



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

Année 2026

Thèse N°156

**Mutation du facteur II (G20210A) : risque
thromboembolique et diagnostic moléculaire. Expérience
du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Militaire
Avicenne – Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/04/2026

PAR

Mme. Ouissal FIKRI

Née Le 11 Novembre 1998 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Thrombophilie constitutionnelle – Thrombose –Mutation du facteur II
PCR –Consensus

JURY

Mme. S. CHELLAK

Professeur de Biochimie–chimie

PRESIDENT

Mr M. CHAKOUR

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. S. KADDOURI

Professeur de médecine interne

Mr F. LAHLIMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Mr M. BOURROUS

Professeur de pédiatrie

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَلَقَدْ آتَيْنَا دَاوُودَ وَسُلَيْمَانَ عِلْمًا
وَقَالَا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي فَضَّلَنَا عَلَى كَثِيرٍ
مِّنْ عِبَادِهِ الْمُؤْمِنِينَ﴾

صدق الله العظيم

سورة النمل

الآية 15

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

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

UNIVERSITÉ CADI AYYAD
FACULTÉ DE MÉDECINE 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
permanant**

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	BENELKHAIAT 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	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
28	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
29	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
30	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
31	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	BOURROUS Mounir	P.E.S	Pédiatrie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
43	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
44	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie

45	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie–chimie
46	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie–réanimation
47	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
48	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
49	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie–virologie
50	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
51	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
52	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
53	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
54	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
55	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
56	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
57	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
58	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
59	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro–entérologie
60	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
61	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
62	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
63	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato–orthopédie
64	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato–orthopédie
65	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
66	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
68	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
69	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
70	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
71	QAMOOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
72	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne

73	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
74	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
75	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
76	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
77	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
78	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
80	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
81	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
82	BELKHOUE Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
83	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
84	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
85	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
86	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
87	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
88	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
89	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
90	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
91	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
92	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
93	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
94	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
95	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
96	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
97	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
98	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
99	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
100	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

101	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie–obstétrique
102	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie–orthopédie
103	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
104	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
105	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie–réanimation
106	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
107	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
108	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
109	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
110	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
111	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
112	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
113	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
114	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
115	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie–orthopédie
116	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
117	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
118	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
119	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
120	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
121	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie–embryologie cytogénétique
122	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
123	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
124	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie–réanimation
125	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
126	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

127	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
128	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
129	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie
130	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
131	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
132	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
133	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
134	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
135	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
136	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
137	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
138	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
139	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie–réanimation
140	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
141	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
142	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
143	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
144	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
145	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène
146	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
147	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
148	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
149	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
150	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
151	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
152	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie–patologique

153	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
154	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
155	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
156	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
157	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
158	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
159	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
160	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
161	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et Toxicologie
162	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
163	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
164	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
165	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
166	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
167	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
168	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
169	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
170	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
171	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
172	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
173	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
174	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
175	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
176	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
178	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
179	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie

180	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
181	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
182	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
183	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
188	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
189	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
190	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
191	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
192	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
193	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
194	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
195	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
196	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
197	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
198	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
199	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
200	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
201	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
202	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
203	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
205	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
206	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
207	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique

208	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
209	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
210	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
211	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
212	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
213	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
215	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
216	AMINE Abdellah	Pr Ag	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
218	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
219	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
220	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
221	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
222	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
223	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
224	KHALLIKANE Saïd	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
225	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
226	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
227	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
228	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
229	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
230	EL AOUAME Amal	Pr Ag	Orthodontie et orthopédie dento-faciale
231	WARDA Karima	MCHab	Microbiologie
232	SBAI Asma	MCHab	Informatique
233	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
234	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
235	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie

236	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
237	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio- organique
238	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
239	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
240	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
241	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
242	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
243	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
244	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
245	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
246	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
247	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
248	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
249	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
250	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
251	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
252	AHMANN Hussein-choukri	MC	Radiologie
253	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
254	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
255	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
256	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
257	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
258	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
259	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
260	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
261	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
262	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
263	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie

264	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
265	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
266	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
267	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
268	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
269	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
270	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
271	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
272	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
273	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
274	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
275	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
276	CHATAR Achraf	MC	Urologie
277	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
278	HOUMAIID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
279	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
280	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
281	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
282	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
283	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
284	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
285	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
286	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
287	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
288	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
289	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
290	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
291	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie

292	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
293	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
294	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
295	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
296	DAFIR Kenza	MC	Génétique
297	CHERKAoui RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
298	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
299	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
300	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
301	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
302	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
303	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
304	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
305	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
306	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
307	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
308	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
309	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
310	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
311	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
312	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
313	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
314	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
315	JENDOuzi Omar	MC	Urologie
316	MANSOURI Maria	MC	Génétique
317	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
318	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
319	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation

320	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
321	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
322	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
323	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
324	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
325	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
326	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
327	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
328	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
329	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
330	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
331	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
332	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
333	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
334	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
335	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
336	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
337	TOURAIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
338	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
339	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
340	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
341	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
342	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
343	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
344	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
345	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
346	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie

347	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique–bromatologie
348	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
349	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
350	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
351	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
352	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
353	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie–obstétrique
354	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
355	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
356	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie–obstétrique
357	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato–orthopédie
358	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
359	HABBAB Mohamed	MC	Traumato–orthopédie
360	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie–réanimation
361	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie–embryologie–cyto–génétique
362	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie–réanimation
363	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie–réanimation
364	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
365	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio–vasculaire
366	NABIL Mehdi	MC	Anesthésie–réanimation
367	KAAKOUA Mohamed	MC	Oncologie médicale
368	FIQHI Mohammed Kamal	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
369	BEN ELHEND Salah	MC	Radiologie
370	KHERRAB Anass	MC	Rhumatologie
371	AWATI El Mehdi	MC	Hématologie
372	HAOUANE Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
373	BOUABBADI Salah eddine	MC	Ophtalmologie

374	MOUNIR Reda	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
375	AHCHOUCH Siham	MC	Hématologie clinique
376	AZRIOUIL Ouhb	MC	Traumato-orthopédie
377	CHALOUAH Badr	MC	Traumato-orthopédie
378	EL BEJJAJ latimad	MC	Anatomie pathologique
379	BABA Zineb	MC	Rhumatologie
380	OUSSAYEH Imane	MC	Anesthésie-réanimation

LISTE ARRETEE LE 11/02/2026



DEDICACES



"Gratitude is the fairest blossom which springs from the soul."

— Henry Ward Beecher



Je ressens une immense reconnaissance envers toutes les personnes qui ont illuminé mon chemin par leur soutien indéfectible, leur affection sincère et leur encouragement constant. Grâce à leur présence réconfortante et inspirante, j'ai pu surmonter les défis pour atteindre cet objectif. C'est avec une profonde tendresse, un respect infini et une gratitude émue que je leur dédie ces mots.

Je dédie cette thèse ...

Tout d'abord à ALLAH



Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde Qu'il nous oriente dans le droit chemin.

*À ma très chère mère,
Naïma AIT ZAT,
La lumière de ma vie.*

Maman,

Aucune parole ne pourra jamais mesurer ce que tu représentes pour moi. Tu es ma source, mon refuge, ma force silencieuse et constante. Avant même que je ne croie en moi, tu portais déjà mes rêves dans ton cœur, avec cette certitude douce et inébranlable qui te caractérise.

Tu es la personne la plus bienveillante, la plus douce et la plus généreuse que je connaisse. Ton amour n'a jamais connu de condition, jamais connu de limite. Dans chacun de mes pas, dans chacune de mes réussites, il y a ton sacrifice discret, tes prières silencieuses, ta patience infinie.

Depuis mon plus jeune âge, tu as façonné mon esprit avec sagesse, m'apprenant l'importance du savoir, de la dignité, du respect des autres et de l'humilité. Tu m'as transmis bien plus qu'une éducation : tu m'as transmis une manière d'être, une manière d'aimer, une manière de rester forte sans jamais cesser d'être douce.

Lorsque le chemin devenait lourd, lorsque la fatigue et le doute tentaient de m'arrêter, ton regard plein de confiance me rappelait que je pouvais continuer. Ta foi en moi a souvent été plus grande que la mienne. C'est elle qui m'a portée dans les moments les plus difficiles de ce parcours.

Cette thèse n'est pas seulement l'aboutissement d'années d'études et de travail. Elle est le fruit de ton amour, de ton soutien indéfectible et de tout ce que tu as semé en moi depuis toujours. Chaque page porte ton empreinte. Chaque réussite que je vis est aussi la tienne. Si je suis devenue médecin aujourd'hui, c'est parce que j'ai grandi auprès d'une femme dont le cœur guérit avant même les mots.

Je te dédie ce travail avec une gratitude infinie, un respect immense et un amour que rien ne pourra jamais égaler.

*À ma mère, ma fierté, ma douceur, ma vie.
Avec tout mon amour et ma reconnaissance éternelle.*

À mon très cher père, FIKRI HAMMADI

*À mon amour éternel,
mon pilier, mon modèle, mon héros.*

Tout au long de mon parcours, tu as été une source inépuisable de force, de sagesse et de réconfort. Ton amour inconditionnel, ta présence rassurante et tes sacrifices silencieux ont pavé le chemin qui m'a mené jusqu'à cet accomplissement.

Tu as toujours cru en moi, parfois même plus que moi-même, m'encourageant à rêver grand et à dépasser mes propres limites. À travers ton exemple, tu m'as appris la valeur du travail acharné, de l'honnêteté, de la dignité et de la persévérance. Tu es pour moi la preuve vivante que le courage allié à la bienveillance peut tout accomplir. Dans les moments de doute, de fatigue ou de découragement, c'est ta voix, remplie de confiance et d'affection, qui m'a rappelé que j'en étais capable. Tu es le premier à reconnaître ma tristesse sans que je ne dise un mot, celui qui m'a tout donné sans jamais rien demander en retour. Ta compréhension, ton regard et ton soutien ont été mon refuge dans chaque épreuve.

Si j'ai trouvé la force d'avancer, de surmonter les obstacles et de me tenir fièrement devant ce résultat aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi. Cette thèse n'est pas seulement le fruit de mon travail, elle est aussi le tien. Elle est le reflet de ton amour, de ton dévouement et de toutes les valeurs que tu m'as transmises.

Tu m'as offert le plus précieux des héritages : croire en moi et ne jamais renoncer à mes rêves.

À toi, mon père irremplaçable, le meilleur papa du monde, je te dédie ce travail avec tout l'amour, le respect et l'admiration que je te porte. Merci pour tout ce que tu as été, tout ce que tu es, et tout ce que tu continues à être pour moi.

Avec une gratitude infinie et un amour sans limite.

À ma sœur, FIKRI WIAM

À mon bonheur,

ma complice, mon soutien, mon alliée de toujours.

Depuis toujours, tu es bien plus qu'une sœur pour moi. Tu es une amie fidèle, une confidente précieuse, et une source constante de réconfort et de force. Ton soutien indéfectible a été l'une des plus grandes bénédictions de ma vie.

Tu as su être présente dans mes moments de doute, de fatigue et de questionnements, avec un mot d'encouragement, un geste rassurant ou simplement par ta présence silencieuse mais si forte. Ton humour, ta générosité et ton énergie contagieuse ont souvent illuminé mes journées les plus sombres, me rappelant que, peu importe les épreuves, je n'étais jamais seule.

Ta foi en moi, toujours simple mais profondément sincère, a été un moteur puissant qui m'a aidé à franchir chaque obstacle sur mon chemin. C'est aussi pour toi, et grâce à toi, que j'ai pu mener ce travail jusqu'à son aboutissement.

Cette thèse, bien qu'elle porte mon nom, est le fruit de tant de moments partagés, de discussions, de rêves et de sacrifices vécus ensemble. Elle est le reflet de ce lien unique qui nous unit, de cet amour fraternel inconditionnel qui m'a toujours porté.

Tu es ma seule sœur, ma petite sœur, et malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui — distance qui me pèse plus que les mots ne peuvent l'exprimer — tu restes une présence immense dans ma vie, dans mes pensées et dans mon cœur.

À toi, ma sœur adorée, je dédie ce travail avec tout mon amour, ma reconnaissance et ma tendresse. Tu as une place irremplaçable dans ma vie, et rien, pas même les kilomètres, ne changera cela.

Avec tout mon amour.

À Ayoub,

*Au futur meilleur cardiologue, dont la compétence n'a d'égale que la
bonté du cœur*

*Depuis notre rencontre pendant mon externat, tu as été bien plus
qu'un ami. J'ai été témoin de ton travail acharné, de ta
détermination et de ta réussite au concours d'internat, qui m'ont
inspirée bien avant que je n'ose croire en la mienne.*

*Quand est venu mon tour d'affronter ce même défi, tu as été présent
chaque jour, sans fatigue, sans hésitation. Tu as révisé avec moi, tu
m'as soutenue dans mes moments de doute, tu as porté avec moi le
poids du stress et de la peur de l'échec. Ta confiance en moi a
souvent été plus forte que la mienne, et c'est aussi grâce à toi que
j'ai franchi cette étape.*

*Durant ces deux années d'internat, faites de gardes éprouvantes, de
responsabilités lourdes et de moments difficiles, tu es resté à mes
côtés avec une constance et une patience infinies. Tu as écouté mes
silences, compris mes fatigues, et accepté les sacrifices que cette
formation imposait à nos vies. Ton soutien n'a jamais faibli.*

*Au-delà de tout cela, tu es une personne d'une générosité rare,
toujours prêt à aider, toujours présent pour les autres, avec ce
sourire qui apaise même les journées les plus lourdes. Ta
bienveillance et ta simplicité rendent tout plus léger autour de toi.*

*Aujourd'hui, ce lien né dans l'amitié, forgé dans l'effort et les
épreuves, est devenu un amour profond, fondé sur le respect, la
loyauté et le partage.*

*Merci d'avoir été ma force quand je faiblissais, ma lumière dans les
moments d'ombre, et un pilier discret mais essentiel de ce parcours.*

Cette thèse porte aussi un peu de toi.

À ma chère famille AIT ZAT et FIKRI

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de votre bonté exceptionnelle. Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur.

A ma très chère DR ETTAHIRI KHADIJA:

À KHADIJA,

ma meilleure amie, mon âme sœur, ma confidente.

Depuis toujours, tu as été à mes côtés, partageant mes joies, mes doutes, mes succès et mes épreuves. Tu es bien plus qu'une amie : tu es une sœur de cœur, un pilier dans ma vie, et une lumière qui éclaire mon chemin, même dans les moments les plus sombres. Ta présence constante et ton soutien inébranlable ont fait toute la différence dans ce parcours exigeant. Tu as cru en moi dans les moments où je doutais de moi-même, et tu as su trouver les mots pour me redonner confiance et courage.

Ton écoute, ta bienveillance, et ton énergie positive ont été un véritable refuge. Nos moments de complicité, de rires, et de partages ont apporté une touche de douceur et de bonheur à un chemin parfois rude et semé d'embûches.

Je te dédie cette thèse avec une profonde gratitude pour tout ce que tu représentes dans ma vie. Ce travail, je l'ai accompli aussi grâce à toi, car tu as su m'accompagner avec amour, patience et encouragement tout au long de ce voyage.

Merci pour ton amitié précieuse et irremplaçable, pour ta fidélité et pour être cette personne exceptionnelle qui inspire et soutient. Tu fais partie intégrante de ce succès, et je suis honorée de t'avoir dans ma vie.

Avec tout mon amour et ma reconnaissance

*À mon meilleur ami, mon compagnon de route depuis le tout début,
A younes,*

Depuis les bancs des préparations au concours de médecine, bien avant que ce rêve ne prenne forme, nous avançons déjà côte à côte, portés par la même ambition et les mêmes espoirs. Nous avons traversé ensemble les doutes, la fatigue, les périodes de découragement... et nous avons réussi, ensemble.

Tu as été bien plus qu'un camarade d'études. Tu as été un pilier, un confident, une présence rassurante dans les moments de tempête, et un partenaire de fous rires inoubliables dans les moments de répit.

À tes côtés, même les périodes les plus difficiles semblaient plus légères.

Ta force de caractère, ta persévérance et ta loyauté font de toi l'une des personnes les plus remarquables que j'aie eu la chance de rencontrer. Notre amitié a grandi en même temps que notre parcours, et elle est l'une des plus belles richesses que ces années m'aient offertes.

Cette thèse marque l'aboutissement d'un long chemin, mais tu fais partie de cette réussite autant que moi.

Merci d'avoir été là, depuis le premier jour.

À ma très chère amie, ma véritable confidente,

A SOUKAINA,

Notre rencontre a été l'un des plus beaux cadeaux de ce parcours. Au fil des années, notre amitié s'est construite entre les périodes de préparation, les gardes, la fatigue, le stress... mais surtout entre les confidences, le soutien silencieux et les éclats de rire qui arrivaient toujours au bon moment.

Même lorsque la vie professionnelle nous éloigne pendant des jours ou des mois, rien ne change. On se retrouve toujours comme si on s'était quittées la veille, avec la même complicité, la même sincérité, et cette facilité rare à tout se dire sans jamais se juger.

Tu es cette personne refuge, celle à qui je peux parler sans filtre, sans masque, en toute confiance. Ta présence dans ma vie est une force discrète mais essentielle, un équilibre dans les périodes les plus intenses.

Cette thèse marque la fin d'une étape, mais tu fais partie de tout ce chemin, de chaque doute surmonté et de chaque victoire célébrée.

Merci d'être toi, simplement, et d'être toujours là, peu importe la distance ou le temps.

À ma meilleure amie DR NADA BELAYATÉ,

Depuis cette toute première année de médecine, là où tout était nouveau, stressant et incertain, tu étais là. Nous avons grandi ensemble à travers ce long parcours, partageant les mêmes bancs, les mêmes nuits de révisions, les mêmes moments de doute... et surtout d'innombrables aventures et des fous rires qui rendaient tout plus léger. Avec toi, même les périodes les plus difficiles se transformaient en souvenirs inoubliables. Entre sérieux et éclats de rire, travail acharné et discussions sans fin, notre amitié est devenue l'un des plus beaux repères de ces années d'études. Tu fais partie de ces personnes qui ont marqué mon parcours bien au-delà de la faculté. Les souvenirs que nous avons construits ensemble resteront à jamais liés à cette étape si importante de ma vie. Cette thèse clôt un chapitre, mais notre histoire, elle, continue. Merci pour ta présence, ta joie, et tous ces moments partagés depuis le premier jour.

À Lina, mon binôme d'internat,

Qui aurait cru que c'est dans l'un des services les plus exigeants et éprouvants que naîtrait l'un des plus beaux souvenirs de mon parcours ? La réanimation nous a mises à l'épreuve, jour après jour, entre fatigue, pression et responsabilités lourdes... mais elle nous a aussi rapprochées d'une manière inattendue.

Au fil des gardes, des situations difficiles et des silences partagés quand les mots manquaient, nous nous sommes retrouvées, comprises, et finalement réconciliées. Ce qui aurait pu rester une période dure est devenu, grâce à toi, l'un des meilleurs passages de mon internat. Ton soutien, ta présence et cette complicité construite au cœur de la tempête ont rendu chaque journée plus supportable et chaque victoire plus belle. Travailler à tes côtés a été une force et un réconfort précieux. Cette expérience restera marquée par la difficulté du service, certes, mais surtout par l'amitié et la solidarité qui y sont nées.

Merci d'avoir été ce binôme, cette alliée, et bien plus encore.

*À l'équipe du service de dermatologie de l'Hôpital Militaire,
Intégrer votre service a été bien plus qu'une étape de formation : ce fut l'entrée dans une véritable famille. Dès mon arrivée, je me suis sentie accueillie, acceptée et considérée comme un membre à part entière de l'équipe, sans jamais ressentir la moindre différence. Cet esprit d'unité, de respect et de bienveillance est une richesse rare. Au Professeur Chef de Service, dont la gentillesse, l'humanité et la bienveillance exceptionnelles créent un climat de travail à la fois serein et motivant. Votre attitude inspire autant sur le plan professionnel qu'humain.*

À mon supérieur résident, Dr Ranoune, pour sa compréhension, son soutien constant et cette relation fraternelle qui s'est construite au fil du temps. Travailler à tes côtés a été un privilège, et notre amitié est l'un des beaux cadeaux de ce parcours.

À mon promotionnel DR Boubakar, avec qui j'ai partagé tant de moments d'apprentissage, notamment en chirurgie. Ta générosité dans la transmission du savoir et ton esprit fraternel ont énormément compté pour moi.

À Hind, la major du bloc, dont la bonne humeur, la disponibilité et l'amitié ont rendu chaque passage au bloc plus agréable.

À Monsieur Abd errahim, notre secrétaire, toujours souriant, serviable, et d'une gentillesse remarquable, qui contribue chaque jour au bon fonctionnement du service avec une humanité précieuse.

Vous formez une équipe soudée, travaillant dans une ambiance paisible, respectueuse et conviviale, qui donne envie de se dépasser tout en restant soi-même.

Merci à chacun d'entre vous d'avoir fait de ce service un lieu d'apprentissage, mais surtout un lieu de vie.

*Dédicaces spéciales à l'équipe d'hématologie-laboratoire de
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH.*

*Je vous remercie énormément pour votre soutien et vos
encouragements tout au long de la réalisation de ce travail. Veuillez
trouver ici le témoignage de ma haute considération, de ma
profonde reconnaissance et de mon sincère respect.*

*À tous mes professeurs et maîtres qui m'ont imbibé de leur Savoir.
À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur. À tous ceux
qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.
À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

Merci pour votre soutien



REMERCIEMENTS



*A mon maître et présidente de thèse : Madame la professeur
SALIHA CHELLAK*

*Professeur de l'enseignement supérieur de biochimie-chimie et chef
de pôle du laboratoire à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.*

*Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir
chaleureusement accepter la présidence de notre honorable jury de
thèse. Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et
humaines, votre charisme et modestie. Veuillez trouver cher Maître,
dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute
considération, ma profonde gratitude et mes sentiments les
meilleurs. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance
de mon estime et de mon profond respect.*

*A mon maître et rapporteur de thèse : Monsieur le professeur
Mohammed Chakour*

*Professeur de l'enseignement supérieur d'Hématologie à l'hôpital
Militaire Avicenne de Marrakech.*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier
cette thèse. Grâce à vous, j'ai pu acquérir des connaissances et des
compétences qui me seront utiles tout au long de ma carrière. Vous
avez su me guider avec bienveillance et patience, en
m'encourageant à donner le meilleur de moi-même. Je suis très
reconnaissante pour le temps que vous avez investi dans ma thèse,
en lisant et relisant mes travaux, en m'aidant à affiner mes idées et
en m'encourageant à persévérer. Vous avez su créer une
atmosphère de confiance et de respect qui m'a permis de travailler
dans les meilleures conditions possibles. J'ai eu la chance de
travailler avec un professeur aussi compétent et bienveillant que
vous. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre
compétence et votre dévouement seront pour moi un exemple à
suivre dans l'exercice de cette honorable mission.
Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon
estime et de mon profond respect.*

*À mon maître et juge de thèse :
Monsieur le professeur KADDOURI SAID
Professeur de l'enseignement supérieur de médecine interne à
l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.*

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence et votre disponibilité, votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines m'ont marqué. Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail, votre collaboration m'a été précieuse, vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression des sentiments les plus respectueux.

*À mon maître et juge de thèse :
Madame la Professeur Fatima zahra lahlimi
Professeur d'enseignement supérieur d'Hématologie clinique à
l'hôpital d'Hématologie CHU Mohammed VI de Marrakech.*

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre disponibilité, et votre rigueur académique. Votre expertise et votre bienveillance ont été des atouts inestimables dans l'accomplissement de ce travail. Merci d'avoir accepté de juger cette thèse avec tant de générosité et de professionnalisme. Vous trouverez dans ce travail, le témoignage de ma gratitude et ma reconnaissance infinies. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

*À mon mattre et juge de thèse :
Monsieur le professeur Mounir Bourrous
Professeur de l'enseignement supérieur de pédiatrie et chef du
service des urgences pédiatriques à l'hôpital Mère Enfant de
Marrakech.*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence et
votre disponibilité, votre sympathie, votre modestie ainsi que vos
qualités humaines qui m'ont marqué. Nous vous sommes très
reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail, votre
collaboration m'a été précieuse, vous avez accepté aimablement de
juger cette thèse.*

Veuillez trouver ici l'expression des sentiments les plus respectueux.



FIGURE ET TABLEAUX



Liste des figures

Figure 1: Centrifugeuse (laboratoire d'hématologie-HMA).	8
Figure 2: Système GeneXpert (laboratoire d'hématologie-HMA).	9
Figure 3: Représentation des cas selon le sexe	13
Figure 4: Représentation de notre échantillon en fonction d'âge.....	14
Figure 5: Répartition des demandes en fonction des services.....	15
Figure 6: Représentation des indications dans notre série d'étude.....	16
Figure 7: Résultats de la recherche de la mutation du Facteur II dans notre échantillon.	17
Figure 8: Répartition de la mutation du Facteur II selon les indications.	18
Figure 9: Résultats de la recherche de la mutation du Facteur V dans notre échantillon.	19
Figure 10: Répartition des résultats du dosage de l'antithrombine	20
Figure 11: Répartition des résultats de la recherche des ACC.....	21
Figure 12: Résultats du dosage de la protéine C	21
Figure 13: Résultats du dosage de la protéine C	22
Figure 14: schéma illustrant les 3 étapes de l'hémostase	25
Figure 15: schéma illustrant les étapes du déroulement de l'hémostase primaire	26
Figure 16: schéma illustrant les étapes du déroulement de la coagulation	28
Figure 17: schéma illustrant les étapes du déroulement de la fibrinolyse	30
Figure 18: La triade de Virchow	31

Liste des tableaux

Tableau I: Protocole suivi pour les prélèvements.....	7
Tableau II: Répartition des demandes en fonction de leur provenance hospitalière ou externe	15
Tableau III: la tranche d'âge la plus touchées selon diverses séries.....	42
Tableau IV: Répartition par sexe selon diverses études.....	45
Tableau V: Provenance des demandes de la recherche de la mutation Facteurs II G20210A.....	47
Tableau VI: Répartition des indications du bilan selon diverses études.....	49
Tableau VII: tranches d'âge de la mutation selon diverses études.	51

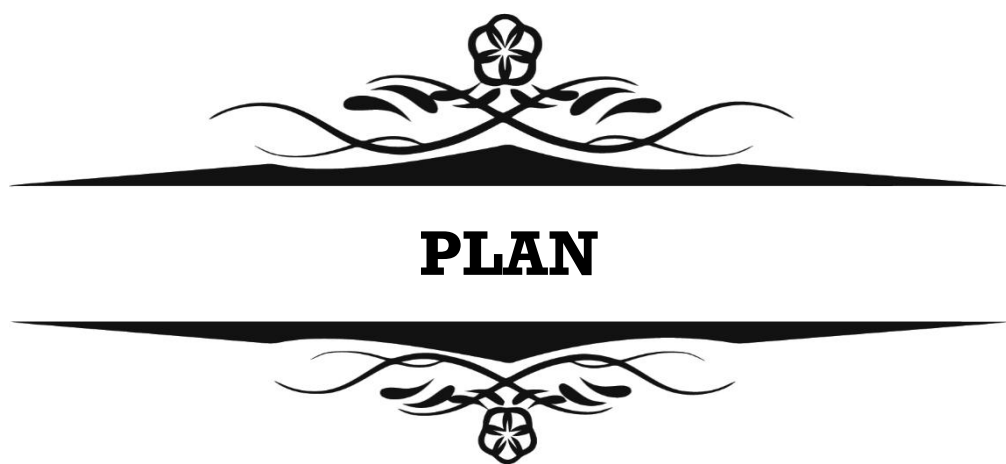


ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ACP	:	Amplification en Chaîne par Polymérase
ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
APC	:	Protéine C activée
ARNm	:	Acide Ribonucléique messenger
AT	:	Antithrombine
CVS	:	Contrôle de Vérification de la Sonde
EP	:	Embolie Pulmonaire
FII	:	Facteur II de la coagulation (Prothrombine)
FVL	:	Facteur V Leiden
G1691A	:	Mutation du facteur V Leiden
G20210A	:	Mutation du gène du facteur II
HMA	:	Hôpital Militaire Avicenne
MTEV	:	Maladie Thromboembolique Veineuse
NO	:	Monoxyde d'azote
PC	:	Protéine C
PCR	:	Réaction en Chaîne par Polymérase
PS	:	Protéine S
qPCR	:	PCR quantitative en temps réel
RFLP	:	Restriction Fragment Length Polymorphism
SAPL	:	Syndrome des Antiphospholipides
SPSS	:	SPSS — Statistical Package for the Social Sciences
tPA	:	Activateur tissulaire du plasminogène
TV	:	Thrombose Veineuse
TVP	:	Thrombose Veineuse Profonde
UTR	:	Untranslated Region
u-PA	:	Urokinase Plasminogen Activator



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Type d'étude :	5
II. Date et lieu de l'étude :	5
III. Population :	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	6
IV. Méthodes :	6
1. Cadre d'étude :	6
2. Recueil des données :	6
3. Méthodes de dosage :	7
3.1. Phase pré-analytique :	7
3.2. La phase analytique :	9
3.3. Phase post-analytique	10
4. Analyses statistiques :	11
V. Considérations éthiques :	11
RESULTATS	12
I. Nombre de patient colligés :	13
II. Épidémiologie descriptive :	13
1. Répartition en fonction du sexe :	13
2. Répartition en fonction de l'âge :	14
III. Provenance des demandes d'analyses :	15
IV. Indication des demandes	16
3. Évènements thromboemboliques :	16
4. Dépistage familial :	16
V. Résultats de la recherche de la mutation et analyse des cas positifs :	17
1. Age et sexe	17
2. Indications des demandes	18
2.1 Thrombose veineuse profonde :	18
2.2 Embolie pulmonaire :	18
2.3 Autres indications :	18
VI. Résultats du bilan de thrombophilie prescrit en association avec la recherche de la mutation du facteur II et analyse des cas positifs :	19
1. Recherche de la mutation du facteur V :	19
2. Dosage de l'antithrombine :	20
3. Recherche des anticoagulants circulants :	21
4. Dosage de la protéine C :	21
5. Dosage de la protéine S :	22

DISCUSSION	23
I. Rappel Physiologique et physiopathologique :	24
1. Physiologie et physiopathologie de l'hémostase et la maladie thromboembolique :	24
1.1. Physiologie de l'hémostase :	24
1.2. Physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse :	31
2. Circonstances de découverte de la maladie thromboembolique :	36
2.1. Circonstances liées à évènement thromboembolique veineux :	36
2.2. Circonstances liées à un évènement thromboembolique artériel :	37
3. Explorations étiologiques de la maladie thromboembolique :	38
3.1. La maladie thromboembolique veineuse :	38
3.2. La maladie thromboembolique artérielle :	39
4. Recommandations du bilan de thrombophilie : Focus sur la mutation du facteur II (G20210A)	40
4.1. Mutation du facteur II G20210A :	40
4.2. Indications du bilan après un évènement thromboembolique :	41
4.3. 4.3 Composition du bilan et examens à éviter :	41
4.4. Dépistage familial	41
4.5. Situations particulières chez la femme	41
4.6. Thromboses de localisation atypique	41
II. Discussion de nos résultats à la lumière des données de la littérature :	42
1. L'âge :	42
2. Le sexe :	44
3. La provenance des demandes d'analyses :	46
4. Les indications de demande :	48
5. Les résultats de la recherche de la mutation :	49
5.1. Prévalence de la mutation :	49
5.2. Age :	50
5.3. Sexe :	51
5.4. Indications des demandes :	52
5.5. Résultats du bilan de thrombophilie prescrit en association avec la recherche de la mutation du facteur II :	55
LES LIMITES DE NOTRE ETUDE	60
RECOMMANDATIONS	62
CONCLUSION.....	64
RESUME.....	67
ANNEXES	74
BIBLIOGRAPHIE.....	78



INTRODUCTION



La maladie veineuse thromboembolique est considérée un problème de santé majeur dans notre société, qui regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP) et son risque immédiat, l'embolie pulmonaire. Depuis l'énoncé en 1860 par Virchow de la triade physiopathologique sous-tendant la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), l'épidémiologie clinique a contribué à améliorer la connaissance de cette pathologie en identifiant ses facteurs de risque.

Avec l'évolution des connaissances médicales, les facteurs de risques de cette maladie complexe se sont révélés être diversifiés impliquant des facteurs circonstanciels ou acquis ainsi que des facteurs génétiques.

Parmi les facteurs environnementaux indépendants contribuant à la TV, on trouve notamment le tabagisme, le sexe masculin, l'âge avancé, l'immobilisation, la chirurgie, les néoplasmes malins, la grossesse, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'hormonothérapie de substitution et les conditions inflammatoires.

Plusieurs facteurs de risque génétiques de thrombophilie ont été identifiés et actuellement mieux connus. Parmi eux, la déficience en antithrombine, en protéine C (PC), en protéine S, la dysfibrinogénémie et l'hyperhomocystéinémie sont rares, et ne représentent que 5 % à 20 % des cas de thrombophilie héréditaire.

La situation a considérablement changé en 1993 après la découverte d'un défaut dans la voie anticoagulante de la PC, qui entraîne une résistance à la protéine C activée (APC). Le facteur V Leiden (FVL), qui provoque cette résistance à la APC, a été découvert en 1994 et il s'agit du facteur de risque génétique le plus courant de thrombose veineuse (TV).

Quelques années plus tard l'équipe de Poort qui, en 1996, a découvert l'existence d'une mutation dans le gène de la prothrombine, ou facteur II, qui est une protéine essentielle du système de coagulation, synthétisée par le foie sous une forme inactive et activée en thrombine lors de la cascade de la coagulation. Toute anomalie dans la régulation ou la production de cette protéine peut entraîner des déséquilibres favorisant la formation de thrombus, chez des patients ayant une histoire familiale de thromboses veineuses inexpliquées (1).

Cette mutation est considérée l'une des mutations les plus courantes associées à une thrombophilie héréditaire(1) caractérisée par une transition nucléotidique G>A en position 20210 de la région 3 non traduite du gène sur le chromosome 11 (11p11-q12), entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de prothrombine et, par conséquent, un risque accru de thrombose.

Le diagnostic de la mutation du facteur II repose sur des analyses moléculaires spécifiques, permettant une identification rapide et fiable des individus porteurs (2). La technique de réaction en chaîne par polymérase (PCR) suivie d'une digestion enzymatique ou d'une hybridation spécifique est la méthode de référence pour détecter cette mutation (1)

Le dépistage est particulièrement recommandé chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de thromboses précoces ou récidivantes, ainsi que chez les femmes envisageant une contraception hormonale ou une grossesse, périodes durant lesquelles le risque thrombotique est accru (3). Une identification précoce des porteurs permet une prise en charge adaptée, incluant des mesures préventives et un suivi personnalisé afin de limiter les complications thromboemboliques.

Dans ce contexte, cette thèse vise à examiner en profondeur l'impact de la mutation G20210A du facteur II sur le risque thromboembolique, en mettant en évidence les implications cliniques et diagnostiques de cette anomalie génétique

Une attention particulière sera portée sur la méthode actuelle de diagnostic moléculaire au sein du service d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech.



PATIENTS ET METHODES



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, à visée descriptive qui s'est intéressée à la recherche de la mutation du facteur II par PCR (ou encore ACP pour Amplification en Chaîne par Polymérase) dans le cadre du bilan de thrombophilie au service d'Hématologie biologique de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA).

II. Date et lieu de l'étude :

L'enquête que nous avons entreprise s'est déroulée au sein du service d'Hématologie biologique HMA.

Nous avons collecté les données étendues sur une durée de 5 ans, allant de janvier 2021 à février 2025

III. Population :

Notre étude a été consacrée à l'analyse des résultats des demandes de recherche de la mutation du facteur II G20210A chez 60 patients, émanant de différentes formations au sein de l'Hôpital et de consultations externes.

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans le cadre de cette étude les patients répondants aux critères suivants :

- Les demandes chez les patients ayant présenté un évènement thromboembolique veineux ou artériel.
- Les demandes chez les patients ayant une histoire familiale de mutation du facteur II.

2. Critères d'exclusion :

Tous les patients dont les renseignements recueillis étaient incomplets ont été exclus de notre étude.

IV. Méthodes :

1. Cadre d'étude :

Le laboratoire d'hématologie est situé dans le pôle de biologie médicale militaire, comprenant une unité de cyto-hématologie et une unité d'hémostase.

Une salle équipée de trois automates de cyto-hématologie, et une autre d'hémostase équipée de trois automates, d'une centrifugeuse et d'un système fermé de biologie moléculaire Genexpert.

Un professeur chef de service, un spécialiste avec une équipe de résidents en formation et de techniciens constituant le personnel du service. L'activité débutait à 8 heures du matin.

Le personnel du service était chargé de la réception des échantillons, ainsi que de la vérification de leur conformité à la phase pré-analytique, suivie de la centrifugation des prélèvements.

Avant d'entreprendre la réalisation des tests, il était impératif de procéder à un contrôle de qualité interne, afin de garantir la fiabilité des résultats obtenus.

2. Recueil des données :

Afin de mener cette étude, une fiche d'exploitation (voir annexe) a été élaborée dans le but de collecter des informations provenant des registres archivés du laboratoire d'hématologie de l'HMA.

3. Méthodes de dosage :

Nous avons respecté les étapes de la phase pré-analytique, analytique et post analytique.

3.1. Phase pré-analytique :

Les étapes de la phase pré-analytique ont été respectées, de la prescription à la préparation de l'échantillon (La prescription, le prélèvement, l'identification, l'acheminement et la prise en charge au laboratoire).

Il convient de souligner que toute démarche relative à la recherche de cette mutation est effectuée uniquement après l'obtention du consentement éclairé du patient, lequel est sollicité par le clinicien.

- Les prélèvements étaient réalisés comme décrit le tableau suivant :

Tableau I: Protocole suivi pour les prélèvements

Préparation du patient	• Rassurer le patient. • Prélèvement le matin à jeun de préférence. • Éviter le café tabac alcool et l'exercice physique dans l'heure qui précède le prélèvement. • Position assise, au repos pendant 5 min.
Aiguille	• Diamètre adapté chez l'adulte que chez l'enfant (entre 0,7 à 1 mm).
Le garrot	• Peu serré (risque d'hémolyse). • Durée de pose <1 min (stase veineuse prolongée). • Desserrer dès que le sang afflue dans le tube.
Tube et site de prélèvement	• Système des tubes sous vide de préférence, en verre siliconé ou en plastique (prélèvement rapide et facile) • Vérifier la date de péremption du tube, si périmé : • Anticoagulant contaminé par les bactéries • Altération de l'étanchéité → mauvais remplissage • –Prélèvement veineux sur Tube EDTA.

Mutation du facteur II (G20210A) : risque thromboembolique et diagnostic moléculaire.
Expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

- L'identification a été faite au moment du prélèvement avec l'heure mentionnée.
- Les conditions de transport étaient dans les normes (les échantillons étaient rapidement acheminés au laboratoire entre 1 à 2h sans dépasser 4h dans une température ambiante entre 18°C et 22°C.
- La centrifugation pendant au moins 10 min, à 2000 g jusqu'à 2500 g, entre 18 et 20°C.



Figure 1: Centrifugeuse (laboratoire d'hématologie-HMA).

3.2. La phase analytique :

Pour la détection de la mutation, on a eu recours à la PCR en temps réel qualitative et quantitative sur un système GeneXpert qui se compose d'un automate, un ordinateur personnel, un lecteur de code-barres portatif et d'un logiciel pré-chargé pour l'exécution des tests et l'affichage des résultats (figure 1).

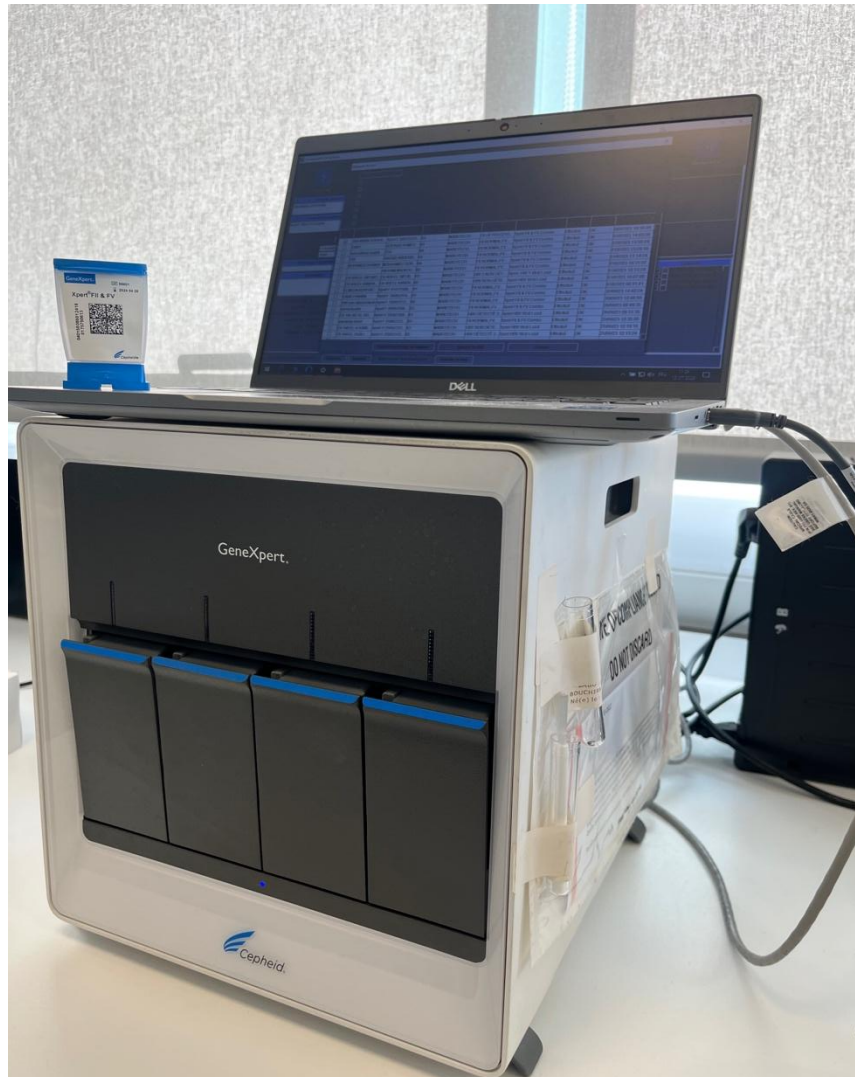


Figure 2: Système GeneXpert (laboratoire d'hématologie-HMA).

Le système GeneXpert, développé par Céphéide, représente une avancée majeure dans le domaine de la biologie moléculaire en offrant une plateforme automatisée et intégrée pour l'extraction, l'amplification et la détection des séquences génétiques spécifiques à partir d'échantillons de sang total. Ce dispositif repose sur l'utilisation de cartouches jetables et à usage unique, qui hébergent l'ensemble du processus de PCR, garantissant ainsi l'absence de contamination croisée entre les échantillons, chaque cartouche étant indépendante. Le test Expert, conçu spécifiquement pour la détection des mutations des gènes du facteur II (G20210A) et du facteur V (Leiden), permet, grâce à des réactifs spécifiques, de déterminer avec précision les génotypes correspondants à ces mutations. Chaque cartouche est également dotée d'un contrôle interne de qualité, le contrôle de vérification de la sonde (CVS), qui assure la vérification de la réhydratation des réactifs, du bon remplissage du tube PCR, ainsi que de l'intégrité de la sonde et de la stabilité du colorant, garantissant ainsi une fiabilité optimale des résultats. Le processus de PCR est réalisé en temps réel, et les résultats sont automatiquement interprétés par l'algorithme intégré du système GeneXpert DX, basé sur les signaux fluorescents mesurés. En moins de 30 minutes, le dispositif fournit une analyse complète et fiable du génotype des mutations du facteur II et du facteur V, permettant ainsi une prise en charge rapide et précise des patients. Cette technologie révolutionnaire, avec son efficacité et sa rapidité, représente un outil précieux pour la détection des mutations associées à des troubles thromboemboliques, offrant aux professionnels de santé un moyen fiable de poser des diagnostics génétiques en un temps record.

3.3.Phase post-analytique

Après impression, le bilan est validé par le biologiste et mis à la disposition des prescripteurs.

4. Analyses statistiques :

Une fois les fiches d'information dûment complétées et sélectionnées, nous avons procédé à l'analyse des données à l'aide de l'application Excel 2019, Google forms ainsi que du logiciel d'analyse statistique IBM, statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Les données ont été consignées dans un tableau afin de faciliter leur traitement et leur interprétation. Les résultats ont ensuite été illustrés par des diagrammes, des histogrammes, des graphiques sectoriels ou des camemberts.

V. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection de données propres aux patients.



RESULTATS



I. Nombre de patient colligés :

Dans notre étude 60 patients ont été colligés, chez qui la mutation du facteur II a été recherchée au sein de notre formation « laboratoire d'hématologie de l'hôpital Militaire Avicenne – Marrakech »

II. Épidémiologie descriptive :

1. Répartition en fonction du sexe :

Dans notre série, nous notons une prédominance féminine. Le sexe ratio Homme/Femme était de 0,93.

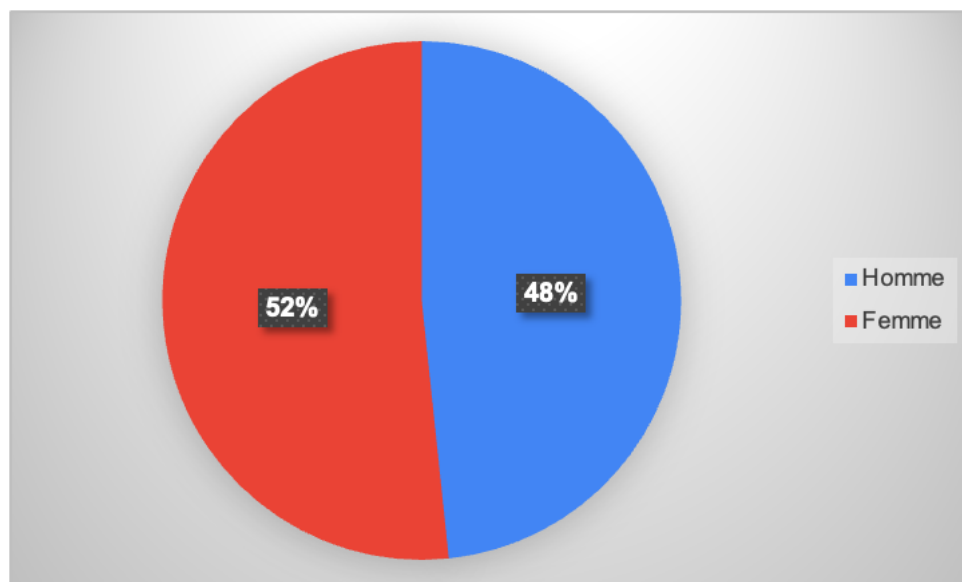


Figure 3: Représentation des cas selon le sexe

2. Répartition en fonction de l'âge :

L'âge moyen était de 41,46ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 63 ans. La tranche d'âge prédominante se situait entre 30 et 40 ans avec un pourcentage de 36,6%.

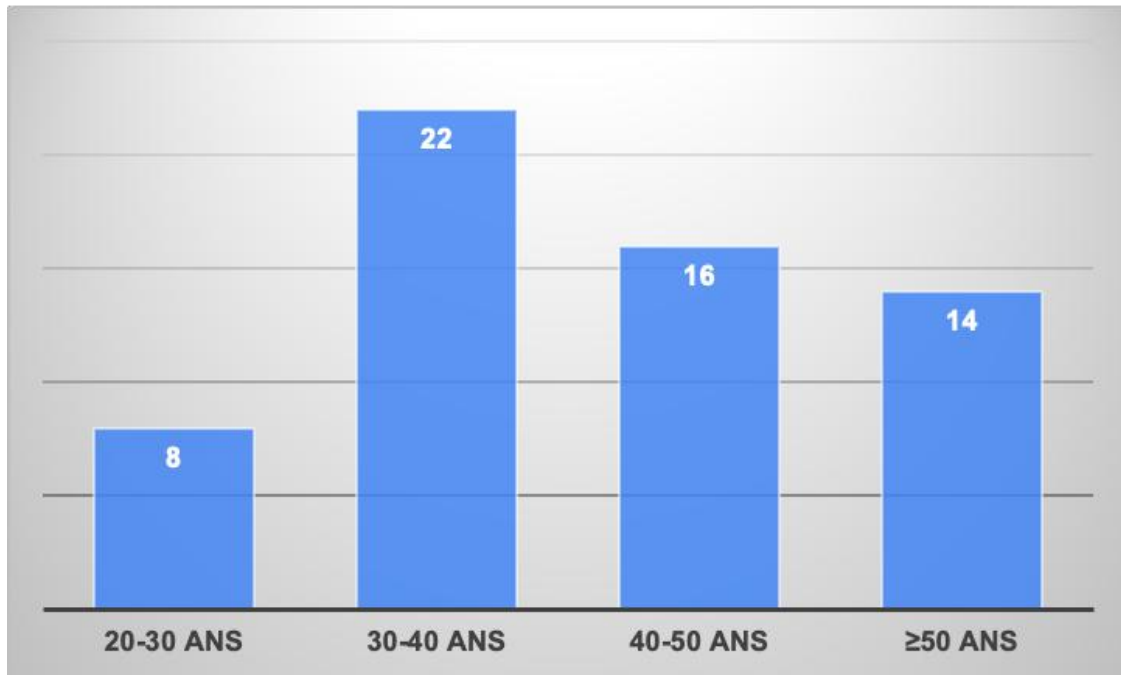


Figure 4: Représentation de notre échantillon en fonction d'âge.

III. Provenance des demandes d'analyses :

Nous avons constaté une prédominance des demandes du service de la médecine interne HMA soit 53,3% des demandes.

Nous avons noté que les 4 autres demandes venaient du service de chirurgie vasculaire, néphrologie, pneumologie et service de réanimation.

Les différentes demandes de bilans de thrombophilie provenaient des services de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech ainsi que des consultations externes avec une prédominance nette des services d'hospitalisation.

Tableau II: Répartition des demandes en fonction de leur provenance hospitalière ou externe

Service	Nombre	Pourcentage
Hospitalisation	58	96,6 %
Externe	2	3,3 %

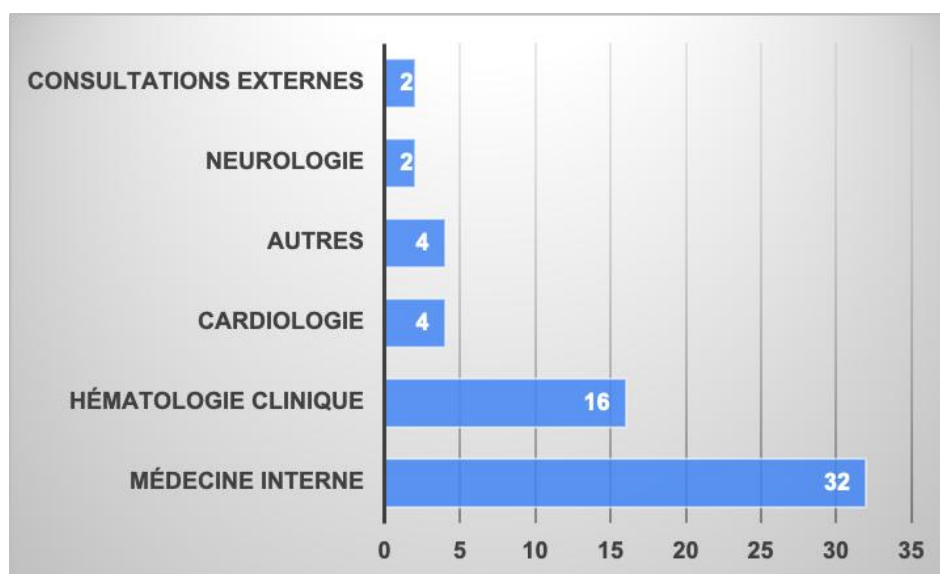


Figure 5: Répartition des demandes en fonction des services

IV. Indication des demandes

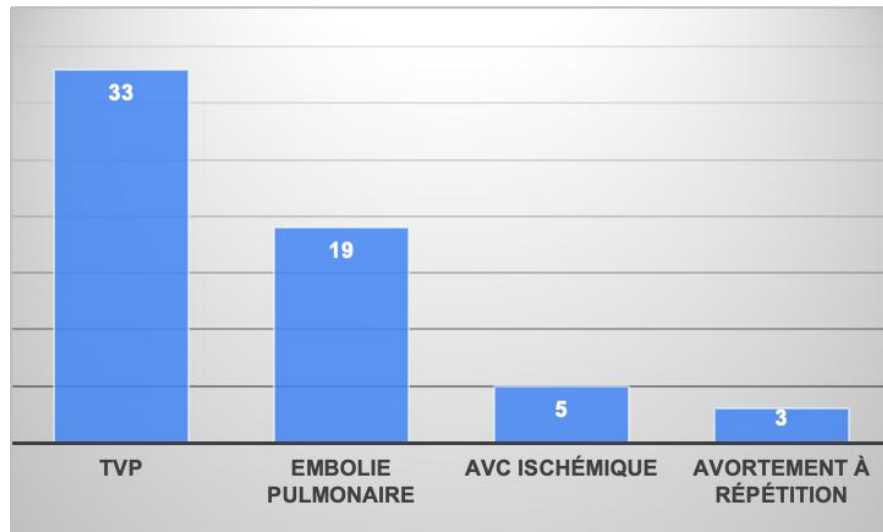


Figure 6: Représentation des indications dans notre série d'étude.

3. Évènements thromboemboliques :

L'étude des indications de la recherche de la mutation du facteur II a objectivé :

La TVP dans 55% des cas, suivie de l'embolie pulmonaire dans 31,67% des cas, l'AVCi dans 8,33% et en dernier lieu l'avortement à répétition dans 5% des cas.

4. Dépistage familial :

Dans notre étude, aucune demande n'a été prescrite dans le cadre d'un dépistage familial.

V. Résultats de la recherche de la mutation et analyse des cas positifs :

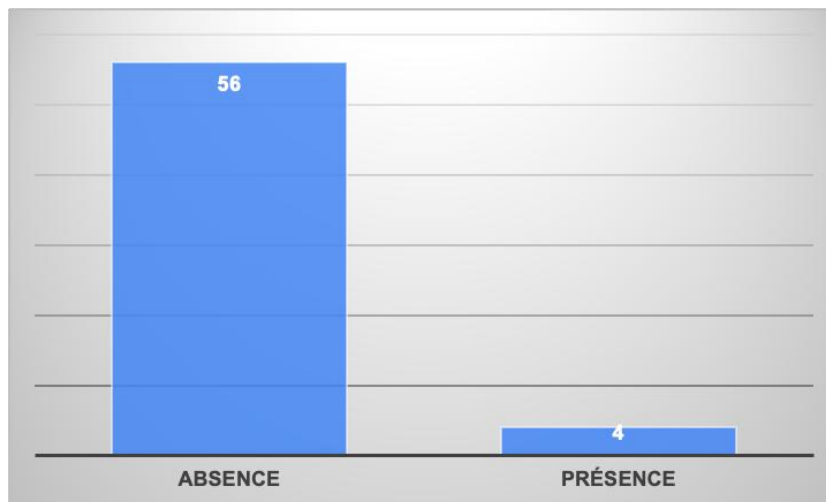


Figure 7: Résultats de la recherche de la mutation du Facteur II dans notre échantillon.

La présence de la mutation du Facteur II était détectée chez 4 individus soit 6,6% , tandis que son absence était observée chez 56 individus soit 93,3% .

A noter que les 4 cas positifs, soit 6,6% de la population étudiée, avaient un caractère allélique de la mutation hétérozygote.

1. Age et sexe

La totalité des porteurs de la mutation se situaient dans la tranche d'âge entre 30 et 50 ans.

Le sexe ratio chez les quatre patients porteurs de la mutation était de 1 (H/F)

2. Indications des demandes

2.1 Thrombose veineuse profonde :

Parmi les 33 demandes de PCR effectuées suite à une TVP, deux patients étaient porteurs de la mutation du facteur II.

2.2 Embolie pulmonaire :

Parmi les 19 demandes de PCR effectuées suite à une embolie pulmonaire, deux patients étaient porteurs de la mutation du facteur II.

2.3 Autres indications :

Nous avons observé que les demandes de PCR reçues dans le cadre du diagnostic étiologique des autres indications, telles que les fausses couches à répétition ou les AVC ischémiques, se sont toutes révélées négatives pour la mutation étudiée

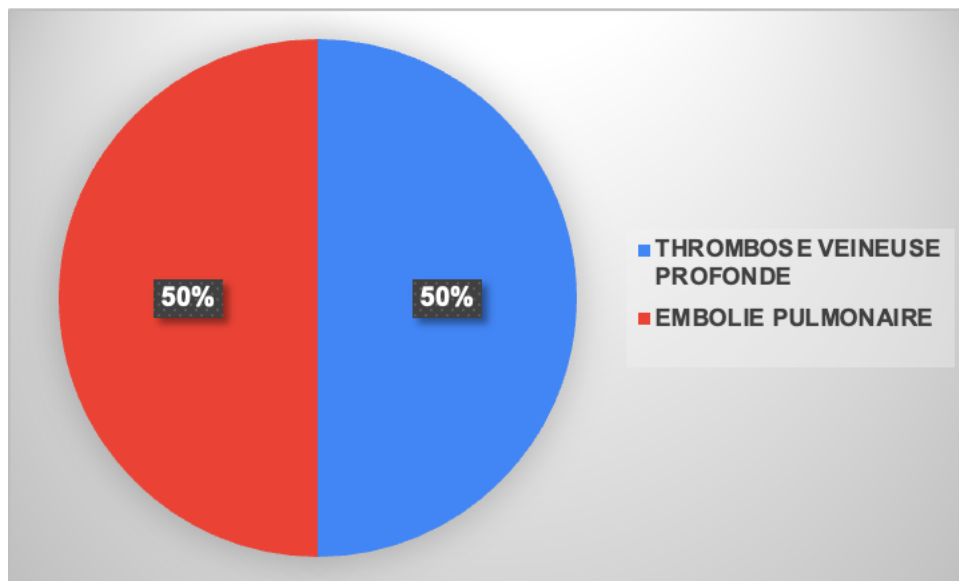


Figure 8: Répartition de la mutation du Facteur II selon les indications.

VI. Résultats du bilan de thrombophilie prescrit en association avec la recherche de la mutation du facteur II et analyse des cas positifs :

1. Recherche de la mutation du facteur V :

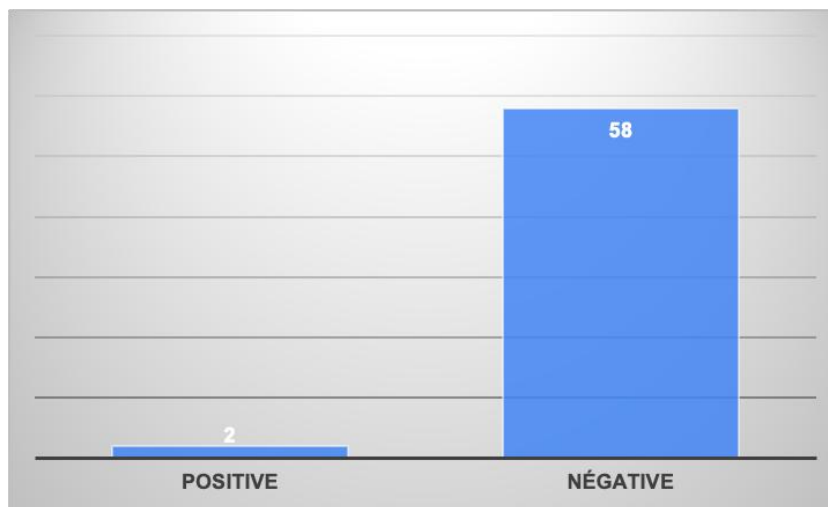


Figure 9: Résultats de la recherche de la mutation du Facteur V dans notre échantillon.

Dans notre étude 2 patients avaient une mutation du Facteur V positive soit 3,3%.

A noter qu'aucune mutation du facteur V positive n'a été objectivée chez les patients ayant une mutation du facteur II positive.

2. Dosage de l'antithrombine :

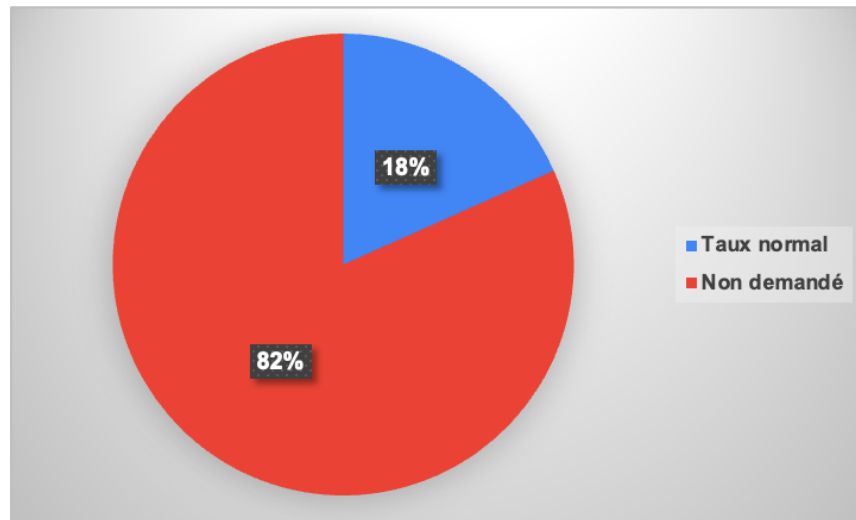


Figure 10: Répartition des résultats du dosage de l'antithrombine .

Nous avons objectivé que 11 cas, soit 18 %, avaient un taux normal de prothrombine tandis que le dosage n'a pas été fait chez le reste de notre échantillon.

A noter que deux patients ayant une mutation du facteur II positive avaient bénéficié du dosage de l'antithrombine qui s'est révélé normal.

3. Recherche des anticoagulants circulants :

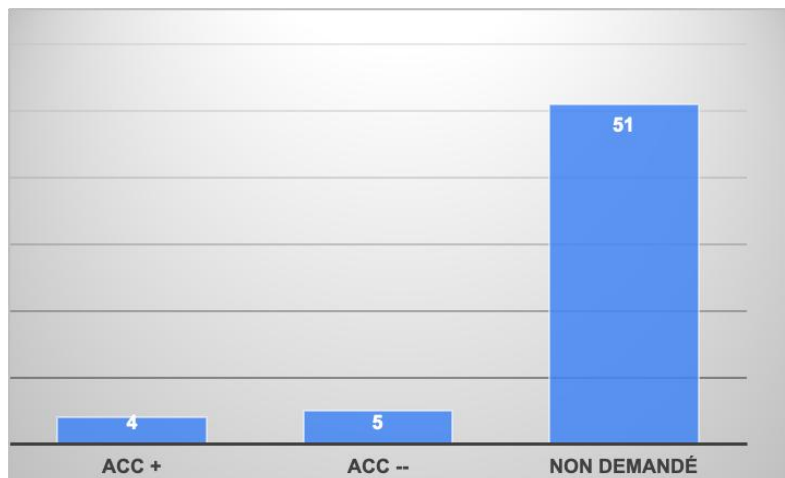


Figure 11: Répartition des résultats de la recherche des ACC.

La recherche des ACC a été faite chez 9 patients de notre série dont 4 avec une recherche positive.

Nous avons constaté la présence des ACC chez un seul patient ayant une mutation du facteur II positive .

4. Dosage de la protéine C :

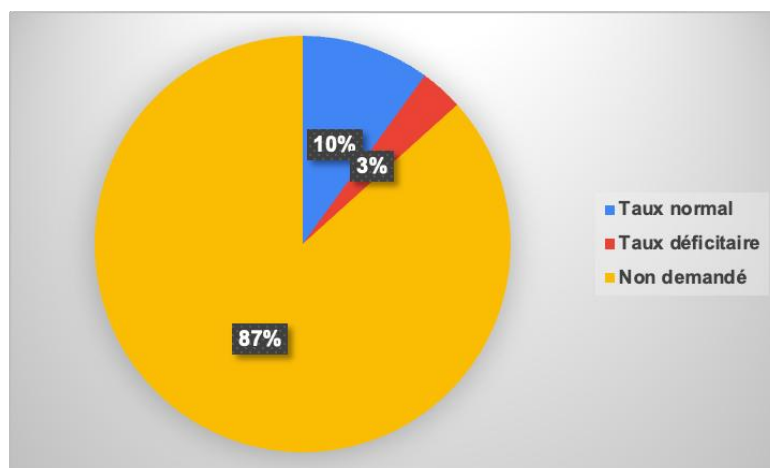


Figure 12: Résultats du dosage de la protéine C .

Dans notre étude 8 patients avaient bénéficié du dosage de la PC dont 2 avaient un déficit alors que 8 patients présentaient un taux normal.

Nous avons remarqué que 2 cas avec une mutation du facteur II positive avaient un taux de PC normal.

5. Dosage de la protéine S :

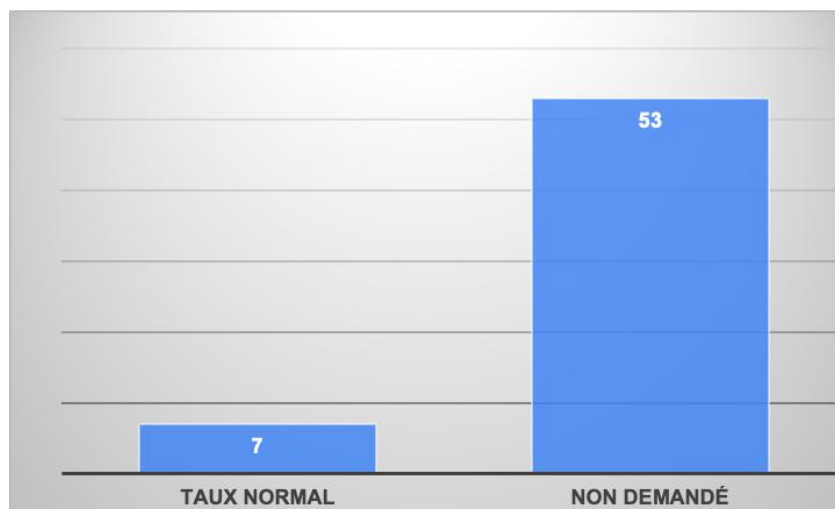


Figure 13: Résultats du dosage de la protéine S .

Le dosage de la protéine S a été fait chez 7 patients, qui s'est révélé normal, tandis que 53 patients n'avaient pas bénéficié de ce dosage.

A noter que 2 patients ayant une mutation du facteur II positive présentaient un taux normal de la protéine S.



DISCUSSION



I. Rappel Physiologique et physiopathologique :

1. Physiologie et physiopathologie de l'hémostase et la maladie thromboembolique :

1.1. Physiologie de l'hémostase :

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

Elle comprend trois étapes :

- Hémostase primaire : première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus blanc.
- Coagulation plasmatique ou hémostase secondaire, dont le rôle est de consolider le thrombus blanc par la constitution d'un réseau protéique de fibrine qui participe, avec les globules rouges et les plaquettes, à la formation du thrombus, dit thrombus rouge.
- Fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrino-plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire.

La thrombose survient lorsque le système se déséquilibre au profit de la phase de coagulation.

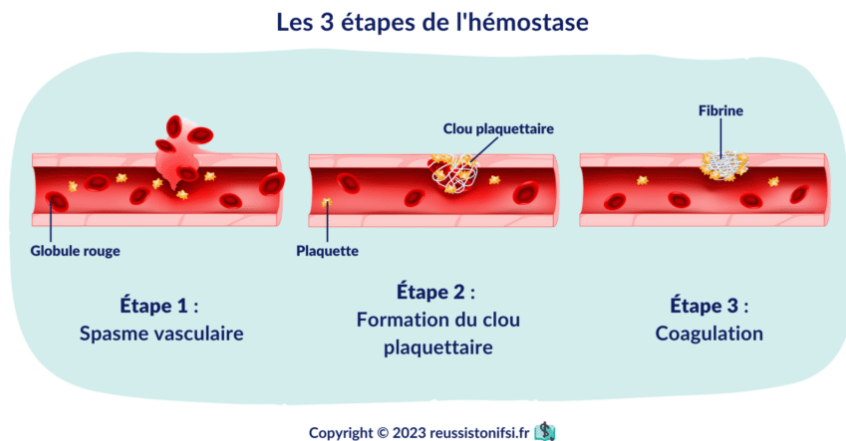


Figure 14: schéma illustrant les 3 étapes de l'hémostase (4)

a. Hémostase primaire :

C'est la première réponse à une brèche vasculaire. Classiquement, on distingue deux temps : le temps vasculaire et le temps plaquettaire comme illustré dans la figure 12 :

- **Le temps vasculaire** : correspond à la vasoconstriction immédiate mais transitoire du vaisseau lésé et à l'exposition des éléments contenus dans la paroi : fibrinonectine et micro-fibrilles du sous-endothélium et facteur tissulaire de la media. La vasoconstriction est étroitement liée à la fixation des plaquettes au sous- endothélium qui, en plus de colmater la brèche, vont relarguer très vite de puissants vasoconstricteurs (TxA2 et sérotonine).
- **Le temps plaquettaire** : se déroule en plusieurs étapes et nécessite l'intégrité des fonctions des plaquettes, La mise à nu du sous-endothélium expose les fibres de collagène, permettant son adhésion aux plaquettes. Cette adhésion est possible par la formation de ponts entre le fibrinogène et les sites de liaison de la membrane plaquettaire (complexe GPIbIX), par l'intermédiaire de facteur von Willebrand. Ce dernier est présent dans le plasma circulant, mais également dans les corps de Weibel-Palade endothéliaux et les granules α plaquettaires. Les plaquettes changent de forme, de discoïde à sphérique, et émettent des pseudopodes permettant un plus grand contact intercellulaire. La sécrétion granulaire

permet de recruter d'avantage de plaquettes et de consolider le clou plaquettaire. L'agrégation réversible des plaquettes correspond à la formation de ponts inter-plaquettaires grâce au fibrinogène et à sa liaison au complexe GPIIbIIIa. Enfin, la dernière étape est l'émission de microparticules capables de fixer les facteurs Va et Xa, conduisant à la formation de thrombine. Cette enzyme-clé change le fibrinogène soluble en fibrine insoluble, transformant le clou plaquettaire en thrombus rouge enserré dans les mailles solides de la fibrine. La richesse en phospholipides de l'agrégat plaquettaire permet la focalisation de la coagulation.

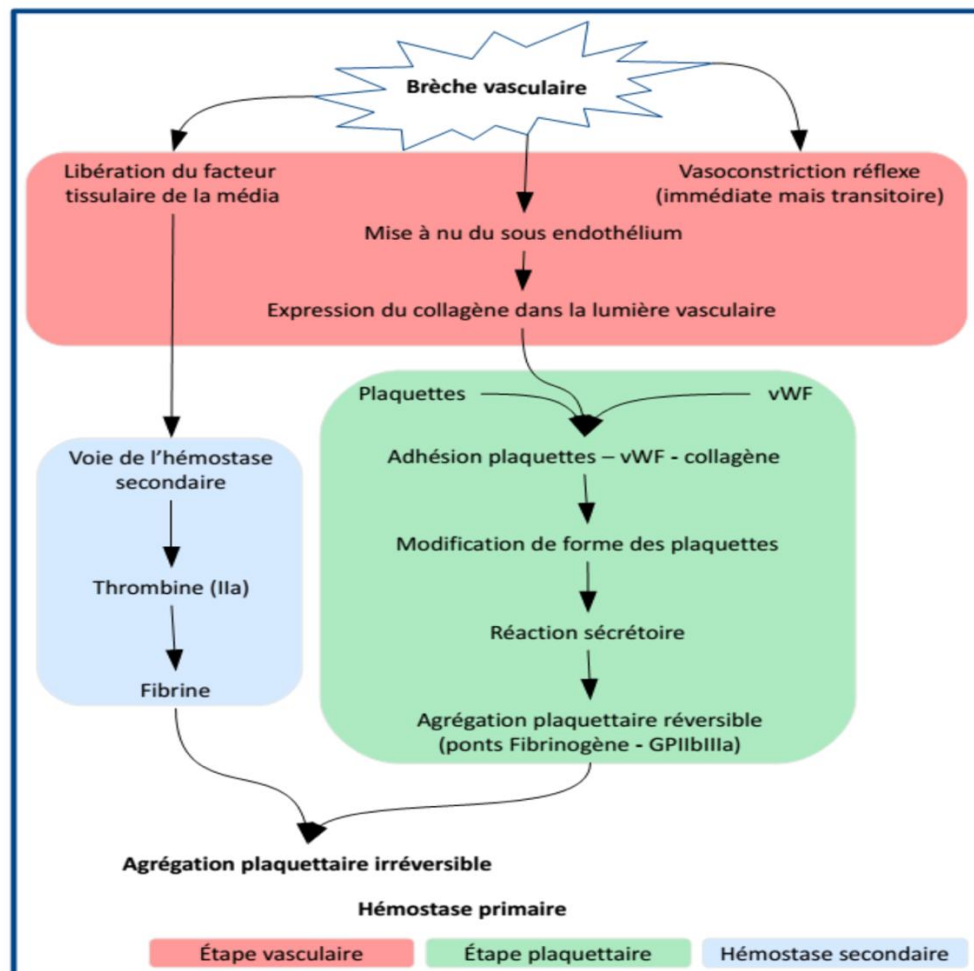


Figure 15: schéma illustrant les étapes du déroulement de l'hémostase primaire (5).

b. Hémostase secondaire :

L'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique est le processus aboutissant à la formation de thrombine. C'est un phénomène complexe qui suit de nombreuses étapes et implique de nombreux intervenants. La plupart d'entre eux sont des protéines synthétisées par le foie, avec un rôle indispensable de la vitamine K dans la synthèse de facteur activateurs de la coagulation (II – VII – IX – X) et de deux inhibiteurs (PC et protéine S). La thrombine, dérivée de la prothrombine (facteur II), a un rôle central ; elle est capable de s'autoréguler par des rétrocontrôles positifs ou négatifs.

Elle est classiquement séparée en deux voies : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (voir Figure 2). Ces deux voies sont plus historiques qu'une réalité biologique mais elles sont importantes en pratique puisqu'elles peuvent être explorées par le temps de Quick (TQ) ou Taux d'activité Prothrombinique vraie (TP) et le Temps de Céphaline plus Activateur (TCA) respectivement.

La voie dite extrinsèque est le « starter » de la coagulation. Après une brèche vasculaire, la mise à nu du facteur tissulaire (FT) agit comme un détonateur. Il se lie avec le facteur VII activé (VIIa), qui est seul facteur plasmatique circulant à l'état activé. Le complexe FT-VIIa ainsi formé va permettre l'activation du facteur X, qui va lui-même entraîner la transformation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Ainsi, cette voie permet la fabrication très rapide et quasi directe d'un taux faible mais croissant de thrombine. Parallèlement, le complexe FT-VIIa va activer de manière plus lente le facteur IX, qui aboutit également à la transformation de la prothrombine en thrombine via l'activation du facteur X. Le facteur XIII, activé par la fibrine, crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et stabilise le thrombus ainsi formé.



c. Fibrinolyse :

La fibrinolyse est la réponse physiologique pour dissoudre les caillots de fibrine (voir Figure 3). Elle est initiée au contact du caillot par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), celui étant synthétisé par l'endothélium, en réponse à sa stimulation par la présence de thrombine, par une hypoxie ou une inflammation locale. Le t-PA se lie avec la fibrine formant un complexe ternaire avec le plasminogène, ce qui permet la formation de plasmine. Celle-ci peut également être synthétisée directement au niveau de l'endothélium par le t-PA. L'urokinase (u-PA), issue des leucocytes emprisonnés dans le caillot, peut également permettre la formation de plasmine, en synergie avec le t-PA. En plus de l'apport d'origine plasmatique prédominant, les plaquettes apportent du plasminogène au sein du thrombus, jouant ainsi un rôle pro-fibrinolytique. La libération de plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) plaquettaire inhibe les activateurs du plasminogène. Au final, la présence de plasmine a pour conséquences la lyse des mailles de fibrine constituant le caillot et la libération des produits de dégradation de la fibrine exprimant le motif D-Dimère.

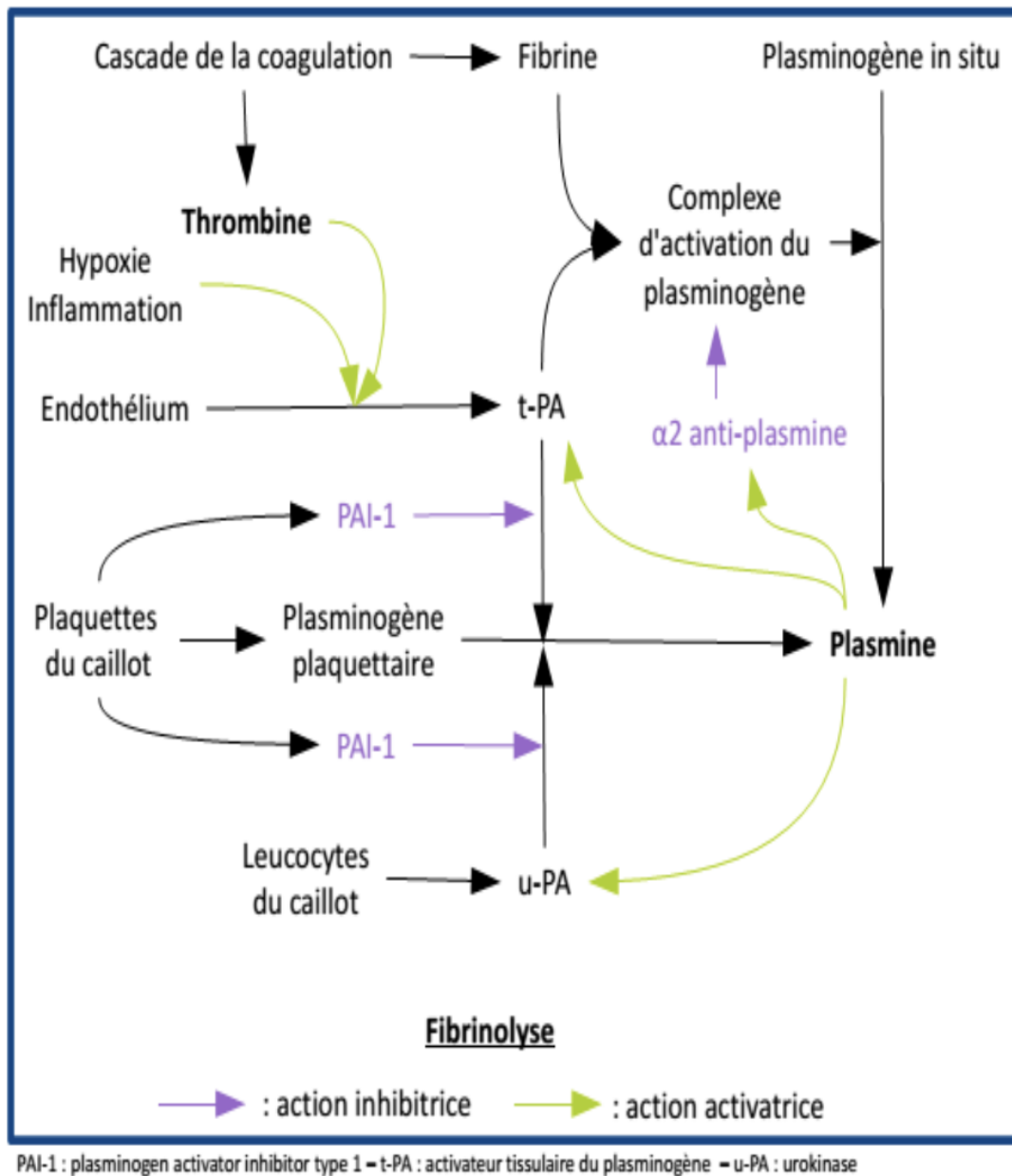


Figure 17: schéma illustrant les étapes du déroulement de la fibrinolyse (5).

1.2. Physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse :

La physiopathologie de la MTEV est complexe et ne peut être approchée que de manière dynamique : elle est le résultat d'une conjonction de nombreux facteurs. Les principaux éléments favorisant la thrombose ont été décrits par Rudolf Virchow, médecin anatomo- pathologiste allemand (1821–1902) au milieu du XIX^{ème} siècle (1856), sous forme d'une triade de conditions interdépendantes. Cette triade de Virchow, bien connue, associe la stase sanguine, un état d'hypercoagulabilité et la présence d'une lésion de l'endothélium. Il est reconnu que la TV survient lorsque que ces 3 éléments sont présents de manière simultanée.

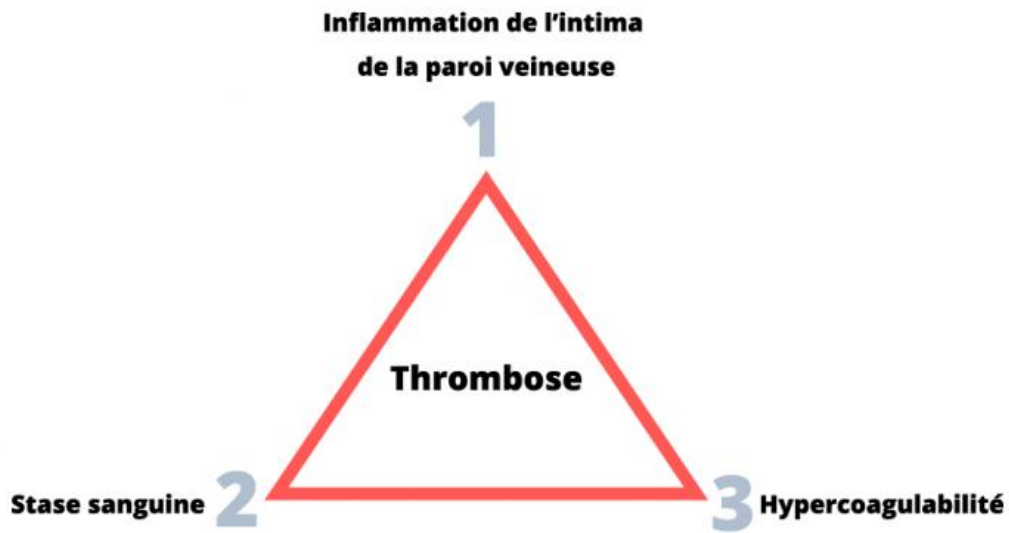


Figure 18: La triade de Virchow (6).

a. La stase sanguine :

C'est un élément majeur de la formation pathologique d'une thrombose. La plupart des études ont montré que les thrombi sont le plus souvent formés dans les zones de diminution du flux sanguin, comme au niveau des pochettes valvulaires veineuses, dans les sinus veineux du mollet ou de la cuisse ou encore dans les zones de bifurcation veineuse. Ceci est particulièrement vrai en cas de mise en défaut de la pompe musculaire veineuse soit par une immobilisation prolongée soit par une incontinence des valves. Il en résulte un état d'hypercoagulabilité local par une activation de la coagulation et des plaquettes secondaire à l'hypoxie et l'acidose, aggravée par la consommation des facteurs anticoagulants (Antithrombine et PC) et l'épuisement du système fibrinolytique (u-PA). L'agrégation érythrocytaire qui en résulte aggrave encore cette stase. Il est également suggéré que la distension des vaisseaux secondaire à l'augmentation de pression de la colonne sanguine et le début d'activation de la coagulation pourraient être responsable de lésions de l'endothélium. Enfin, la stase ne favorise pas le déploiement du facteur von Willebrand, le rendant peu accessible à sa protéine de clivage ADAMTS13.

Les principales causes de stase ou de diminution du flux sanguin sont l'immobilisation, l'hyperviscosité sanguine (syndrome myéloprolifératifs, polyglobulie...), l'insuffisance cardiaque et les obstacles à l'écoulement sanguin (compression veineuse extrinsèque, corps étranger intravasculaire...).

b. L'hypercoagulabilité :

L'hypercoagulabilité désigne un déséquilibre entre les éléments pro- coagulants et anticoagulants du sang. Ce déséquilibre peut avoir des origines acquises, constitutionnelles ou même mixtes qui peuvent être permanentes ou temporaires. La combinaison de plusieurs anomalies augmente le risque de thrombose.

La mutation du facteur II G20210A constitue une étiologie constitutionnelle clé :

- **Définition :**

La mutation se situe au niveau du nucléotide 20210 du gène de la prothrombine, où une guanine (G) est remplacée par une adénine (A), cette substitution se trouve dans la région 3' non traduite (3'UTR) du gène. Bien que cette région ne code pas directement pour la protéine, elle régule l'expression de celle-ci.

Cette mutation ayant comme conséquence une Augmentation des taux plasmatiques de prothrombine avec risque accru de formation de caillots sanguins (TVP, EP). La mutation est généralement hétérozygote chez les porteurs, mais en cas de forme homozygote, le risque thrombotique est encore plus élevé.

- **Mécanisme de la mutation :**

La mutation affecte la stabilité de l'acide ribonucléique messager (ARNm) de la prothrombine, augmentant ainsi sa traduction. Cela conduit à une production excessive de prothrombine, favorisant la formation de fibrine par conséquent un état d'hypercoagulabilité.

- **Méthode du diagnostic :**

Le diagnostic de la mutation G20210A repose sur des techniques de biologie moléculaire. Selon les étapes principales suivantes :

- **Indications pour le dépistage :**

- Historique de TV ou EP.
- Antécédents familiaux de troubles thromboemboliques
- Thrombose récidivante ou survenant dans un contexte inhabituel (jeune âge, thrombose spontanée).

- **Méthodes utilisées :**
 - Prélèvement d'échantillon :
 - Sang périphérique ou cellules buccales pour l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN)
 - Extraction de l'ADN des leucocyte
 - Amplification par PCR: On amplifie la région spécifique du gène contenant le site de la mutation.
 - Analyse des produits de PCR :
 - RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) : Utilisation d'une enzyme de restriction qui reconnaît spécifiquement la séquence mutée.
 - Séquençage direct : Permet de lire directement la séquence au niveau du nucléotide 20210.
 - PCR quantitative en temps réel (qPCR) avec sondes spécifiques : Méthode rapide et sensible pour détecter la mutation.
 - Tests complémentaires :
 - Mesure du taux de prothrombine dans le plasma (bien qu'indirect).
 - Rechercher d'autres causes de thrombophilie (ex. : facteur V Leiden).
- **Résultats et interprétation :**
 - **Absence de mutation (type sauvage)** :Aucun risque supplémentaire lié à la mutation.
 - **Hétérozygote pour G20210A** : Risque modéré de thrombose.
 - **Homozygote pour G20210A** : Risque élevé de thrombose.

a. Lésion de l'endothélium :

L'endothélium vasculaire ne se limite pas à servir de barrière anatomique entre le sang circulant et les cellules musculaires lisses vasculaires ; il joue également un rôle fondamental dans diverses régulations physiologiques. Les avancées récentes en hémostase et en biologie cellulaire ont mis en lumière l'importance cruciale des cellules endothéliales dans la régulation des processus de coagulation, de fibrinolyse et le maintien de la thrombo- résistance de la paroi vasculaire. Un dysfonctionnement de l'endothélium peut favoriser le développement de thromboses.

Les cellules endothéliales sont capables de synthétiser des substances antithrombotiques, telles que la prostacycline, la thrombomoduline, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et des glycosaminoglycanes. Elles produisent également du monoxyde d'azote (NO), un facteur vasoactif essentiel qui régule la vasodilatation en agissant sur les cellules musculaires lisses, tout en inhibant l'agrégation plaquettaire et l'adhésion leucocytaire à la paroi vasculaire.

Lorsqu'il y a des lésions endothéliales, des facteurs pro-coagulants, tels que le facteur tissulaire, l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI-1) et le facteur de Von Willebrand, sont sécrétés. De plus, les cellules endothéliales possèdent plusieurs molécules d'adhésion qui facilitent les interactions intercellulaires, telles que l'adhésion des leucocytes et des plaquettes (E-sélectine, protéine d'adhésion aux cellules vasculaires 1 (VCAM-1), protéine d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1)). Elles libèrent également diverses cytokines pro-inflammatoires, contribuant ainsi à l'activation cellulaire dans le compartiment vasculaire et à renforcer le profil pro-coagulant en cas de lésion vasculaire (IL-1, IL-8, TNF alpha...).

Ces lésions endothéliales peuvent être d'origines différentes : chirurgie (surtout de hanche), traumatismes externes, produits intraveineux (chimiothérapies, analgésiques, stupéfiants...), hypoxie locale de toute cause (insuffisance cardiaque, tabac, anesthésie), corps étranger intravasculaire (cathéter), syndrome inflammatoire.

2. Circonstances de découverte de la maladie thromboembolique :

2.1. Circonstances liées à évènement thromboembolique veineux :

a. Évènement thrombotique (TVP) :

- **Signes fonctionnels :**
 - Douleur localisée : typiquement au niveau du mollet ou de la cuisse, souvent décrite comme une douleur sourde et persistante, exacerbée par la marche ou la palpation.
 - Œdème unilatéral : gonflement d'un membre inférieur, généralement asymétrique, dû à une obstruction veineuse.
 - Chaleur locale : augmentation de la température cutanée dans la zone atteinte.
 - Rougeur ou cyanose : coloration de la peau au niveau de la thrombose, parfois accompagnée de veines superficielles dilatées (circulation collatérale visible).
- **Signes physique spécifiques :**
 - Signe de Homans : douleur provoquée par la dorsiflexion du pied.
 - Signe de Pratt : douleur à la compression du mollet.
- **Découverte fortuite :** thrombose identifiée lors d'examens d'imagerie pour une autre raison, comme une échographie Doppler.

b. Évènement embolique (Embolie pulmonaire EP) :

- **Symptômes respiratoires aigus :**
 - Dyspnée brutale ou progressive, souvent disproportionnée par rapport aux antécédents cardiorespiratoires.
 - Douleur thoracique, de type pleurale ou oppressante, exacerbée par l'inspiration profonde.

- **Symptômes cardiovasculaires :**
 - Tachycardie inexpliquée.
 - Hypotension artérielle (dans les formes graves).
 - Syncope , malaise brutal
 - Hémoptysie : rarement observée, associée à une infarctus pulmonaire.
 - Hypoxémie : diminution de la saturation en oxygène malgré une fonction pulmonaire normale.
- **Signes cliniques associés :** parfois un œdème du membre inférieur ou une TVP connue, indiquant une origine thrombotique.
- **Découverte fortuite :** embolie pulmonaire détectée lors d'un scanner thoracique réalisé pour un autre motif.

2.2. Circonstances liées à un évènement thromboembolique artériel :

a. Évènement thrombotique (thrombose artérielle) :

- Syndrome coronarien aigu : douleur thoracique prolongée, oppressive, irradiant vers le bras gauche ou la mâchoire.
- Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique : déficit neurologique brutal (hémiplégie, aphasie, troubles visuels) causé par une thrombose d'une artère cérébrale.
- Ischémie aiguë d'un membre : douleur intense et brutale d'un membre, pâleur, froideur, diminution ou absence de pouls distal.
- Thrombose mésentérique : douleur abdominale intense, souvent associée à des vomissements ou un arrêt des gaz.

b. Évènement embolique (embolie artérielle) :

- Embolie cérébrale (AVC ischémique) : installation rapide d'un déficit neurologique, souvent d'origine cardiaque (fibrillation auriculaire).
- Embolie d'un membre : douleur brutale, froideur et cyanose d'un membre sans antécédent local d'artériopathie.
- Embolie coronaire : douleur thoracique aiguë avec sus- décalage ST sur l'ECG, souvent en lien avec une endocardite ou un thrombus intra-cardiaque.
- Embolie mésentérique : douleur abdominale sévère, pouvant entraîner une ischémie intestinale.

3. Explorations étiologiques de la maladie thromboembolique :

3.1. La maladie thromboembolique veineuse :

a. Bilan de base :

- Facteurs acquis : Immobilisation prolongée, chirurgie récente, grossesse, cancer actif. Utilisation de contraceptifs oraux ou traitement hormonal substitutif. Antécédents personnels de thrombose.
- Bilan biologique :
 - Numération formule sanguine (recherche de thrombocytose ou polyglobulie).
 - D-dimères : produits de dégradation spécifique de la fibrine , à un Taux normal exclut la présence de TVP (Excellente VPN).

b. Bilan de thrombophilie héréditaire :

- Mutation du facteur V Leiden : mutation la plus fréquente, responsable d'une résistance à la PC activée.
- Mutation du facteur II (prothrombine) :

- Description : Mutation G20210A dans le gène de la prothrombine (facteur II), entraînant une hyperproduction de prothrombine et augmentant le risque de thrombose
- Indications de recherche : TV chez un sujet jeune (<50 ans), thrombose sans facteur déclenchant apparent, Antécédents familiaux de maladie thromboembolique
- Technique diagnostique : PCR pour identifier la mutation G20210A
- Impact clinique : risque relatif multiplié par 2–3 pour une TVP, souvent en association avec d'autres facteurs de risque
- Déficits en protéines C, S et antithrombine : déficits rares mais graves
- Hyperhomocystéinémie : taux élevé d'homocystéine lié à des mutations comme celle du gène MTHFR

c. Recherche de facteurs secondaires :

- Néoplasies occultes : scanner thoraco–abdomino–pelvien, dosage du PSA, mammographie
- Maladies auto–immunes : syndrome des antiphospholipides (test des anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique)

3.2. La maladie thromboembolique artérielle :

a. Bilan de base :

- Recherche des facteurs de risque classiques :
 - Hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, sédentarité
 - Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces
- Imagerie : angiographie, scanner ou IRM pour localiser l'occlusion artérielle

b. Recherche de causes génétiques :

- Mutation du facteur II (prothrombine) : Bien que cette mutation soit principalement impliquée dans les thromboses veineuses, des cas rares d'atteinte artérielle ont été rapportés, sa recherche est indiquée chez des patients jeunes (<50 ans) présentant des AVC ischémiques sans cause apparente, la stratégie de diagnostic implique une analyse génétique par PCR pour confirmer la présence de la mutation.
- Mutation du facteur V de Leiden.
- Déficit en antithrombine, protéine C ou S.
- Syndrome des anti-phospholipides (en particulier dans les AVC).

c. Recherche d'une embolie cardiaque :

- Échographie cardiaque transthoracique ou Trans-œsophagienne : pour détecter un thrombus intra-cardiaque ou une communication interauriculaire (foramen ovale perméable).
- Holter ECG : pour rechercher une fibrillation auriculaire paroxystique

4. Recommandations du bilan de thrombophilie : Focus sur la mutation du facteur II (G20210A)

4.1. Mutation du facteur II G20210A :

La mutation G20210A du gène de la prothrombine est associée à une augmentation du risque de MTEV. À l'état hétérozygote isolé, le risque est modéré, mais il augmente en cas d'homozygotie ou d'association avec la mutation du facteur V Leiden (1) (7)

4.2. Indications du bilan après un événement thromboembolique :

Le GFHT recommande un bilan de thrombophilie constitutionnelle chez les patients de moins de 50 ans après un premier événement veineux proximal spontané ou faiblement provoqué, et chez la femme en contexte hormonal (8)

L'ASH propose une approche plus restrictive, réservant le dépistage aux situations où le résultat modifie la prise en charge thérapeutique (9).

4.3. 4.3 Composition du bilan et examens à éviter :

Le bilan comprend l'hémogramme, TP, TCA, fibrinogène, les déficits en antithrombine, PC, protéine S, ainsi que les mutations FV de Leiden et FII G20210A (Facteur II de la coagulation : Prothrombine) et les anticorps antiphospholipides selon le contexte (8)

Le dosage du facteur VIII et la recherche des polymorphismes MTHFR ne sont pas recommandés en routine (8)

4.4. Dépistage familial

Le dépistage familial doit être ciblé et prioritaire chez les apparentés du premier degré en cas de thrombophilie sévère. Il n'est pas recommandé de façon systématique (8) (10) (11) (12)

4.5. Situations particulières chez la femme

Le dépistage avant contraception ou traitement hormonal n'est pas recommandé en population générale (9) (11)

Un bilan ciblé peut être discuté en cas de projet de grossesse ou d'AMP chez les femmes à risque (8) (9) (13)

4.6. Thromboses de localisation atypique

Un bilan de thrombophilie est recommandé dans les thromboses splanchniques sans cause locale et les thromboses veineuses cérébrales (8) (14) (15)

II. Discussion de nos résultats à la lumière des données de la littérature :

1. L'âge :

La thrombophilie héréditaire augmente le risque de survenue de TV, souvent avant 40 ans et sans cause apparente. Dans notre série de patients, la majorité de nos patients (63,33%) se situaient dans la tranche d'âge entre 30–40 ans avec une moyenne d'âge de 41,46 ans, et des extrêmes de 22 à 63 ans.

Dans l'essai randomisé de Benjamin Ally mené en 2014 sur 964 patients, la moyenne d'âge était de 44,6 ans, ce qui rejoint les résultats de notre étude (42,7 ans) (16). En revanche, l'étude de Benadji et Laboudi réalisée en 2017 rapportait une moyenne d'âge de 38,7 ans, légèrement inférieure à la nôtre ce qui peut être expliqué par un biais de sélection (17).

Tableau III: la tranche d'âge la plus touchées selon diverses séries.

Etude	Pays	Période d'étude	Tranche d'Âge la plus touchée
Mitrus et al.(19)	Pologne	2015 et 2017	30 à 39 ans
Al-Otaiby et al. (20)	Arabie saoudite	2017 à 2019	30 à 39
Barlas et al. (21)	Pakistan	2018 à 2019.	20–29
KELTOUMY	Maroc	2018 à 2024	30–49
FAVALORO (22)	Australie	2016 à 2018	30–39
Madkhaly et al.(23)	Arabie Saoudite	2013 à 2018	30–39
SEBBAR (24)	MAROC	2018 à 2020	30–39
NOTRE ÉTUDE	MAROC	2021 à février 2025	30–40

Les études internationales mettent en évidence une prédominance marquée de la tranche d'âge des 30 à 39 ans, comme le démontrent les travaux menés en Pologne, en Arabie Saoudite ainsi qu'en Australie.

Néanmoins, l'étude conduite au Pakistan souligne une vulnérabilité accrue chez les sujets plus jeunes, âgés de 20 à 29 ans, traduisant ainsi une disparité selon les contextes géographiques. Au Maroc, l'étude de KELTOUMY élargit la tranche concernée aux 30–49 ans, tandis que celle de SEBBAR cible plus précisément les 30–39 ans.

Notre propre étude, conduite au Maroc entre 2021 et février 2025, atteste ces résultats en identifiant une prédominance chez les 30–40 ans, rejoignant ainsi la tendance observée à l'échelle internationale constatée dans les trois premières études.

Les résultats de notre étude n'incluent ni les enfants, ni les nouveau-nés, ni les personnes âgées. Toutefois, ces catégories d'âge ne sont nullement épargnées par la thrombophilie. S'agissant de la population pédiatrique, une méta-analyse conduite par Young et al. en 2008 a démontré que les enfants présentant une TV d'apparition précoce étaient significativement plus susceptibles de présenter une thrombophilie héréditaire que les témoins. Ainsi, la thrombophilie héréditaire joue un rôle non négligeable dans la genèse des événements thromboemboliques chez l'enfant, et son dépistage peut permettre d'en élucider l'étiologie dans certains cas pédiatriques. Cette prédisposition semble également se manifester chez les adolescents atteints de thrombose non provoquée ainsi que chez les enfants ayant des antécédents familiaux positifs (25).

Par ailleurs, une étude cas-témoins multicentrique menée par Junker et al., portant sur des patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints d'un événement thromboembolique, met en évidence une prévalence significativement plus élevée des thrombophilies dans cette population (26).

Cependant d'autres études ont mis en évidence que le risque thromboembolique augmente considérablement avec l'âge, Naess rapporte en 2007, un taux d'incidence chez les patients de plus de 70 ans ; 3 fois supérieur à celui des sujets âgés de 45 à 69 ans, pour lesquels le taux d'incidence est lui-même 3 fois plus élevé que celui des 20-44 ans .De même en 2007 Philbrick a montré que l'âge supérieur à 40 ans est distingué comme un facteur de risque (27).

En France, l'étude Epi-Getbo rapporte également que l'incidence de la MTEV 500 fois plus élevée chez les personnes de plus de 75 ans par rapport à ceux de moins de 20 ans(28) .

Ceci peut être expliqué par certaines conditions qui tendent à croître avec l'âge et participent à l'augmentation de la MTEV : la prise de poids associée à une augmentation de l'indice de masse corporel (IMC), la fréquence élevée des périodes d'immobilisation et d'infections aiguës sévères, le risque de développement du cancer ou de facteurs de comorbidités (27).

2. Le sexe :

Dans notre étude, nous avons constaté une légère prédominance féminine, 52% des femmes contre 48% des hommes, avec un sexe ratio H/F de 0,93, suggérant une répartition plus équilibrée entre les sexes, mais toujours en faveur des femmes.

L'étude de Favaloro a mis en évidence une nette prédominance féminine, avec 71,8 % de femmes contre 28,2 % d'hommes, soit un sexe-ratio H/F de 0,4, cette disparité pourrait s'expliquer par des facteurs cliniques propres aux femmes, tels que les complications obstétricales ou le risque thrombotique accru durant la grossesse (22).

La littérature suggère globalement une incidence plus élevée de la TV chez les femmes, avec un âge moyen de survenue situé entre 34 et 44 ans. Néanmoins, les hommes présentent une tendance accrue à la récurrence thrombotique. Certaines études, telles que celle de Barlas et al. (21) relèvent une prévalence masculine avec un sexe-ratio élevé, tandis que d'autres, comme celle de Mitrus et al. (19) retrouvent une prédominance féminine, ce qui est également le cas dans notre étude.

L'étude de SEBBAR (Marrakech, Maroc, 2020) (24), tout comme celle de KALTOUMY (Marrakech, Maroc, 2025), converge avec nos résultats en mettant en évidence une prédominance féminine.

Cette prédominance féminine est souvent attribuée à l'usage de la contraception orale, à la grossesse et au post-partum, périodes reconnues pour majorer le risque de la MTEV, comme le soulignent Oger et al. (2000) (28). De même, Kyrle et al. (2004) (29) ont démontré que le risque thromboembolique est accru chez les femmes utilisant une contraception oestroprogestative ou un traitement hormonal substitutif à la ménopause.

Toutefois, certaines études, notamment celle de Marie et al. (2009) (30), ont rapporté une fréquence plus élevée de MTEV chez les hommes âgés comparés aux femmes .

Par ailleurs, le sexe masculin est reconnu comme un facteur de risque indépendant de thrombose. Le travail de Tzoran et al. (2017) a confirmé une incidence plus élevée d'événements thromboemboliques chez les hommes, souvent associés à des formes cliniques plus sévères, notamment en cas de thrombophilie héréditaire ou dans des contextes pro thrombotiques liés au cancer (31).

Tableau IV: Répartition par sexe selon diverses études.

Etude	Nombre de patients	Pourcentage hommes	Pourcentage femmes	Sexe ratio H/F
Mitrus et al (19)	1 746 patients	26,5%	73,5 %	0.35
Barlas et al (21)	230 patients	70 %	30 %	2.3
KELTOUMY	79 patients	41%	59%	0.68
SEBBAR (24)	30 patients	40%	60%	0,6
FAVALORO (22)	450 patients	28,2 %	71,8 %	0,4

3. La provenance des demandes d'analyses :

La recherche de la mutation du facteur II par technique PCR fait l'objet de prescriptions ciblées, émanant de diverses spécialités médicales, en fonction des contextes cliniques suggérant un terrain prothrombotique.

Dans notre étude, les demandes d'analyse provenaient de plusieurs services hospitaliers, notamment la médecine interne, la cardiologie, l'hématologie clinique et la neurologie, ainsi que quelques consultations externes.

L'analyse de la provenance des prescriptions a révélé une prédominance nette du service de médecine interne et d'hématologie clinique HMA, représentant 80 % des demandes, suivi du service de cardiologie (6,66 %), de la neurologie (3,33 %) et des consultations externes (3,33 %).

Ces résultats sont en partie concordants avec ceux de l'étude de SEBBAR(24), qui identifie le service de médecine interne et d'hématologie clinique comme les deux principaux prescripteurs du test de recherche de la mutation du facteur II (3,33 %).

Cette tendance peut s'expliquer par la forte prévalence de pathologies thromboemboliques, souvent d'origine acquise, prises en charge par le service de médecine interne et d'hématologie clinique.

Par ailleurs, l'étude de Lydia Chow et al (32), une étude rétrospective ayant évalué les services prescripteurs de tests de thrombophilies (FVL, prothrombine G20210A...) sur une année, ayant constaté une prédominance du service de Rhumatologie (24 %), suivi de la Gynéco-obstétrique (19%) puis Médecine interne avec médecine-pédiatrique (14%) et enfin l'hématologie(10%), cette discordance observée peut s'expliquer par des différences organisationnelles et contextuelles entre les structures hospitalières. Dans notre centre, les bilans de thrombophilie sont principalement centralisés en médecine interne et hématologie, tandis que d'autres établissements impliquent davantage la rhumatologie et la gynéco-obstétrique. Ces

Mutation du facteur II (G20210A) : risque thromboembolique et diagnostic moléculaire.
Expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

variations reflètent aussi des différences de protocoles, notamment pour les pathologies auto-immunes ou les troubles de la reproduction. Enfin, la population étudiée et les indications cliniques diffèrent, influençant la répartition des services prescripteurs.

Tableau V: Provenance des demandes de la recherche de la mutation Facteurs II G20210A.

Service prescripteur	Notre étude (%)	Étude de SEBBAR [14]	Étude de Lydia Chow et al. [22]	Commentaires
Médecine interne	Incluse dans les 80 % (avec hématologie HMA)	Service principal prescripteur	14 % (avec médecine pédiatrique)	Forte implication liée aux maladies systémiques, auto-immunes et événements thromboemboliques acquis.
Hématologie clinique (HMA)	Incluse dans les 80 % (avec médecine interne)	Service principal prescripteur	10 %	Centralisation des bilans de thrombophilie et exploration des troubles de l'hémostase.
Cardiologie	6,66 %	Non renseigné	Non renseigné	Indications liées aux accidents thromboemboliques artériels et bilans post-événement cardiovasculaire.
Neurologie	3,33 %	Non renseigné	Non renseigné	Exploration étiologique des AVC ischémiques, surtout chez le sujet jeune.
Consultations externes	3,33 %	Non renseigné	Non renseigné	Prescriptions issues de consultations spécialisées hors hospitalisation.
Rhumatologie	Aucune	Non renseigné	24 %	Implication liée aux pathologies auto-immunes associées au risque thrombotique.
Gynéco-obstétrique	Aucune	Non renseigné	19 %	Exploration des thrombophilies dans les complications obstétricales et troubles de la reproduction.

4. Les indications de demande :

La TV touche le plus souvent les veines profondes des membres inférieurs, mais elle peut également survenir dans des localisations inhabituelles, telles que les veines splanchniques, cérébrales, rénales ou gonadiques. Ces formes atypiques, souvent révélatrices d'un contexte particulier, orientent vers la recherche de causes sous-jacentes, notamment génétiques. La mutation du facteur II s'inscrit dans le cadre des investigations biologiques à visée étiologique, en particulier lorsqu'un terrain prothrombotique est suspecté.

Dans notre série, les demandes de PCR ont principalement concerné les thromboses veineuses profondes (TVP), avec un pourcentage de 55%, tandis que les EP représentaient 31,67 %. Nous avons également observé les AVCi et les fausses couches à répétition respectivement à raison de 5%.

Dans l'étude menée par Favaloro, la majorité des prescriptions de recherche de la mutation du facteur II étaient motivées par le diagnostic étiologique des thromboses veineuses profondes (36 %), suivies des embolie pulmonaires (12 %). Les fausses couches à répétition ne représentaient qu'une minorité des indications (5 %), tandis que le reste des demandes (47 %) concernait des situations cliniques variées, notamment des complications obstétricales autres que les fausses couches ou encore des enquêtes familiales (22).

De manière concordante, l'étude rétrospective de Gustavo et al. (2020) (33), ayant analysé 923 tests PCR, rapportait une prédominance nette des thromboses veineuses profondes (83 %) comme indication de recherche, suivies des embolie pulmonaires à 17 %.

Ces résultats rejoignent ceux observés dans notre propre série, où la TVP représente également l'indication principale. L'étude de Sebbar confirme cette tendance avec une prépondérance des thromboses veineuses profondes (60 %), suivies des embolie pulmonaires (30 %), des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (6,7 %), et des fausses couches à répétition, qui ne concernaient qu'un seul cas (3,3 %) (24).

Une étude de cohorte Sri-Lankaise (34), portant sur 825 patients testés, a révélé une répartition des indications qui rejoint nos résultats. En première position figuraient les thromboses veineuses profondes, retrouvées dans 37,4% des cas, En deuxième position figuraient les thromboses veineuses profondes, retrouvées dans 37,4% des cas .S'en suivent les accidents vasculaires cérébraux d'origine artérielle représentant 19% des demandes .Enfin, les complications obstétricales, notamment les fausses couches à répétition ou d'autres antécédents gestationnels évocateurs d'un terrain thrombogène, constituaient une part non négligeable des indications, avec 12% des cas.

Tableau VI: Répartition des indications du bilan selon diverses études.

Étude	Indication %			
	TVP	EP	AVC	Fausses couches à répétition.
Favaloro et al (22)	36%	12%	47% (Autres)	5%
Gustavo et al (33)	83%	17%	0	0
Sebbar (24)	60%	30%	6,7%	3,3
Sirisena et al (34)	37,4%	31,6%	19%	12%
Notre étude	55%	31,67%	8,33%	5%

5. Les résultats de la recherche de la mutation :

5.1. Prévalence de la mutation :

Dans notre série, la prévalence de la mutation du facteur II a été évaluée au sein d'une population présentant un évènement thromboembolique, et non parmi une population saine, quatre patients présentaient la mutation du facteur II (G20210A), tous à l'état hétérozygote, soit une fréquence globale de 6,6 %.

L'étude menée par Madkhaly (23) et al a mis en évidence 29 mutations hétérozygotes et une seule homozygote parmi 1023 analyses effectuées, correspondant à une fréquence totale de 2,9 %.

De son côté, Favaloro (22) a rapporté 101 mutations hétérozygotes et une mutation homozygote sur un total de 2083 tests, avec une fréquence globale de 4,8 %. Enfin, l'étude de Sebbar a identifié trois cas de mutation FII (G20210A) sur 30 demandes analysées, tous à l'état hétérozygote, ce qui correspond à une fréquence de 10 % (24).

Une étude multicentrique de Poort et al a évalué la prévalence de la mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II) chez 5527 individus, dont 471 patients caucasiens ayant présenté un premier épisode de TVP et 474 témoins appariés. Les résultats ont montré que 6,2 % des patients atteints de TVP étaient porteurs hétérozygotes de cette mutation, contre 2,3 % dans le groupe témoin (1).

Cette divergence entre notre étude et la littérature peut être expliquée par la taille de l'échantillon ainsi que le biais de sélection.

5.2. Age :

Dans notre étude, sur 60 patients ayant bénéficié d'une recherche de la mutation du facteur II (F2 G20210A), 4 se sont révélés porteurs de la mutation (soit 6,7 %). Tous appartenaient à la tranche d'âge 30–50 ans.

La littérature converge pour situer la positivité de la mutation F2 G20210A au sein de l'âge adulte, en accord avec notre série (4 porteurs sur 60 sujets, tous âgés de 30 à 50 ans). Dans une étude familiale rétrospective conduite aux Pays-Bas sur cinq ans, Bank et al. (35)—comparant porteurs et non-porteurs au sein des mêmes familles—rapportent chez les hétérozygotes un âge moyen de 46 ± 17 ans (étendue 15–91 ans), recouvrant pleinement la tranche 30–60 ans et corroborant le profil d'âge observé ici ; les homozygotes y apparaissent plus âgés en moyenne, sans contredire la prédominance adulte. Parallèlement, dans une étude de population

générale libanaise, Tamim et al. (36) décrivent chez les porteurs un âge moyen de $34,4 \pm 16,2$ ans, valeur compatible avec notre distribution. Pris ensemble, ces éléments indiquent que l'âge des porteurs identifiés dans notre série s'inscrit dans la zone centrale attendue des âges adultes décrits par les principales études publiées.

Tableau VII: tranches d'âge de la mutation selon diverses études.

Étude	Pays	Type d'étude	Nombre de patients	Tranche d'âge des porteurs de la mutation
Notre série	Maroc	Prospective observationnelle	60 sujets	30–50 ans
Bank et al (35)	Pays-Bas	Étude familiale rétrospective (cohorte d'apparentés)	407 sujets	46 ± 17 ans
Tamim et al (36)	Liban	Enquête transversale de prévalence chez des sujets libanais sains (population générale)	412 sujets	$34,4 \pm 16,2$ ans

5.3. Sexe :

Dans la population générale, la mutation G20210A du facteur II ne présente pas de prédominance nette selon le sexe ; elle est globalement aussi fréquente chez les hommes que chez les femmes (37).

Dans notre série, le sexe-ratio (H/F) parmi les quatre porteurs était de 1.

Par ailleurs, une série turque consacrée aux thromboses veineuses profondes idiopathiques, menée par Meral *et al.* (38) , avait identifié 14 patients porteurs sur 135 (10,4 %), dont 9 femmes et 5 hommes.

En Grèce, en 2022, une étude en population générale portant sur 974 sujets avait recensé 34 hétérozygotes porteurs de cette mutation, répartis en 6 hommes (16,7 %) et 28 femmes (83,3 %) (39).

L'étude de Neil *et al* à son tour avait rapporté en 2000, dans une série de patients adressés pour bilan de thrombophilie, que parmi les porteurs isolés de la mutation G20210A (n = 8), cinq étaient des femmes et trois des hommes (40).

Au total, nous avons observé un léger décalage entre nos résultats et ceux de ces trois séries, où la prédominance féminine est plus marquée ; cet écart pourrait s'expliquer par la taille limitée de notre échantillon et par un possible biais de sélection, d'autant que notre structure ne dispose pas d'un service de gynécologie-obstétrique.

5.4. Indications des demandes :

a. Thrombose veineuse profonde :

La TVP reste l'accident le plus fréquemment rencontré qu'il soit spontané ou provoqué. Ce qui était le cas dans notre étude.

Dans notre série parmi les 33 demandes de PCR effectuées suite à une TVP, deux patients étaient porteurs de la mutation du facteur II (6,06%)

Gustavo et al ont objectivé 45 mutations du FII (G20210A) soit 13.1% (33), parmi 343 analyses de PCR suite à des thromboses veineuses profondes.

Selon une méta-analyse de la littérature publiée en 2012 par Dentali et al, la mutation du FII (G20210A) était présente chez 650 patients parmi 7062 présentant une TVP soit 9.2% (7).

Une étude menée en Bulgarie (comparatif TVP vs EP) avait objectivé 9 patients présentant une TVP porteurs de la mutation du facteur II G20210A sur 45 patients, soit 20% (41).

Nos résultats de 6,06 % restent cohérents avec les prévalences publiées pour la TVP ($\approx$ 9–13 %), dès lors qu'on tient compte de l'incertitude liée au faible effectif, et de possibles biais de prescription des tests. La divergence avec les données bulgares (20 %) demeure plausible compte tenu de notre effectif restreint, un recrutement potentiellement sélectif ainsi que la variabilité géographique susceptible d'influencer la distribution de la mutation G20210A.

b. Embolie pulmonaire :

Dans notre série, parmi les 19 demandes de PCR effectuées suite à une embolie pulmonaire, deux patients étaient porteurs de la mutation du facteur II G20210A soit 10,5 %.

Cette estimation se situe au-dessus des valeurs rapportées dans des séries européennes historiques d'embolie pulmonaire.

Une série transversale de Moerloose et al étudiant 748 patients adressés pour suspicion de TVP ou EP (99) au CHU de Genève, a objectivé 3,9 % chez 99 EP confirmées porteurs de la mutation facteur II G20210A, sans différence avec TVP ni témoins (42).

Dans l'Europe de l'Est, l'étude faite en 2008 par Petar et al (43), a démontré 5,9% de patients porteurs de la mutation du facteur II G20210A, chez 51 patients présentant une embolie pulmonaire versus 2,0 % chez 98 témoins, mais nettement en-deçà de la série turque 2025 de Gegin et al (44), une série très sélectionnée (EP « sans facteurs acquis » et dépistage génétique ciblé), qui retrouvait 10/44 porteurs (22,7 %, dont 7 hétérozygotes et 3 homozygotes).

Les écarts observés s'expliquent principalement par la taille modeste de notre échantillon, ainsi qu'un biais de sélection lié aux demandes de PCR (chez des profils perçus à risque) versus des cohortes plus « consécutives » et la variabilité géographique des fréquences alléliques autour de la Méditerranée. Au total, nos 10,5 % s'inscrivent entre les estimations européennes « non sélectionnées » ($\approx$ 4–6 %) et les séries enrichies ($\approx$ > 20 %), cohérence qui milite pour interpréter notre chiffre à l'aune de la sélection des tests et de l'effectif plutôt que comme un véritable excès populationnel.

c. Autres indications :

Nous avons observé que les demandes de PCR reçues dans le cadre du diagnostic étiologique des autres indications, telles que les fausses couches à répétition ou les AVC ischémiques, se sont toutes révélées négatives pour la mutation étudiée.

Dans notre série, l'exploration génétique demandée pour d'autres indications ,fausses couches à répétition et AVC ischémique, n'a mis en évidence aucun porteur de la mutation FII G20210A. Ce constat est partiellement concordant avec la littérature, en neurologie vasculaire, le surrisque associé au portage hétérozygote paraît modéré et surtout concentré chez l'adulte jeune (≤ 55 ans ; effet plus marqué avant 43 ans) (45) , si bien que des séries de petite taille ou à âge moyen plus élevé peuvent aisément ne détecter aucun porteur. En obstétrique, plusieurs synthèses rapportent un surcroît de risque de fausses couches à répétition chez les porteuses (OR $\approx 1,8$), hétérogène selon les populations et plus net en Europe et après 29 ans (46) ; toutefois, l'absence de porteurs observée ici demeure plausible au regard (i) de la taille limitée de l'échantillon et donc d'une puissance insuffisante pour des fréquences faibles, (ii) d'un biais de sélection lié à nos critères locaux de prescription de la PCR (profil à faible probabilité pré-test ou facteurs acquis concomitants), (iii) d'un cas-mix possiblement défavorable au signal (p. ex. prédominance de pertes précoces par rapport aux pertes fœtales) et (iv) de la variabilité géographique des fréquences alléliques. Par ailleurs, notre structure ne disposant pas d'un service de gynécologie-obstétrique, les demandes provenaient exclusivement des consultations externes, ce qui a vraisemblablement sous-représenté les situations obstétricales à haut risque et pu minorer la détection.

5.5. Résultats du bilan de thrombophilie prescrit en association avec la recherche de la mutation du facteur II :

a. Recherche de la mutation du facteur V :

Dans notre série, la mutation de Leiden du facteur V (FVL) n'a été retrouvée que chez 2 patients, soit 3,3 % des sujets explorés, et aucun des patients porteurs de la mutation G20210A du facteur II n'était doublement porteur FVL-FII. Cette faible prévalence est globalement conforme aux données disponibles dans les populations nord-africaines, où la fréquence de FVL est nettement inférieure à celle observée en Europe, tout en restant compatible avec une population sélectionnée sur une indication de bilan de thrombophilie. La mutation FVL, principal facteur de risque génétique de la MTEV dans les populations caucasiennes, est associée à un risque relatif de la MTEV multiplié par 3 à 7 chez les hétérozygotes et beaucoup plus élevé chez les homozygotes, en particulier en présence de facteurs de risque acquis (chirurgie, grossesse, contraception, cancer, etc.) (2) (47) (48).

L'absence de double hétérozygotie FVL-FII G20210A dans notre étude contraste avec les séries européennes où ce profil, peu fréquent mais fortement thrombogène (odds ratio d'environ 20 pour la MVTE), est régulièrement rapporté (49). Elle reflète probablement à la fois la faible prévalence de FVL dans la population marocaine, déjà suggérée par le travail d'Essabbar A. et al faite dans le même service de notre étude, et la taille limitée de notre échantillon. Dans ce contexte, nos résultats suggèrent que, chez nos patients, la mutation du facteur II constitue vraisemblablement le déterminant génétique majeur de la thrombophilie, la mutation FVL jouant un rôle plus marginal, sans effet de potentialisation détectable. Néanmoins, la recherche conjointe des deux mutations reste justifiée afin de ne pas méconnaître les formes combinées à très haut risque lorsqu'elles surviennent, notamment en cas d'antécédents familiaux évocateurs. Ces conclusions doivent toutefois être interprétées à la lumière de certaines limites méthodologiques (effectif restreint, hétérogénéité des indications et absence de typage systématique d'autres anomalies constitutionnelles de la coagulation) (50) (51) (23).

b. Dosage de l'antithrombine :

Dans notre série, l'antithrombine n'a été dosée que chez 11 patients (18 %), et les taux étaient normaux pour l'ensemble de ces sujets, y compris les deux patients porteurs d'une mutation du facteur II. Ce constat est en accord avec les données de la littérature, qui considèrent le déficit constitutionnel en antithrombine comme une thrombophilie rare mais de haut risque, avec une prévalence très faible dans la population générale et plus élevée chez les patients ayant une MTEV documentée (52) (53) . Les recommandations internationales (notamment celles de la British Society for Haematology et d'experts en biologie de l'hémostase) classent d'ailleurs le déficit en antithrombine parmi les thrombophilies majeures, justifiant un dépistage ciblé de la MTEV idiopathique, récidivante, sur site inhabituel ou en contexte familial évocateur) plutôt qu'un dosage systématique chez tous les patients (10) (54).

Dans ce contexte, l'absence de déficit en antithrombine dans notre travail s'explique vraisemblablement par la rareté de cette anomalie et par le caractère non systématique du dosage, limité à une minorité de l'échantillon. Chez les deux patients porteurs de la mutation G20210A du facteur II explorés, l'antithrombine était également normale, ne suggérant pas de co-transmission d'un déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation. Or, si l'association d'une thrombophilie de type « gain de fonction » (mutation de la prothrombine) à un déficit en antithrombine est décrite comme fortement synergique sur le risque thrombotique, ces situations restent exceptionnelles et essentiellement rapportées sous forme de cas cliniques (51) (55). Ainsi, dans notre population, le profil de thrombophilie associé à la mutation du facteur II apparaît dominé par l'anomalie de type G20210A elle-même, sans contribution détectable d'un déficit en antithrombine, ce qui demeure cohérent avec les données épidémiologiques et les recommandations actuelles.

c. Recherche des anticoagulants circulants :

Dans notre série, les anticoagulants circulants (ACC) n'ont été recherchés que chez 9 patients, dans un contexte de suspicion clinique ou biologique de thrombophilie acquise. Quatre d'entre eux présentaient un ACC positif, et un seul cas associait ACC et mutation G20210A du facteur II. Cette proportion de positivité reflète avant tout le caractère ciblé du dépistage et le faible effectif, plutôt qu'une prévalence réelle élevée dans la population globale étudiée.

Les ACC s'intègrent dans le spectre des anticorps antiphospholipides et représentent l'un des principaux marqueurs de thrombophilie acquise, notamment au cours du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Leur présence est associée à une augmentation significative du risque de TV, avec un risque multiplié par 3 à 4 dans certaines études cas-témoins et un odds ratio global pouvant approcher 10 dans les méta-analyses (56) (57) (58). La fréquence observée dans notre sous-groupe testé dépasse largement les prévalences rapportées dans les études de population ou chez les patients explorés pour un premier épisode de thrombose, où la positivité du lupus anticoagulant reste généralement < 5 % (14). Cette discordance s'explique vraisemblablement par un enrichissement en profils cliniques à haut risque et par la variabilité inter-laboratoires des techniques de dépistage, régulièrement soulignée dans les recommandations internationales (10).

La coexistence d'un ACC et de la mutation G20210A du gène de la prothrombine, retrouvée chez un seul patient, soulève la question d'un éventuel effet cumulatif entre thrombophilies acquises et héréditaires. Les données disponibles suggèrent toutefois que les polymorphismes prothrombotiques classiques, tels que le facteur V Leiden et la mutation du facteur II, ne modifient pas de manière majeure le phénotype thrombotique ni le risque de récurrence chez les patients avec SAPL (59). Cette faible interaction rapportée dans la littérature est en accord avec la rareté de la double positivité dans notre série.

Sur le plan pratique, les recommandations récentes incitent à réserver la recherche des anticorps antiphospholipides aux situations de thrombose non provoquée, récidivante, de localisation inhabituelle, à la morbidité obstétricale évocatrice ou en contexte auto-immun (10), stratégie à laquelle se conforme notre démarche. Il convient enfin de rappeler que le diagnostic de SAPL requiert la persistance des anticorps à au moins deux reprises à 12 semaines d'intervalle, associée à un événement clinique (60); l'absence de données systématiques sur la répétition des tests et la taille limitée de notre échantillon constituent donc des limites majeures, mais n'enlèvent rien à l'importance de considérer une thrombophilie acquise de type antiphospholipide devant toute présentation thrombotique atypique, y compris chez les patients porteurs d'une mutation du facteur II.

d. Dosage de la protéine C et protéine S:

Dans notre série, la PC n'a été dosée que chez un nombre limité de patients (8 sujets), dont une minorité présentait un déficit alors que les autres avaient un taux normal. Les déficits congénitaux en PC, vitamine K-dépendante, sont classés parmi les thrombophilies héréditaires majeures, avec une prévalence estimée à 0,1-0,4 % dans la population générale et un risque relatif de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) multiplié par 5 à 10 par rapport aux sujets indemnes (61) (62) . Dans notre étude, les deux patients porteurs de la mutation G20210A du facteur II ayant bénéficié d'un dosage de la PC présentaient des taux normaux, ce qui ne plaide pas pour l'existence d'une thrombophilie combinée à très haut risque dans cette sous-population.

Cette observation est concordante avec les données de la littérature, où l'association d'un déficit en PC à la mutation du facteur II est décrite comme rare et généralement rapportée sous forme de cas isolés ou de petites séries familiales à expression clinique particulièrement sévère ou précoce (63). Le rendement diagnostique limité du dosage de la PC dans notre travail illustre ainsi la faible fréquence de ce déficit par rapport à des anomalies plus fréquentes telles que la mutation du facteur V Leiden ou la mutation G20210A du facteur II (64).

Concernant la protéine S, cofacteur essentiel du système PC-PS, son déficit congénital constitue également une thrombophilie héréditaire majeure, avec un profil de risque de la MTEV globalement comparable à celui des déficits en PC (61,65). Dans notre série, le dosage de la protéine S n'a été réalisé que chez 7 patients, tous avec un taux normal, tandis qu'une large proportion de l'échantillon n'a pas été explorée, situation qui reflète la rareté de ce déficit dans les populations non sélectionnées et le caractère ciblé de la prescription de ces explorations (66). Les deux patients porteurs de la mutation du facteur II ayant bénéficié d'un dosage de la protéine S présentaient également des taux normaux, ce qui va dans le sens des travaux montrant que l'association d'un déficit en inhibiteurs physiologiques (protéines C, S ou antithrombine) à la mutation G20210A reste exceptionnelle, habituellement observée dans des formes familiales de thrombophilie particulièrement sévères (9) (10) Ces éléments, conjugués au faible rendement diagnostique observé, sont en accord avec les recommandations internationales récentes qui préconisent de réserver la recherche de déficits en protéines C et S aux situations de la MTEV non provoquée survenant à un âge jeune, récidivante ou s'inscrivant dans un contexte d'agrégation familiale marquée, afin d'optimiser le rapport bénéfice/coût et la pertinence clinique du bilan de thrombophilie (10,63).



LES LIMITES DE NOTRE ETUDE



Le caractère prospectif et monocentrique de notre étude, s'accompagne d'un effectif relativement limité. Cela peut restreindre la puissance statistique et la possibilité de comparer de manière exhaustive nos résultats aux grandes séries internationales, même si notre travail apporte des données utiles dans le contexte marocain.

Notre population correspond à des patients adressés pour un bilan de thrombophilie, le plus souvent après un événement thromboembolique. Ce mode de recrutement, habituel dans ce type d'études, peut induire un certain biais de sélection et ne reflète pas nécessairement la distribution de la mutation G20210A du facteur II dans la population générale.

Comme dans d'autres travaux nationaux, certaines informations cliniques n'étaient pas toujours disponibles dans les dossiers (antécédents personnels et familiaux de thrombose, facteurs de risque acquis, données de suivi). Cela peut limiter la description fine de l'ensemble des facteurs et situations à risque associés aux événements thrombotiques.

Le bilan de thrombophilie n'a pas été réalisé de façon strictement uniforme chez tous les patients (recherche de la mutation du facteur V, dosage de l'antithrombine, des protéines C et S, anticoagulants circulants). Cette hétérogénéité, fréquemment rapportée dans la littérature, peut réduire la possibilité d'analyser de manière détaillée les associations entre la mutation G20210A et les autres anomalies constitutionnelles.

Faute de groupe contrôle et de modèle statistique multivarié, notre travail n'avait pas pour objectif d'estimer un risque relatif propre à la mutation G20210A, mais plutôt de décrire sa fréquence et son profil dans une population adressée pour bilan de thrombophilie.

Notre étude s'inscrit dans un contexte où les données marocaines sur les mutations du facteur V et du facteur II restent encore limitées et où l'accès à la biologie moléculaire est concentré dans quelques centres spécialisés. Cette situation souligne davantage le caractère contributif de notre travail et la nécessité d'études complémentaires, multicentriques et sur des effectifs plus larges, pour affiner la connaissance de ces anomalies dans la population marocaine.



RECOMMANDATIONS



Au terme de notre série réalisée au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, la mutation G20210A du facteur II a été retrouvée chez 6,6 % des patients explorés, confirmant l'intérêt d'un dépistage ciblé plutôt que systématique dans l'évaluation des thrombophilies. Dans la pratique, il apparaît essentiel de réserver la recherche de cette mutation aux contextes à forte probabilité pré-test — événements thromboemboliques précoces, non provoqués, récidivants, localisations inhabituelles ou présence d'antécédents familiaux — ainsi qu'aux femmes avant exposition hormonale lorsque le contexte clinique le justifie. Au-delà du rendement diagnostique, il devient indispensable d'instaurer un consensus institutionnel clair sur les indications du bilan de thrombophilie, afin d'harmoniser les pratiques, réduire les prescriptions inappropriées et garantir une unanimité sur les situations justifiant la demande de la mutation G20210A. L'adoption de critères uniformes, associée à une standardisation du diagnostic moléculaire, permettra d'améliorer la pertinence des explorations, d'éviter les examens à faible utilité clinique et d'optimiser la prise en charge préventive et thérapeutique des patients à risque.



CONCLUSION



La mutation G20210A du facteur II représente l'un des principaux déterminants génétiques de la MTEV. À l'issue de ce travail réalisé au sein du laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, soixante patients ont été explorés pour suspicion de thrombophilie. La mutation recherchée a été identifiée chez quatre d'entre eux, soit 6,6 %, exclusivement à l'état hétérozygote, un taux comparable à celui rapporté dans les séries internationales et régionales, tout en restant influencé par la taille réduite de l'échantillon et la sélectivité des indications qui ont motivé la prescription de la PCR.

Les porteurs identifiés appartenaient tous à la tranche d'âge 30–50 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature situant la positivité de cette mutation essentiellement chez l'adulte jeune ou d'âge moyen.

Les principales indications de la recherche étaient la TVP (55 %) et l'embolie pulmonaire (31,67 %), rejoignant ainsi les données des grandes séries où ces deux tableaux constituent les motifs majeurs d'exploration de la mutation du facteur II.

En revanche, l'exploration dans les contextes obstétricaux ou neurologiques n'a révélé aucun porteur, un résultat compatible avec les prévalences faibles décrites dans ces situations et avec la sous-représentation obstétricale liée à l'absence d'un service de gynécologie-obstétrique dans notre structure.

L'analyse du profil global de thrombophilie a mis en évidence l'absence de double hétérozygotie FVL-FII, la rareté des déficits en inhibiteurs physiologiques (protéines C, S et antithrombine) et une proportion limitée d'anticorps antiphospholipides. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature, qui confirment la rareté de ces anomalies dans les populations non sélectionnées et encouragent une prescription ciblée des examens complémentaires.

Notre étude présente toutefois plusieurs limites : un effectif restreint, l'absence d'exploration systématique de l'ensemble des thrombophilies héréditaires, une représentativité clinique variable, ainsi qu'un biais de sélection lié aux pratiques locales de prescription. Ces limites imposent une interprétation prudente des résultats, mais n'en diminuent pas la valeur descriptive dans notre contexte.

À la lumière de ces constats, il apparaît essentiel de privilégier une approche diagnostique raisonnée, conforme aux recommandations internationales, en réservant la recherche de la mutation G20210A aux situations à forte probabilité pré-test : MTEV non provoquée, récidivante, de localisation atypique, antécédents familiaux évocateurs ou avant exposition hormonale chez la femme en présence d'un contexte clinique pertinent.

Enfin, la présente étude met en évidence la nécessité d'établir, au sein de notre institution, un consensus de prescription du bilan de thrombophilie, incluant des critères unifiés pour l'indication de la mutation du facteur II. Un tel cadre harmonisé permettra de réduire les pratiques hétérogènes, d'optimiser l'utilisation des ressources diagnostiques et de renforcer la pertinence clinique des explorations, tout en améliorant la qualité des futures données épidémiologiques.

Ainsi, cette étude contribue à une meilleure compréhension du profil de la mutation G20210A dans notre contexte et souligne l'importance d'une stratégie de dépistage ciblée, intégrée et conforme aux standards scientifiques de la pratique médicale actuelle.



Résumé

Introduction :

La MTEV regroupe principalement la TVP et EP. Elle résulte d'un déséquilibre entre facteurs pro-coagulants et anticoagulants, favorisé par des facteurs acquis et génétiques. Parmi les causes héréditaires majeures de thrombophilie figure la mutation G20210A du FII, responsable d'une augmentation du taux de prothrombine plasmatique et d'un risque accru de thrombose. Notre travail vise à étudier la fréquence de cette mutation et son profil clinique au sein d'une population marocaine explorée pour thrombophilie.

Patients et Méthodes :

Il s'agit d'une étude réalisée au laboratoire d'hématologie de l'HMA. Elle a porté sur 60 patients ayant bénéficié d'une recherche de la mutation G20210A du FII par PCR. Les indications principales étaient les événements thromboemboliques veineux, les thromboses récidivantes, les localisations inhabituelles ou les antécédents familiaux de thrombose. L'analyse moléculaire reposait sur la PCR en temps réel via le système GeneXpert, avec contrôle qualité intégré. Les données ont été exploitées à l'aide d'Excel et du logiciel SPSS.

Résultats :

La mutation G20210A a été retrouvée chez 6,6 % des patients, exclusivement à l'état hétérozygote. Les porteurs appartenaient majoritairement à la tranche d'âge 30-50 ans. Les principales indications de recherche étaient la TVP (≈ 55 %) et l'EP (≈ 31 %). Aucun cas positif n'a été retrouvé dans les indications obstétricales ou neurologiques. Les dosages complémentaires (PC, PS, antithrombine) étaient le plus souvent normaux, soulignant le caractère isolé de l'anomalie génétique dans la majorité des cas.

Discussion :

La fréquence observée de la mutation G20210A dans notre série est comparable aux données de la littérature internationale. Les résultats confirment le rôle majeur de cette mutation dans la MTEV de l'adulte jeune, en particulier dans les TVP et EP non provoquées. Le rendement diagnostique apparaît faible en dehors des indications ciblées, soutenant les recommandations actuelles qui préconisent un dépistage orienté plutôt que systématique. Les limites de l'étude résident dans la taille modeste de l'échantillon et l'absence d'exploration exhaustive des autres thrombophilies chez tous les patients.

Abstract

Introduction:

Venous thromboembolism (VTE) primarily encompasses deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). It results from an imbalance between procoagulant and anticoagulant mechanisms, promoted by both acquired and genetic risk factors. Among the major inherited causes of thrombophilia is the prothrombin (factor II, FII) G20210A mutation, which leads to increased plasma prothrombin levels and confers a higher risk of thrombosis. The present study aimed to determine the prevalence of this mutation and to describe its clinical profile in a Moroccan population investigated for thrombophilia.

Patients and Methods:

This study was conducted in the hematology laboratory of the Avicenne Military Hospital (HMA), Marrakech. It included 60 patients who underwent testing for the FII G20210A mutation using PCR. The main indications for testing were venous thromboembolic events, recurrent thrombosis, thrombosis at unusual sites, and/or a family history of thrombosis. Molecular analysis was performed using real-time PCR on the GeneXpert system with integrated quality control. Data were processed and analyzed using Microsoft Excel and SPSS software.

Results:

The G20210A mutation was identified in 6.6% of patients, exclusively in the heterozygous state. Most carriers were aged 30–50 years. The most frequent indications for testing were DVT (~55%) and PE (~31%). No positive cases were found among obstetric or neurologic indications. Complementary assays (protein C, protein S, and antithrombin) were most often within normal ranges, suggesting that the genetic abnormality was isolated in the majority of cases.

Discussion:

The prevalence of the G20210A mutation observed in our cohort is consistent with international literature. Our findings support the major role of this mutation in VTE among young adults, particularly in unprovoked DVT and PE. The diagnostic yield appears low outside targeted indications, in line with current recommendations favoring selective rather than systematic screening. Study limitations include the modest sample size and the lack of comprehensive investigation for other thrombophilic disorders in all patients.

ملخص

المقدمة

يشمل مرض الانصمام الخثاري الوريدي بشكل أساسي الخثار الوريدي العميق و الانصمام الرئوي. و ينتج هذا المرض عن اختلال التوازن بين العوامل المُعزّزة للتخثر والعوامل المُضادّة له، وهو اختلال قد تُسهم فيه عوامل مكتسبة وأخرى وراثية. ومن بين الأسباب الوراثية الكبرى لفرط التخثر تبرز طفرة G20210A لعامل التخثر الثاني، إذ تؤدي إلى ارتفاع تركيز البروثرومبين في البلازما، وما يترتب عليه من زيادة خطر حدوث الخثار. يهدف هذا العمل إلى دراسة نسبة شيوع هذه الطفرة ووصف ملامحها السريرية ضمن عيّنة من السكان المغاربة الذين خضعوا لاستقصاء فرط التخثر.

المرضى والطرائق:

هذه الدراسة أُنجزت في مختبر أمراض الدم بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش، وشملت ستين مريضاً خضعوا لاختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) للكشف عن طفرة G20210A في عامل التخثر الثاني. تمثّلت دواعي الاختبار الرئيسية في حوادث الانصمام الخثاري الوريدي، تكرار الخثار، أو تموضع الخثار في مواقع غير مألوفة، أو وجود سوابق عائلية للإصابة بالخثار. أُجري التحليل الجزيئي باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل في الوقت الحقيقي عبر نظام GeneXpert، مع تطبيق نظام متكامل لمراقبة الجودة. وتمت معالجة المعطيات وتحليلها بواسطة برنامجي إكسل والحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية.

النتائج:

كُشِفَ عن طفرة G20210A لدى 6.6% من المرضى، حصريا في الحالة متغاير الزيجوت. وانتمى حاملو الطفرة في معظمهم إلى الفئة العمرية بين 30 و 50 سنة. وكانت أبرز دواعي التحري الخُثار الوريدي العميق بنسبة تقارب 55% والانصمام الرئوي بنسبة تقارب 31%. ولم تُسجَل أي نتيجة إيجابية ضمن الاستقصاءات ذات الدواعي التوليدية أو العصبية. أما الاستقصاءات المُكَمِّلة (البروتين C ، البروتين S ، مضاد الثرومبين) فكانت غالبًا ضمن الحدود الطبيعية، مما يشير إلى أن الخلل الوراثي كان معزولاً لدى أغلبية الحالات.

المناقشة

يقارن معدل شيوع طفرة G20210A في سلسلتنا بالبيانات المنشورة في الأدبيات الدولية. وتؤكد النتائج الدور المحوري لهذه الطفرة في حدوث مرض الانصمام الخثاري الوريدي لدى البالغين صغار السن، ولا سيما في حالات الخُثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي غير المُسبب. كما يبدو أن المردود التشخيصي للتحري عن هذه الطفرة يكون محدودًا خارج إطار الدواعي الانتقائية، وهو ما يدعم التوصيات الراهنة التي تُفَضِّل الكشف الموجَّه بدل الكشف الروتيني الشامل. وتتمثل محدودية الدراسة في صغر حجم العينة وغياب الاستقصاء المنهجي لبقية أسباب فرط التخثر لدى جميع المرضى.



Fiche d'exploitation

1. Données démographiques :

- N° dossier :
- IP:.....
- Service:.....
- Prénom :..... Nom:..... Age :.....
- Profession :.....
- Origine (région) :.....
- Adresse/tél. :
- Médecin traitant :.....:.....

2. Fiche de renseignement du patient

- Données sur le mode de vie :
 - Tabagisme (actif ou passif) :
 - Oui ☐ Non ☐
 - Paquet année : < 20 PA ☐ 20-40 PA ☐ > 40 PA ☐
 - Post partum : Oui ☐ Non ☐
 - Grossesse en cours : Oui ☐ Non ☐
 - Notion d'avortement /fausse couche : Oui ☐ Non ☐
 - Prise de Contraception oestroprogestative : Oui ☐ Non ☐
 - Poids :
 - IMC : < 25 ☐ > 25 ☐ > 30 ☐

Mutation du facteur II (G20210A) : risque thromboembolique et diagnostic moléculaire.
Expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

- Voyage prolongée > 6h : Oui ☐ Non ☐
 - Immobilisation prolongée/ chirurgie récente : Oui ☐ Non ☐
- Terrain pathologique :
 - Localisation de la thrombose veineuse : proximale ☐ distale ☐
 - Antécédents personnels de la thrombophlébite : Oui ☐ Non ☐
 - Antécédents familiaux de la thrombophlébite : Oui ☐ Non ☐
 - Nombre des sujets atteints :
 - Premier degré ☐ Deuxième degré ☐
 - Date ou âge du 1^{er} épisode :
 - Nombre de récurrence :
- Présence de pathologies associées
 - Maladies rénales ☐
 - Maladies cardiovasculaires ☐
 - Maladies hépatique ☐
 - Diabète ☐
 - HTA ☐
 - Syndromes inflammatoires ☐
 - Syndrome des antiphospholipides ☐
 - Autres (préciser) :
- Prise actuelle de thérapeutique
 - Antiépileptique : Oui ☐ Non ☐
 - Antidiabétiques oraux : Oui ☐ Non ☐
 - Antilipémiants : Oui ☐ Non ☐
 - Autres médicaments (préciser) :

Mutation du facteur II (G20210A) : risque thromboembolique et diagnostic moléculaire.
Expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

- Traitement de la thrombose veineuse :

- Médicaments utilisés :.....
- Durée du traitement :.....

- Resultats des bilans :

Examen	résultat
- Nfs plaquette - Taux de prothrombine - TCA - Fibrinogène - Protéine C - Protéine s - Homocystéine - Anticoagulants circulants - Anticorps anticardiolipines - Anticorps anti β2GPI - Antithrombine - Recherche de la mutation du facteur II - Recherche de la mutation du facteur V Leiden	

BIBLIOGRAPHIE

1. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM.

A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis.

Blood. 15 nov 1996;88(10):3698-703.

2. Kujovich JL.

Factor V Leiden thrombophilia.

Genet Med. janv 2011;13(1):1-16.

3. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Mannucci PM.

Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities.

Circulation. 3 août 2004;110(5):566-70.

4. Sanchez É.

Les différents médicaments de l'hémostase.

Réussis ton IFSI. 2023.

5. Les Thrombophilies Constitutionnelles.

Les thrombophilies constitutionnelles.

Document en ligne.

6. Kushner A, West WP, Khan Suheb MZ, Pillarisetty LS.

Virchow Triad.

StatPearls Publishing; 2025.

7. Dentali F, Ageno W, Bozzato S, Malato A, Gianni M, Squizzato A, et al.

Role of factor V Leiden or G20210A prothrombin mutation in patients with symptomatic pulmonary embolism and deep vein thrombosis.

J Thromb Haemost. 2012;10(4):732-7.

8. GFHT.

Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions GFHT 2022.

Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose.

9. **Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, et al.**
Guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing.
Blood Adv. 2023;7(22):7101–38.
10. **Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M.**
Thrombophilia testing guideline.
Br J Haematol. 2022;198(3):443–58.
11. **NICE.**
Venous thromboembolic disease guideline summary.
2023.
12. **Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al.**
Evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia.
J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):154–64.
13. **RCOG.**
Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and puerperium.
Green-top Guideline No. 37a.
14. **Bauersachs RM.**
Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.
Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(3):243–51.
15. **Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK, et al.**
Variables associated with mortality after ischemic stroke.
Stroke. 2008;39(8):2318–24.
16. **Ally B.**
Facteur II et risque de récurrence thromboembolique veineuse.
2015.
17. **Étude du polymorphisme G20210A de la prothrombine.**
Population thrombotique de l'Est algérien.
2017.

18. **Mitrus JM, Wierszyło E.**
Prevalence of factor V Leiden mutation in venous thromboembolism.
Health Probl Civiliz. 2020;14(2):83–93.
19. **Mitrus JM, Wierszyło E.**
Prevalence of factor V Leiden mutation in venous thromboembolism.
Health Probl Civiliz. 2020;14(2):83–93.
20. **Al-Otaiby M, Althnayan R, Binmethem A, AlEnezy RB, Alhadlg MA, Alaqeel A, et al.**
Prevalence of Factor V Leiden mutation in hospital patients.
Nagoya J Med Sci. 2021;83(3):407–17.
21. **Barlas S, Robert H, Mahmood A, Mahmood R, Khurshid A, Khan S.**
Diagnostic accuracy of methods detecting Factor V Leiden mutation.
Pak Armed Forces Med J. 2022.
22. **Favaloro EJ.**
Genetic testing for thrombophilia-related genes.
Semin Thromb Hemost. 2019;45(7):730–42.
23. **Madkhaly F, Alshaikh A, Alkhail HA, Alnounou R, Owaidah T.**
Prevalence of factor V Leiden and prothrombin mutations.
Am J Blood Res. 2021;11(3):255–60.
24. **Chakour M, Kaddouri S.**
Mr. M. AIT AMEUR PRÉSIDENT.
Document.
25. **Van Ommen CH, Nowak-Göttl U.**
Inherited thrombophilia in pediatric venous thromboembolism.
Front Pediatr. 2017;5.
26. **Schobess R, Junker R, Auberger K, Münchow N, Burdach S, Nowak-Göttl U.**
Factor V and prothrombin mutations in childhood thrombosis.
Eur J Pediatr. 1999.

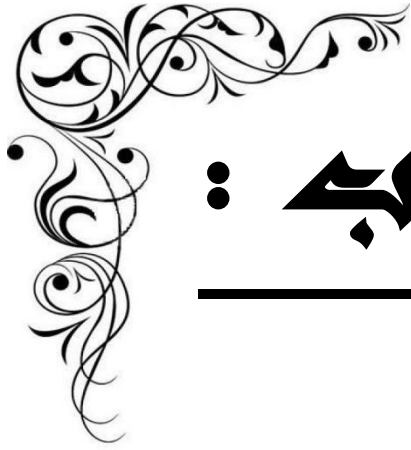
27. **Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, Becker DM.**
Air travel and venous thromboembolism.
J Gen Intern Med. 2007;22(1):107–14.
28. **Oger E.**
Incidence of venous thromboembolism.
Thromb Haemost. 2000;83(5):657–60.
29. **Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S.**
Risk of recurrent venous thromboembolism.
N Engl J Med. 2004;350(25):2558–63.
30. **Méan M, Aujesky D.**
Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée.
Rev Med Suisse. 2009.
31. **Tzoran I, Papadakis E, Brenner B, Valle R, López-Jiménez L, García-Bragado F, et al.**
Gender-related differences in thrombophilia outcomes.
Thromb Res. 2017.
32. **Chow L, Garvey S, Ma T, Hudgins J, Piatek CI.**
Thrombophilia testing patterns.
Blood. 2021.
33. **Cernera G, Di Minno A, Amato F, Elce A, Liguori R, Bruzzese D, et al.**
Molecular analysis of prothrombotic variants.
J Clin Med. 2020;9(4):1008.
34. **Gunathilake KMD, Sirisena UND, Nisansala PKD, Goonasekera HWW, Jayasekara RW, Dissanayake VHW.**
Prevalence of prothrombin mutation in Sri Lankan patients.
Indian J Hematol Blood Transfus. 2015;31(3):356–61.
35. **Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Van Pampus ECM, Koopman MMW, Hamulyák K, et al.**
Prothrombin mutation as a risk factor.
Arch Intern Med. 2004;164(17):1932–7.

36. **Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY.**
Prevalence of thrombophilia mutations in miscarriage.
Am J Hematol. 2002;71(4):300–5.
37. **Varga EA, Moll S.**
Prothrombin 20210 mutation.
Circulation. 2004;110(3):e15–18.
38. **Ekim M, Ekim H.**
Incidence of FVL and prothrombin mutations in DVT.
J Phlebol Lymphology. 2018.
39. **Raptopoulou A, Michou V, Mourtzi N, Papageorgiou EG, Voyiatzaki C, Tsilivakos V, et al.**
Screening for thrombophilia mutations in Greek population.
Health Sci Rep. 2022;5(4):e457.
40. **Bavikatty NR, Killeen AA, Akel N, Normolle D, Schmaier AH.**
Association of prothrombin mutation with factor V Leiden.
Am J Clin Pathol. 2000;114(2):272–5.
41. **Boyanovsky B, Russeva M, Ganev V, Penev M, Baleva M.**
Prevalence of thrombophilia mutations in pulmonary embolism.
Blood Coagul Fibrinolysis. 2001;12(8):639–42.
42. **de Moerloose P, Reber G, Perrier A, Perneger T, Bounameaux H.**
Prevalence of factor V Leiden and prothrombin mutations.
Br J Haematol. 2000;110(1):125–9.
43. **Impact of thrombophilic genetic factors on pulmonary embolism: early onset and recurrent incidences.**
Lung. 2008;186(1):27–36.
44. **Duzce Medical Journal**
The Distribution of Hereditary Risk Factors in Patients with Pulmonary Thromboembolism without Identifiable Acquired Risk Factors
Duzce Medical Journal, [Internet], consulté le 4 janvier 2026.

45. **iang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, et al.**
Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis
Stroke, avril 2014;45(4):961–7.
46. **Gao H, Tao F biao.**
Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update
Thrombosis Research, février 2015;135(2):339–46.
47. **Rosendorff A, Dorfman DM.**
Activated protein C resistance and factor V Leiden: a review
Archives of Pathology & Laboratory Medicine, juin 2007;131(6):866–71.
48. **Eppenberger D, Nilius H, Anagnostelis B, Huber CA, Nagler M.**
Current Knowledge on Factor V Leiden Mutation as a Risk Factor for Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis
Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022;9.
49. **Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al.**
Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism
Thrombosis and Haemostasis, septembre 2001;86(3):809–16.
50. **Mathonnet F, Nadifi S, Serazin-Leroy V, Dakouane M, Giudicelli Y.**
Absence of factor V Leiden mutation and low prothrombin G20210A mutation prevalence in a healthy Moroccan population
Thrombosis and Haemostasis, décembre 2002;88(6):1073–4.
51. **adaon MM.**
Epidemiology of Activated Protein C Resistance and Factor V Leiden Mutation in the Mediterranean Region
Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases, 2011;3(1):e2011037.

52. **Patnaik MM, Moll S.**
Inherited antithrombin deficiency: a review
Haemophilia, novembre 2008;14(6):1229–39.
53. **DeSancho MT, Suvar E, Roberts JC, Tarantino MD, Schwartz J, Callis J, et al.**
Hereditary antithrombin deficiency pilot project registry from the American Thrombosis and Hemostasis Network
Journal of Thrombosis and Haemostasis, novembre 2024;22(11):3183–90.
54. **Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC, Meijer P, Marlar R.**
Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency
Journal of Thrombosis and Haemostasis, janvier 2020;18(1):17–22.
55. **Emmanuelle T, Husein B, Iqbal J, Macheta M, Isaacs P.**
Concomitant homozygosity for the prothrombin gene variant with mild deficiency of antithrombin III in a patient with multiple hepatic infarctions: a case report
Journal of Medical Case Reports, avril 2010;4:122.
56. **de Groot PG, Lutters B, Derksen RHW, Lisman T, Meijers JCM, Rosendaal FR.**
Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis
Journal of Thrombosis and Haemostasis, septembre 2005;3(9):1993–7.
57. **Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G.**
Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis
Lupus, 1998;7(1):15–22.
58. **Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T.**
Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome
Blood, mars 2003;101(5):1827–32.
59. **Bertolaccini ML, Atsumi T, Hunt BJ, Amengual O, Khamashta MA, Hughes GR.**
Prothrombin mutation is not associated with thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome
Thrombosis and Haemostasis, juillet 1998;80(1):202–3.

- 60. Ambati A, Knight JS, Zuo Y.**
Antiphospholipid syndrome (APS) management: a 2023 update and practical algorithm-based approach
Current Opinion in Rheumatology, mai 2023;35(3):149–60.
- 61. Soare AM, Popa C.**
Deficiencies of proteins C, S and antithrombin and activated protein C resistance
Journal of Medicine and Life, 2010;3(4):412–5.
- 62. Lipe B, Ornstein DL.**
Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin
Circulation, octobre 2011;124(14):e365–368.
- 63. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Borrell M, Coll I, et al.**
Contribution of prothrombin 20210A allele and factor V Leiden mutation to thrombosis risk in thrombophilic families
Haematologica, novembre 2001;86(11):1200–8.
- 64. MacCallum P, Bowles L, Keeling D.**
Diagnosis and management of heritable thrombophilias
BMJ, juillet 2014;349:g4387.
- 65. Gupta A, Tun AM, Gupta K, Tuma F.**
Protein S Deficiency
StatPearls Publishing, 2025.
- 66. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, de Visser MCH, Doggen CJM, et al.**
Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study
Blood, octobre 2013;122(18):3210–9.



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 الألم والقلق.

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 يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى.

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

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 156

سنة 2026

**طفرة العامل الثاني: (G20210A) خطر الخثار الصمّي
وتشخيصها الجزيئي. تجربة مختبر أمراض الدم
بالمستشفى العسكري ابن سينا – مراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2026/04/20
من طرف

السيدة وصال فكري

المزودة في 11 نونبر 1998 بمراكش
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الخثار الوراثي – الخثار – طفرة العامل الثاني – تفاعل البوليميراز المتسلسل
التوافق الإرشادي

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد ص. شلاق

أستاذة في الكيمياء

السيد م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

السيدة ف. الحليمي

أستاذة في طب أمراض الدم

السيد م. بروس

أستاذ في طب الاطفال

السيد س. القدوري

أستاذ في الطب الباطني

