés sur des standards internationaux, permettant l'interprétation des titres : des taux modérés à élevés sont plus souvent associés à des événements thromboemboliques ou obstétricaux que des titres faibles .(71)

Le SAPL peut se présenter sous forme isolée (SAPL primaire) ou être associé à d'autres maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique (LES). Les manifestations les plus fréquentes comprennent la thrombose veineuse profonde, l'accident vasculaire cérébral (AVC), les fausses couches précoces à répétition et les pertes fœtales

tardives. Dans de rares cas, une forme fulminante, dite "catastrophique" (CAPS), peut se développer, avec thromboses multi-organes simultanées.

La seule présence d'aPL ne suffit pas à diagnostiquer un SAPL. La caractérisation du profil aPL (simple, double ou triple positivité), l'élévation des titres, leur persistance dans le temps, ainsi que leur combinaison avec des antécédents cliniques sont essentiels pour estimer le risque thrombotique ou obstétrical. Ce profil aPL permet une stratification individualisée du risque, utile pour guider les décisions thérapeutiques.

La prise en charge du SAPL reste complexe en raison de la diversité des présentations, de l'évolution constante des connaissances et du manque d'essais randomisés de haute qualité. Cette situation s'explique par la rareté de la maladie, la gravité de certaines formes, et la variabilité des critères diagnostiques utilisés dans les études antérieures. Ces difficultés ont motivé l'élaboration de recommandations fondées sur les preuves disponibles, afin d'améliorer la prise en charge clinique du SAPL chez l'adulte et d'optimiser les résultats pour les patients.(72)

Tableau XXI : critères diagnostiques du SAPL.(70)

Critères cliniques	Critères biologiques
Thrombose artérielle, quelle que soit la localisation ou le calibre artériel Thrombose veineuse profonde uniquement Manifestation obstétricale : <ul style="list-style-type: none">• ≥Trois FCS avant 10SA• ≥Une MFIU à partir de 10 SA ≥Un accouchement prématuré avant 34 SA dans un contexte d'éclampsie, de prééclampsie ou d'insuffisance placentaire	Positivité sur deux prélèvements, confirmée à 12 semaines d'intervalle, d'au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">• La• aCL (IgG et/ou IgM) présents à titre moyen ou élevé (≥40UI ou ≥99e percentile)• anti-B2GPI (IgG et/ou IgM) présents à titre moyen ou élevé (≥99e percentile)

3.2 Syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs responsables de thrombophilie sont représentés par la maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive et la thrombocytémie essentielle.

3.2-1 La maladie de Vaquez :

La maladie de Vaquez est définie par la présence de critères majeurs (3) et mineur (1). La confirmation du diagnostic nécessite la présence de 3 critères majeurs, ou de 2 critères majeurs associés à un critère mineur .(73)

Les critères majeurs sont les suivants :

- une hémoglobine supérieure à 16.5 g/dl chez l'homme ou 16 g > dl chez la femme ou hématocrite > 49% chez l'homme ou > 48% chez la femme ou augmentation de la masse sanguine (> 25% au-delà de la valeur normale attendue)
- une biopsie ostéo-médullaire montrant une hypercellularité pour l'âge avec prolifération excessive des 3 lignées myéloïdes (panmyélose), incluant une prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures (avec des tailles cellulaires différentes)
- la présence d'une mutation JAK2V617F ou JAK2 exon 12

Le critère mineur est constitué par une EPO sérique normale ou subnormale. Le critère 2 (BOM) n'est pas indispensable en cas d'érythrocytose absolue [hémoglobine > 18.5 g/dL (ou hématocrite > 55.5 %) chez l'homme ou > 16.5 g/dL (Ht > 49.5%) chez la femme] si le critère majeur 3 et le critère mineur sont tous deux présents.

3.2-2 la thrombocytémie essentielle :

La thrombocytémie essentielle est définie par des critères OMS, redéfinis en 2016. Le diagnostic est retenu en présence de 4 critères majeurs ou des 3 premiers critères majeurs associés au critère mineur .(73)

Les critères majeurs sont les suivants :

- un nombre de plaquettes supérieur à 450 G/L
- une biopsie médullaire avec prolifération surtout de la lignée mégacaryocytaire avec augmentation du nombre de formes matures de grande taille avec un noyau hyperlobé. Pas d'augmentation significative ou de shift gauche des

lignées granuleuse et érythroblastique et très rarement augmentation minime de la lignée réticulinique.

- une absence des critères diagnostiques de leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, myélofibrose primitive, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde
- présence d'une mutation JAK2, CALR, MPL.

Le critère mineur correspond à la présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle (carence martiale, splénectomie, intervention chirurgicale récente, infection, inflammation, cancer ou syndrome lymphoprolifératif). Du fait d'une augmentation de la viscosité sanguine inhérente à ces deux syndromes myéloprolifératifs, le risque de survenue de thromboses veineuses (et également artérielles) est augmenté .

3.3 L'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN)

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie clonale rare affectant les cellules souches hématopoïétiques. Elle résulte d'une mutation somatique acquise du gène PIG-A, entraînant une perte d'ancrage de plusieurs protéines de surface, notamment CD55 et CD59, qui jouent un rôle essentiel dans la protection des globules rouges contre l'activation du complément . L'HPN est fréquemment associée à des thromboses veineuses, touchant en particulier les vaisseaux abdominaux, comme les veines hépatiques, mais aussi parfois la veine porte ou ses affluents .(74)

3.4 Autres facteurs de risque acquis :

3.4-1 Antécédent de MTE

Les personnes ayant des antécédents de maladie thromboembolique veineuse (MTE) présentent un risque accru de récurrence. Une cohorte prospective de 355 patients a rapporté une incidence de récurrence de 17,5 % après deux ans, 24,6 % après quatre ans, et 30,3 % après huit ans .(75)

Outre cette fréquence notable, le risque de récurrence dépend fortement du contexte de survenue de l'événement initial. Les patients dont la MTE est survenue en présence d'un

facteur de risque transitoire et réversible, comme une immobilisation ou une chirurgie, présentent un risque de récurrence significativement plus faible que ceux sans facteur identifiable (MTE non provoquée) ou avec un facteur de risque persistant, tel qu'un cancer.

Malgré un traitement anticoagulant bien conduit, une progression asymptomatique de la thrombose est observée dans environ 15 % des cas. Toutefois, les essais cliniques ont montré que les anticoagulants, y compris les anticoagulants oraux directs, permettent de maintenir un taux de récurrence symptomatique inférieur ou égal à 3,5 %, quel que soit le traitement utilisé.(76)

3.4-2 Tabagisme :

Il a été postulé que le tabagisme augmente le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTE), en raison de son potentiel à favoriser l'hypercoagulabilité, l'inflammation chronique et les lésions endothéliales . Toutefois, les données épidémiologiques sur son rôle dans l'incidence de la MTE sont hétérogènes.(77)

Une méta-analyse de données individuelles incluant uniquement des événements de MTE validés a montré que le tabagisme actif était associé aux MTE provoquées, mais non aux MTE non provoquées, avec des rapports de risque ajustés respectifs de 1,36 (IC 95 % : 1,22-1,52) et 1,08 (IC 95 % : 0,90-1,29) . (78) Cette association plus marquée avec les MTE provoquées pourrait s'expliquer par la relation bien établie entre le tabac et des affections comme le cancer, les maladies respiratoires, l'infarctus du myocarde ou les AVC, lesquelles favorisent l'hospitalisation et/ou l'immobilisation.(79)

Par ailleurs, une autre méta-analyse portant sur des participants sans antécédent de MTE ni de maladie cardiovasculaire a retrouvé un risque accru de MTE chez les fumeurs actuels (HR 1,38 ; IC 95 % : 1,20-1,58), indépendamment d'un diagnostic de cancer .(80) Une méta-analyse plus récente a confirmé une association significative entre tabagisme actif et MTE dans les études cas-témoins (OR 1,34 ; IC 95 % : 1,01-1,77), mais pas dans les études de cohorte (RR 1,29 ; IC 95 % : 0,96-1,72) .(81)

Certaines études mettent en évidence une relation dose-dépendante : une large méta-analyse a rapporté des risques relatifs combinés de 1,17 (IC 95 % : 1,09-1,25) pour les anciens

fumeurs, de 1,23 (IC 95 % : 1,14-1,33) pour les fumeurs actuels, et une augmentation du risque de 10,2 % (IC 95 % : 8,6-11,8 %) pour chaque hausse de 10 cigarettes/jour, ou de 6,1 % (IC 95 % : 3,8-8,5 %) par 10 paquets-années supplémentaires .(82)

Sur le plan mécanistique, la nicotine et d'autres composants du tabac augmentent la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), réduisent la disponibilité de l'oxyde nitrique (NO) et induisent un environnement pro-inflammatoire et prothrombotique. Cette altération augmente la réactivité plaquettaire et la peroxydation lipidique, favorisant ainsi la thrombogenèse.(83)

3.4-3 Obésité

L'obésité est un facteur de risque bien connu des maladies cardiovasculaires, mais elle est considérée comme un facteur de risque faible pour la MTE.

La prise de poids a également été associée à une augmentation du risque de MTE . Une analyse réalisée en 2020 a estimé que la fraction attribuable à l'obésité dans la population des États-Unis pour le risque de MTE était de 30 % . Un postulat important dans le calcul de cette fraction attribuable est que l'association observée est supposée causale.

Sur le plan physiopathologique, l'obésité pourrait accroître le risque de MTE par divers mécanismes : stase veineuse, concentrations élevées de biomarqueurs hémostatiques et inflammatoires, et augmentation du risque de pathologies prédisposant à la MTE (telles que les cancers) .(84)

L'obésité pourrait favoriser la thrombose par l'intermédiaire de l'activité des adipocytokines, telles que la leptine et l'adiponectine, en augmentant l'activité de la coagulation et de l'inflammation, et en réduisant la cascade fibrinolytique. Ainsi, la leptine augmente l'expression de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) dans les cellules endothéliales, ce qui altère la fibrinolyse et la résolution du thrombus.

Il existe également des preuves d'une augmentation de la libération d'IL-6 et de leptine par les cellules adipeuses , qui ont un effet pro-inflammatoire. Cet effet, combiné à la stase veineuse induite par l'altération mécanique liée à l'obésité, favorise la formation de thrombus. En outre, les taux élevés de leptine chez les patients obèses semblent favoriser l'adhésion des

plaquettes (PLT) au fibrinogène ainsi que la liaison du fibrinogène soluble . La leptine pourrait aussi favoriser la génération de facteur tissulaire (TF) actif.

L'adiponectine, cytokine adipocytaire la plus abondante, semble avoir des niveaux sériques diminués chez les patients obèses. Elle exerce des effets anti-inflammatoires, anti-athérogènes et antithrombotiques en modulant la fonction des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses, des plaquettes et des macrophages . (85)

3.4-4 Chirurgie, fractures et traumatismes

La chirurgie, les fractures osseuses et les traumatismes sont des facteurs de risque bien établis de maladie thromboembolique veineuse (MTE). Le risque postopératoire varie selon le type d'intervention, les comorbidités et les complications survenant après la chirurgie. De même, la localisation et la gravité des fractures influencent le risque thrombotique. (86)

a. Chirurgie

Les interventions chirurgicales, notamment orthopédiques, vasculaires, neurochirurgicales ou oncologiques, exposent à un risque accru de MTE, en raison de lésions vasculaires, de l'activation de la coagulation et de la stase veineuse postopératoire. En l'absence de prophylaxie, jusqu'à 30 % des patients subissant une chirurgie orthopédique majeure peuvent développer une TEV. Toutefois, ce taux est réduit à moins de 5 % avec une chimioprophylaxie adaptée. Toutefois, des études plus récentes, utilisant une anticoagulation à visée prophylactique, montrent une incidence bien inférieure, généralement inférieure à 5 % . (87)

L'American College of Chest Physicians (ACCP) estime l'incidence de la thrombose veineuse (TEV) à 4,3 % dans les 35 jours suivant une chirurgie orthopédique majeure, avec un pic de risque entre le 7e et le 14e jour. En conséquence, plusieurs recommandations internationales préconisent l'utilisation d'une chimioprophylaxie pour prévenir la TEV dans cette population. Il s'agit notamment du consensus international de 2022 sur la TEV, qui formule une recommandation forte, de la Société américaine d'hématologie (ASH) dans ses lignes directrices de 2019, qui émet une recommandation conditionnelle fondée sur une très faible certitude des données, et du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

dans sa mise à jour de 2018, qui recommande également la prophylaxie chez les patients à risque.(88–90)

Dans les chirurgies non orthopédiques, les interventions abdominales et pelviennes, notamment en oncologie, sont aussi considérées à haut risque. La neurochirurgie présente un taux de TEV élevé (~25 % selon une méta-analyse), bien que la prophylaxie doive être individualisée, notamment en cas de chirurgie intracrânienne.(91)

Malgré l'essor récent des techniques endoscopiques en remplacement de la chirurgie ouverte, peu d'études contrôlées ont évalué le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTE) associé à ces interventions, bien que des altérations défavorables de l'hémostase aient été rapportées après laparoscopie. Dans une revue récente, Bergqvist et Lowe estiment que la cholécystectomie laparoscopique constitue une intervention à faible risque thrombotique et que la prophylaxie systématique contre la MTE ne serait probablement pas justifiée. Toutefois, la décision d'instaurer une prophylaxie devrait être individualisée, comme pour la chirurgie conventionnelle, en fonction du profil de risque du patient (durée de l'intervention, immobilisation postopératoire, comorbidités)..(92)

b. Chirurgie orthopédique et fractures

Les arthroplasties totales de la hanche ou du genou figurent parmi les interventions à plus haut risque. Sans prophylaxie, environ 50 % des patients développent une MTE, bien que seulement 5 % soient symptomatiques. Les thromboses proximales surviennent dans 90 % des cas du côté opéré. En revanche, les arthroscopies du genou sont associées à un risque faible à modéré, rendant la prophylaxie optionnelle.

Les fractures du bassin, de la hanche et des os longs (ex. fémur, tibia) sont également à haut risque, surtout lorsqu'elles nécessitent une immobilisation ou un traitement chirurgical. Par exemple, la fracture du tibia plâtrée est associée à un taux de MTE de 45 %, dont un tiers seulement sont symptomatiques.

Les premières études sur les fractures traumatiques de la hanche ont montré que la prophylaxie anticoagulante réduit significativement la mortalité par embolie pulmonaire. Une

fracture isolée chez un patient immobilisé est donc un indicateur fort de chimioprophylaxie.(92)

c. Traumatismes majeurs et polytraumatisme

Les traumatismes avec fractures ou lésions graves augmentent le risque de thromboembolie veineuse (TEV), principalement en raison de la stase liée à l'immobilisation prolongée, mais également par l'activation de l'endothélium, qui déclenche la cascade de coagulation. Comme en chirurgie, tous les traumatismes n'induisent pas le même niveau de risque thrombotique. Les traumatismes majeurs, en particulier, sont associés à un risque significativement accru de TEV. Une étude menée chez 716 patients présentant un traumatisme majeur défini par un Injury Severity Score (ISS) ≥ 9 ayant bénéficié d'un dépistage systématique de la thrombose veineuse profonde (TVP), a révélé une incidence globale de TVP de 58 %, dont 18 % étaient proximales. Il convient de souligner que ces patients n'avaient pas reçu de prophylaxie anticoagulante.(91)

Le risque varie selon la localisation de la fracture : hanche (16,6 %), plateau tibial (16,3 %), diaphyse tibiale (13,3 %). En revanche, les traumatismes mineurs (plaies, entorses, luxations) semblent conférer un risque thrombotique plus faible, à l'exception des cas d'immobilisation prolongée.(83)

d. Traumatisme mineur

Les traumatismes mineurs, bien que souvent négligés, peuvent être déclencheurs de MTE. L'étude MEGA a montré que de tels événements multiplient par 5 le risque de MTE, surtout s'ils touchent les membres inférieurs ou datent de moins de 4 semaines.

Les facteurs de risque génétiques modifient ce risque. Par exemple, en présence du facteur V Leiden, le risque de MTE post-traumatique mineur est multiplié par 50, par 9 avec la mutation G20210A de la prothrombine, et par 12 en cas d'antécédents familiaux — suggérant des interactions supra-additives.(86)

3.4-5 Cancer :

Le cancer est un facteur de risque bien établi de TEV. L'état d'hypercoagulabilité associé résulte de l'expression de protéines procoagulantes par les cellules tumorales, de la

libération de cytokines inflammatoires et de l'activation du système de coagulation. Par ailleurs, certaines tumeurs peuvent provoquer une stase veineuse par effet de masse local.(93)

Le risque de TEV varie selon le type de cancer. Une étude de registre a montré une incidence cumulative à 6 mois particulièrement élevée pour les cancers du pancréas (4,4 %), de l'ovaire (3,1 %), la maladie de Hodgkin (2,9 %) et les lymphomes non hodgkiniens (2,7 %), comparativement au mélanome (0,36 %) et au cancer du sein (0,64 %), à risque plus faible.(94)

D'autres facteurs majorent ce risque, notamment un antécédent personnel de TEV (SHR : 7,6), la présence de métastases (SHR : 3,2) et l'exposition à la chimiothérapie (SHR : 3,4). Ces données sont corroborées par d'autres études mettant en évidence le rôle des traitements à haut risque (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).(95)

Le risque thrombotique est maximal durant les trois premiers mois suivant le diagnostic, période souvent marquée par l'initiation des traitements oncologiques. Plusieurs thérapies ; chimiothérapie, inhibiteurs de tyrosine kinase, traitements antiangiogéniques, immunothérapie, ainsi que l'usage de dispositifs intraveineux centraux, sont impliqués dans l'augmentation du risque.

Enfin, la thrombose associée au cancer (CAT) constitue la deuxième cause de mortalité chez ces patients, après la progression tumorale.(94)

3.4-6 Immobilité :

L'immobilité prolongée est un facteur de risque démontré de thrombose veineuse (TEV), en raison de la stase sanguine qu'elle induit, notamment au niveau des membres inférieurs. Elle survient dans divers contextes : alitement postopératoire, paralysie, hospitalisation, voyages de longue durée, ou encore sédentarité prolongée.(96)

Une étude d'autopsie a montré que 15 % des patients alités depuis moins d'une semaine présentaient une thrombose veineuse, un chiffre qui atteignait 80 % chez ceux restés alités plus longtemps. Par ailleurs, un grand registre international a révélé un risque accru de TEV récurrente chez les personnes âgées en situation d'immobilité chronique. Toutefois, ce risque varie selon la cause et la durée de l'immobilisation.(96)

Après un AVC aigu ou une lésion médullaire avec paralysie, le risque de TEV est élevé, en particulier dans les premières semaines : jusqu'à 10 % des patients présentent une TEV symptomatique après AVC, et plus de 30 % peuvent développer une TVP après une lésion médullaire. En revanche, l'immobilité chronique liée à ces affections semble associée à un risque moindre, probablement en lien avec des adaptations physiopathologiques (atrophie musculaire, remaniement veineux) .(97)

L'immobilité transitoire, qu'elle survienne pendant l'hospitalisation, lors du retour à domicile ou en centre de rééducation, représente également un risque notable. Elle s'associe à un état prothrombotique lié à l'inflammation et aux lésions endothéliales induites par la maladie aiguë. Les pathologies fréquemment impliquées incluent les infections, les AVC, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les affections auto-immunes. L'incidence de TEV chez les patients hospitalisés est environ 100 fois plus élevée que chez les patients en communauté. De plus, l'institutionnalisation (hospitalisation récente ou résidence en EHPAD) expliquerait à elle seule plus de 50 % des TEV survenues en population générale.(91)

Les voyages prolongés (en avion ou en voiture) augmentent également le risque de TEV. Une méta-analyse de 14 études a estimé un risque relatif (RR) de 2,8 chez les voyageurs. Ce risque augmente de manière dose-dépendante : chaque tranche de 2 heures supplémentaires de trajet accroît le risque de 18 %, et jusqu'à 26 % en cas de transport aérien.(98)

3.4-7 Grossesse :

La maladie thromboembolique veineuse (MTE) est une complication rare mais grave de la grossesse, avec une incidence estimée à environ 1,2 pour 1 000 grossesses, représentant près de 9 % des décès maternels liés à la grossesse aux États-Unis.(99)

La grossesse constitue un état physiologique prothrombotique induit par plusieurs mécanismes : une élévation marquée des hormones stéroïdiennes, une stase veineuse liée à la compression des veines pelviennes par l'utérus gravide et à des modifications de la capacité veineuse, ainsi qu'une augmentation des facteurs procoagulants et une réduction des

anticoagulants naturels, contribuant à un état d'hypercoagulabilité. À l'accouchement, une lésion endothéliale peut également survenir, complétant la triade de Virchow.(100)

La grossesse induit un état d'hypercoagulabilité physiologique, avec une élévation progressive des facteurs procoagulants (facteurs VII, VIII, X, facteur von Willebrand, fibrinogène) et des marqueurs de génération de thrombine (F1+2, complexes TAT). Simultanément, l'activité anticoagulante diminue (baisse de la protéine S, résistance à la protéine C activée), tout comme l'activité fibrinolytique, marquée par une augmentation des inhibiteurs PAI-1 et PAI-2. Ces adaptations visent à limiter les pertes sanguines à l'accouchement, mais exposent à un risque accru de MTE maternelle, dès la conception et jusqu'à 12 semaines post-partum.(101)

Chez le fœtus, les déséquilibres hémostatiques peuvent contribuer à diverses complications obstétricales : prééclampsie, RCIU, fausses couches, mort in utero, etc. Ces risques sont majorés en cas de thrombophilie héréditaire ou acquise, bien que le dépistage systématique ne soit pas recommandé en l'absence de thrombose. De plus, les tests de dépistage présentent des limites techniques et interprétatives (influence hormonale, grossesse, etc.), rendant leur utilité clinique incertaine, notamment chez les femmes ayant uniquement des antécédents obstétricaux.(102)

Le risque thromboembolique est maximal durant la première semaine post-partum, avec une incidence avoisinant 0,9 pour 1 000 accouchements, avant de décroître progressivement (environ 0,25 pour 1 000 à la deuxième semaine), pour atteindre un niveau de base à la 12e semaine post-partum.(103)

La majorité des événements thromboemboliques surviennent en post-partum, et la thrombose veineuse profonde (TVP) est environ trois fois plus fréquente que l'embolie pulmonaire (EP). Comparativement aux femmes non enceintes, le risque de MTE est multiplié par 5 pendant la grossesse, et jusqu'à 60 dans les trois mois suivant l'accouchement.(104)

Plusieurs facteurs obstétricaux augmentent ce risque, notamment la césarienne, la pré-éclampsie, une hémorragie du post-partum ou une infection (OR entre 1,3 et 6,4). L'âge

maternel avancé (> 40 ans) et le recours à la procréation médicalement assistée (PMA) sont également associés à un risque thrombotique accru.(103,105)

Enfin, des disparités raciales et ethniques ont été observées, notamment aux États-Unis, en ce qui concerne l'incidence de la MTE liée à la grossesse. Toutefois, les mécanismes sous-jacents à ces différences qu'ils soient génétiques, environnementaux ou liés à l'accès aux soins demeurent à clarifier.(86)

3.4-8 Contraception hormonale et traitement hormonal substitutif (THS)

Les contraceptifs oraux combinés (COC), contenant des œstrogènes et un progestatif, ainsi que le traitement hormonal substitutif (THS), sont associés à une augmentation du risque de thrombose veineuse, et dans une moindre mesure, de thrombose artérielle. Ce risque est attribué à l'effet des œstrogènes sur l'hémostase : ils induisent un état prothrombotique par des modifications des facteurs de la coagulation, des systèmes anticoagulants et de la fibrinolyse, ainsi que par une altération de la fonction endothéliale.(91)

En raison de leur large utilisation, les COC représentent l'une des causes les plus fréquentes de thrombose veineuse chez les jeunes femmes. Le risque relatif de TEV est estimé à environ trois fois supérieur à celui des non-utilisatrices, avec un pic durant les 6 à 12 premiers mois suivant leur initiation. Après l'arrêt des COC, le risque reviendrait à son niveau de base dans un délai de un à trois mois.(106)

L'intensité du traitement œstrogénique semble jouer un rôle important : le risque de MTE est maximal chez les personnes recevant une thérapie œstrogénique continue, et diminue à mesure que les périodes de pause dans le cycle de traitement augmentent.

L'exposition à des doses élevées d'hormones exogènes dans le cadre des traitements de fertilité (par exemple pour stimuler le développement des ovules ou lors d'une fécondation in vitro) peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Jusqu'à 10 % des femmes présentant une forme sévère de ce syndrome développent une MTE.

Ce risque thrombotique est nettement inférieur à celui observé pendant la grossesse et le post-partum, mais il peut être exacerbé par des facteurs additionnels tels que le

tabagisme, l'obésité, le syndrome des ovaires polykystiques, l'âge avancé, l'immobilisation ou la compression veineuse.(107)

Le risque est particulièrement élevé chez les femmes présentant une thrombophilie héréditaire, notamment un déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S, ou encore une mutation du facteur V Leiden ou de la prothrombine G20210A. Depuis une première publication en 1994 rapportant une augmentation du risque de TEV chez les utilisatrices de COC porteuses de la mutation du facteur V Leiden, de nombreuses études ont confirmé ces résultats. Les mutations du facteur V Leiden (prévalence \approx 5 %) et de la prothrombine G20210A (prévalence \approx 2 %) sont les plus fréquemment étudiées, contrairement aux déficits en antithrombine, protéine C et protéine S, dont la prévalence est estimée à environ 0,1 % chacun.(108)

4. Exploration de la thrombophilie :

4.1 Indications de bilan :

Les recommandations internationales pour l'exploration de la thrombophilie présentent certaines divergences, notamment en ce qui concerne les indications du bilan.

Mais de façon général, la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle est généralement recommandée dans certaines situations cliniques spécifiques. Elle est suggérée lors d'un premier épisode de TVP proximale ou d'EP non provoqué survenant avant l'âge de 50 ans, en présence d'un antécédent familial de thrombose chez un apparenté au premier degré. Le bilan est également indiqué en cas de MTEV récidivante, comprenant au moins un épisode de TVP proximale ou d'EP survenu avant 50 ans, dont au moins un épisode non provoqué. Enfin, il est recommandé chez les patients présentant une thrombose non provoquée sur un site inhabituel, comme les thromboses cérébrales, mésentériques ou portales.

En ce qui concerne la thrombophilie acquise, La recherche inclut notamment la suspicion d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) dans plusieurs situations cliniques. Elle est recommandée chez les patients de moins de 50 ans présentant un premier épisode non provoqué de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire, en cas de thrombose sur un site

inhabituel comme les thromboses cérébrales, mésentériques ou portales, ainsi qu'en cas de MTEV récidivante. La recherche du SAPL peut également être envisagée chez tout patient présentant une TVP, proximale ou distale, ou une embolie pulmonaire, quel que soit le contexte de survenue, lorsqu'elle s'accompagne d'une nécrose cutanée ou d'antécédents de pathologies vasculaires placentaires telles que fausses couches à répétition, mort fœtale inexplicée ou prééclampsie sévère.

Par ailleurs, dans le cadre de la thrombophilie acquise, certaines investigations complémentaires sont suggérées selon le contexte clinique. En cas de premier épisode non provoqué de MTEV avec une numération formule sanguine normale, la recherche de mutations associées aux syndromes myéloprolifératifs n'est pas recommandée, sauf si la thrombose survient sur un site atypique. Par ailleurs, il est suggéré de rechercher une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) en présence d'une thrombose sur un site atypique, associée à une hémolyse clinique ou biologique et/ou à une cytopénie, qu'il s'agisse d'anémie, de thrombopénie ou de neutropénie.(109)

4.2 Tests biologiques à réaliser :

4.2-1 Thrombophilie constitutionnelle :

Lorsqu'un bilan de thrombophilie constitutionnelle est indiqué, il est suggéré de réaliser, dans un laboratoire spécialisé, la recherche des anomalies suivantes : déficit en antithrombine (AT), en protéine C (PC), en protéine S (PS), ainsi que les mutations du facteur V Leiden et G20210A du facteur II (FII). Ce bilan doit idéalement être effectué entre le 3^e et le 6^e mois suivant le diagnostic de thrombose.

En cas de déficit en inhibiteur naturel (AT, PC ou PS), il est conseillé de caractériser précisément le phénotype, et si besoin, de procéder à une analyse génotypique.

La recherche d'une thrombophilie constitutionnelle peut également être proposée chez des apparentés asymptomatiques, lorsque le propositus présente une forme sévère de thrombophilie constitutionnelle, telle qu'un déficit en AT, PC ou PS, ou une forme homozygote ou double hétérozygote pour les mutations du FV ou du FII.

Dans ce cas, lorsqu'un bilan est envisagé chez des apparentés asymptomatiques, il est recommandé d'orienter le patient vers un centre expert en thrombose agréé, afin de garantir une prise en charge adaptée et un conseil génétique approprié.

4.2-2 Thrombophilie acquise

La thrombophilie acquise inclut la recherche d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), reposant sur la détection de l'anticoagulant circulant de type lupique (LA) et des anticorps IgG anticardiolipine (aCL) et anti- β 2-glycoprotéine I (anti- β 2GPI).

a. Lupus anticoagulant

L'anticoagulant lupique (LA) est l'un des trois critères biologiques diagnostiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL), aux côtés des anticorps anticardiolipines (aCL) et des anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I (a β 2GPI). Sa détection repose sur des tests de coagulation phospholipide-dépendants, ce qui rend leur mise en œuvre et leur interprétation complexes.

Cette complexité est accentuée par de nombreuses interférences, notamment celles liées aux traitements anticoagulants et aux protéines de la phase aiguë. Malgré cela, le LA est considéré comme le marqueur biologique le plus fortement associé aux manifestations cliniques du SAPL, ce qui en fait un outil diagnostique essentiel.

Toutefois, les évaluations de qualité montrent encore un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs, reflétant les difficultés persistantes liées à sa détection. Les conditions préanalytiques, la méthodologie utilisée et l'interprétation des résultats constituent des sources majeures d'erreur.(110-112)

a.1. Physiopathologie et détection

Le lupus anticoagulant (LAC) est un phénomène in vitro qui se manifeste par un allongement des tests de coagulation dépendants des phospholipides (PL). Il résulte de la fixation d'autoanticorps, principalement les anti- β 2-glycoprotéine I et les antiprotrombine, qui perturbent la formation du complexe prothrombinase et retardent la génération de thrombine.

La détection du LAC repose sur des tests de coagulation sur plasma, réalisés selon des recommandations internationales (ISTH, BCSH). Deux tests complémentaires sont systématiquement utilisés : le dRVVT (temps de venin de vipère de Russell dilué), basé sur l'activation du facteur X, et le aPTT (temps de céphaline activée), basé sur l'activation par contact.(113,114)

Des tests alternatifs peuvent être envisagés en cas de résultats non concluants ou d'interférences (notamment dues aux anticoagulants) : temps de coagulation au venin de serpent Taïpan (TSVT), temps à l'écarine (ECT), temps de prothrombine diluée (PT diluée), temps à la silice, ou, plus rarement, temps au kaolin et procédure de neutralisation plaquettaire.

Les tests sont généralement effectués en double. Un test de dépistage sensible (avec faible concentration en PL) est réalisé, suivi, en cas d'allongement, d'un test de confirmation (avec excès de PL), afin de prouver la dépendance du résultat aux phospholipides.

Les critères diagnostiques du LAC incluent un allongement des tests dépendants des PL, l'absence de correction après test de mélange (mixing study) avec du plasma normal, la normalisation des temps de coagulation après ajout de PL en excès, et l'exclusion d'inhibiteurs spécifiques des facteurs de coagulation.

Les tests de mélange sont cruciaux pour distinguer un LAC (inhibiteur circulant) d'un déficit en facteur. Si le temps reste allongé après mélange, cela indique un inhibiteur ; s'il se normalise, un déficit est probable.

L'interprétation des résultats peut varier selon les laboratoires, en fonction des réactifs, des équipements, et des recommandations locales. Cette variabilité inter-laboratoire contribue à la complexité du diagnostic.(110,112,115,116)

a.2. Les principales limites des tests de dépistage de l'anticoagulant lupique (LA)

Le dépistage du LA exige une qualité rigoureuse des échantillons, notamment un prélèvement sur plasma citraté chez un patient non traité par anticoagulants. En pratique, cette condition est difficile à respecter car les tests sont souvent réalisés chez des patients récemment thrombotiques ou présentant un allongement du TCA, souvent déjà sous

traitement anticoagulant. Ces traitements peuvent fausser les résultats et augmenter le risque de faux positifs ou négatifs, ce qui complique l'interprétation des tests.

a.2.1. L'interférence des anticoagulants : un facteur critique

Tous les types d'anticoagulants interfèrent, à des degrés divers, avec les tests de coagulation utilisés pour détecter le LA, y compris :

Héparines (HNF et HBPM) ont peu d'effet sur le dRVVT, même à fortes doses. En revanche, l'énoxaparine peut induire des faux positifs sur l'aPTT. Un prélèvement 12 h après l'injection et un dosage anti-Xa sont recommandés.

Antagonistes de la vitamine K (AVK) provoquent un déficit en facteurs de coagulation, ce qui altère les résultats. Le recours aux tests de substitution ou à d'autres méthodes (venin de serpent Taïpan, écarine) est possible mais encore limité.

Anticoagulants oraux directs (DOAC) faussent de nombreux tests, même à faible dose. Bien que des adsorbants existent, la méthode idéale reste une interruption ≥ 48 h avec confirmation biologique de l'absence de résidu.(117-119)

Ces médicaments peuvent entraîner des résultats faussement positifs ou, dans certains cas, faussement négatifs. Ces interférences dépendent à la fois de la molécule utilisée et du réactif employé. Elles doivent être systématiquement prises en compte par les cliniciens prescripteurs et les laboratoires, afin d'éviter les erreurs diagnostiques susceptibles d'entraîner une mauvaise orientation thérapeutique.

Même lorsque le premier test est réalisé hors traitement anticoagulant, la confirmation requise à 12 semaines (pour établir la persistance du LA) intervient souvent alors que le patient a été mis sous anticoagulants entre-temps. Le manque d'information sur le traitement médicamenteux, souvent non communiqué au laboratoire, aggrave ce problème.(112,120,121)

a.2.2. Autres sources d'erreurs pré-analytiques

Outre les interférences médicamenteuses, d'autres facteurs liés au prélèvement et à la manipulation des échantillons peuvent altérer les résultats :

Le remplissage des tubes doit être correct, car un mauvais ratio sang/citrate (ex. sous-remplissage) fausse la coagulation. Un prélèvement de mauvaise qualité, comme une agitation tardive ou une coagulation partielle, rend l'échantillon non valide. La double centrifugation est essentielle pour éliminer les plaquettes, qui pourraient masquer un LA faible. Enfin, la conservation (durée, température) et les conditions de décongélation peuvent altérer les résultats, en particulier dans les analyses différées.(122)

a.3. Confirmation de la positivité persistante du la

La répétition du test à 12 semaines est recommandée pour distinguer un LA transitoire (lié à une infection ou à un médicament) d'un LA persistant, selon les critères de Sydney. Bien que ce délai repose sur un consensus plutôt que sur des preuves robustes, il reste un repère clinique utile.

Des études récentes indiquent que la persistance des anticorps antiphospholipides, en particulier en cas de triple positivité, est fortement associée à un risque thrombotique accru. Dans une cohorte rétrospective, 96 % des patients restaient positifs après un suivi médian de 56 semaines, quel que soit le nombre de positivités initiales.

Chez les patients triple positifs, la répétition du test à 12 semaines peut sembler redondante, mais elle garde son intérêt pour valider le diagnostic, surtout dans un contexte de variabilité inter-laboratoire et d'interférences analytiques fréquentes.

Ainsi, malgré certaines limites, la confirmation à 12 semaines demeure une étape clé pour attester la persistance du LA.(111,123)

a.4. Interprétation des résultats et compte-rendu

Les résultats du test du lupus anticoagulant (LA) sont indiqués comme positifs ou négatifs, accompagnés de données chiffrées (ratios) pour aider les cliniciens à interpréter selon les seuils du laboratoire. En cas de résultat positif, le rapport doit recommander un re-test pour confirmer la persistance du LA.

Le compte-rendu doit aussi mentionner d'éventuelles interférences (ex. anticoagulants ou inflammation) et préciser si des adsorbants de DOAC ont été utilisés. Enfin, les résultats

du LA doivent être interprétés avec ceux des anticorps aCL et a β ₂GPI, en tenant compte du contexte clinique, en collaboration avec le médecin.(110)

b. Dosages des anticorps anticardiolipine (aCL) et anti- β 2GPI

Il existe une grande variété de tests immunologiques en phase solide disponibles, utilisant la cardiolipine ou la β 2-glycoprotéine I (β 2GPI) comme antigène, pour détecter les anticorps anticardiolipine (aCL) et anti- β 2GPI de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma.

Les tests doivent être réalisés conformément aux recommandations de l'ISTH/SSC. Un résultat positif est défini comme la présence d'anticorps à titre moyen ou élevé (c'est-à-dire >40 GPL ou MPL, ou au-dessus du 99^e percentile basé sur une population de volontaires sains).

Traditionnellement, les aCL et anti- β 2GPI sont détectés par ELISA. Toutefois, des tests automatisés utilisant différentes formes de phase solide et divers systèmes de détection ont été développés ces dernières années.

Depuis 2010, des tests automatisés par chimioluminescence ont été introduits. Les études montrent qu'ils présentent de bonnes performances analytiques et cliniques, avec une forte corrélation par rapport aux méthodes ELISA traditionnelles.(124)

4.2-3 Approche biologique de dépistage des thrombophilies héréditaires et acquises

Pour résumer, l'ensemble des examens biologiques à envisager chez un patient à risque de thrombophilie comprend le bilan de plusieurs facteurs de risque biologiques, pouvant être cumulables et associés à un risque élevé ou faible de récurrence. Il inclut la numération formule sanguine (NFS) pour dépister une anémie ou un syndrome myéloprolifératif, un bilan de coagulation de routine (TP, TCA), le dosage des inhibiteurs naturels de la coagulation (antithrombine, protéine C et protéine S), ainsi que la recherche des mutations génétiques (facteur V Leiden et mutation G20210A du gène de la prothrombine) avec consentement du patient. En complément, le dépistage du syndrome des antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anti- β 2-glycoprotéine I et anticoagulant lupique) doit être effectué sur deux prélèvements espacés d'au moins 12 semaines. Enfin,

pour les thromboses veineuses non provoquées sur sites atypiques, il est possible de rechercher la mutation JAK2 V617F et une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) par cytométrie en flux pour évaluer les protéines GPI sur les cellules sanguines.(125)

4.3 Intérêts et limites des tests de thrombophilie

4.3-1 Avantages des tests

D'un point de vue clinique, le recours aux tests de thrombophilie permet d'atteindre plusieurs objectifs précieux. Ils apportent une explication au phénomène thrombotique, offrant un certain réconfort psychologique aux patients concernés, permettent un conseil génétique approprié, aident à adapter le mode de vie du patient pour prévenir de futurs risques et peuvent identifier les proches à risque, leur proposant éventuellement un dépistage ciblé.

4.3-2 Enjeux des tests de thrombophilie : les aspects mitigés

Cependant, il existe de nombreux autres objectifs cliniques liés aux tests de thrombophilie qui se sont révélés beaucoup plus difficiles à atteindre. Ces tests sont parfois utilisés pour évaluer le risque de récurrence de thrombose et pour personnaliser les protocoles de traitement en fonction du ou des défauts identifiés.(126)

C. Modalités thérapeutiques

1. Prise en charge de la thrombose

Le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) vise à prévenir l'extension du thrombus, éviter les récurrences et réduire les complications. Il repose sur une anticoagulation initiale rapide, suivie d'une anticoagulation d'entretien adaptée à la situation clinique et aux facteurs de risque.

1.2 Héparine non fractionnée (HNF)

L'héparine non fractionnée peut être administrée par voie intraveineuse continue ou sous-cutanée, selon une posologie ajustée au poids corporel et adaptée soit au TCA, soit à l'activité anti-Xa (Grade A).

Elle reste le traitement de référence chez les patients en insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/min) ou en cas de situation d'instabilité hémodynamique ou de nécessité d'interruption rapide du traitement (Grade 1A).

1.3 Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et fondaparinux

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF pour la plupart des patients, en raison de leur commodité d'utilisation, de l'absence de surveillance biologique systématique, et d'un risque plus faible de thrombopénie induite par l'héparine (Grade A). Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère non dialysée.

1.4 Thrombolytiques

Les agents thrombolytiques ne sont pas recommandés en première intention dans la MTEV non compliquée (Grade B).

Ils peuvent toutefois être utilisés en urgence, notamment en cas de syndrome obstructif sévère ou de phlegmatia cerulea dolens (phlébite bleue), dans un objectif de sauvetage du membre (Grade C).

1.5 Relais par antivitamines K (AVK)

Après confirmation du diagnostic, un relais précoce par AVK est recommandé, pouvant être débuté dès le premier jour de traitement parentéral (Grade A).

L'héparine (HNF, HBPM ou fondaparinux) peut être arrêtée après au moins 5 jours, si deux INR consécutifs à 24h d'intervalle sont $\geq 2,0$ (Grade B).

La dose d'initiation des AVK doit éviter une dose de charge, avec un objectif d'INR à 2,5 (intervalle thérapeutique : 2,0 à 3,0) (Grade A).

Dans certaines situations (observance difficile, instabilité de l'INR, accès limité aux contrôles biologiques), un traitement par HBPM au long cours (3 à 6 mois) peut être proposé sans relais AVK (Grade B) [54].

2. Prise en charge de la thrombophilie

1.1 Type de traitement

La présence d'une thrombophilie constitutionnelle ne modifie pas le type de traitement anticoagulant pouvant être administré au patient, c'est-à-dire que l'héparinothérapie, les AVK ou les AOD peuvent être utilisés en l'absence d'autre contre-indication.

Cependant, en cas de SAPL, le traitement de référence est toujours représenté par les AVK en relai de l'héparinothérapie. En effet, les recommandations de l'EULAR 2019 stipulent que le rivaroxaban ne devrait pas être utilisé en cas de SAPL en remplacement des AVK en raison d'un sur-risque de récurrence de MTEV. Cependant, pour les phénotypes à moindre risque thrombotique, les recommandations actuelles ne privilégient pas un type de traitement anticoagulant particulier.(127)

1.2 Durée de traitement :

Dans les nouvelles recommandations européennes, seules certaines anomalies du bilan de thrombophilie représentent une indication à une durée prolongée de l'anticoagulation. En effet, la survenue d'un premier épisode de MTEV non provoqué par un facteur transitoire majeur associé à un déficit en antithrombine, ou la présence d'un SAPL, constituent une indication à la poursuite du traitement anticoagulant au long cours.(109)

Tableau XXII: Durée du traitement anticoagulant après une MTEV

Risque de récurrence	Définition	Durée	Médication, Dose
Faible	MTEV provoquée par un facteur transitoire majeur : - Chirurgie avec anesthésie générale > 30 min (dans les 3 derniers mois) - Fracture des membres inférieurs (dans les 3 derniers mois) - Immobilisation ≥ 3 jours - Contraception estro-progestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause par voie orale	3 mois	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 1+)
	Femmes avec 1er épisode de MTEV non provoqué par un facteur transitoire majeur avec score HERDOO2 ≤ 1	3-6 mois (Grade 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (Grade 2+)
Modéré	- Femmes < 50 ans avec 1er épisode de MTEV non provoqué + facteur transitoire mineur - Hommes avec 1er épisode non provoqué ou transitoire mineur - Femmes avec 1er épisode non provoqué ou transitoire mineur + score HERDOO2 ≥ 2	≥ 6 mois ou non limitée (selon balance bénéfice/risque) (Grade 1+ / 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose
Élevé	- Cancer actif : · Maladie tumorale évolutive (ou récemment diagnostiquée) · Traitement anticancéreux en cours - SAPL (Syndrome des Antiphospholipides) - MTEV récidivante non provoquée ou avec facteur transitoire mineur - 1er épisode de MTEV non provoqué avec thrombophilie majeure - 1er épisode de MTEV non provoqué chez un homme sans facteur transitoire majeur	Non limitée* (Grade 1+ / 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (sauf SAPL : éviter AOD, préférer AVK)
	HTP-TEC (Hypertension Pulmonaire post-embolie chronique)	Non limitée*	AVK (INR 2-3)

II. Discussion des résultats :

1. Age :

1.1 Âge moyen des patients testés pour une thrombophilie

Dans notre étude, l'âge des patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie variait de 1 mois à 84 ans, avec une moyenne d'âge de 34,4 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 20 à 39 ans, ce qui suggère une prédominance de la population jeune adulte dans la réalisation de ces bilans. En effet, la thrombose étant l'apanage du sujet âgé, sa présence chez les jeunes de moins de 50 ans fait penser à la présence d'une thrombophilie constitutionnelle ou acquise et déclenche la réalisation de bilans.

Tableau XXIII : la moyenne d'âge la plus représentée selon les différentes séries

Etude	Pays	Moyenne d'âge	Fourchette d'âge
Najaf et al (128)	Suisse	44	18-90 ans
Mcrae et al (129)	Allemagne	47	8mois-83 ans
Elhorri et al (130)	Algérie	39,29	<60 ans
Ali et al (131)	Pakistan	33	1-71 ans
Mishra et Bedi (132)	India	36,5	21-55 ans
Notre série	Maroc	34,4	1 mois-82 ans

Notre série rapporte un âge moyen de 34,4 ans, proche de celui observé au Pakistan (Ali et al. : 33 ± 14 ans), en Inde (Mishra et Bedi : 36,5 ans) et en Algérie (Elhorri et al. : $39,29 \pm 10,26$ ans). En Europe, les études disponibles décrivent des moyennes d'âge nettement plus élevées, avec 44 ans en Suisse (Najaf et al.) et 47 ans en Allemagne (McRae et al.).

Les écarts d'âge entre les études peuvent s'expliquer en partie par la variation des critères d'inclusion, mais aussi par la réalité épidémiologique du risque thromboembolique veineux (MTEV), qui évolue considérablement avec l'âge.

En effet, de nombreuses études ont montré que l'incidence de la MTEV augmente de manière exponentielle au fil des décennies. Ainsi, le risque de développer une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire double à chaque tranche de dix ans au-delà de 40 ans. Cette progression est particulièrement marquée à partir de 60 ans, âge auquel des comorbidités comme le cancer, l'immobilisation ou les hospitalisations deviennent plus

fréquentes, contribuant à une coagulabilité accrue du sang et à la survenue d'événements thromboemboliques. (133) Un bilan de thrombophilie n'étant pas indiqué chez cette population âgée et/ou présentant d'autres facteurs de risque de thrombose ; mais plutôt chez le sujet jeune sans comorbidités.

1.2 Comparaison de l'âge moyen selon le type de thrombophilie

Après avoir décrit les caractéristiques globales de notre population testée, nous avons comparé l'âge des patients ayant effectivement une thrombophilie confirmée.

Comme observé dans la littérature, les patients présentant une thrombophilie constitutionnelle sont plus jeunes que ceux avec une forme acquise. Dans notre série, cette différence est particulièrement marquée, avec un âge moyen de 23,9 ans pour la forme constitutionnelle contre 34,5 ans pour la forme acquise.

Tableau XXIV: répartition d'âge selon type de thrombophilie

Séries	Thrombophilie constitutionnelle	Thrombophilie acquise
EL horri et al (130)	37.32	38
Liu et al (134)	34.5	32
Ikejiri et al (135)	34.4	52.4
Notre série	23.9	34.5

Dans notre série, l'âge moyen des patients présentant une thrombophilie constitutionnelle était de 23,9 ans, nettement inférieur à celui observé dans les séries d'El Horri et al. (37,3 ans), de Liu et al. (34,5 ans) et d'Ikejiri et al. (34,4 ans). Cette différence pourrait être liée au recrutement de patients plus jeunes dans notre cohorte, probablement adressés précocement pour un bilan de thrombophilie dès le premier épisode de MTEV.

Chez les jeunes adultes, en revanche, la MTEV reste rare. Lorsqu'elle survient, elle est souvent liée à un facteur déclenchant puissant comme un traumatisme sévère, une chirurgie orthopédique ou la pose d'un cathéter veineux central. Ainsi, la survenue d'un événement thrombotique à un âge jeune en particulier avant 50 ans doit inciter à rechercher une cause sous-jacente, notamment une thrombophilie héréditaire. Cette approche est d'autant plus

pertinente si l'on retrouve une histoire familiale évocatrice, avec des antécédents de MTEV chez des apparentés du premier degré avant 50 ans. (136)

Par ailleurs, les données épidémiologiques confirment que les cas de MTEV sont rares chez l'enfant, et que leur présence dans cette tranche d'âge suppose souvent l'existence d'une thrombophilie héréditaire (137). Le seul enfant de notre série ayant une MTEV et un bilan initial de thrombophilie négatif devrait normalement faire indiquer des bilans complémentaires à la recherche de la mutation du gène de la prothrombine, le dosage du facteur VIII ou encore à la recherche d'une hyperhomocystéinémie.

En revanche, pour les formes acquises, l'âge moyen dans notre étude était de **34,5 ans**, relativement proche de celui de Liu et al. (32 ans) et d'El Horri et al. (38 ans), mais bien inférieur à celui rapporté par Ikejiri et al. (52,4 ans). Cette discordance avec Ikejiri et al. peut s'expliquer par la nature des facteurs de risque acquis, qui apparaissent souvent avec l'âge (comorbidités, cancers, pathologies chroniques), alors que notre cohorte comportait une proportion importante de patients jeunes avec des causes acquises transitoires (grossesse, contraception, immobilisation).

2. Sexe :

2.1 Répartition selon le sexe des patients testés pour une thrombophilie

Dans notre série réalisée au Maroc, les femmes représentaient 70,8 % des patients explorés pour une thrombophilie, soit un sexe-ratio homme/femme de 0,41, traduisant une nette prédominance féminine.

Cette observation concorde avec plusieurs études internationales, notamment celle de Najaf et al. (Suisse), qui rapporte également une proportion de 60 % de femmes (sexe-ratio H/F = 0,67), ainsi que celles de McRae et al (Allemagne), Allain et al (France) et Siu et al (États-Unis), où les femmes constituent respectivement 54,9 %, 53,7 % et 51 %, des effectifs.

En revanche, nos résultats contrastent avec ceux des études menées en Asie, comme celle de Ali et al. au Pakistan (29 % de femmes) et de Mishra et Bedi en Inde (16 % de femmes), qui révèlent une nette prédominance masculine.

Tableau XXV : Répartition par sexe selon diverses études

Séries	Pays	Nombre de patients	Nombre de femmes	Sexe Ratio H/F
Najaf et al (128)	Suisse	3550	2118 (60%)	0,67
Mcrae et al (129)	Allemagne	255	140 (54,9%)	0,82
Ali et al (131)	Pakistan	404	116 (29%)	2,4
Mishra et Bedi (132)	India	78	13 (16%)	3
Allain et al (138)	France	162	87 (53,7%)	0,86
Siu et al (2)	Etats-unis	201	102 (51%)	0,97
Notre série	Maroc	72	51 (70,8%)	0,41

2.2 Répartition selon le sexe et le type de thrombophilie

La répartition selon le sexe varie légèrement entre les différentes séries et le type de thrombophilie (Tableau 1). Dans notre série, les femmes sont majoritaires à la fois pour les formes constitutionnelles (61,5 %, ratio H/F \approx 0,63) et acquises (64,3 %, ratio H/F \approx 0,56). Ces résultats sont proches de ceux de Liu et al., où les proportions étaient respectivement de 59 % et 71,4 %, tandis que la série d'El Horri et al. montre une prédominance masculine pour les formes acquises (ratio H/F = 2,5).

Tableau XXVI : Répartition par sexe selon le type de thrombophilie dans différentes séries

Série	Constitutionnelle	Acquise
Liu et al (134)	H/F \approx 0,69	H/F \approx 0,40
El Horri et al(130)	H/F = 0.8	H/F = 2.5
Notre série	H/F \approx 0,63	H/F \approx 0,56

Selon la littérature, le sexe ne constitue pas un facteur déterminant dans la survenue d'une thrombophilie en soi. Cependant, il joue un rôle important dans la survenue et la récurrence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). En effet, chez les femmes en âge de procréer, l'incidence de la MTEV est légèrement plus élevée, en raison d'expositions hormonales spécifiques telles que l'utilisation de contraceptifs oraux, la grossesse et la période post-partum. (139)

À l'inverse, après la quarantaine, l'incidence de la MTEV augmente plus rapidement chez les hommes, aboutissant à un taux d'incidence plus élevé que chez les femmes du même

âge. Cette différence pourrait être liée à des facteurs de risque associés au mode de vie, tels que l'obésité, la sédentarité ou encore la taille corporelle, souvent plus élevée chez les hommes.(140)

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que le sexe masculin est associé à un risque accru de récurrence de MTEV. Une méta-analyse a révélé une incidence de récurrence significativement plus élevée chez les hommes, atteignant 9,5 % à un an et 11,3 % à trois ans, contre respectivement 5,3 % et 7,3 % chez les femmes. Une autre revue systématique a estimé que le risque de récurrence chez les hommes était multiplié par 2,8. (139,141)

3. Services prescripteurs :

La majorité des bilans de thrombophilie ont été prescrits par le service de médecine interne, représentant 72,2 % des demandes. Cette prédominance reflète le rôle central de ce service dans l'exploration étiologique des événements thromboemboliques, en particulier lorsqu'une cause sous-jacente est suspectée. En seconde position, la pédiatrie représente 11,1 % des prescriptions, ce qui peut s'expliquer par la rareté des thromboses chez l'enfant, incitant à rechercher plus systématiquement une étiologie constitutionnelle. Les autres services notamment la gynécologie-obstétrique, la réanimation, la neurologie, la gastro-entérologie ou la cardiologie y ont eu recours de manière plus ponctuelle.

4. Moment d'indication du bilan de thrombophilie

Il convient de rappeler que la réalisation de bilan de thrombophilie au cours de la phase aiguë d'un événement thrombotique peut compromettre la validité des résultats.

Cette pratique, et en plus du surcoût engendré, expose au risque de faux positifs pouvant conduire à tort au diagnostic d'un déficit. En effet, plusieurs de nos patients ont présentés des résultats en faveur de déficits constitutionnels combinés, ce type de déficit étant exceptionnelle nous laisse suggérer que le bilan a été réalisé au cours de l'épisode thrombotique, notamment lorsqu'aucune prise médicamenteuse n'est signalée. Ce type de résultats constitue une contrainte majeure dans la validation des bilans au quotidien,

notamment lorsque les renseignements cliniques et thérapeutiques manquent, rendant impossible la rendue de conclusions diagnostic claires et précises.

Bien que certains examens génétiques, comme la PCR pour la mutation du facteur V Leiden ou de la prothrombine G20210A, restent fiables quel que soit le contexte, leur réalisation en urgence est rarement justifiée, car elle n'influence pas la prise en charge immédiate (142). A l'inverse, le dosage de la prothrombine demeure justifié dans toutes les circonstances permettant de détecter un déficit sévère en antithrombine que sera éventuellement prise en charge par administration de concentrés d'antithrombine permettant de juguler le risque thrombotique accru.

5. Impact de la phase pré-analytique

Dans notre étude, la phase pré-analytique représente un facteur important pouvant influencer la fiabilité des dosages effectués dans le bilan de thrombophilie. En effet, comme souligné dans la littérature, la qualité du prélèvement, le remplissage correct des tubes citratés, le délai avant centrifugation ainsi que les conditions de transport et de conservation sont des éléments essentiels pour garantir la validité des résultats. Toute déviation de ces conditions peut entraîner des variations, notamment pour les dosages fonctionnels de la protéine C, de la protéine S ou de l'antithrombine, pouvant aboutir à des résultats faussement abaissés.

Ces contraintes techniques constituent une limitation possible de notre travail, car malgré le respect des procédures standardisées, il est difficile d'exclure complètement toute influence pré-analytique. Ce facteur doit donc être pris en compte lors de l'interprétation des résultats, surtout lorsqu'ils sont comparés à ceux d'autres séries, où les protocoles pré-analytiques peuvent différer. Plusieurs études ont démontré que des variations dans la phase pré-analytique peuvent expliquer une partie des divergences observées entre travaux, ce qui souligne l'importance d'une standardisation stricte pour améliorer la comparabilité des bilans de thrombophilie.

6. Antécédents et facteurs de risque :

L'analyse des antécédents et comorbidités dans notre série révèle une population globalement diversifiée, mais avec certains profils distincts par rapport aux études antérieures. La présence de maladies auto-immunes, retrouvée chez 26,8% des patients, apparaît comme un élément marquant dans notre cohorte.

Concernant les facteurs hormonaux, 15,3% de nos patientes utilisaient une contraception œstroprogestative, un chiffre nettement plus élevé que dans l'étude de Marta et al (7%). Ce constat est pertinent, compte tenu du risque thrombotique veineux associé à la contraception hormonale, dont l'effet est modulé par l'âge, le type de progestatif et la présence d'autres facteurs de risque.

Les comorbidités cardiovasculaires classiques, comme l'hypertension artérielle (12,5%) et le diabète (6,9%), étaient présentes dans des proportions modérées dans notre cohorte. Ces résultats contrastent avec certaines études, celle de Tsai et al, n'identifient pas l'HTA comme facteur de risque significatif de MTEV. (143) Quant à l'obésité, très représentée dans la série de Marta et al (27%), elle était peu fréquente dans notre série (4,2%), de même que le tabagisme actif, observé seulement chez 4,2% des patients.

Il est également notable qu'aucun patient de notre série ne présentait d'antécédent familial de thrombose, contrairement à d'autres cohortes où ce critère représente une indication fréquente de bilan de thrombophilie. Ce constat renforce l'idée que les enquêtes familiales en cas de thrombophilie se font rares dans notre contexte.

Parmi les facteurs transitoires identifiés dans notre cohorte on note la chirurgie, la grossesse, le post-partum et l'immobilisation qui étaient présents en proportion limitée. L'immobilisation reste un facteur de risque bien documenté. Plusieurs études confirment ce lien : Isma N et al ont retrouvé l'immobilisation chez 17% des patients avec TVP et 18% avec EP, et Healy B et al ont montré que la position assise prolongée au travail augmentait le risque de MTEV par 2,8. Fletcher HM et al ont retrouvé une association avec l'immobilisation chez 36,3% des femmes.(144,145)

La chirurgie augmente également fortement le risque de MTEV, le risque dépend du type et de la durée du geste, ainsi que du terrain du patient. Sans prophylaxie, le taux de TVP après chirurgie générale peut atteindre 10 à 40%. Enfin, les traumatismes récents, notamment avec fracture, augmentent le risque de MTEV d'un facteur 13, comme le montre l'étude de référence.

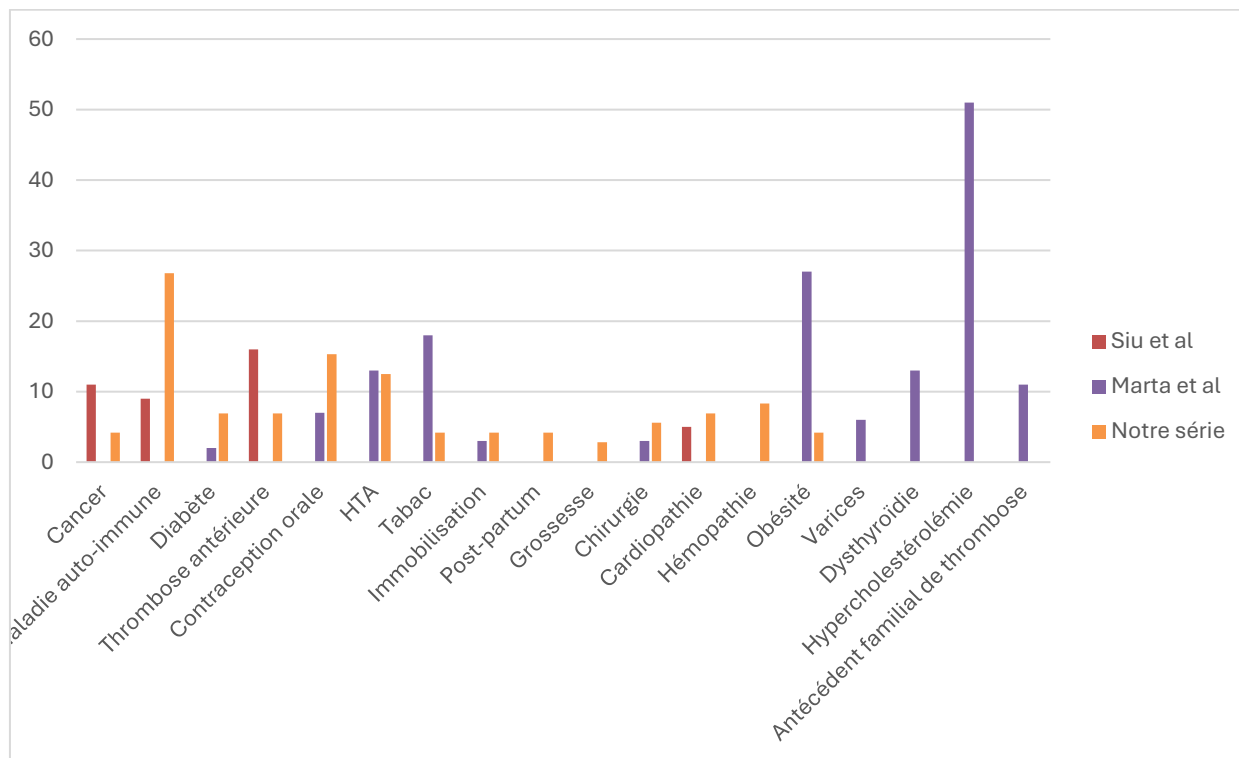


Figure 20 : Antécédents et facteurs de risque selon les différentes séries

7. Aspects cliniques :

La MTE se manifeste cliniquement de manière fréquente par des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs ou par une embolie pulmonaire, mais elle peut aussi se présenter sous des formes moins courantes, affectant les veines cérébrales, splanchniques, des membres supérieurs ou rétiniennes.(146)

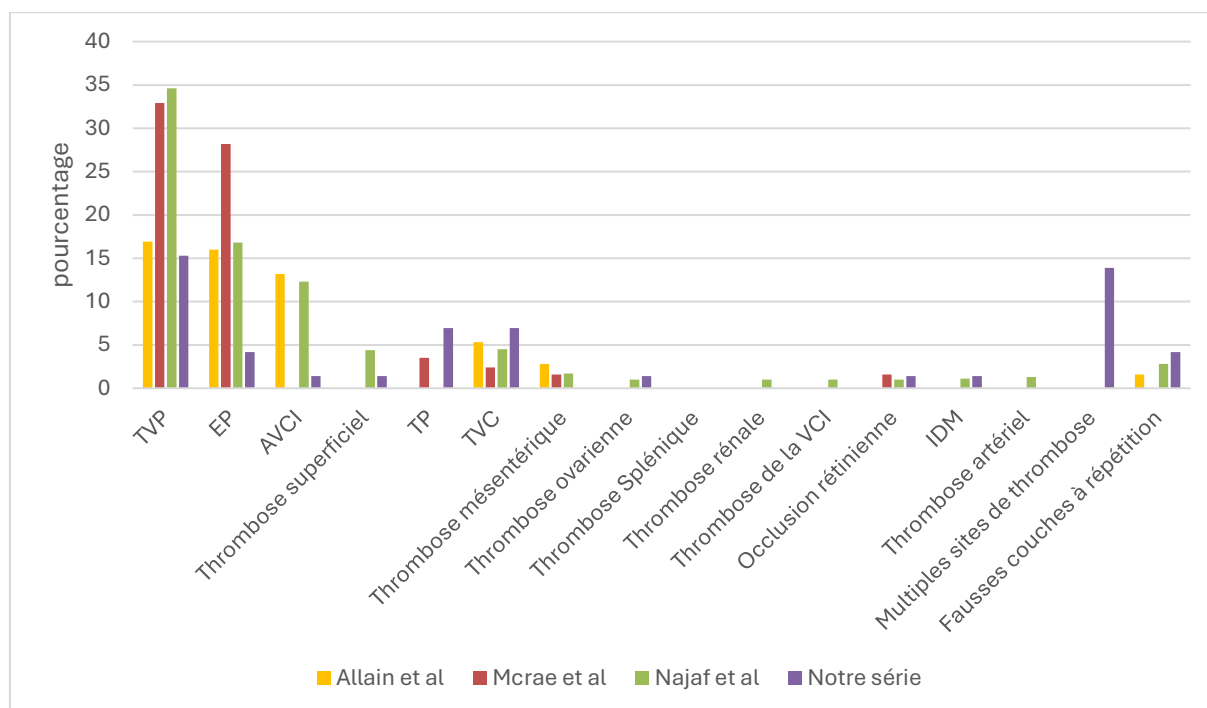


Figure 21 : Indications de bilan de thrombophilie selon les différentes séries

La comparaison des types de thromboses ayant motivé la réalisation d'un bilan de thrombophilie dans notre série avec celles d'Allain et al., McRae et al. et Najaf et al. met en évidence à la fois des points de concordance et des différences notables.

Tout d'abord, la thrombose veineuse profonde (TVP) constitue, dans toutes les séries, l'une des principales indications du bilan, ce qui concorde avec nos résultats (15,28 %). Toutefois, cette proportion reste moins élevée que celles observées par McRae et al (32,9 %) et Najaf et al (34,6 %). En revanche, l'embolie pulmonaire (EP), fréquemment retrouvée dans les séries internationales notamment chez McRae et al où elle représente 28,2 % des cas est nettement moins représentée dans notre cohorte (4,17 %), ce qui marque une divergence notable.

Concernant les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI), leur fréquence comme indication de bilan est relativement faible dans notre étude (1,39 %) par rapport à Allain et al (13,2 %) ou Najaf et al (12,3 %). De même, les thromboses superficielles et certaines localisations rares (thrombose ovarienne, rénale, VCI, rétinienne) sont peu fréquentes dans toutes les séries, mais présentes de façon sporadique.

En revanche, notre série se distingue par une proportion relativement élevée de patients avec thrombose de la veine porte (6,94 %) et thrombose veineuse cérébrale (TVC) (6,94 %), ce qui dépasse les chiffres rapportés dans les autres études. De plus, la présence de thromboses sur sites multiples (13,9 %) est une particularité marquante de notre population, absente des autres publications.

Enfin, les fausses couches à répétition, en tant qu'indication du bilan de thrombophilie, sont plus fréquemment rapportées dans notre série (4,17 %) que chez Allain et al (1,6 %) ou Najaf et al (2,8%).

Tableau XXVII : distribution des types de thromboses en fonction du type de thrombophilie

	Thrombophilie Acquise (28)	Thrombophilie constitutionnelle (13)
MTEV avant 50 ans	14	9
MTEV après 50 ans	2	2
Fausses couches	-	1
TVP	5	2
EP	2	1
AVCI	1	-
TVC	3	-
Thrombose porte	1	4
Thrombose porte+VCS	-	1
Thrombus au niveau artère interventriculaire	1	-
Thrombose VCI+2 V. axillaires+2 V. jugulaires	-	1
TVC+AVCI+thrombose carotide interne	-	1
EP+Thrombus du VD	1	-
Occlusion du TABC	1	-
Infarctus splénique et rénale droit	-	1
Occlusion de la Veine hémi rétinienne	1	-

À noter : Les formes mixtes de thrombophilie sont systématiquement incluses dans les deux catégories de thrombophilies.

Dans notre série, nous avons observé une grande diversité de localisations thrombotiques, allant des MTEV classiques aux formes inhabituelles telles que les thromboses cérébrales, splanchniques et même artérielles. Le tableau suivant présente la répartition des

différents types de thromboses selon qu'il s'agissait d'une thrombophilie acquise ou constitutionnelle.

Dans notre étude, la majorité des épisodes de MTEV sont survenus avant l'âge de 50 ans, tant chez les patients porteurs d'une thrombophilie acquise que constitutionnelle, ce qui correspond aux recommandations qui préconisent un bilan étiologique devant toute thrombose précoce.

Les événements veineux classiques tels que la TVP et l'EP étaient plus fréquents dans le groupe avec thrombophilie acquise, tandis que les thromboses inhabituelles, notamment la thrombose porte et les atteintes de gros troncs veineux (VCI, jugulaires), se retrouvaient plus souvent chez les patients présentant une anomalie constitutionnelle. La présence d'événements artériels (occlusion du TABC, infarctus splénique ou rénal, thrombose de l'artère interventriculaire) et d'associations complexes (TVC associée à un AVCI et une atteinte carotidienne) souligne l'importance de rechercher des causes systémiques ou des déficits rares chez ces patients.

Enfin, la proportion relativement faible de MTEV après 50 ans dans les deux groupes suggère que le bilan est moins souvent indiqué ou qu'il existe une prédominance de facteurs de risque acquis transitoires à cet âge. Ces résultats confortent la pertinence d'un dépistage ciblé chez les sujets jeunes, devant toute localisation inhabituelle ou récidive, afin d'optimiser la prise en charge et la prévention des récurrences thromboemboliques.

8. Prévalence et description de la thrombophilie

Dans notre population, la fréquence des thrombophilies biologiques était de 52,8 %, ce qui est proche de celle rapportée par Elhorri et al, qui ont retrouvé une fréquence de 50 %.(130)

Parmi les 72 patients étudiés, 25 (34,7 %) présentaient une forme acquise isolée, 10 (13,9 %) une forme constitutionnelle, et 3 (4,2 %) une association des deux.

8.1 Thrombophilie constitutionnelle :

Tableau XXVIII : fréquence des thrombophilies constitutionnelles

Étude	Année	Pays	PC (%)	PS (%)	AT (%)	FVL (%)	FII (%)
Ikejiri et al(135)	1985-2014	Japon	12.3	6.2	11.5	-	-
Rodríguez Pinto et al(147)	1987-1993	Espagne	4.9	3.4	2.4	-	-
Pabinger et al(148)	1992	Autriche	2.5	1.3	2.8	-	-
Suhair S. Eid(149)	1993-2000	Jordanie	3.8	2.3	1.4	-	-
Liu et al(134)	1994	Chine	17.3	19.2	9.6	-	-
Miljić et al(150)	1999	Serbie	4.1	1.6	5.8	-	-
Mishra et Bedi(132)	2001-2006	Inde	7.7	16.6	6.4	-	-
Lee et al(151)	2004-2006	Singapour	1.18	9.2	4.19	-	-
Satpanich et Rojnuckain(152)	2004-2014	Thaïlande	3	3	-	-	-
Ali et al(131)	2009-2012	Pakistan	3	5.7	2	14.5	-
Marta et al(153)	2012-2013	Pologne	2	11	3	18	8
Allain et al(138)	2013-2014	France	0.6	3	0.2	9.2	3.2
Lian et al (154)	2013-2018	Chine	2.8	3	1.1	0.2	-
Elhorri et al(130)	2016-2018	Algérie	8.57	5.71	5.71	-	-
Lee et al(155)	2017	Japon	5.4	1.8	6.3	-	-
Najaf Zadeh et al(128)	2010-2020	Suisse	1.1	4	1.8	22.8	6.3
McRae et al(129)	2019-2023	Inde	1.6	0.8	1.6	14.9	4.3
Notre série	2023-2024	Maroc	35.3	18.7	17.6	-	-

Afin de mieux situer nos résultats, nous les avons comparés aux données rapportées dans la littérature, qui montrent des fréquences variables selon les populations étudiées.

Des pourcentages relativement élevés de déficits ont été retrouvés dans notre série en comparaison avec les données de la littérature, aussi les résultats en faveur de déficits combinés se font nombreux ; ceci s'explique par le fait que la majorité des bilans sont réalisés lors de la phase aiguë ou sous médication anticoagulante.

- **Protéine C (PC) :**

Dans notre série, la prévalence du déficit en protéine C atteint 35,5 %, ce qui est nettement supérieur aux valeurs rapportées dans la littérature. Les études asiatiques, qui présentent généralement les taux les plus élevés, rapportent des fréquences allant de 7,7 % en Inde (Mishra) à 17,3 % en Chine (Liu). En Europe et au Moyen-Orient, les taux sont beaucoup plus faibles, oscillant autour de 1 % à 5 % (Allain en France : 0,6 %, Najaf en Suisse : 1,1 %, Suhair en Jordanie : 3,8 %). Ce résultat est dû à la faible taille de l'échantillon et suggère une spécificité potentielle de la population marocaine ou des différences de sélection des patients.

- **Protéine S (PS) :**

Le déficit en protéine S dans notre étude (18,7 %) concorde avec les valeurs rapportées dans certaines études asiatiques. Liu et al. décrivent un taux de 19,2 % en Chine, Mishra et Bedi un taux de 16,6 % en Inde, tandis qu'en Europe les valeurs sont plus basses (Allain et al. : 3 %, Najaf et al. : 4 %). Cette similarité pourrait refléter des particularités ethniques ou des critères diagnostiques plus larges.

- **Antithrombine (AT) :**

Nous avons observé un déficit en antithrombine chez 17,6 % des patients. Ce taux est plus élevé que ceux rapportés dans plusieurs études asiatiques (Ikijeri et al. au Japon : 11,5 %, Liu et al. : 9,6 %, Mishra et Bedi : 6,4 %) et bien au-delà des valeurs européennes (Allain : 0,2 %, Najaf : 1,8 %). Ainsi, nos résultats se situent dans la partie haute de la fourchette des valeurs rapportées dans la littérature.

- **Résistances à la protéine C activée (RPCa) :**

La positivité du dépistage de la résistance à la protéine C activée (RPCa) dans notre série était de 60 %, ce qui est relativement élevé par rapport à plusieurs données de la littérature, tout en restant proche de celle rapportée par Griffin et al. (52 %) dans une petite cohorte. En revanche, Cadroy et al. et Legnani et al. retrouvaient des fréquences plus faibles, respectivement de 19 % et 21,5 %, tandis qu'Elhorri et al. rapportait un taux encore plus bas, de 15,71 %.

Tableau XXIX : Fréquence de la Résistance à la PCa (130,156)

Études	Fréquence RPCa (%)
Griffin et al.(156)	52
Cadroy et al.(156)	19
Legnani et al.(156)	21.5
Elhorri et al. (130)	15.71
Notre série	60

Dans notre série, le test global du système des protéines C et S a été utilisé en première intention. L'interprétation des résultats a toutefois été limitée par le fait qu'un nombre important de patients étaient explorés en phase aiguë de thrombose ou sous traitement anticoagulant, conditions connues pour influencer la sensibilité et la spécificité de ce test. Ce test, qui permet une exploration globale du système des protéines C et S, est par conséquent particulièrement sensible aux variations de ces deux inhibiteurs, ce qui explique en partie le pourcentage élevé observé dans notre série.

Par ailleurs, notre laboratoire développe actuellement une deuxième approche reposant sur le mélange avec un plasma déficitaire en facteur V, ce qui permet d'améliorer la sensibilité du test à la résistance à la protéine C activée. Cette évolution méthodologique devrait permettre, dans de futurs travaux, de mieux discriminer entre déficit en protéine C, résistance à la protéine C activée et autres anomalies.

- **Facteur V Leiden (FVL) :**

Dans notre série, le FVL a été recherché chez 5 patients et aucun d'entre eux ne présentait la mutation. Ce résultat est en accord avec les données asiatiques, où la mutation est très rare voire absente (0,2 % en Chine chez Lian et al), et contraste avec les populations européennes où elle est beaucoup plus fréquente, atteignant jusqu'à 22,8 % en Suisse (Najaf et al) et 18 % en Pologne (Marta et al).

Par ailleurs, dans notre étude, sur les cinq patients explorés pour le facteur V Leiden, deux ont également été testés pour la résistance à la protéine C activée (APC-R), qui a été détectée chez un seul d'entre eux. Cependant, en l'absence de mutation, ce résultat pourrait

correspondre à un faux positif ou être lié à une interférence, éventuellement due à une prise médicamenteuse. Ces observations soulignent l'intérêt de réaliser le dépistage à distance de l'épisode thrombotique et de tout traitement anticoagulant, et de confirmer les anomalies par PCR pour un diagnostic fiable.

- **Facteur II–Mutation de la prothrombine :**

La mutation du facteur II a été retrouvée chez un patient sur 5 des patients dans notre série, des études ayant analysé des populations plus large et retrouvé des taux qui varie entre 3,2 % en France (Allain et al), 4,3 % en Inde (McRae et al) et 8 % en Pologne (Marta et al).

8.1-1 Anomalies thrombophiliques constitutionnelles détectées

Le tableau suivant présente un récapitulatif des anomalies thrombophiliques détectées chez les patients de notre série.

Tableau XXX : Fréquence des différents types de thrombophilie dans notre série

	Pourcentage
Déficit en Antithrombine	17.6%
Déficit en Protéine S	18.7%
Déficit en Protéine C	35.3%
Résistance à la PCa	60%

Dans notre série, la résistance à la protéine C activée (RCPA) était la thrombophilie la plus fréquemment détectée (60 %), tandis que le déficit en antithrombine (AT) était le moins fréquent (17,6 %). Cette tendance est conforme à ce qui est rapporté dans la littérature, où les déficits en AT sont rares mais reconnus comme les plus graves, en raison du risque thrombotique élevé associé.

8.2 Thrombophilie acquise :

Tableau XXXI: Comparaison des APL dans différentes séries

Étude	LA(%)	ACL(%)	B2glycoprotéine(%)
McRae et al	1.3	3.8	-
Marta et al	-	14	2
Mishra et Bedi	9	5.1	-
Elhorri et al	10	-	-
Notre série	38.6	5.55	4.16

Parmi les différents aPL, l'anticoagulant lupique (LA) était le plus fréquent dans notre population, détecté chez 38.6 % des patients, alors que les taux rapportés par les autres études sont nettement inférieurs : 1,3 % (McRae et al), 9 % (Mishra et Bedi) et 10 % (Elhorri et al).

Dans notre série, les anticorps anticardiolipine (ACL) ont été retrouvés chez 5,55 % des patients. Ce taux concorde avec ceux rapportés par McRae et al (3,8 %) et Mishra et Bedi (5,1 %), mais reste inférieur à celui rapporté par Marta et al (14 %). Les anticorps anti- β 2-glycoprotéine I ont été détectés chez 4,16 % de nos patients, un résultat légèrement supérieur à celui observé par Marta et al (2 %).

Il est important de souligner que la seule détection d'aPL ne permet pas de poser le diagnostic de syndrome des antiphospholipides (SAPL), qui requiert la présence persistante d'aPL associée à des manifestations cliniques spécifiques selon les critères de Sydney. Nos résultats illustrent néanmoins une prévalence notable d'aPL dans notre population et justifient une exploration plus approfondie et standardisée.

9. Impact des anticoagulants sur le bilan de thrombophilie :

L'héparine peut fausser le dosage de l'antithrombine. En effet, malgré la présence de sulfate de protamine dans le réactif, destiné à neutraliser l'héparine, des concentrations élevées de celle-ci continuent d'altérer le résultat final.

Les antivitamines K (AVK) influencent les dosages de la protéine C et de la protéine S, entraînant une diminution artificielle de leurs taux plasmatiques.

Thrombophilie constitutionnelle et acquise : place de la biologie médicale

Par ailleurs, l'héparine et les AVK peuvent toutes deux interférer avec le dépistage de la résistance à la protéine C activée (RPCa) lorsqu'il est réalisé par la méthode fonctionnelle classique.

En ce qui concerne les anticoagulants oraux directs (AOD), leur impact est plus variable : il dépend du paramètre étudié, de la méthode utilisée pour le dosage et du type d'AOD administré.

Methods	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antithrombin activity				
FXa-based assays	✓ no effect	X increase	X increase	X increase
FIIa-based assays	X increase/no effect*	✓ no effect	✓ no effect	✓ no effect
Protein C activity				
Clot-based assays	X increase	X increase	X increase	X increase
Chromogenic assays	✓ no effect	✓ no effect	✓ no effect	✓ no effect
Protein S activity				
Clot-based assays	X increase	X increase/no effect	X increase	X increase
Protein S Ag				
Protein S free Ag	✓ no effect	✓ no effect	✓ no effect	✓ no effect

Figure 22 : Impact des anticoagulants oraux directs sur le bilan de thrombophilie(157)

Dans notre contexte, le dosage de l'antithrombine par test basé sur l'activation du facteur X fait que le Dabigatran, ayant un effet anti-IIa n'a aucun impact sur le dosage, par contre les anticoagulants à effet anti-Xa auront un impact par fausse majoration de l'activité de l'antithrombine. Les AOD ne présenteront aucun impact la détermination de la protéine C et la protéine S vue l'utilisation d'une technique chromogénique pour la première et le dosage de la fraction antigénique libre pour la deuxième.

III. Points forts et limites de notre étude

- Cette étude a permis de partager l'expérience du CHU Mohammed VI dans le diagnostic et le suivi de la thrombophilie, tout en soulignant l'importance de la collaboration multidisciplinaire pour l'interprétation des résultats.
- Elle a permis d'étudier la fréquence des thrombophilies héréditaires et acquises au sein d'une population hospitalisée, reflétant les conditions réelles de prescription.
- Elle a permis d'évaluer les pratiques de réalisation du bilan de thrombophilie en routine clinique, afin d'identifier les écarts par rapport aux recommandations.
- Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés à la lumière de certaines limites inhérentes à notre étude :
 - Le nombre limité de patients inclus constitue une contrainte majeure pour la généralisation des résultats et la mise en évidence de relations statistiques robustes.
 - Certaines informations, notamment les antécédents familiaux et certains facteurs de risque, n'étaient pas rapportées dans les dossiers des patients. Cette lacune a limité notre capacité à évaluer l'ensemble des situations à risque pouvant contribuer à la survenue des accidents thrombotiques.
 - L'absence de suivi systématique et de contrôle biologique à distance dans la majorité des cas ne permet pas de confirmer la persistance des anomalies ni d'évaluer leur impact clinique.
 - Dans de nombreux cas, le bilan de thrombophilie a été effectué en phase aiguë ou sous traitement anticoagulant, ce qui peut entraîner des anomalies transitoires et surestimer la prévalence des déficits.
 - Une autre limite de notre étude réside dans la réalisation des bilans en période non optimale. En effet, ils ont souvent été effectués pendant la phase aiguë de la thrombose ou sous traitement anticoagulant,

- L'hétérogénéité des indications ayant motivé la prescription du bilan (souvent non documentées précisément dans les dossiers) rend l'analyse comparative et l'évaluation de la pertinence des prescriptions difficiles.



**PERSPECTIVES ET
RECOMMANDATIONS**



- L'interprétation d'un bilan de thrombophilie doit toujours tenir compte du contexte clinique, incluant l'indication, les antécédents, les traitements (notamment anticoagulants) et les situations particulières qui peuvent influencer les résultats.
- En phase aiguë de MTEV, la priorité est de débiter le traitement anticoagulant. Le bilan est à éviter à ce moment, car les résultats peuvent être faussés. Il est donc recommandé de le réaliser entre le 3^e et le 6^e mois, une fois le patient stabilisé et hors traitement.
- Dans certains cas (forte suspicion de déficit en antithrombine ou de SAPL), un bilan précoce peut être justifié pour orienter rapidement la prise en charge, à condition d'en préciser le contexte et de s'appuyer sur un laboratoire expert.
- Les dosages d'antithrombine, de protéine C et de protéine S peuvent être faussés par de nombreux contextes (anticoagulants, inflammation, grossesse, cirrhose...). Il faut donc attendre l'arrêt complet des traitements : environ 1 semaine après un AOD et 3 semaines après un AVK.
- Le bilan doit être réservé à des indications précises : thrombose non provoquée, MTEV récidivante avant 45 ans, complications obstétricales répétées. Avant de le prescrire, il faut écarter les causes secondaires fréquentes (cancer, immobilisation, hormonothérapie) et procéder par étapes : d'abord les examens de première intention, puis ceux de deuxième intention si besoin.
- En cas d'anomalie constitutionnelle confirmée, un dépistage familial peut être envisagé dans certains contextes (formes sévères, jeunes femmes avant grossesse), mais il n'est pas systématique.
- Enfin, tout patient porteur d'une anomalie thrombophilique confirmée doit disposer d'un document attestant cette condition, à présenter à chaque professionnel de santé consulté, quelle que soit sa spécialité.



CONCLUSION



La thrombophilie constitue un champ d'étude d'une importance croissante, à l'interface de la biologie, de la médecine clinique et de la santé publique. En tant qu'état de prédisposition aux événements thromboemboliques, elle demeure un problème de santé majeur, compte tenu de l'incidence et de la gravité de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle.

Occupant une place centrale dans la compréhension et la prise en charge de ces affections, elle a fait l'objet de progrès considérables. L'étude de ses formes héréditaires et des facteurs acquis a permis de mieux cerner les mécanismes physiopathologiques, d'appréhender la complexité des interactions entre facteurs individuels et contextuels, et d'éclairer certaines situations cliniques longtemps restées énigmatiques.

Toutefois, l'indication du bilan de thrombophilie reste discutée. Les recommandations actuelles privilégient une approche raisonnée et individualisée, guidée par le contexte clinique et les antécédents, plutôt que par un dépistage systématique. De même, la prise en charge thérapeutique doit maintenir un équilibre entre la prévention du risque thrombotique et la limitation du risque hémorragique, équilibre enrichi mais aussi questionné par l'émergence des anticoagulants oraux directs.

Ainsi, l'exploration biologique conserve une valeur déterminante dans certaines situations bien définies, notamment les thromboses récidivantes, précoces, inhabituelles ou associées à des antécédents familiaux. Les tests sur les inhibiteurs naturels de la coagulation, tels que l'antithrombine, la protéine C et la protéine S, conservent une place essentielle, tandis que la biologie moléculaire a enrichi la compréhension des prédispositions génétiques tout en soulevant de nouveaux défis.

L'intérêt d'une collaboration clinico-biologique étroite réside dans la complémentarité entre l'évaluation clinique et l'interprétation des résultats de laboratoire. La complexité du bilan de thrombophilie, influencé par le contexte clinique, la phase évolutive de la maladie thromboembolique et les traitements en cours, nécessite une concertation continue entre cliniciens et biologistes. Cette interaction permet d'éviter les interprétations erronées, de

cibler les examens réellement pertinents et d'assurer une prise en charge plus personnalisée et plus efficiente des patients.

La biologie moléculaire occupe par ailleurs une place centrale dans le dépistage des thrombophilies constitutionnelles. Contrairement aux tests fonctionnels ou immunologiques, ses résultats ne sont pas influencés par le moment de réalisation du prélèvement ni par l'administration d'un traitement anticoagulant. Elle constitue ainsi un outil fiable et stable pour confirmer le diagnostic de certaines anomalies héréditaires telles que la mutation du facteur V Leiden ou la mutation G20210A du gène de la prothrombine. L'intégration de ces techniques dans le parcours diagnostique améliore la précision du dépistage et optimise la stratégie thérapeutique.

L'avenir réside dans une médecine personnalisée, capable d'affiner les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, afin de réduire durablement l'impact de la maladie thromboembolique sur la santé publique.



RÉSUMÉ



RÉSUMÉ

Introduction : La thrombophilie est un état de prédisposition aux événements thromboemboliques dont le diagnostic repose largement sur l'exploration biologique. L'objectif de ce travail est d'exposer la place de la biologie dans sa prise en charge et de rapporter l'expérience du CHU Mohammed VI de Marrakech en discutant les contraintes.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude ambispective, transversale, descriptive et analytique, menée sur treize mois, du 1^{er} octobre 2023 au 31 octobre 2024. L'étude a inclus 72 patients ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie au service d'Hématologie Biologique. Les explorations réalisées comprenaient le dosage de la protéine C (PC), de la protéine S (PS), de l'antithrombine (AT), la recherche de la résistance à la protéine C activée (RPCa), des anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique, anticorps anticardioline, anti- β 2 glycoprotéine I), ainsi que la recherche des mutations du facteur V Leiden et du facteur II.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 34,4 ans (extrêmes : 1 mois–84 ans), avec une prédominance féminine (70,8 %). Les anomalies les plus fréquentes concernaient un déficit en protéine C (PC), observé dans 35,5 % des cas, en protéine S (PS) dans 18,7 % et en antithrombine (AT) dans 17,6 %. La mutation du facteur V Leiden n'a été retrouvée chez aucun des cinq patients testés, tandis que la mutation du facteur II a été identifiée chez un seul patient parmi cinq testés. La résistance à la protéine C activée (RPCA) était positive chez 60 % des patients. Par ailleurs, au moins un anticorps antiphospholipide a été détecté chez 49,1 % des patients testés, l'anticoagulant lupique représentant la principale anomalie (38,6 %).

Discussion : Ces résultats, avec une fréquence de perturbations souvent supérieurs à ceux rapportés dans la littérature internationale, soulignent les contraintes techniques d'interprétation nettement pour les patients en cours d'épisode thrombotique ou sous TTT. Ils confirment l'importance de la biologie dans le diagnostic et le suivi de la thrombophilie, tout en plaidant pour une harmonisation des pratiques et une meilleure adaptation des bilans au contexte clinique.

Conclusion : Une collaboration clinico-biologique étroite demeure essentielle pour optimiser la prise en charge des patients et prévenir les récurrences thromboemboliques.

ABSTRACT

Introduction: Thrombophilia is a state of predisposition to thromboembolic events, and its diagnosis relies largely on biological investigations. The objective of this work is to explain the role of laboratory testing in its management and to report the experience of Mohammed VI University Hospital of Marrakech.

Patients and Methods: This was an ambispective, cross-sectional, descriptive, and analytical study conducted over thirteen months, from October 1, 2023, to October 31, 2024. The study included 72 patients who underwent a thrombophilia workup in the Department of Biological Hematology. The investigations performed included measurement of protein C (PC), protein S (PS), and antithrombin (AT), assessment of activated protein C resistance (APCR), testing for antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, anti- β 2 glycoprotein I), as well as detection of factor V Leiden and factor II mutations.

Results: The mean age of the patients was 34.4 years (range: 1 month–84 years), with a female predominance (70.8%). The most frequent abnormalities were protein C (PC) deficiency, observed in 35.5% of cases, protein S (PS) deficiency in 18.7%, and antithrombin (AT) deficiency in 17.6%. The factor V Leiden mutation was not found in any of the five patients tested, while the factor II mutation was identified in one out of five patients tested. Activated protein C resistance (APCR) was positive in 60% of patients. Moreover, at least one antiphospholipid antibody was detected in 49.1% of patients tested, with lupus anticoagulant being the most frequent abnormality (38.6%).

Discussion: These results, with a frequency of abnormalities often higher than those reported in the international literature, highlight the technical challenges of interpretation, particularly in patients undergoing a thrombotic episode or under treatment. They confirm the importance of laboratory testing in the diagnosis and follow-up of thrombophilia, while advocating for harmonization of practices and better adaptation of test panels to the clinical context.

Conclusion: Close clinico-biological collaboration is essential to optimize patient management and prevent thromboembolic recurrences.

ملخص

المقدمة: يعدّ الخثار حالة قابلية التجلطية، ويعتمد تشخيصها بشكل كبير على الاستقصآت البيولوجية. الهدف من هذا العمل هو توضيح دور البيولوجيا في تدبيرها وعرض تجربة المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش

المرضى والتقنيات: هي دراسة مزدوجة الاتجاه (استعادية واستباقية)، عرضية، وصفية وتحليلية، أُجريت على مدى ثلاثة عشر شهرًا من 1 أكتوبر 2023 إلى 31 أكتوبر 2024. شملت الدراسة 72 مريضًا خضعوا لفحص شامل للخثار في مصلحة علم الدم البيولوجي. تضمنت الفحوصات قياس بروتين C (PC)، بروتين ص (P)، مضاد الثرومبين (إط)، البحث عن مقاومة البروتين C المفعّل (RPC)، الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (المضاد الذئبي للتخثر، الأجسام المضادة للكارديوليبين، الأجسام المضادة لبيتاء 2 غليكوبروتين 1)، بالإضافة إلى البحث عن طفرتي عامل V لايدن وعامل ١١

النتائج: كان متوسط عمر المرضى 34.4 سنة (المدى: شهر واحد - 84 سنة)، مع غلبة للإناث بنسبة 70.8%. كانت أكثر الإضطرابات شيوعًا هي نقص البروتين (PC) حيث وُجد في 35.5% من الحالات، يليه نقص البروتين ص (P) بنسبة 18.7%، ونقص الأنتيثرومبين (إط) بنسبة 17.6%. لم تُكتشف طفرة العامل V L في أي مريض من بين 5 مرضى تم الكشف عنهم، بينما وُجدت طفرة العامل ١١ في مريض واحد فقط من بين خمسة تم فحصهم. كان اختبار مقاومة البروتين C النشط (PCR) إيجابيًا لدى 60% من المرضى. علاوة على ذلك، تم الكشف عن وجود جسم مضاد واحد على الأقل ضد الفوسفوليبيدات لدى 49.12% من المرضى المفحوصين، وكان مضاد التخثر الذئبي هو الإضطراب الأكثر وجودًا بنسبة 38.6%.

المناقشة: تُظهر هذه النتائج، التي غالبًا ما تفوق ما ورد في الأدبيات الدولية، وجود الصعوبات التقنية في التفسير، خاصة بالنسبة للمرضى خلال فترة حدوث الجلطة أو أثناء العلاج كما تؤكد على أهمية البيولوجيا في تشخيص ومتابعة الخثار، مع الدعوة إلى توحيد الممارسات وتحسين ملاءمة الفحوصات للسياق السريري

الخاتمة: إن التعاون الوثيق بين الجانبين السريري والبيولوجي يظل ضروريًا لتحسين تدبير المرضى والوقاية من النكسات الخثرية



ANNEXES



Fiche d'exploitation

➤ Identité

- Nom-Prénom :
- Age :
- Sexe : F M
- Consanguinité : oui non
- Groupe sanguin :
- Service demandeur :
- Origine géographique :

➤ Antécédents pathologiques

- Thrombose veineuse : oui non
- Thrombose artérielle : oui non
- Chirurgie récente : oui non
- Immobilisation récente : oui non
- Tabac : oui non
- Grossesse :
 - Fausse couche : oui non
 - Pré-éclampsie : oui non
 - Eclampsie : oui non
 - retard de croissance intra-utérin : oui non
 - mort fœtal in-utéro : oui non
 - prématurité : oui non
- Maladie chronique :

- HTA :
 - Diabète
 - Cardiopathie
 - Néphropathie
 - hémopathie
 - Autres :
- Néoplasie : oui non si oui laquelle :
 - Obésité : oui non
 - ATCD familial thrombo-embolique : oui non

➤ **Renseignements thérapeutiques :**

- TTT en cours :
 - AVK : oui non
 - Héparine : oui non
 - AOD : oui non
 - neuroleptique /antipsychotiques : oui non
 - Autres :
- Contraception orale (OP) : oui non
- TTT hormonal substitutif : oui non

➤ **Motif du bilan :**

- **Thrombose :** oui non

Si oui indiquer le siège :

MI MS EP AVCI thrombophlébite
cérébrale

localisation inhabituelle :

- **Complications obstétricales :**
- **Autres :**

- Premier épisode : Récidive : chiffrer
- Circonstances :
 - Spontané
 - Alitement
 - Acte chirurgical
 - Traumatisme
 - Grossesse en cours : âge de la grossesse :
 - Post partum

➤ **Bilan réalisé**

- NFS
- TP
- Temps de céphaline + activateur
- Dosage de l'antithrombine
- Dosage la protéine S
- Dosage la protéine C
- Détection de la résistance de la protéine C activée
- Dosage du facteur VIII
- Dosage du facteur V
- Lupus AC
- Recherche AC anti $\beta 2$ GP1
- Recherche AC anti cardiolipines

➤ **Suivi biologique**



BIBLIOGRAPHIE



1. **Colucci G, Tsakiris DA.**
Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 1 mai 2020;49(4):618-29.
2. **Siu CT, Wolfe Z, DelaTorre M, Rehim E, Decker R, Zaffiri K, et al.**
Evaluation of thrombophilia testing in the inpatient setting: A single institution retrospective review. *PLOS ONE*. 20 sept 2021;16(9):e0257687.
3. **Martin,Vallet, et Riou.**
Physiologie Humaine Appliquee | Médecine de soins intensifs | Hôpital [Internet]. 2017 [cité 7 juin 2025]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/411416953/Physiologie-Humaine-Appliqu-e>
4. **Periayah MH, Halim AS, Mat Saad AZ.**
Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 1 oct 2017;11(4):319-27.
5. **Periayah MH, Halim AS, Mat Saad AZ.**
Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 1 oct 2017;11(4):319-27.
6. **Alina Scridon**
Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis-From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications – PubMed [Internet]. [cité 7 juin 2025].
7. **Michael B. Streiff, MD, Johns Hopkins**
MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cité 7 juin 2025]. Overview of Hemostasis – Hematology and Oncology.<https://www.msmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/hemostasis/overview-of-hemostasis>
8. **Reyes Gil M.**
Chapter 91 – Overview of the Coagulation System. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, éditeurs. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 7 juin 2025]. p. 559-64. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012813726000091X>
9. **Neubauer K, Zieger B.**
Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res*. mars 2022;387(3):391-8.
10. **Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH.**
How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 4 juill 2015;50(4):326-36.
11. **Robbins & Cotran pathologic basis of disease – National Institutes of Health** [Internet]. [cité 8 juin 2025]. Disponible sur: https://onsearch.nihlibrary.ors.nih.gov/discovery/fulldisplay/alma991001356496104686/01NIH_INST:NIH
12. **Rithika Suresh. Assay Genie.**
2025 [cité 8 juill 2025]. The Blood Coagulation Pathway and related Disorders. Disponible sur: <https://www.assaygenie.com/blog/the-blood-coagulation-pathway-and-related-disorders>

13. **Kyle Dammann, Amanda Gifford, Kathryn C. Kelley ,Stanislaw P. Stawicki**
Operative Hemostasis in Trauma and Acute Care Surgery: The Role of Biosurgical Agents 2020. In: ResearchGate [Internet]. [cité 7 sept 2025].
https://www.researchgate.net/publication/344749776_Operative_Hemostasis_in_Trauma_and_Acute_Care_Surgery_The_Role_of_Biosurgical_Agents
14. **Zaidi A, Green L.**
Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 1 janv 2025;26(1):41-7.
15. **Sira J, Eyre L.**
Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. févr 2016;17(2):79-82.
16. **Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH.**
New Fundamentals in Hemostasis. *Physiological Reviews*. janv 2013;93(1):327-58.
17. **Cláudia Natália Ferreira, Marinez Oliveira De Sousa, Luci Dusse**
A cell-based model of coagulation and its implications. ResearchGate [Internet]. [cité 7 juin 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/262519324_A_cell-based_model_of_coagulation_and_its_implications
18. **Bahuleyan B.**
Hemostasis: A Cell Based Model. *Journal of Physiology and Pharmacology Advances*. 5(5):638-42.
19. **Ezihe-Ejiofor JA, Hutchinson N.**
Anticlotting mechanisms 1: physiology and pathology. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 1 juin 2013;13(3):87-92.
20. **Gabazza EC, Kobayashi T, Yasuma T, Hataji O.**
Coagulation Cascade: Protein C and Protein S*. In: Janes SM, éditeur. *Encyclopedia of Respiratory Medicine (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2022 [cité 7 juin 2025]. p. 521-31. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383116976>
21. **Hepner M, Karlaftis V.**
Antithrombin. In: Monagle P, éditeur. *Haemostasis* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 8 juin 2025]. p. 355-64. (Methods in Molecular Biology; vol. 992). Disponible sur:
https://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-339-8_28
22. **Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M.**
Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemost*. 2016;115(04):712-28.
23. **Rezaie AR, Giri H.**
Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 déc 2020;18(12):3142-53.
24. **Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA.**
Venous thromboembolism. *The Lancet*. 3 juill 2021;398(10294):64-77.
25. **Goldhaber SZ.**
Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. sept 2012;25(3):235-42.

26. **Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE.**
The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis Research*. 1 janv 2016;137:3-10.
27. **Piazza G.**
Beyond Virchow's Triad: Does cardiovascular inflammation explain the recurrent nature of venous thromboembolism? *Vasc Med*. 1 avr 2015;20(2):102-4.
28. **Marcie R Williams , Verónica Azcutia, Gail Newton, Pilar Alcaide, Francis W Luscinskas**
Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium: Trends in Immunology [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur:
[https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906\(11\)00115-3?large_figure=true](https://www.cell.com/trends/immunology/abstract/S1471-4906(11)00115-3?large_figure=true)
29. **Mackman N.**
New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2 juill 2012;122(7):2331-6.
30. **Xiangbo Xu, Yuting Wu, Shixue Xu, Yue Yin, Walter Ageno, Valerio De Stefano, Qingchun Zhao & Xingshun Qi**
Clinical significance of neutrophil extracellular traps biomarkers in thrombosis | *Thrombosis Journal* [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur:
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12959-022-00421-y>
31. **Ghada Bourjeily et al.**
Pulmonary embolism in pregnancy – PubMed [Internet]. [cité 8 juill 2025]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889451/>
32. **Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al.**
Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc*. mai 2009;34(3):156-203.
33. **Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM.**
Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. mars 2014;11(3):140-56.
34. **Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al.**
Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol*. août 2013;28(8):621-47.
35. **Decousus H, Frappé P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B, et al.**
Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol*. sept 2012;25(3):275-84.
36. **Ikejiri M, Shindo A, Ii Y, Tomimoto H, Yamada N, Matsumoto T, et al.**
Frequent association of thrombophilia in cerebral venous sinus thrombosis. *Int J Hematol*. 1 mars 2012;95(3):257-62.
37. **De Stefano V, Martinelli I.**
Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. *Best Pract Res Clin Haematol*. sept 2012;25(3):253-64.

38. **Heil J, Miesbach W, Vogl T, O. Bechstein W, Reinisch A.**
Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Dtsch Arztebl Int.* avr 2017;114(14):244-9.
39. **Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M.**
The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond).* août 2011;25(8):981-8.
40. **Padda J, Khalid K, Mohan A, Pokhriyal S, Batra N, Hitawala G, et al.**
Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A Mutations on Pregnancy Outcome. *Cureus [Internet].* 15 août 2021 [cité 19 juin 2025]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/67636-factor-v-leiden-g1691a-and-prothrombin-gene-g20210a-mutations-on-pregnancy-outcome>
41. **Albagoush SA, Koya S, Chakraborty RK, Schmidt AE.**
Factor V Leiden Mutation. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534802/>
42. **Martin KA, Cushman M.**
Factor V Leiden. *JAMA.* 10 juin 2025;333(22):2013-4.
43. **Phillippe HM, Hornsby LB, Treadway S, Armstrong EM, Bellone JM.**
Inherited Thrombophilia. *Journal of Pharmacy Practice.* juin 2014;27(3):227-33.
44. **Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P.**
Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Review of Hematology.* 4 mars 2019;12(3):147-58.
45. **Khan S, Dickerman JD.**
Hereditary thrombophilia. *Thrombosis J.* 2006;4(1):15.
46. **Wang J, Wang Y, Wang J, Gao J, Tong C, Manithody C, et al.**
Antithrombin is protective against myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Thromb Haemost.* juin 2013;11(6):1020-8.
47. **Mannucci PM, Franchini M.**
Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* nov 2015;114(5):885-9.
48. **Bauer KA, Nguyen-Cao TM, Spears JB.**
Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency. *Ann Pharmacother.* sept 2016;50(9):758-67.
49. **Marlar RA, Gausman JN.**
Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. *Int J Lab Hematol.* juin 2014;36(3):289-95.
50. **Khor B, Van Cott EM.**
Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol.* déc 2010;85(12):947-50.
51. **Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Picard V, Horellou MH, GFHT study group on Genetic Thrombophilia.**
Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency. *Thromb Haemost.* 2 juin 2017;117(6):1040-51.

52. **Gupta A, Patibandla S.**
Protein C Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 11 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542222/>
53. **Zhang N, Sun DK, Tian X, Zheng XY, Liu T.**
Protein C deficiency with venous and arterial thromboembolic events. *World Journal of Clinical Cases*. 26 avr 2024;12(12):2000-3.
54. **Dinarvand P, Moser KA.**
Protein C Deficiency. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1 oct 2019;143(10):1281-5.
55. **Khor B, Van Cott EM.**
Laboratory tests for protein C deficiency. *American J Hematol*. juin 2010;85(6):440-2.
56. **Gupta A, Tun AM, Gupta K, Tuma F.**
Protein S Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 11 juin 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544344/>
57. **Marlar RA, Gausman JN.**
Protein S abnormalities: A diagnostic nightmare. *American Journal of Hematology*. 2011;86(5):418-21.
58. **Alshehri FS, Bashmeil ,Abdullah A., Alamar ,Ibrahim A., and Alouda SK.**
The natural anticoagulant protein S; hemostatic functions and deficiency. *Platelets*. 31 déc 2024;35(1):2337907.
59. **Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, Manzato F, Lippi G.**
Inherited Thrombophilia. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. janv 2006;43(3):249-90.
60. **Božič-Mijovski M.**
Hyperhomocysteinemia and thrombophilia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [Internet]. 1 janv 2010 [cité 11 juin 2025];48. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm.2010.365/html>
61. **Jakubowski H.**
Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiological Reviews*. janv 2019;99(1):555-604.
62. **Bor MV, Feddersen S, Pedersen IS, Sidelmann JJ, Kristensen SR.**
Dysfibrinogenemia–Potential Impact of Genotype on Thrombosis or Bleeding. *Semin Thromb Hemost*. mars 2022;48(2):161-73.
63. **Shapiro SE.**
Diagnosis and management of dysfibrinogenemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. sept 2018;16(9):602-5.
64. **Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS.**
Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. juin 2012;157(6):653-63.

65. **Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P.**
Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Review of Hematology*. 4 mars 2019;12(3):147-58.
66. **Gaddh M, Rosovsky RP.**
Venous Thromboembolism: Genetics and Thrombophilias. *Semin Respir Crit Care Med*. avr 2021;42(02):271-83.
67. **Nowak-Göttl U, Van Ommen H, Kenet G.**
Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? *Thrombosis Research*. avr 2018;164:75-8.
68. **PRITCHARD, ASHLEY M. MD, HENDRIX, PAUL W. DO, PAIDAS, MICHAEL J. MD***
Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology* [Internet]. [cité 21 juin 2025].
https://journals.lww.com/clinicalobgyn/abstract/2016/09000/hereditary_thrombophilia_and_recurrent_pregnancy.6.aspx
69. **Constans J, Boulon C, Solanilla A, Conri C.**
Conséquences thérapeutiques de la mise en évidence d'une thrombophilie. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2008;29(6):486-90.
70. **An GD, Lim HH, Han JY.**
Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome. *Clin Exp Thromb Hemost*. 2 mai 2017;3(1):2-7.
71. **Favaloro EJ, Pasalic L, Selby R.**
Testing for the lupus anticoagulant: the good, the bad, and the ugly. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 1 mars 2024 [cité 14 avr 2025];8(3). Disponible sur: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(24\)00074-8/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(24)00074-8/fulltext)
72. **Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al.**
EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. oct 2019;78(10):1296-304.
73. **Tomonori Hidaka, Ayako Kamiunten, Kazuya Shimoda**
Myeloproliferative neoplasms: revisions in the 2016 WHO criteria – PubMed [Internet]. [cité 20 juin 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185707/>
74. **Loschi M, Peffault De Latour R, Socié G.**
L'hémoglobinurie paroxystique nocturne. *Hématologie*. sept 2013;19(5):319-30.
75. **Mount HR, Rich M, Putnam MS.**
Recurrent Venous Thromboembolism. *Am Fam Physician*. 1 avr 2022;105(4):377-85.
76. **Munckhof A van de, Kammen MS van, Tatlisumak T, Krzywicka K, Aaron S, Antochi F, et al.**
Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for cerebral venous thrombosis (DOAC-CVT): an international, prospective, observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 1 mars 2025;24(3):199-207.

77. **Ingrid Elisia , Vivian Lam, Brandon Cho , Mariah Hay , Michael Yu Li , Michelle Yeung et al.**
The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition – PubMed [Internet]. [cité 4 juin 2025]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173057/>
78. **Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Næss I, Allison MA, Bos WJ, Brækkan SK, et al.**
Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*. 3 janv 2017;135(1):7-16.
79. **Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB.**
Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*. oct 2012;10(10):2068-74.
80. **Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al.**
Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol*. 1 févr 2019;4(2):163-73.
81. **Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C.**
Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine*. août 2016;95(32):e4495.
82. **Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, et al.**
Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001515.
83. **Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al.**
A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2023;24(4):3169.
84. **Folsom AR, Cushman M.**
Exploring Opportunities for Primary Prevention of Unprovoked Venous Thromboembolism: Ready for Prime Time? *J Am Heart Assoc*. déc 2020;9(23):e019395.
85. **Adipokines and thrombosis – PubMed [Internet].** [cité 5 juin 2025]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21848866/>
86. **Lutsey PL, Zakai NA.**
Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(4):248-62.
87. **Jean-Marie Januel , Guanmin Chen, Christiane Ruffieux, Hude Quan, James D Douketis et al.**
Symptomatic In-Hospital Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Following Hip and Knee Arthroplasty Among Patients Receiving Recommended Prophylaxis: A Systematic Review | Venous Thromboembolism | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1108756>
88. **The ICM-VTE Hip & Knee Delegates**
Delegates* TIVH& K. Recommendations from the ICM-VTE: Hip & Knee. *JBJS*. 16 mars 2022;104(Suppl 1):180.

89. **David R Anderson , Gian Paolo Morgano , Carole Bennett , Francesco Dentali et I.**
American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients | Blood Advances | American Society of Hematology [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3898/429211/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for>
90. **National Guideline Centre (UK)**
Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [cité 18 avr 2025]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK561646/>
91. **Andrew B Dicks , Elie Moussallem , Marcus Stanbro , Jay Walls et al.**
A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/2/362>
92. **Anderson FA, Spencer FA.**
Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23_suppl_1):I-9.
93. **Yohei Hisada , Nigel Mackman**
Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/130/13/1499/36536/Cancer-associated-pathways-and-biomarkers-of>
94. **Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al.**
Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 8 avr 2021;137(14):1959-69.
95. **Horsted F, West J, Grainge MJ.**
Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275.
96. **Ido Weinberg , Islam Y Elgendy , Andrew B Dicks , Pablo J Marchena**
Comparison of Presentation, Treatment, and Outcomes of Venous Thromboembolism in Long-Term Immobile Patients Based on Age | *Journal of General Internal Medicine* [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-023-08058-x>
97. **Henke PK, Kahn SR, Pannucci CJ, Secemsky EA, Evans NS, Khorana AA, et al.**
Call to Action to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 16 juin 2020;141(24):e914-31.
98. **Divay Chandra , Emilio Parisini , Dariush Mozaffarian**
Meta-analysis: Travel and Risk for Venous Thromboembolism | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00129>

99. **Georgia Kourlaba , John Relakis , Stathis Kontodimas**
A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women – PubMed [Internet]. [cité 6 juin 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26489486/>
100. **Paul E Marik , Lauren A Plante**
Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 6 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0707993>
101. **Kelley C McLean , Ira M Bernstein, Kathleen E Brummel-Ziedins**
Tissue factor-dependent thrombin generation across pregnancy – ScienceDirect [Internet]. [cité 3 mai 2025]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000293781200590X>
102. **Hooman Kamel , Babak B Navi, Nandita Sriram et al.**
Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 3 mai 2025]. Disponible sur:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1311485>
103. **Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, Monsour M, Marchbanks PA, Hooper WC, et al.**
Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. *Obstet Gynecol.* mai 2014;123(5):987-96.
104. **Raia-Barjat T, Edebiri O, Chauleur C.**
Venous Thromboembolism Risk Score and Pregnancy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:863612.
105. **Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis – PubMed [Internet].** [cité 6 juin 2025]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588288/>
106. **Thachil R, Nagraj S, Kharawala A, Sokol SI.**
Pulmonary Embolism in Women: A Systematic Review of the Current Literature. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* août 2022;9(8):234.
107. **Petr Dulicek , Eva Ivanova , Milan Kostal et al.**
Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use – Petr Dulicek, Eva Ivanova, Milan Kostal, Petr Sadilek, Martin Beranek, Pavel Zak, Jana Hirmerova, 2018 [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur:
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1076029617727857>
108. **Vlijmen EFW van, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K.**
Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 1 juill 2016;14(7):1393-403.
109. **Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al.**
Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires.* 1 févr 2019;36(2):249-83.

- 110. Devreese KMJ, De Groot PG, De Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al.**
Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. nov 2020;18(11):2828-39.
- 111. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies.** Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. avr 2018;16(4):809-13.
- 112. Favaloro EJ, Pasalic L.**
Lupus anticoagulant testing during anticoagulation, including direct oral anticoagulants. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 1 févr 2022 [cité 14 avr 2025];6(2). Disponible sur: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(22\)01167-0/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(22)01167-0/fulltext)
- 113. V Pengo , A Tripodi, G Reber, J H Rand, T L Ortel, M Galli, P G De Groot**
Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis – PubMed [Internet]. [cité 12 juin 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19624461/>
- 114. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology.**
Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. avr 2012;157(1):47-58.
- 115. Pengo V, Bison E, Banzato A, Zoppellaro G, Jose SP, Denas G.**
Lupus Anticoagulant Testing: Diluted Russell Viper Venom Time (dRVVT). *Methods Mol Biol*. 2017;1646:169-76.
- 116. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ.**
Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. juill 2020;18(7):1569-75.
- 117. De Kesel PMM, Devreese KMJ.**
The effect of unfractionated heparin, enoxaparin, and danaparoid on lupus anticoagulant testing: Can activated carbon eliminate false-positive results? *Res Pract Thromb Haemost*. 10 déc 2019;4(1):161-8.
- 118. Platton S, Hunt C.**
Influence of DOAC Stop on coagulation assays in samples from patients on rivaroxaban or apixaban. *Int J Lab Hematol*. avr 2019;41(2):227-33.
- 119. Favaloro EJ, Gilmore G, Arunachalam S, Mohammed S, Baker R.**
Neutralising rivaroxaban induced interference in laboratory testing for lupus anticoagulant (LA): A comparative study using DOAC Stop and andexanet alfa. *Thromb Res*. août 2019;180:10-9.

- 120. Bonar R, Favalaro EJ, Mohammed S, Ahuja M, Pasalic L, Sioufi J, et al.**
The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology. janv* 2016;48(1):60-71.
- 121. Favalaro EJ, Mohammed S, Curnow J, Pasalic L.**
Laboratory testing for lupus anticoagulant (LA) in patients taking direct oral anticoagulants (DOACs): potential for false positives and false negatives. *Pathology. avr* 2019;51(3):292-300.
- 122. Dorothy M Adcock Funk , Giuseppe Lippi, Emmanuel J Favalaro**
Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing – PubMed [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706973/>
- 123. Devignes J, Smaïl-Tabbone M, Hervé A, Cagninacci G, Devignes MD, Lecompte T, et al.**
Extended persistence of antiphospholipid antibodies beyond the 12-week time interval: Association with baseline antiphospholipid antibodies titres. *Int J Lab Hematol. déc* 2019;41(6):726-30.
- 124. Linnemann B, Hart C.**
Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hamostaseologie. févr* 2019;39(01):049-61.
- 125. Gendron N, Smadja DM, Mauge L.**
Quand et quel bilan de thrombophilie réaliser ? *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux – Pratique. 1 mai* 2020;2020(288):15-8.
- 126. Emmanuel J Favalaro , David McDonald, Giuseppe Lippi**
Laboratory Investigation of Thrombophilia: The Good, the Bad, and the Ugly. *ResearchGate [Internet]. [cité 21 juin 2025];* Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/40690957_Laboratory_Investigation_of_Thrombophilia_The_Good_the_Bad_and_the_Ugly
- 127. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al.**
EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis. oct* 2019;78(10):1296-304.
- 128. Najaf Zadeh S, Schmidli F, Jalowiec KA, Tritschler T, Xu Y, Haynes A, et al.**
Prevalence and factors associated with high-risk thrombophilia: a single-center cross-sectional study of 3550 patients at a tertiary Thrombosis Centre in Switzerland. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 1 mars* 2025;9(3):102864.
- 129. McRae HL, Müller J, Rühl H, Pötzsch B.**
Impact of Thrombophilia Testing on Clinical Management: A Retrospective Cohort Study. *Hämostaseologie [Internet]. 10 déc* 2024 [cité 20 janv 2025]; Disponible sur:
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-2447-5522>
- 130. Elhorri M, Khachaa B, Baghdadi M, Kharroubi M, Benmousat F, Berrah A, et al.**
Fréquence des états de thrombophilie biologique dans la maladie thromboembolique veineuse inexpliquée. *JAP. 1 déc* 2019;2(1):18-23.

- 131. Ali N, Ayyub M, Khan SA.**
High prevalence of protein C, protein S, antithrombin deficiency, and Factor V Leiden mutation as a cause of hereditary thrombophilia in patients of venous thromboembolism and cerebrovascular accident. *Pak J Med Sci.* 2014;30(6):1323-6.
- 132. Mishra MN, Bedi VS.**
Prevalence of common thrombophilia markers and risk factors in Indian patients with primary venous thrombosis. *Sao Paulo Med J.* 2010;128:263-7.
- 133. Bell EJ, Lutsey PL, Basu S, Cushman M, Heckbert SR, Lloyd-Jones DM, et al.**
Lifetime Risk of Venous Thromboembolism in Two Cohort Studies. *Am J Med.* mars 2016;129(3):339.e19-26.
- 134. Liu HW, Kwong YL, Bourke C, Lam CK, Lie AK, Wei D, et al.**
High incidence of thrombophilia detected in Chinese patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost.* avr 1994;71(4):416-9.
- 135. Ikejiri M, Wada H, Yamada N, Nakamura M, Fujimoto N, Nakatani K, et al.**
High prevalence of congenital thrombophilia in patients with pregnancy-related or idiopathic venous thromboembolism/pulmonary embolism. *Int J Hematol.* 1 mars 2017;105(3):272-9.
- 136. Crous-Bou M, Harrington L, Kabrhel C.**
Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 20 oct 2016;42(08):808-20.
- 137. Heit JA, Spencer FA, White RH.**
The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2016;41(1):3-14.
- 138. Allain JS, Gueret P, Le Gallou T, Cazalets C, Lescoat A, Jego P.**
La recherche de thrombophilie héréditaire et son impact thérapeutique dans la maladie thromboembolique veineuse : résultats d'une étude monocentrique rétrospective sur 162 patients. *La Revue de Médecine Interne.* oct 2016;37(10):661-6.
- 139. Roach REJ, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S.**
Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. *Circulation.* 7 janv 2014;129(1):51-6.
- 140. Roach REJ, Cannegieter SC, Lijfering WM.**
Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost.* oct 2014;12(10):1593-600.
- 141. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al.**
Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 24 févr 2011;342:d813.
- 142. Connors JM.**
Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 21 sept 2017;377(12):1177-87.

- 143. Tsai et al.**
Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism Incidence: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology | Cardiology | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. 2008 [cité 2 juill 2025]. Disponible sur:
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/211441>
- 144. Bridget et al.**
Prolonged work- and computer-related seated immobility and risk of venous thromboembolism – Bridget Healy, Erik Levin, Kyle Perrin, Mark Weatherall, Richard Beasley, 2010 [Internet]. [cité 2 juill 2025]. Disponible sur:
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1258/jrsm.2010.100155>
- 145. Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, Lindblad B.**
Prospective analysis of risk factors and distribution of venous thromboembolism in the population-based Malmö Thrombophilia Study (MATS). *Thrombosis Research*. 1 déc 2009;124(6):663-6.
- 146. Lussana F, Dentali F, Ageno W, Kamphuisen PW.**
Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. sept 2007;33(6):582-7.
- 147. Rodríguez Pinto MC, Fernández Urgellés M, Soto Ortega I, García Gala JM, Rosón Porto C, Corte Buelga JR.**
[Thrombophilia in patients with venous thromboembolism]. *Sangre (Barc)*. févr 1996;41(1):37-42.
- 148. Pabinger I, Brückner S, Kyrle PA, Schneider B, Korninger HC, Niessner H, et al.**
Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C and protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. oct 1992;3(5):547-54.
- 149. Eid SS.**
Hereditary deficiencies of antithrombin III, protein S, and the protein C pathway in Jordanian thrombosis patients. *Clin Lab Sci*. 2002;15(4):196-9.
- 150. Miljić P, Rolović Z, Elezović I, Antunović P, Stanojević M, Colović M.**
[Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, protein S and factor XII in 121 patients with venous or arterial thrombosis]. *Srp Arh Celok Lek*. 1999;127(1-2):21-7.
- 151. Lee LH, Liu TC, Kuperan P, Tan LK, Tan D, Poon ML, et al.**
Hereditary thrombophilia in an unselected cohort of venous thrombosis patients in Singapore. *J Clin Pathol*. sept 2011;64(9):814-7.
- 152. Satpanich P, Rojnuckarin P.**
Risk factors for venous thromboembolism (VTE) recurrences in Thai patients without cancer. *Hematology*. 1 janv 2019;24(1):159-65.
- 153. Sychalska-Zwolińska M, Zwoliński T, Mieczkowski A, Budzyński J.**
Thrombophilia diagnosis: a retrospective analysis of a single-center experience. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. sept 2015;26(6):649-54.

- 154. Lian TY, Lu D, Yan XX, Tan JS, Peng FH, Zhu YJ, et al.**
Association between congenital thrombophilia and outcomes in pulmonary embolism patients. *Blood Advances*. 8 déc 2020;4(23):5958-65.
- 155. Lee SY, Kim EK, Kim MS, Shin SH, Chang H, Jang SY, et al.**
The prevalence and clinical manifestation of hereditary thrombophilia in Korean patients with unprovoked venous thromboembolisms. *PLOS ONE*. 17 oct 2017;12(10):e0185785.
- 156. P. Pottier et al. BP MA Pistorius, JY Grolleau.**
La Revue de Médecine Interne. 2002 [cité 28 sept 2025]. Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez des malades hospitalisés en médecine interne : une enquête cas-témoins sur 150 patients.
- 157. Khider L, Gendron N, Mauge L.**
Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2022;23(3):1821.



قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الأثم والقتل.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سِرَّهُم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



الأطروحة رقم 230

سنة 2025

**القابلية للتخرّ الجينية والمكتسبة :
دور علم الأحياء الطبية
أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/10/13

من طرف

الآنسة نجوى بخوش

المزداة في 20 دسمبر 1999 بقلعة السراغنة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

طبية داخلية سابقة بالمستشفى الجامعي محمد السادس

الكلمات الأساسية:

الخُثار – متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيدات – مضاد التخثر
الذئبي – عامل خطر – مقاومة البروتين المتفاعل C

اللجنة

الرئيس

م.شكور

السيد

المشرفة

استاذ في طب امراض الدم

س.الصايغ

السيدة

استاذة في طب امراض الدم

م.زحلان

السيدة

استاذة في الطب الباطني

ل.بنجيلالي

السيدة

استاذة في الطب الباطني

و.لحميني

السيدة

استاذة طب الاطفال

الحكام

