



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET
POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : de la Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Cellulaire et Physiologie Physiopathologie.

Intitulé

**Etude du polymorphisme G20210A de la
prothrombine chez une population thrombotique
de l'Est-Algérien**

Soutenue publiquement le: 28 /06/2017

Présenté par :

•LABOUDI Nour el houda

•BENADJI Sara ikram

Membres du jury :

- Présidente du jury : Pr. ROUABEH.L (Professeur UFM-Constantine)
- Encadrant : Mlle.MOUSSAOULS (Maitre assistante –UFM Constantine).
- Examineurs: Mme. OUNIS.L (Maitre assistante –UFM Constantine).
Mr.TEBBANI.F (Maitre assistant –UFM Constantine).

Année universitaire 2016-2017

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Introduction	1
Etude Bibliographique	
I. Rappel Anatomique.....	3
II. Physiologie de l'hémostase	4
III. Physiopathologie de la MTEV.....	9
IV. Epidémiologie de la MTEV.....	11
V. Facteurs de risque biologiques et génétiques de la thrombophilie	
Constitutionnelle.....	12
V.1. Facteurs de risque acquis.....	12
V.2 Facteurs génétiques	16
V.2 .1 : Déficit en antithrombine.....	16
V.2 .2 : Déficit en protéine C.....	16
V.2.3 : Déficit en protéine S.....	16
V.2. 4 Résistance à la protéine C activée (RPCa) et polymorphisme du	
Facteur V.....	17
V.2 .5 : Polymorphisme G20210A de la prothrombine.....	17
PATIENTS ET METHODES	
I. Populations d'étude	21
I.1. Patients.....	21
I.2. Témoins.....	21
II. Prélèvement sanguin et recueil des données	21
III. Analyse moléculaire.....	21
III.1. Extraction d'ADN à partir de sang total.....	22
III.2. Quantification et contrôle de la pureté de l'ADN.....	22
III.3. Génotypage du polymorphismeG20210A de la prothrombine	22
III.3.1. Préparation du mélange réactionnel de la PCR.....	23
III.3.2. Programme d'amplification PCR de la prothrombine.....	23
III.3.3. Électrophorèse du produit de PCR.....	23

III.3.4. Digestion enzymatique.....	24
III.3.5. Électrophorèse des produits de la digestion.....	24
IV. Analyse statistique.....	24
IV.1. Calcul de l'odds ratio	24
IV.2. Les intervalles de confiance.....	25
IV.3. P value.....	25

RESULTATS et DISCUSSION

I. Répartition selon le sexe et l'âge.....	27
I.1.Moyenne d'âge.....	27
I.2.Répartition selon le sexe.....	27
I.3.Répartition par tranche d'âge selon le sexe.....	28
II. Caractéristiques relatives à la MTEV.....	31
III. Caractéristiques cliniques des témoins et patients	32
III.1.Facteurs de risque cliniques chez les femmes de la population malade	32
III.2. Facteurs de risque cliniques de la population générale.....	33
III.2.1 Obésité.....	34
III.2.2.Tabac	34
III.2.3.Immobilisation	35
III.2.4. Antécédents thromboemboliques veineux.....	35
IV. Répartition des populations par polymorphisme génétique.....	36
CONCLUSION	37

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUMES

LISTE DES ABREVIATIONS

MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
EP	Embolie pulmonaire
TVP	Thrombose veineuse profonde
TV	Thrombose veineuse
VWF	Facteur vonWillebrand
GP1ba	Récepteur plaquettaire
FIIa	La thrombine (ou Facteur II activé)
TF	Facteur Tissulaire
FVII	Proconvertine
FVIIa	Proconvertine activé
FXa	Stuart activé
FIXa	Antihémophilique B Activé
AT	Antithrombine
FI	Fibrinogène
F1a	Fibrine
APC	Protéine C Activée
FVa	Proaccélélerine Activé
FVIIIa	Antihémophilique A Activé
EPCR	Récepteur Endothélial de la Protéine C
TM	Récepteur Endothélial, La Thrombomoduline
t-PA	Activateur tissulaire du Plasminogène
TAFI	L'Inhibiteur de Fibrinolyse
FDR	Facteur De Risque
ACFA	L'existence D'une Fibrillation Auriculaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
IMC	Indice de la Masse Corporelle
HBPM	Héparine De Bas Poids Moléculaire
EP	Pilule oestroprogestative
MTER	Maladie Thromboembolique Récidivante
ARNm	L'acide ribonucléique messager

CSPF	Facteur De Stimulation Du Site De Clivage-Polyadénylation
CStF	Facteur De Stimulation Du Clivage
PAP	Poly(A) Polymérase
PABPII	Protéine Porteuse Du Poly(A) Polymérase
SDS	Sodium Dodécyle Sulfate
BET	Bromure d'Ethidium
HTA	Hypertension Artérielle
AOMI	Artériopathie Oblitérales Des Membres Inférieurs

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I :	Séquences des amorces, longueur des produits de PCR et la taille des fragments de la digestion (pb)	24
Tableau II:	Age moyen des deux populations d'étude	28
Tableau III :	Répartition des cas et des témoins selon le sexe	28
Tableau IV:	Répartition des deux populations par tranches d'âge et selon le sexe	29
Tableau V:	Caractéristiques cliniques des deux populations d'étude	34

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Dessin schématique d'une veine et d'une artère	4
Figure 2 :	Formation d'un thrombus en réponse à une brèche vasculaire	5
Figure 3 :	Cascade de la coagulation	6
Figure 4 :	Schéma de la fibrinolyse	9
Figure 5 :	La triade de Virchow	10
Figure 6:	Gène de la prothrombine	19
Figure 7 :	Influence de la mutation 20210 (G>A) sur la polyadénylation de l'ARNm de la prothrombine	21
Figure 8 :	Profil de digestion du polymorphisme G20210A de la prothrombine	25
Figure 9:	Représentation graphique de la répartition de la population générale selon le sexe.	29
Figure 10 :	Représentation graphique de la répartition des deux populations par tranches d'âge	30
Figure 11:	Représentation graphique de la répartition des patients par tranches d'âge et selon le sexe.	31
Figure 12 :	Représentation graphique de la répartition des différentes localisations de la thrombose veineuse.	32
Figure 13 :	Représentation graphique des facteurs gynécologiques.	33
Figure 14 :	Représentation graphique des facteurs de risques cliniques.	35
Figure 15:	Représentation graphique de la fréquence génotypique du FII G20210A.	37

*Remerciements et
dédicaces*



Remerciement

Nous tenons à exprimer notre plus profonde reconnaissance à :

Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné la volonté le courage et la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire.

*Tout d'abord Nous tenons à remercier notre encadrant Mlle « **Moussaoui Samira** » pour ses orientations ses conseils et ses encouragements tout au long de cette riche période de recherche ; nous la remercions également pour la confiance qu'elle a eu en nous malgré les multiples périodes de flottements.*

Qu'elle trouve ici l'expression de toutes nos reconnaissances et nos gratitude.

*Nous remercions vivement notre chef de filière (président de jury) « **Pr. Rouabah Leïla** » pour sa patience, sa générosité, et ses encouragements, Et encore nous la remercions d'avoir accepté de présider le jury de notre mémoire*

*De même nous remercions Mme « **Lounis leïla** » et Mr « **Tebbeni** » d'avoir contribués à notre formation au licence et au master et à notre initiation à la recherche scientifique ; nous les remercions encore d'avoir accepté d'examiner ce Modeste travail.*

*Nous remercions également, tout le personnel du laboratoire de biologie et génétique moléculaire du (CHUC) spécialement au « **Pr. ABADI** » (professeur au service de l'hormonologie, CHUC), pour sa serviabilité, et sa générosité.*

Nous adressons nos remerciements à tous nos enseignants de l'université de Constantine qui nous ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans.

*Nos remerciements les plus chaleureux vont à tous nos camarades de classe pour leurs encouragements et pour l'ambiance agréable tout au long de ces dernières années et en particulier à **Zineb** pour sa présence dans les moments difficiles et grâce à elle On a passé d'excellents moments.*



Dédicace

Tout d'abord louange à Allah qui nous a guidé sur le droit chemin tout au long de nos études et nous a inspiré les bons pas.

Je dédie ce mémoire :

À celle qui m'a toujours comblé par son amour et ces sacrifices, qui m'a consenti et m'a soutenue aux moments les plus difficiles de ma vie, à ma très chère maman « Nadia » que je porte dans la prunelle de mes yeux et que je chérisse du plus profond de mon cœur. Grâce à toi j'ai appris à être ambitieuse et courageuse. Tous les mots de la terre ne suffiront pas à exprimer ma gratitude et mon amour.

À celui qui m'a servi de conseiller, à un homme que j'admire de plus en plus en découvrant à travers l'âge et le savoir son ultime sacrifice physique et matériel, mon cher papa « Saleh ». Je te dédie ce travail qui couronne plusieurs années de dur labeur et qui est le fruit de ta confiance et de ton amour. Que dieu te garde pour nous.

À mes chères frères « Mohamed et Antar » Merci pour votre aide votre soutien et vos encouragements incessants, Que l'esprit de famille nous unisse à jamais

À toute ma famille, spécialement mon cher grand-père « Khoudja » allah yarhmou qui est mort a cause d'une embolie pulmonaire et ma chère grand-mère « Warda » que dieu me la garde

À mes chères amies et cousines merci d'avoir toujours été là pour moi

...Je Vous aime

Je dédie ce travail Pour toutes les personnes qui ont été toujours près de moi, merci pour vos encouragements, soutient et amour.

SARA



Je dédie ce travail :

*À la mémoire de mon père qui a souhaité vivre pour longtemps juste pour nous voir
Qu'est-ce que nous allons devenir.*

*À ma famille, grâce à qui j'en suis là aujourd'hui, parce que vous avez toujours cru en
moi et m'avez soutenue. Vous avez tous contribué à votre manière à cette réussite... Je
Vous aime.*

*À celle qui m'a transmis la vie, l'amour, le courage, à toi chère maman toutes mes joies,
mon amour et ma reconnaissance...à toi ma mère.*

À tous mes frères : Hamza ; Mohamed ; Soheib .

et leurs épouses : Mouna, Imene et Aïda.

Et le meilleur frère pour moi Ayoub.

À mes meilleures sœurs : Amina, Hafssa et leur époux Saleh et Zineddine.

À mes neveux et nièces : Manar, Amir, Aoundji, Hanine et Sadek.

À Mon amie et binôme Sara pour son esprit d'équipe et à sa famille.

À mes tantes et oncles ; cousins et cousines

*À toute la promotion 2017 de biologie moléculaire et cellulaire, et spécialement Option
physiologie cellulaire et physiopathologie.*

NOUR EL HOUDA.

Introduction

Introduction

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupe dans son entité la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), elle demeure une cause de morbidité et de mortalité fréquente dont l'incidence se situe en moyenne autour de 1/1000 par an toute confondus(Oger et al,2000).

Elle est une pathologie potentiellement létale associée à 25.000 décès/an en Angleterre, de 7,2 pour 100.000 en France. Ainsi en Australie la recherche a prouvé que l'incidence de la MTEV est 135 fois plus grande chez les patients hospitalisés par rapport à la population générale (Boukili et al , 2008)En Algérie, ce type d'affection prend de plus en plus de l'ampleur, en l'absence de publications révélant sa fréquence et le pouvoir thrombogène des facteurs de risque qui lui sont corrélés (Chalal et Demmouche, 2014).

La pathologie thrombotique veineuse est multifactorielle(Bertina et al; 2001) ; elle est favorisée par des situations cliniques ou pharmacologiques (âge avancé, chirurgie, immobilisation, obésité, insuffisance veineuse, cancer, prise d'estrogènes...), auxquelles se surajoutent des particularités génétiques prédisposant ou protégeant vis à vis du risque de thrombose. La résultante clinique chez un individu donné dépend à la fois de ce contexte clinique et de ces composantes génétiques, faisant de la pathologie thrombotique veineuse une maladie multigénique et multifactorielle(Chalal et Demmouche, 2014)

La biologie moléculaire a permis dans un certain nombre de cas de démontrer le mécanisme de cette hypercoagulabilité constitutionnelle, en identifiant le déficit ou l'anomalie moléculaire de facteurs ou d'inhibiteurs de la coagulation responsable de la tendance thrombotique. Certaines de ces anomalies sont des mutations rares dans les inhibiteurs de la coagulation, antithrombine, protéine C et protéine S ; dont la prévalence est globalement inférieure à 1% dans la population générale. Mais la découverte de polymorphismes fréquents (1 à 7%) tels que le facteur V Leiden et la transition G20210A dans le gène du facteur II ; a permis d'identifier de nombreux cas de thrombophilie biologique, et a soulevé de nouvelles questions, cliniques et thérapeutiques, voire éthiques ou réglementaires (Bertina et al,2001)

La mutation G20210A est associée à un risque accru de MTEV et à des concentrations plasmatiques élevées de prothrombine (Poort 1996).Le risque relatif est estimé de 2 à 7 fois plus élevé chez les porteurs de cette mutation (De Moerloose 2000, Emmerich 2001).

Il existe une plus grande prévalence de ce polymorphisme dans les pays méditerranéens (Rosendaal 1998).La mutation est également fréquente dans la population caucasienne avec une prévalence allant de 1 à 6 %. Sa distribution géographique est variable selon les populations et les groupes ethniques (Zivelin 1997, Rosendaal 1998).Dans la population européenne, on retrouve un gradient croissant nord-sud : au sud de l'Europe et au centre la prévalence est de 3%, c'est-à-dire le double de celle observée dans le nord 1.7 %.

INTRODUCTION

En Tunisie ils ont trouvé la prévalence de cette anomalie environ 3.9% (Frere C et al ; 2003) ; au Maroc environ 2.4% (Mathonnet et al ; 2002) et chez la population algérienne environ 0.9% (Helay et al, 1999).

Malgré l'importance des résultats des études cités ci-dessus ; les données publiées demeurent peu suffisantes pour définir le contexte constitutionnel des patients thrombotiques algériens et les situations à risque de développement de la maladie.

Ce présent travail a pour objectifs de :

- ✚ Définir la fréquence des facteurs de risque acquis de la maladie thromboembolique veineuse chez une population de l'Est-Algérien.
- ✚ Déterminer la fréquence du polymorphisme de G20210A de la prothrombine, ainsi que le risque de la MTEV lié à son expression dans une population des patients ayant présenté une MTEV unique ou récidivante, s'intégrant ou non dans un contexte familial, en le comparant à une population témoin.

*Analyse
bibliographique*

Etude bibliographique

I-Rappel anatomique

Le terrain d'exploration de la MTEV est grand ; cette pathologie touche principalement le système veineux périphérique. Les veines ramènent le sang de la périphérie vers le cœur, elles sont très dilatables et peuvent servir de réservoir sanguin. La plupart des veines suivent les trajets des artères et se trouvent souvent incluses dans une même gaine de protection. Elles portent le même nom que les artères auxquelles elles sont satellites sauf les gros troncs (veine cave, veine porte) et les veines saphènes. Des veines dites perforantes relient les veines superficielles aux veines profondes. Au niveau de la cavité crânienne les grosses veines portent le nom de sinus.

Tous les vaisseaux sauf les capillaires comprennent 3 couches (Figure 1) :

- **L'intima**, un tissu très actif sur le plan métabolique, et favorise des interactions permanentes avec le sang avec lequel il est en contact permanent.
- **La média**, constitue la charpente musculo-élastique des vaisseaux.
Les veines comportent moins de fibres élastiques que les artères.
- **L'adventice**, est une zone d'innervation et de vascularisation importante. Elle permet la motricité nerveuse et l'apport nutritif aux vaisseaux (Jude et al , 2016).

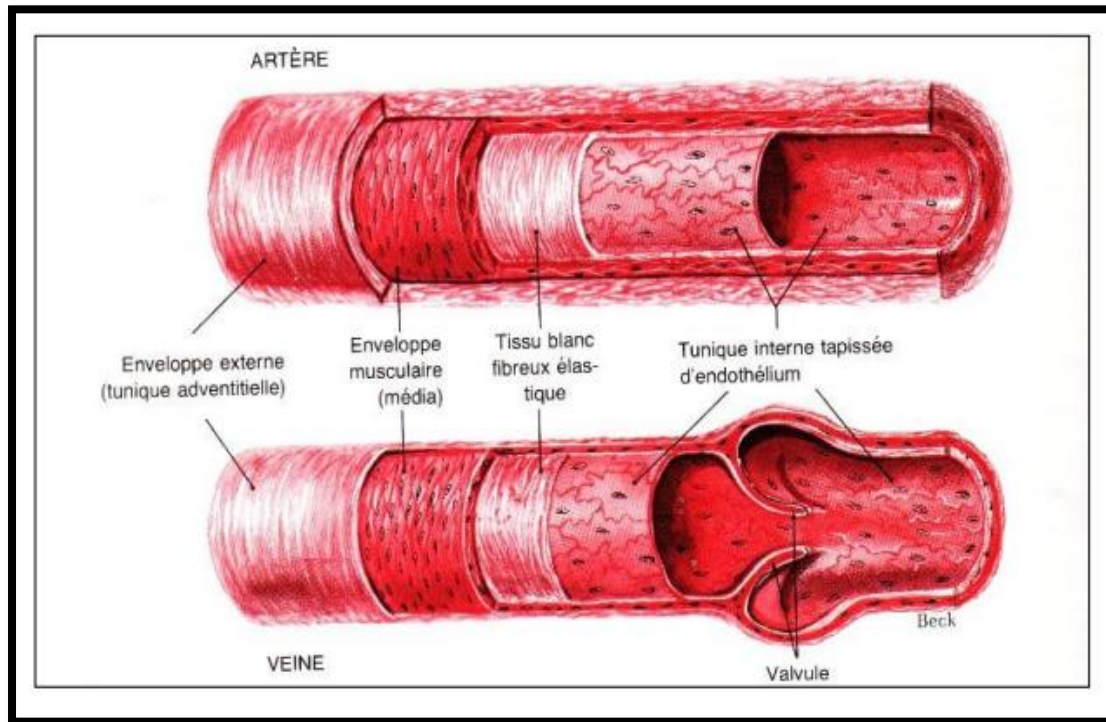


Figure 1 : Dessin schématique d'une veine et d'une artère (Jude et al ; 2016).

II. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui assurent la prévention et l'arrêt des saignements en cas de rupture de la paroi d'un vaisseau. Elle regroupe l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire. La compréhension de la physiopathologie de la maladie thromboembolique veineuse nécessite la connaissance de la physiologie de l'hémostase, surtout des facteurs régulateurs de l'hémostase secondaire, dont les déficits constituent un facteur majeur de risque thrombogène.

L'hémostase est divisée en plusieurs étapes qui se recouvrent partiellement. Pour des raisons didactiques on distingue l'hémostase primaire avec formation d'un agrégat plaquettaire, l'hémostase secondaire qui permet la consolidation de cet agrégat par de la fibrine, et la fibrinolyse qui aboutit à la dégradation du caillot et le retour à une circulation sanguine normale (Poort et al ; 1996).

II-1-L'hémostase primaire

Elle intervient dans les secondes suivant une brèche vasculaire. La première réponse est une vasoconstriction. Elle diminue le flux sanguin et entraîne des microturbulences favorisant les réactions hémostatiques à venir (Demedts et al ; 2004). Par ailleurs, le collagène, situé sous l'endothélium de la paroi vasculaire, se trouve alors en contact avec le sang. Il induit une activation des plaquettes qui s'agrègent alors

sur leurs ligands, le facteur de Willebrand (vonWillebrand Factor ou vWF) et le fibrinogène, pour former le clou plaquettaire ou thrombus (Figure 2).

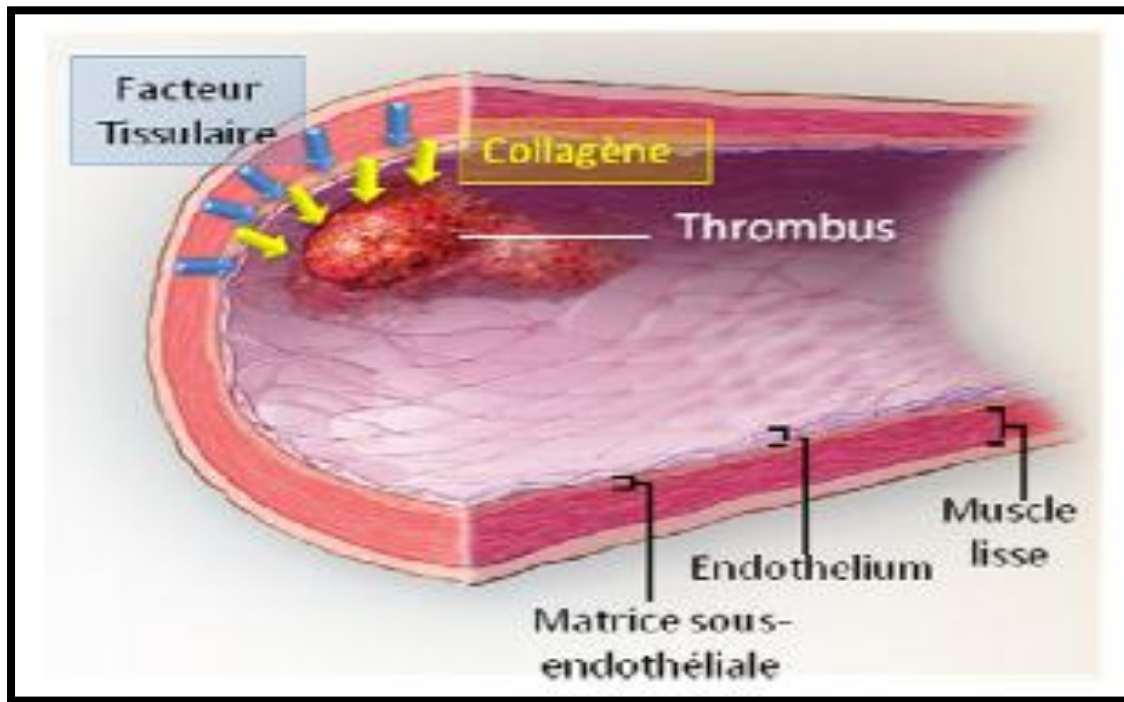


Figure 2 : Formation d'un thrombus en réponse à une brèche vasculaire.

Le facteur de Willebrand interagit avec les plaquettes via le récepteur plaquettaire GP1b α . L'agrégation plaquettaire est d'autant plus importante que les multimères de vWF sont grandes. Le clou plaquettaire formé au cours de l'hémostase primaire est fragile et doit être consolidé par un réseau de fibrine, qui est constitué au cours de l'hémostase secondaire (Jude et al ; 2016).

II-2 L'hémostase secondaire

Dans un deuxième temps, l'hémostase secondaire permet de consolider le clou plaquettaire grâce à la formation d'un réseau de fibrine. Elle fait intervenir et interagir de nombreux facteurs procoagulants et anticoagulants. Cette réaction en chaîne est connue sous le nom de « cascade de la coagulation ». La thrombine (ou Facteur II activé, FIIa) en est la protéine centrale. C'est elle qui transforme le fibrinogène en fibrine. Par ailleurs, comme nous allons le voir plus en détail, elle est omniprésente dans la cascade de la coagulation, en tant qu'activatrice de nombreux facteurs et co-facteurs. Il existe trois phases dans le processus de production de la thrombine : une phase de démarrage (appelée parfois voie extrinsèque), une phase d'amplification (appelée parfois voie intrinsèque), et une phase d'arrêt.

La figure 3 illustre les prochains paragraphes (Jude et al ; 2016).

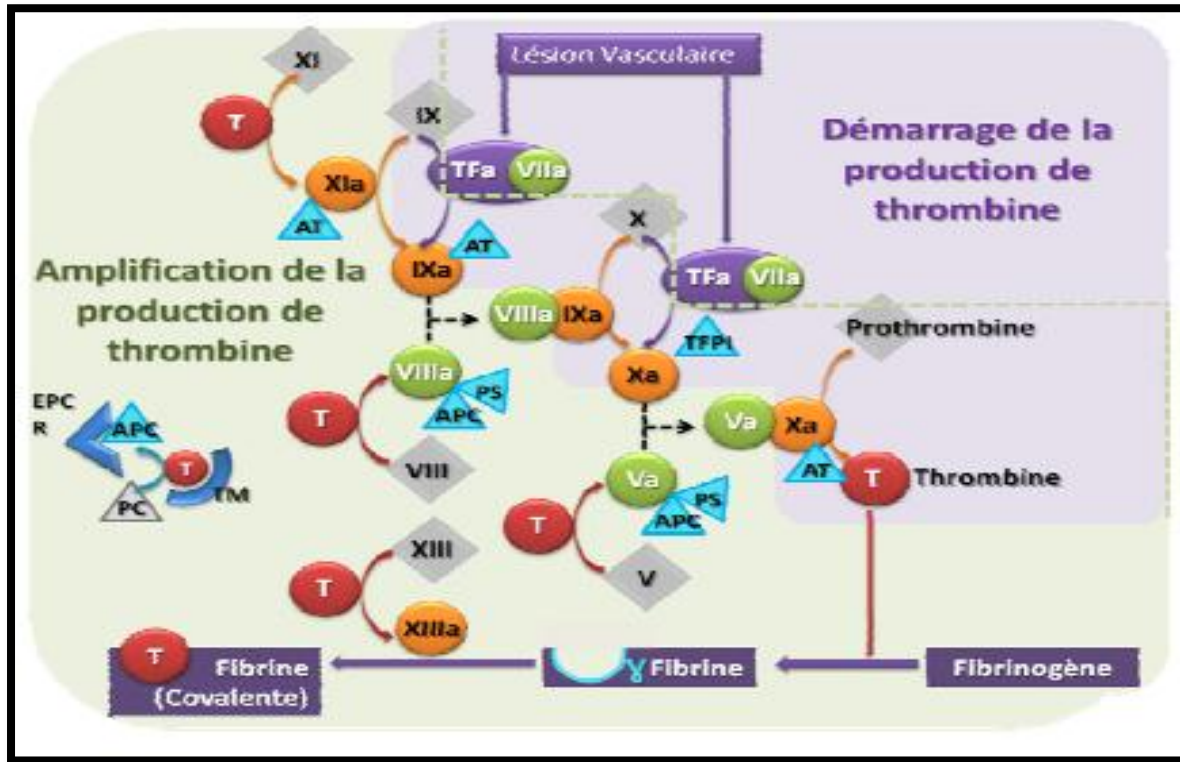


Figure 3: Cascade de la coagulation (Jude et al ; 2016).

II-2-1 Démarrage de la production de thrombine

Suite à un traumatisme de la paroi vasculaire, le sang entre en contact avec le Facteur Tissulaire (TF), qui forme un complexe activé avec le facteur FVII (TF-VIIa). Le complexe TF-VIIa active à son tour le FX. Le FXa active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). Cette cascade de la coagulation démarre suite au contact du Facteur Tissulaire (TF) avec le sang, induit par une brèche vasculaire. Dans un premier temps (phase de démarrage ou voie extrinsèque, sur fond mauve), le complexe FVII-TF active FIX et FX (Zivelin et al ; 1998). La coagulation est maintenue dans un second temps par des réactions initiées par le facteur IXa (phase d'amplification ou voie intrinsèque, sur fond vert).

Les deux voies convergent vers une même voie dans laquelle la prothrombine est convertie en thrombine. Cette dernière modifie le fibrinogène en fibrine. Celle-ci est stabilisée par FXIIIa. Le complexe TF-VIIa active également, de façon plus lente, mais finalement prépondérante, le FIX. Ce dernier participe également à l'activation de FX, permettant ainsi d'amplifier la formation de thrombine. Les FIXa et FXa agissent de concert avec leur cofacteur respectif, les FVIII et FV. Sans activité enzymatique propre, les deux co-facteurs FVIII et FV (sous forme inactive dans un premier temps) forment un complexe avec FIXa et FVa respectivement. Quand ils sont activés, FVIIIa et FVa renforcent considérablement (jusqu'à 100 fois) l'activité des FIXa et FXa (Aubert et al , 2003).

Cependant, leur activation est provoquée par la thrombine, absente au début du processus hémostatique. Ainsi, leur présence ne devient efficace qu'à la fin de la phase d'initiation, et leur action caractérise essentiellement la phase d'amplification. Cette phase de démarrage est contrôlée, en premier lieu, par les réserves limitées en TF. De plus, l'Inhibiteur de la voie (Pathway) du Facteur Tissulaire (TFPI) bloque l'action du FXa par la formation d'un complexe Xa-TFPI. Ce dernier bloque à son tour l'action du complexe TFVIIa par la formation d'un complexe TF-VIIa-Xa-TFPI. La propension de TFPI à se complexer à FXa est potentialisée par la Protéine S. Enfin, l'activité protéasique de l'antithrombine (AT ou parfois AT III) désactive la thrombine, les FXa et FIXa (Jude et al ; 2016).

II-2-2 Amplification de la production de thrombine

Cette phase est plus lente à se mettre en place que la phase de démarrage, car elle nécessite qu'il y ait déjà eu production de thrombine. Au cours de cette phase, la thrombine active de plus en plus les co-facteurs FV et FVIII. La thrombine joue ainsi un rôle de rétrocontrôle positif permettant de maintenir et d'amplifier sa propre formation. Par ailleurs, FXIa, en activant FIX, se substitue au complexe TF-VIIa, qui n'intervient plus à ce stade. L'activation du FXI serait provoquée par la thrombine. La formation de thrombine devient autonome : c'est la thrombine elle-même qui agit en amont de la cascade. Sa formation devient indépendante du TF.

Finalement, la thrombine active les plaquettes et favorise leur agrégation. En outre, la thrombine transforme le fibrinogène (FI) soluble en fibrine (FIa) insoluble. Celle-ci se polymérise de manière à former un véritable réseau, emprisonnant le clou plaquettaire et les hématies. L'AT modère également l'ampleur de la production de thrombine en inhibant cette dernière et en diminuant les concentrations de facteurs FXIa, FXa et FIXa (Aubert et al , 2003 ; Jude et al , 2016).

II-2-3 Arrêt de la production de thrombine

L'antithrombine freine l'ensemble de la cascade, en inhibant l'action de la thrombine, de FXa, FIXa et FXIa. Cependant, l'arrêt complet du processus revient à la Protéine C Activée (APC). Elle inactive par protéolyse les deux cofacteurs FVa et FVIIIa. L'APC est issue du clivage de la protéine C, sous l'action de la thrombine. La protéine C est d'autant plus activée sous forme d'APC qu'elle est portée par le Récepteur Endothélial de la Protéine C (EPCR), et présentée à la thrombine, elle-même portée par un récepteur endothélial, la ThromboModuline (TM). L'action de l'APC est accrue par son cofacteur, la protéine S (Jude et al , 2016).

II-2-3-4 Fibrinolyse

La fibrinolyse permet la dissolution du caillot et dégage le vaisseau. Elle intervient quelques jours après la formation du réseau de fibrine, grâce à l'action protéolytique de la plasmine. Le plasminogène, précurseur inactif de la plasmine, présente une forte affinité pour la fibrine. Il est incorporé au caillot sanguin dès sa formation. Ce n'est que quelques jours plus tard qu'il est transformé en plasmine grâce à l'Activateur tissulaire du Plasminogène (t-PA) et à l'urokinase. La plasmine fragmente la fibrine dont les résidus se dissolvent et sont éliminés par voie rénale ou hépatique. Le contrôle de la fibrinolyse a plusieurs origines (Mathonnet et al, 2002). L'Inhibiteur de Fibrinolyse Activable par la Thrombine (TAFI) élimine les sites de la fibrine qui lui permettent d'être reconnue par le plasminogène ou la plasmine. Par ailleurs, la plasmine est inactivée par l' α 2-antiplasmine (Djebbar et al, 2015). Enfin, l'urokinase et le t-PA sont inhibés par les Inhibiteurs de l'Activateur du Plasminogène (PAI-1 et PAI-2) (figure 4).

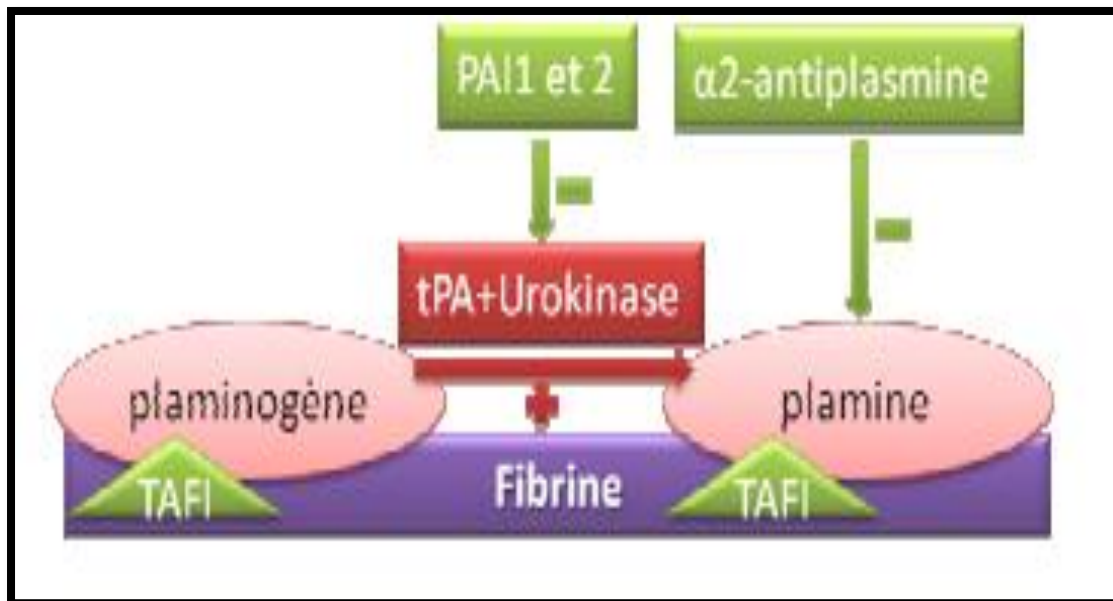


Figure 4 : Schéma de la fibrinolyse (Jude et al, 2016).

III-Physiopathologie de la MTEV

La maladie veineuse thromboembolique (MTEV) est une pathologie complexe et potentiellement létale, se manifestant par la thrombose veineuse périphérique (membres inférieurs et plus rarement supérieurs, voire thromboses veineuses profondes pelviennes ou intra-abdominales) et l'embolie pulmonaire. Elle est grevée de complications chroniques invalidantes : maladie post-thrombotique et hypertension artérielle pulmonaire responsables d'une détérioration de la qualité de vie des patients.

La MTEV résulte de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux qui, isolés ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux évènements thrombotiques. Cette problématique a été initialement décrite par Rudolph Virchow, dès 1856, sous la forme de la triade physiopathologique dite de Virchow, prédisposant à la MTEV et regroupant (Figure 5) :

- ❖ ralentissement de l'écoulement sanguin (stase sanguine)
- ❖ altération de la paroi vasculaire (lésion endothéliale)
- ❖ modification de l'hémostase (trouble de coagulation: hypercoagulabilité / thrombophilie) (Antoni et al , 2012).

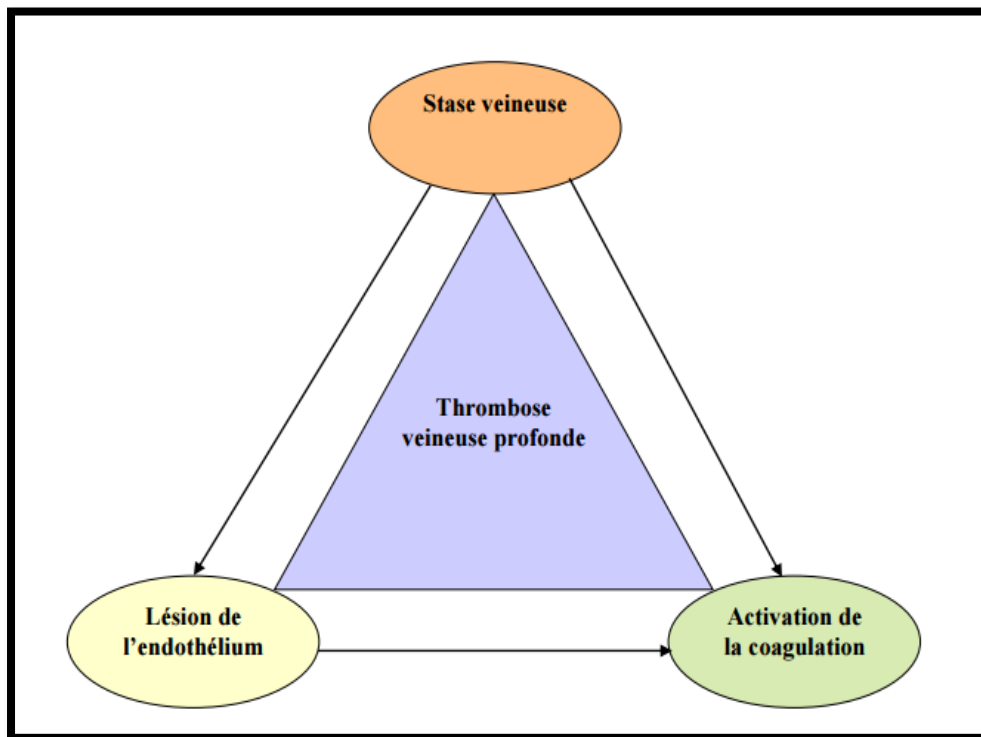


Figure 5 : Triade de Virchow (Boukili et all , 2008).

III-1 Stase veineuse

La stase veineuse ; c'est-à-dire le ralentissement de l'écoulement sanguin, est un facteur important. Il a été démontré que les thrombus se développaient préférentiellement au niveau des valvules veineuses, zones où la stase est importante.

Cependant la stase apparaît comme une condition nécessaire mais non suffisante à la formation d'un thrombus. Plusieurs expériences de ligature veineuse chez l'animal ont montré que ce geste n'entraînait pas systématiquement la formation d'un thrombus.

Par contre la suppression de stase est un facteur de prévention efficace. C'est pourquoi on conseille aujourd'hui de ne plus aliter les patients porteurs d'une TVP. De la même façon, les appareils permettant une compression pneumatique intermittente du mollet sont utilisés en post- chirurgie et constituent une prévention efficace contre les thromboses veineuses(Balédent et al , 2008).

III-2 Lésions endothéliales

Les cellules endothéliales tapissent la face interne des parois des veines et produisent des molécules pro coagulantes et anticoagulantes.

Une lésion endothéliale entraîne une adhésion des plaquettes sanguines pouvant constituer le point de départ d'une thrombose veineuse.

Cependant il a été démontré qu'une lésion endothéliale seule entraîne constamment une adhésion des plaquettes mais pas suffisante à elle seule pour créer une thrombose.

La lésion endothéliale doit être considérer comme le point d'appel initial d'une thrombose, ou surtout d'une récurrence ultérieure de thrombose. Mais d'autres facteurs sanguins sont nécessaires pour que le thrombus se forme.

III-3 Anomalies de l'hémostase

Une douzaine de protéines de la coagulation a été individualisée. Leur activation se fait au cours d'une succession de réactions enzymatiques qui vont aboutir à la formation de thrombine. Elle activera à son tour le fibrinogène circulant pour former un réseau de fibrine qui constituera, avec les plaquettes sanguines, les globules rouges et les globules blancs, un thrombus veineux (Balédent et al, 2008).

IV. Epidémiologie de la MTEV

Les estimations concernant l'incidence de la MTEV sont peu nombreuses et assez imprécises (Kerdelo et al 2006). En effet ; les Maladies thromboemboliques (MTEV) sont de plus en plus importantes en Algérie, et elles constituent l'une des principales causes de mortalité dans le monde(Marcucciet al , 2007).

L'incidence de la MTEV estimée en France est d'environ 1.8/1000 /an avec des incidences respectives pour la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'EP de 1.24 /1000/an et 0.6/1000 /an et une mortalité associée dans 5 à 10 % des cas. Cela représente environ 150 000 cas de la MTEV par an , responsables d'environ 15 000 décès par an. L'incidence de la MTEV augmente fortement avec l'âge. En effet , très rare avant 20 ans, son incidence atteint plus 1/100 /an après 75 ans

Malgré une incidence élevée après 50ans et une mortalité importante en faisant l'un des problèmes majeurs de santé publique , la MTEV reste mal connue et sous diagnostiquée. Une meilleure prévention primaire et secondaire de la maladie se traduirait par des bénéfices considérables en termes de cout et de santé publique(Kerdelo et al , 2006).

V. Facteurs de risque de la MTEV

On entend par facteur de risque (FDR) des conditions constitutionnelles ou acquises, qui par leur présence chez un patient favorisent la survenue d'une thrombose.

Les FDR de MTEV décrits dans la littérature scientifique médicale sont multiples, répandus, complexes, souvent associés. Ils peuvent être constitutionnels, acquis ou environnementaux et peuvent se potentialiser chez un même patient (Boukili et al , 2008).

V.1.Facteurs de risque acquis

V.1.1. Sexe masculin :

Le risque plus important de survenue de maladie veineuse thromboembolique (MTEV) en période de procréation chez la femme, les facteurs de risque propres à la femme, la fréquence des récurrences plus élevée chez l'homme et la présence du sexe masculin comme item dans plusieurs scores de probabilité clinique suggèrent la présence d'une influence du sexe dans la MTEV. Cette influence n'a pas été bien étudiée (Baglin et al , 2005).

V.1.2.Age

L'âge est un facteur de risque classiquement admis de la MTEV, en effet, cette pathologie est extrêmement rare chez l'enfant mais son incidence croit de façon exponentielle entre 20 et 80 ans. Le risque de MTEV est multiplié par deux après chaque décennie. Au-delà de 65 ans le risque augmente plus rapidement. Certaines conditions tendent à croître avec l'âge et participent à l'augmentation de la MTEV : la prise de poids fréquente avec augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), la fréquence plus élevée des périodes d'immobilisation et d'infections aiguës sévères, le risque est plus important de développement du cancer ou de facteur de comorbidités (Blood et al , 2009)

V.1.3.Antécédents de la MTEV

C'est un facteur de risque très important avec une incidence cumulée de récurrence à cinq ans de 20% après un premier épisode. En fait le risque de récurrence de MTEV variait en fonction des circonstances de survenue de l'événement initial ou de sa nature. Ainsi l'existence d'une situation à risque (cancer, chirurgie,...) rend le risque de récurrence de MTEV plus important (Robert et al , 2004).

Les MTEV idiopathiques sont connues pour récidiver plus fréquemment. De plus en présence d'une embolie pulmonaire, la récurrence est plus souvent une embolie pulmonaire avec un risque relatif de 4,0 (Robert et al , 2004).

V.1.4.Obésité

L'obésité, avec un IMC > 30 Kg/m² , est aussi un facteur de risque de Tv, et multiplie le risque de thrombose par deux, après ajustement de l'âge et du sexe (Abdollahi et al., 2003). Certains facteurs de la coagulation VIII et IX sont retrouvés à des taux plus élevés chez les personnes obèses. De plus, la prise d'une contraception oestroprogestative chez la femme de 15 à 45 ans, a un effet synergique avec l'obésité sur le risque thromboembolique : le risque est augmenté de 10 fois pour les femmes ayant un IMC supérieur à 25 Kg/m² qui utilisent une contraception orale (Abdollahi et al , 2009).

L'obésité représente une cause prédisposant au développement de thromboses. En effet, les adipocytes sécrètent de nombreuses substances favorisant l'angiogénèse (vascularendothelialgrowth factor, fibroblastgrowth factor, plateletderivedgrowth factor β ...), l'activation plaquettaire et le développement d'un état inflammatoire (macrophage chemoattractant protein-1, IL1, IL6, TNF...) (Lorenzet et al, 2012).

La relation entre l'obésité et la MTEV a été établie dans plusieurs études épidémiologiques. Les sujets obèses ont augmenté les taux plasmatiques de facteurs procoagulants VII, VIII et XII et le fibrinogène, alors que la fibrinolyse est diminuée, comme en témoigne l'augmentation des taux d'inhibiteur de l'activateur plasminogène-1. En revanche, les niveaux des facteurs anticoagulants, la protéine C et la protéine S sont plus élevés, et les niveaux d'activateurs du plasminogène tissulaire sont inférieurs dans des conditions obèses, ce qui pourrait être considéré comme une réponse compensatoire à l'état hypercoagulable (Olié et al , 2011).

V.1.5.Tabac

Le tabac est un facteur de risque établi de la maladie artérielle mais pourrait aussi contribuer à la MTEV. Dans la Nurses HealthStudy, l'exposition au tabac chez les femmes était indépendamment associée à la survenue d'EP avec un risque relatif à 1,9. Chez les hommes, le risque de MTEV associé à l'exposition au tabac était de 2,8. Dans la Megastudy, dans laquelle étaient inclus des hommes et des femmes, le tabac était associé à une augmentation modérée du risque de MTEV (OR 1,43 ; IC 95 % 1,3—1,6) mais avec un possible effet-dose du nombre de cigarettes sur le risque thromboembolique (Olié et al , 2013).

V.1.6.Immobilisation prolongée

Dans deux séries autopsiques, la prévalence de la TVP a été analysée en fonction de la durée d'immobilisation au lit. Elle est d'au moins 15% pour un alitement de moins d'une semaine et de 80% au-delà. L'hospitalisation multiplie par 100 le risque de développer une thrombose par rapport à la population générale après ajustement sur l'âge et le sexe.

En médecine générale, le risque de développer une thrombose veineuse en cas d'immobilisation peut être estimé à 6 (Boukili et al , 2008).

V.1.7.Grossesse et post-partum

Les thromboses veineuses sont les complications veineuses les plus fréquentes au cours de la grossesse. L'embolie pulmonaire est la principale cause de mortalité maternelle. En fait pendant une grossesse le risque relatif de présenter un accident thromboembolique est 5 à 6 fois supérieur à celui d'une femme du même âge non enceinte et ne prenant pas de contraceptifs oraux.

La moitié des accidents thromboemboliques affectant les femmes de moins de 40 ans survient dans un contexte de grossesse (Boukili et al , 2008).

Plusieurs mécanismes concourent à cette augmentation du risque thrombotique : le ralentissement du flux sanguin, la diminution du tonus veineux, la gêne du retour veineux par l'utérus gravide et les modifications de l'hémostase générant un profil d'hypercoagulabilité. Ces perturbations se normalisent dans les 6 à 8 semaines après l'accouchement (Cheikh et al , 2008).

Le risque relatif de MTEV durant le post-partum (défini comme six semaines suivant la délivrance) est 10 à 15 fois supérieur à celui observé durant le reste de la grossesse, avec prédominance des TVP. La maladie thromboembolique veineuse en pré-partum alors que la période du post-partum est plutôt associée à la survenue d'embolie pulmonaire (Boukili et al , 2008).

V.1.8.Pilule oestroprogestative (EP)

Comme son nom l'indique, la contraception oestroprogestative (EP) est basée sur l'administration d'un oestrogène et d'un progestatif de synthèse

Les contraceptifs EP induisent des modifications aussi bien au niveau de la coagulation qu'au niveau de la fibrinolyse. Ces modifications résultent principalement de l'impact des oestrogènes sur le foie et sont dose-dépendantes. D'une manière générale, les EP provoquent une augmentation du fibrinogène et de certains facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, X et VIII).

Ils sont également responsables d'une diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine III, protéine S) et d'une résistance acquise à la protéine C activée. La contraception oestroprogestative induit donc un état d'hypercoagulabilité.

Le risque thromboembolique veineux (TEV) des contraceptifs EP a été découvert peu de temps après leur mise sur le marché. En effet, dès le début des années 1960, des cas de thromboses compliquées pour certaines d'embolies pulmonaires ont été rapportés.

Il est désormais établi de façon claire que le risque TEV est partagé par tous les contraceptifs EP quelle que soit la voie d'administration (transdermique, vaginale et orale). Ce risque sous pilule est globalement 3 à 7 fois celui des non utilisatrices (Pottieret al , 2002).

V.1.9.Ménopause

La prise d'oestroprogestatif chez la femme ménopausée est associée à un risque de TVP 2 à 4 fois plus important (avec un risque de récurrence). Cette majoration du risque thromboembolique est plus importante pendant la première année de mise en route du traitement, mais persiste durant les 5 ans de traitement. Ce risque augmente avec l'âge et l'obésité comme dans la population générale (Cushman et al., 2004). De même, les femmes porteuses d'une mutation du facteur V Leiden sont particulièrement susceptibles de faire une thrombose veineuse induite par les oestroprogestatifs (Walid et al , 2013).

V.2 Facteurs génétiques

V.2 .1. Déficit en antithrombine

Le déficit en antithrombine est rare, transmis sur le mode autosomique dominant. La prévalence serait de 1 à 2 pour 10000 pour la population générale. Le déficit peut être quantitatif par diminution de la synthèse d'une protéine normale ou qualitatif par production d'un variant moléculaire inactif. Des valeurs de 50 à 55 % d'antithrombine suffisent à créer un terrain de thrombophilie majeure pouvant toucher les veines profondes des membres inférieurs, les veines cave ou porte, ou les veines mésentériques. Le risque de thrombose dans les déficits quantitatifs serait multiplié par 20 à 50. Ces thromboses peuvent être favorisées par certaines circonstances : la grossesse, l'accouchement ou une intervention chirurgicale (Le gal et al , 2012).

V.2 .2.Déficit en protéine C

Le déficit constitutionnel en protéine C est transmis sur le mode autosomique dominant. Des valeurs de 50 % constituent un facteur de risque de thrombose veineuse. La prévalence du déficit en protéine C dans la population générale est assez élevée, de l'ordre de 2 à 4 pour 1 000, mais un certain nombre de ces déficits

restent asymptomatiques. Dans la forme hétérozygote, on considère que le risque de thrombose est augmenté d'un facteur 7 à 10, l'incidence annuelle des thromboses veineuses profondes (TVP) étant de 3 %. La forme homozygote est rare (Le gal et al , 2012).

V.2 .3.Déficit en protéine S

Des thromboses peuvent se voir lors des déficits en protéine S, ceux-ci sont transmis sur le mode autosomique dominant et peuvent être particulièrement graves. La prévalence de ces déficits est difficile à apprécier en raison des discordances dans les méthodes de dosage. L'incidence annuelle de TVP lors des déficits en protéine S serait de 3 %. Le déficit homozygote en protéine S donne un tableau clinique identique au déficit homozygote en protéine C (Abdollahi et al , 2003).

V.2.4. Résistance à la protéine C activée (RPCa) et polymorphisme du facteur V

La RCPa, mise en évidence pour la première fois en 1994, n'est pas véritablement une anomalie de la protéine C mais du facteur V de la coagulation, alors appelé facteur V Leiden. Le facteur V Leiden exerce une activité coagulante normale mais présente un trouble moléculaire au niveau du site de clivage initial par la PCa. Il en résulte que le facteur Va muté est inactivé in vivo par la PCa de façon plus lente que le facteur Va normal. Ceci entraîne une augmentation de la génération de thrombine et donc une augmentation du risque de thrombose, de 5 à 10 chez les sujets hétérozygotes, et de 50 à 100 chez les homozygotes. Les manifestations thromboemboliques des sujets ayant une résistance à la protéine C activée sont identiques à celles des déficits hétérozygotes en AT, protéine C ou S.

Le diagnostic peut être fait par recherche de résistance à la protéine C activée (RPCa), ou par biologie moléculaire par la mise en évidence d'une mutation R506Q sur le gène du facteur V. Cette anomalie constitutionnelle, héréditaire, est la plus fréquente des anomalies moléculaires associées aux thromboses récidivantes. Le facteur V Leiden est retrouvé dans 20 à 30 % des cas de maladie thromboembolique récidivante (MTER), contre 7 à 10 % pour les déficits en protéine S ou en protéine C, et 3 % pour les déficits en antithrombine (Conversyet al , 2015).

V.2.5. Polymorphisme G20210A de la prothrombine

✚ Protéine :

La prothrombine est la serine protéase de la phase finale de la coagulation(EC 3.4.21.5), c'est une glycoprotéine de masse moléculaire d'environ 70 kDa, dépendante de la vitamine K synthétisée dans le foie en tant que zymogène inactif(Lancellotti et De Cristofaro, 2009).

Elle est transformée en thrombine par la prothrombinase, complexe formé de facteur Xa en présence de phospholipides, de calcium et de facteur Va. La prothrombine est convertie en sa forme active, la thrombine; qui joue un rôle important dans l'hémostase et la thrombose: elle convertit le fibrinogène en fibrine pour la formation du caillot sanguin, stimule l'agrégation plaquettaire et active les facteurs de coagulation V, VIII et XIII) (Lancellotti et De Cristofaro, 2009) .

La concentration de prothrombine est, avec l'antithrombine, l'un des deux déterminants majeurs de la génération de thrombine (Boukili et al , 2008).

✚ Structure du gène :

Degen et Davie (1987) ont déterminé que le gène de la prothrombine contient 14 exons et s'étend sur environ 21 kb.

- **Emplacement cytogénétique:** 11p11.2, qui est le bras court (p) du chromosome 11 en position 11.2(Figure 6).

- **Emplacement moléculaire :** paires de bases de [46,719,165](#) à [46,739,507](#) sur le chromosome 11.

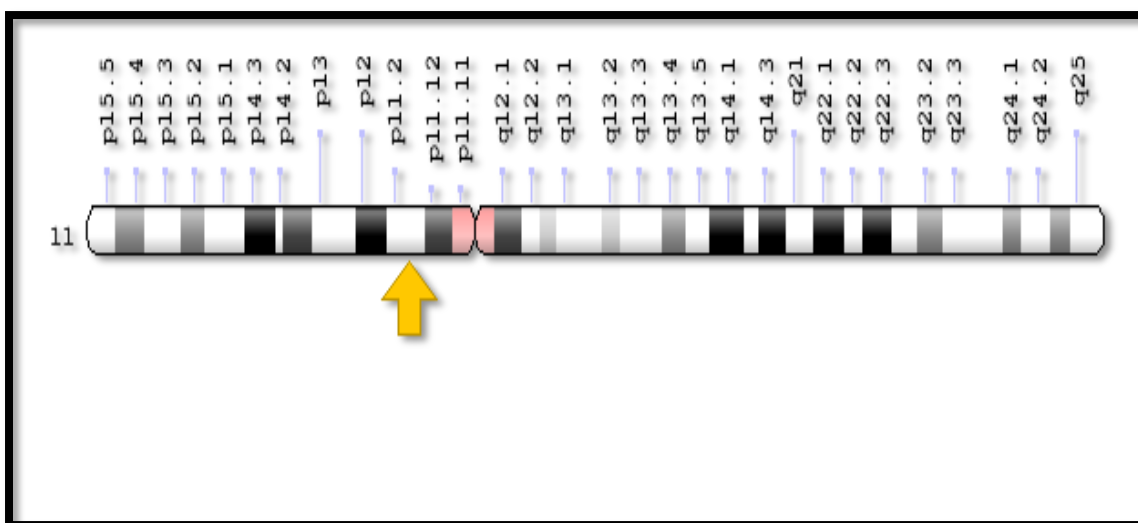


Figure 6: Gène de la prothrombine(P. H. Reitsma et al ,2012).

Bases moléculaire de l'augmentation de la prothrombine et mutation G20210A de la prothrombine

La mutation 20210 (G>A) de la prothrombine, décrite en 1996 (par Poort) est située dans la région 3' non traduite, à la position la plus extrême où le pré-ARNm est clivé et polyadénylé, elle s'accompagne de taux plus élevés de prothrombine circulante, ce qui explique le risque le plus élevé de thrombose lié à cette mutation. C'est la première mutation décrite dans cette zone qui s'accompagne d'une augmentation de fonction par rapport au gène sauvage. En effet, l'activité fonctionnelle de l'allèle physiologique G au niveau du site de clivage est moins efficace pour la maturation de l'extrémité 3' que celle de l'allèle muté. La substitution d'une guanine par une adénine lui confère une activité supérieure avec une meilleure reconnaissance du site de clivage, et une accumulation supérieure d'ARNm mature dans le cytoplasme, aboutissant à une augmentation de la synthèse protéique (Figure 7). L'extrémité 3' des ARNm est caractérisée par la présence de nombreux résidus A qui sont ajoutés après la transcription grâce au signal de polyadénylation (AAUAAA). L'ARN pré-messager est coupé à une vingtaine de nucléotides en aval du signal de polyadénylation, puis, par un mécanisme de synthèse complexe faisant intervenir une douzaine de protéines, une queue poly(A) de l'ordre de 200 nucléotides est ajoutée. Au niveau de la région 3'UTR, la première coupure survient en général au niveau d'un nucléotide A. Dans le cas de la prothrombine, le type sauvage présente un G au site de coupure qui va être coupé, mais de façon moins efficace. La mutation rétablit à ce site un nucléotide A. Le CSPF (CleavageStimulatoryPolyadenylation Factor) est le «facteur de stimulation du site de clivage-polyadénylation», et le CStF (CleavageStimulatory Factor) est le «facteur de stimulation du clivage». Après la coupure, une poly(A) polymérase (PAP) et sa protéine porteuse (PABPII) assurent la polyadénylation. Ces séquences jouent un rôle important dans la demi-vie cytoplasmique des ARNm. Si l'ARNm a une durée de vie plus grande donc il va être traduit plusieurs fois à chaque fois ce qui va augmenter le taux de son expression cad de sa traduction en prothrombine et donc on va avoir un taux élevée de prothrombine dans le sang et don on aura une situation d'hypercoagulabilité sanguine (Jude et al 2016 ; Boukili et al 2008).

La plupart des sujets porteurs de la mutation se trouvent dans le quartile le plus élevé des taux de facteur II (> 115%). Il a ensuite été confirmé que la prévalence de l'allèle 20210A était effectivement de 1 à 2% dans la population normale. Par contre, chez les sujets présentant une tendance thrombotique, la prévalence est de l'ordre de 5 à 7%, selon les plus récentes études, donc un peu moins élevées qu'initialement signalé. Le risque relatif de thrombose veineuse serait augmenté de 3 à 5 fois, et serait plus élevé chez les sujets qui présentent en même temps un facteur V Leiden. Cette anomalie serait donc un facteur génétique supplémentaire de risque thrombotique.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans l'état actuel des connaissances, il semble très vraisemblable que ce facteur doit être associé à d'autres, ou à des circonstances particulières pour induire une pathologie thrombotique (Le gal et al , 2012).

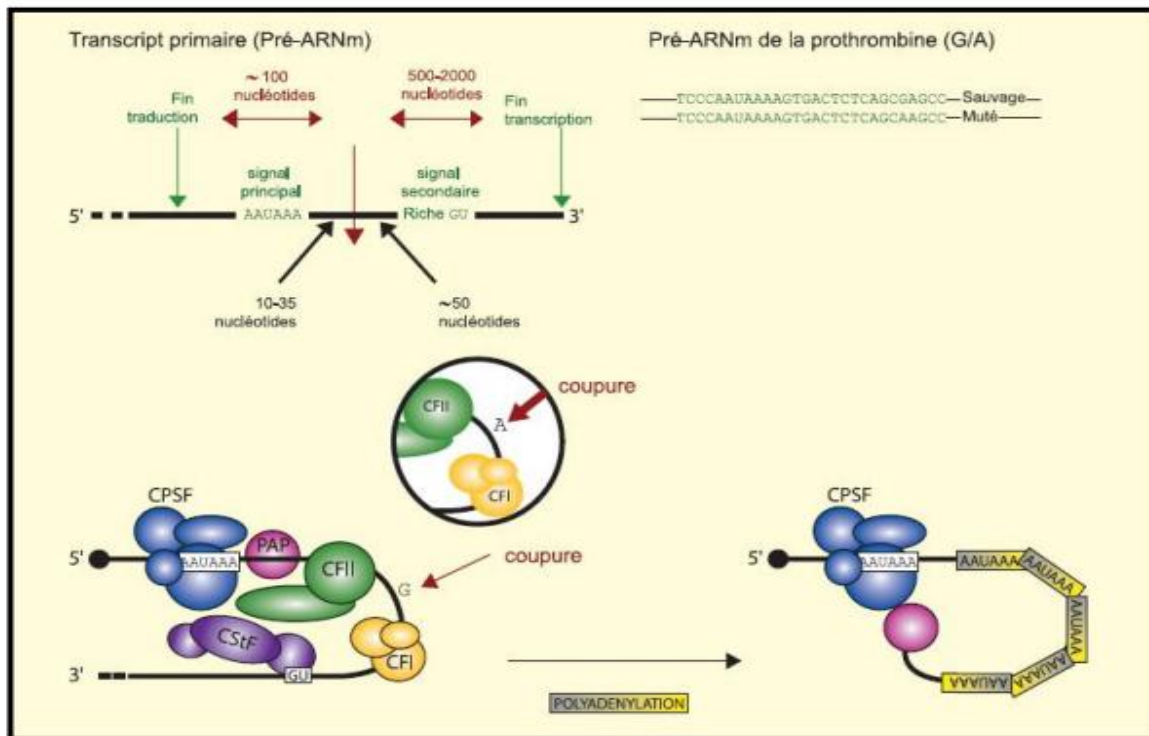


Figure7:Influence de la mutation 20210 (G>A) sur la polyadénylation de l'ARNm de la prothrombine (Boukili et al 2008).

Patients et méthodes

Patients et méthodes

I. Populations d'étude

I.1. Patients

Ils ont été recrutés au niveau du service de la cardiologie et la médecine interne au CHU de Constantine, le total de notre recrutement est de 121.

➤ Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude sont des sujets ayant un épisode de thrombose unique ou récidivante s'intégrant ou non à un contexte familial

➤ Critères d'exclusion

On a exclu les thromboses post chirurgicales ou secondaires à un cancer.

I.2. Témoins

La population témoin est au nombre de 146 sujets sains, elle se compose des employés de l'université, de l'hôpital et des bénévoles.

➤ Critères d'inclusion

Les sujets supposés sains appariés selon l'âge et le sexe.

➤ Critères d'exclusion

Ont été exclus les sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux de la MTEV, les femmes enceintes ou sous contraception orale.

II. Prélèvement sanguin et recueil des données

La présente étude est rétrospective de type cas-témoins, les données de nos résultats ont été recueillis à partir des questionnaires déjà réalisés au cours d'une thèse de doctorat avec le malade lui-même et par la consultation de son dossier médicale (**Annexe I**). Les renseignements nécessaires des témoins ont été également enregistrés sur un questionnaire réalisé avec le sujet (**Annexe II**). Les sujets recrutés ont signé un consentement éclairé (**Annexe III**).

Les prélèvements sanguins étaient effectués sur un tube EDTA ; en position semi assise, par ponction veineuse franche. Ils ont été réalisés au niveau du service d'hospitalisation du patient ou en ambulatoire (au laboratoire de biochimie du CHUC).

III. Analyse moléculaire

III.1. Extraction d'ADN à partir de sang total

Le sang des patients est prélevé (5 à 10 ml) sur anticoagulant (EDTA), par ponction veineuse afin d'extraire l'ADN génomique par la méthode au NaCl dont le principe est le suivant (**Annexe IV**) :

- **Lyse** : une lyse cellulaire est réalisée en présence de solution de lyse (Annexe VI), de protéinase K et de détergent SDS (Sodium Dodécyle Sulfate). Les éléments figurés du sang, dont les leucocytes sont lysés.
- **Extraction** : l'ADN nucléaire est libéré dans le lysat et les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl.
- **Lavages** : la pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. L'ADN est ensuite solubilisé en phase aqueuse (eau distillée stérile).

III.2. Quantification et contrôle de la pureté de l'ADN

Le contrôle de la pureté de l'ADN est réalisé par le spectrophotomètre, puisque le maximum d'absorbance des acides nucléiques (l'ADN et l'ARN) se situe à 260 nm, par contre celui des protéines se situe à 280 nm. Le rapport $R = A_{260}/A_{280}$ constitue un bon indicateur de la pureté de l'ADN. Ce rapport doit être compris entre 1.6 et 2. Une valeur inférieure à 1.6 témoigne d'une contamination protéique. Par contre une valeur supérieure à 2 indique une contamination par l'ARN. La quantification de l'ADN est effectuée à 260 nm, une unité d'absorbance correspond à 50 µg/ml. D'après ce principe, la concentration d'ADN peut être calculée à partir de la formule suivante :

$$[\text{ADN}] \text{ en ng/}\mu\text{l} = A_{260} \times 50 \times \text{facteur de dilution}$$

III.3. Génotypage du polymorphisme G20210A de la prothrombine

L'amplification et le génotypage du polymorphisme G20210A de la prothrombine est réalisé par des PCR-RFLP en utilisant des amorces spécifiques et des enzymes de restriction spécifiques de chaque région (**Tableau 1**).

Tableau I : Séquences des amorces, longueur des produits de PCR et la taille des fragments de la digestion (pb)

	Séquences des amorces	Produits de PCR	Enzymes de restriction	Homozygote sauvage	Hétérozygote	Homozygote muté
Proth. G20210A	Région 3' non transcrite. 5' TCTAGAAACAGTTGCCTGGC 3' 5' ATAGCACTGGGAGCATTGAAGC 3' Exon 10. 5' GACCCTGTCTCAAAAATAAATAAA 3' 5' GTGACCAAATGGCTTCCAG 3'	345*/ 548**	<i>HindIII</i>	345*/ (453, 95)**	(345, 322)*/ (453, 95)**	322*/ (453, 95)**

*Fragment de la région 3' non transcrite du gène de la prothrombine.

**Fragment de l'exon 10 du gène de la prothrombine.

III.3.1. Préparation du mélange réactionnel de la PCR:

Pour une détection de la mutation G20210A de la prothrombine on procède à une co-amplification de deux régions : la région 3' non transcrite et l'exon 10 du gène de la prothrombine selon la méthode de Raoul et al , 1997 . L'amplification des deux régions est réalisée dans deux mélanges réactionnels différents.

Le premier contenant : l'ADN génomique, 2.5mM MgCl₂, 0.3mM de chaque dNTP, 1X tampon, 0.32µM des amorces sens et anti-sens, et 0.04U/µl de laTaqpolymérase pourl'amplification de la région 3' non transcrite d'une taille de 345 bp. Lesecond comporte : 1.5mM MgCl₂, 0.25mM de chaque dNTP, 1X tampon, 0.16µM des oligonucleotides sens et anti-sens et 0.02U/µl de laTaqDNA polymérase dans un volume final de 25µl pourl'amplification de l'exon10 d'une taille de 548 bp. Ce fragment contient le site de restriction de l'enzyme*HindIII*; il est utilisé comme un contrôle interne de la digestion enzymatique.

III.3.2. Programme d'amplification PCR de la prothrombine

Le programme d'amplification au thermocycleur est programmé ainsi :

- Une dénaturation initiale pendant 5 minutes à 94°C, suivi de 35 cycles avec :
 - Une dénaturation à 94°C pendant 40 secondes.
 - Une température d'hybridation à 53°C pendant 40 secondes.
 - L'élongation à 72°C pendant 40secondes.
- Une élongation finale de 7 minutes à 72°C.

III.3.3. Électrophorèse du produit de PCR

Dépôt de 10 µl du produit de PCR sur gel d'agarose à 2 %, migration à 120 V pendant 1h et révélation sous UV.

III.3.4. Digestion enzymatique

10 μ l de chacun des deux produits de PCR sont mélangés dans un seul tube pour être digéré par l'enzyme *Hind III* à une concentration de 0.13U/ μ l dans un volume finale de 30 μ l. Les tubes de digestion sont ensuite incubés à 37 °C pendant une nuit.

III.3.5. Électrophorèse des produits de la digestion

Les produits de digestion sont visualisés par bromure d'éthidium (BET) sous UV après migration sur un gel agarose de 3% à 100V pendant 1heure. La taille des fragments obtenus selon le polymorphisme sauvage GG est mentionnée sur la figure 8.

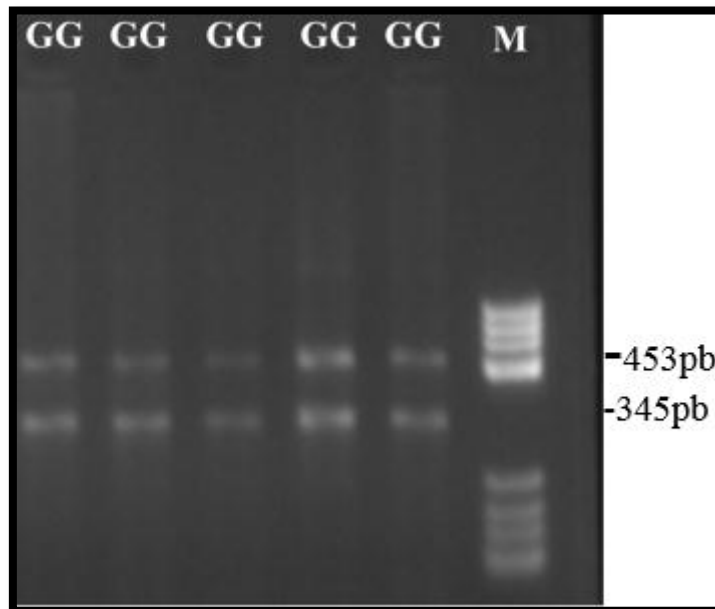


Figure 8: Profil de digestion du polymorphisme G20210A de la prothrombine.

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée par l'excel pour le calcul des fréquences, la moyenne et l'écart type. Les tests de comparaison sont réalisés par le logiciel le R 3.1.2 (www.r-project.org).

Les données ont été exprimées en pourcentages et fréquences pour les variables qualitatives et en moyenne \pm écart type pour les variables quantitatives.

La comparaison des proportions, a été évaluée au moyen du test du Chi-carré, et la comparaison des variables continues est effectuée par le test de Student.

IV.1. Calcul de l'odds ratio :

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence:

Il est présenté sous forme de tableau croisé 2×2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

	Malades	Témoins	
Exposée(E +)	A	b	a +b
Nonexposés (E-)	C	d	c +d
	a+c	b+d	Total

Le calcul du odds ratio se fait par la formule suivante:

$$\text{OR} = a*d / b*c$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence <5%). Dans ce cas l'Odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

IV.2. Intervalles de confiance:

L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle.

La notion d'intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu, l'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillon.

IV.3. P value :

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque α). Si la valeur de p calculée a posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats.

PATIENTS ET METHODES

L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

Le seuil 0.01 doit d'être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive; on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variables.

Résultats et discussion

Résultats et discussion

I. Répartition selon le sexe et l'âge:

Notre étude inclus 121 patients et 146 témoins ; les deux groupes d'étude ont été subdivisés en tranches d'âge de 12 ans à plus de 60 ans. Une distribution selon le sexe a été également bien établie.

I.1. Moyenne d'âge :

Tableau II : Age moyen des deux populations d'étude.

	Patients (n=121)	Témoins (n=146)	P-value
Moyenne	38.68	36.66	NS
Ecart type	14.99	13.42	

NS : non significatif

L'âge moyen est de 38.7 ± 14.9 ans chez les patients avec des extrêmes de 12 – 85 ans et de 36.7 ± 13.4 ans chez les témoins, avec des extrêmes de 16 – 85 ans (**Tableau 2**).

I.2. Répartition selon le sexe:

Tableau III : Répartition des cas et des témoins selon le sexe.

Sexe	Hommes(%)	Femmes(%)	Total	P-value
Patients	50(41.3)	71(58.7)	121(100)	NS
Témoins	61(41.7)	85(58.2)	146(100)	

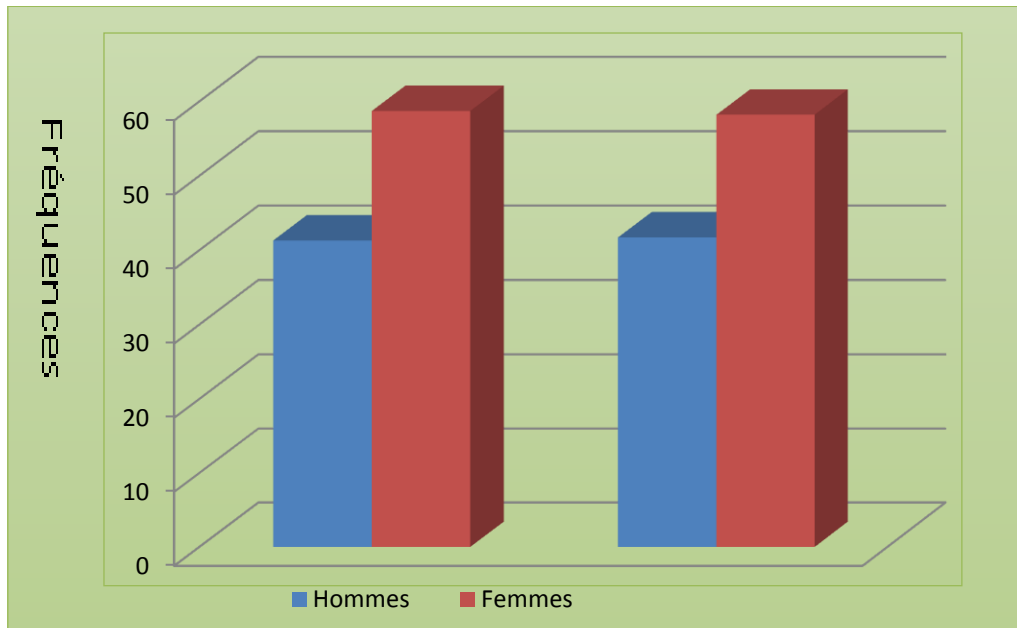


Figure 9 : Représentation graphique de la répartition de la population générale selon le sexe.

La fréquence du sexe féminin est supérieure à celle du sexe masculin au sein des deux groupes d'étude (Tableau III). Ceci est très caractérisé à l'histogramme de la figure 9 avec des pics élevés pour le groupe des femmes en comparaison à celui des hommes.

I.3. Répartition par tranche d'âge selon le sexe :

Tableau IV : Répartition des deux populations par tranches d'âge et selon le sexe.

Age	Patients		Témoins	
	Hommes n (%)	Femmes n (%)	Hommes n (%)	Femmes n (%)
<20	4 (8)	2(3)	2 (3.3)	0(0)
20-29	11 (22)	15(21.1)	17 (27.8)	33(38.8)
30-39	15 (30)	28(39.4)	18 (29.5)	24(28.2)
40-49	7 (14)	13(18.3)	11 (18)	16(18.8)
50-59	3 (6)	8(11.2)	4 (6.6)	9(10.6)
≥60	10(20)	5(7)	9(14.8)	3(3.6)
Total	50(100)	71(100)	61(100)	85(100)

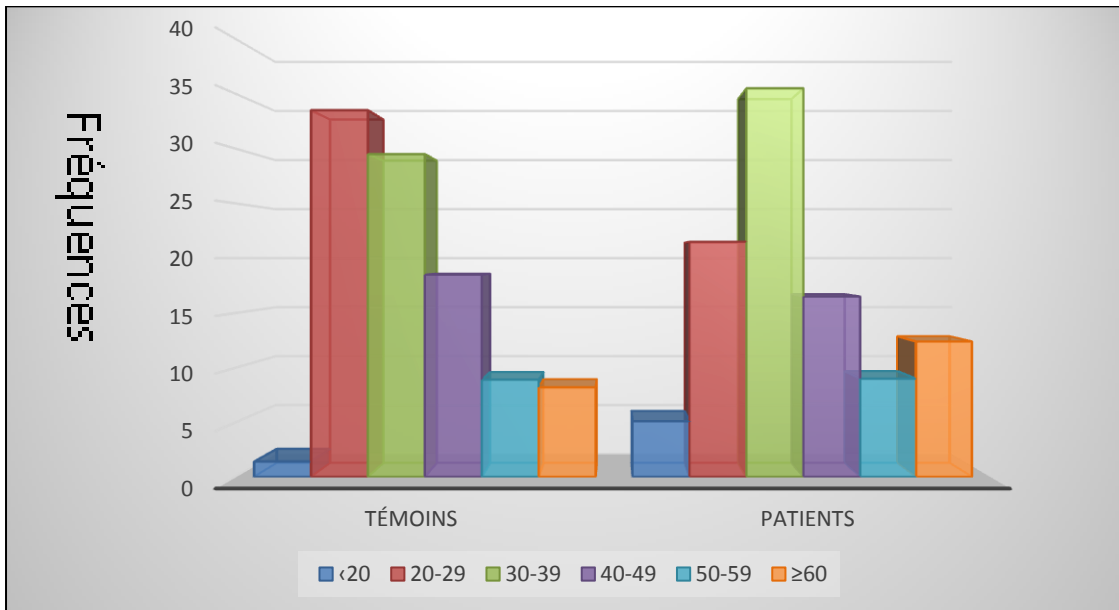


Figure 10 :Représentation graphique de la répartition des deux populations par tranches d'âge.

La majorité des sujets recrutés appartiennent aux deux classes d'âge (20-29) et (30-39) ce qui montre qu'ils sont d'autant plus jeunes (Figure 10). On remarque également qu'ils sont pour la plupart appariés selon l'âge et le sexe (Tableau IV).

Nos résultats n'ont pas montré que le risque de la maladie augmente avec l'âge, ceci peut être expliqué par nos critères de sélection. Les résultats concernant la relation entre l'âge et la survenue de la MTEV sont très hétérogènes et conflictuels ; en effet une étude qui s'accorde avec nos résultats a montré que l'âge n'apparaît plus comme facteur de risque indépendant (Rosencher et al ; 2011).

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 (Naess et al , 2007). De même en 2007 Philbrick a montré que l'âge supérieur à 40 ans est distingué comme un facteur de risque (Philbrick et al , 2007).

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

Certaines conditions 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 corporelle (IMC), la fréquence élevée des périodes d'immobilisation et d'infections aiguës sévères, le risque de développement du cancer ou de facteurs de comorbidités ((Philbrick et al , 2007).

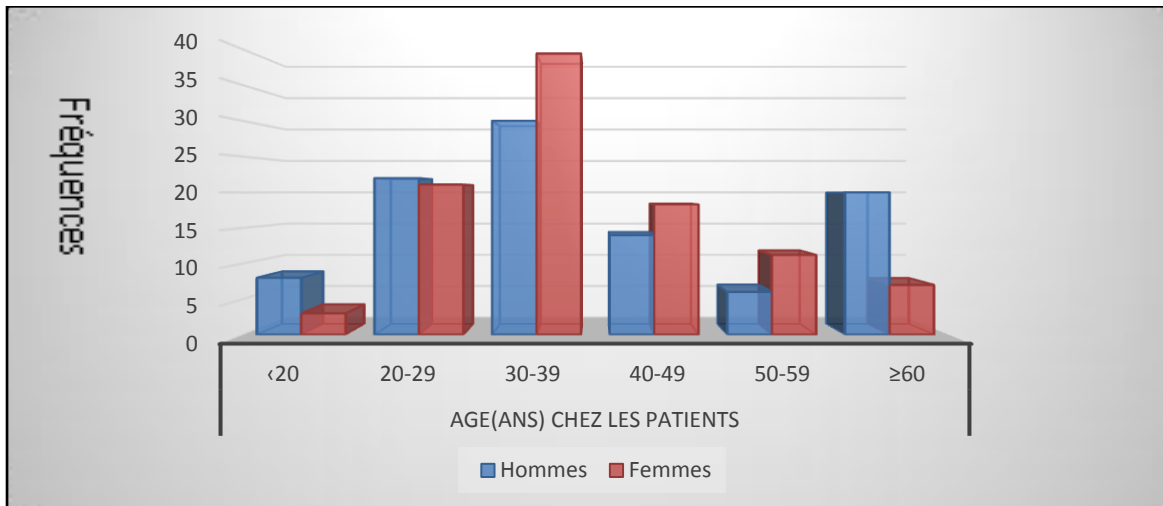


Figure 11: Représentation graphique de la répartition des patients par tranches d'âge et selon le sexe.

On remarque que la fréquence des femmes est élevée en comparaison à celle des hommes dans la majorité des classes d'âge et qu'au-delà de 60 ans on observe un pic élevé pour le sexe masculin (Figure 11).

On constate également un nombre important des femmes par rapport aux hommes au sein de la population des cas et témoins ; les femmes en âge de procréer sont plus souvent touchées que les hommes du même âge.

Cette prédominance féminine peut être liée à l'utilisation de la contraception orale et à la grossesse. Des études similaires ont prouvé que les femmes enceintes ou en post-partum augmentent leur risque de développer la MTEV (Oger et al, 2000). De même l'étude de Kyrle et al a prouvé que le risque thromboembolique est majoré chez les femmes utilisant une contraception oestroprogestative, chez les femmes enceintes ainsi que chez les femmes ménopausées lors de la prise d'un traitement hormonal substitutif (Kyrle et al, 2005).

Néanmoins lorsque ces conditions ne sont pas réunies, le sur-risque thromboembolique des femmes par rapport aux hommes est mis en doute par certaines études (Scurr et al, 2010). Ceci s'accorde avec l'étude de Mahé et al, en 2005 ayant constaté que la fréquence des personnes âgées de la MTEV était supérieure chez les hommes comparés aux femmes (Mahé et al, 2005a).

II. Caractéristiques relatives à la MTEV

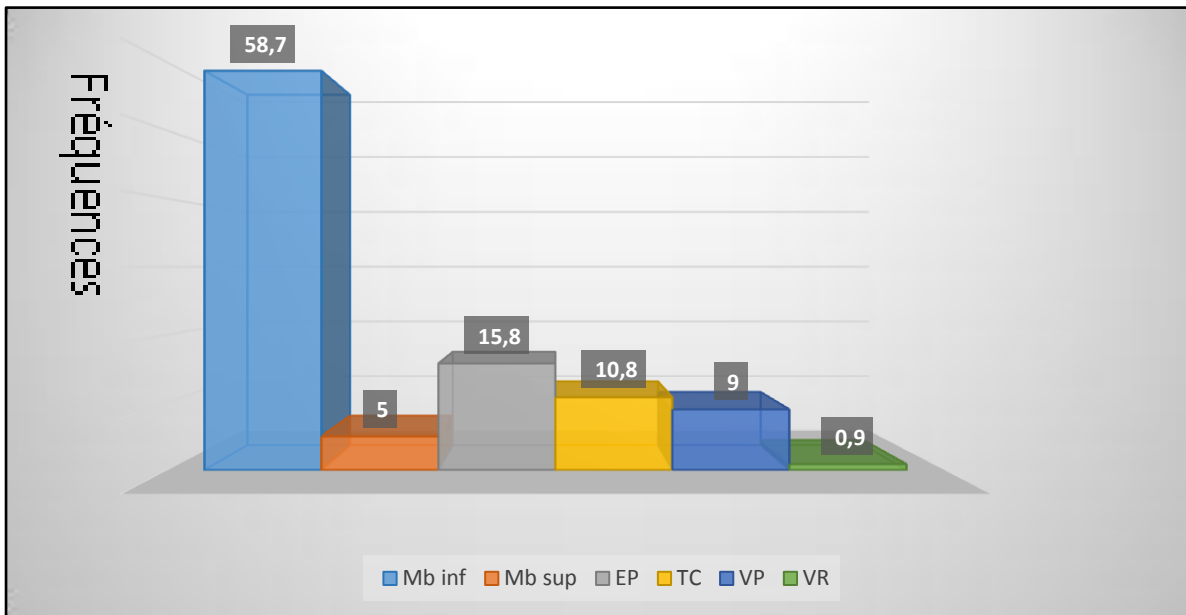


Figure 12 : Représentation graphique de la répartition des différentes localisations de la thrombose veineuse.

La principale localisation des thromboses veineuses dans notre série se situe au niveau des membres inférieurs avec une fréquence de 58.7%. Les 41.3% restants englobait les autres sites de localisation du thrombus veineux à savoir : thrombose des membres supérieurs ; embolie pulmonaire ; thrombose de la veine cérébrale ; thrombose de la veine porte et une thrombose de la veine rétine avec des fréquences de 5% ; 15.8% ; 10.8% ; 9% ; 0.9% respectivement (Figure 12). Ces données sont similaires à ceux d'une étude marocaine (ROUF S ; 2015) ayant détectée les mêmes sites de localisation sauf concernant le cas d'une atteinte de la veine rétine avec des fréquences de : 80.1% ; 4.4% ; 3.67% ; 2.94% ; 11.7% respectivement.

Un des rationnels de cette étude était justement d'attirer l'attention sur le caractère classique de cette localisation et à la fréquence non négligeable des autres sites de thrombose qui représentaient plus de 20%. Ces autres localisations sont par ailleurs sévères et souvent graves et à fortiori le retard diagnostique de celles-ci peut conduire à un risque accru de complications (Corcos et al , 2012).

Dans notre étude on a détecté des pathologies associées à la MTEV à savoir : le diabète et l'hypertension artérielle qui étaient co-présents chez 4 cas; 2 cas avec l'angio de Behcet ; 1 cas seulement de drépanocytose ; AOMI et HTA. Une étude similaire au Maroc a également détecté (Rouf S, 2015) 5.1% des cas associés à d'autres pathologies telles que le diabète, l'HTA et la maladie de Behcet.

Le tropisme vasculaire de cette affection est connue depuis longtemps et fait toute l'originalité de cette maladie dont le mécanisme de base est une vascularite (Hubert et al , 1983).

III. Caractéristiques cliniques des témoins et patients :

III.1. Facteurs de risque cliniques chez les femmes de la population malade.

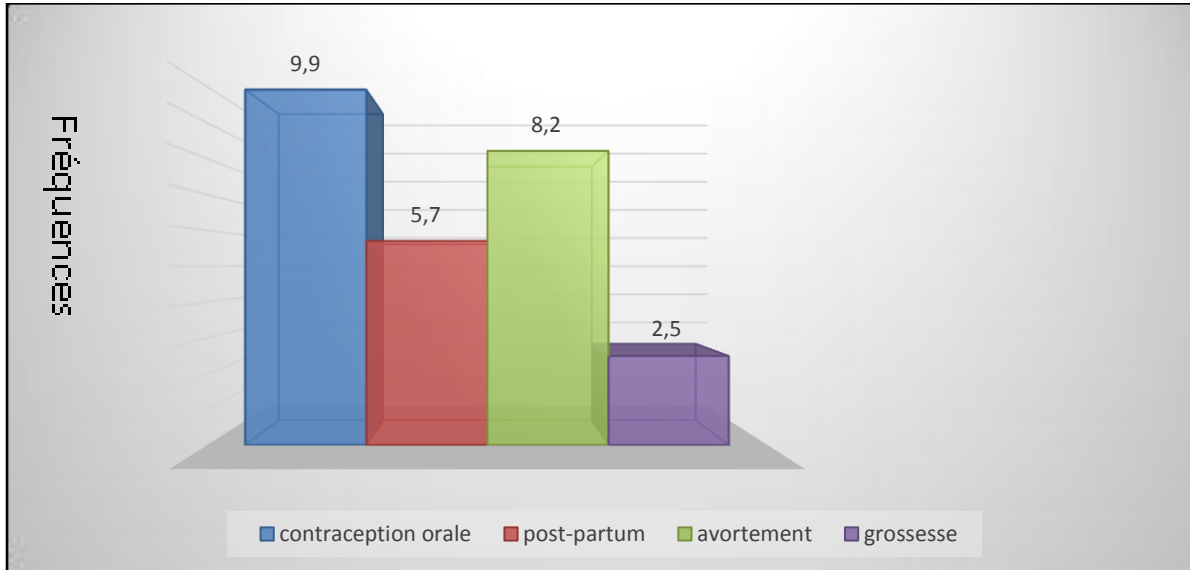


Figure 13 : Représentation graphique des facteurs gynécologiques.

Dans notre série les facteurs gynécologiques à savoir : la contraception orale ; la grossesse ; le post-partum et l'avortement sont détectés chez : 9.9% ; 2.5% ; 5.7% et 8.2% des cas respectivement (Figure 13).

Pour la contraception orale , une étude a rapporté qu'elle était incluse dans la survenue de thrombose chez 24% des cas après exclusion des autres facteurs (Corcos et al , 2012). Cependant dans notre étude ; la contraception orale n'a été détecté que seulement chez 9.9 % des patientes.

D'autres études montrent que les pilules œstroprogestatives multiplient par quatre environ le risque thromboembolique ; ce risque est encore plus important quand le progestatif combiné à l'œstrogène (Delluc et al , 2012). Une étude française réalisée entre (2009-2014) montre également que la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est l'une des principales complications de la grossesse et du post-partum (Biomnis, 2012).

III.2. Facteurs de risque cliniques de la population générale :

Tableau V : Caractéristiques cliniques des deux populations d'étude.

Facteurs de risque cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Nombre de témoins	Pourcentage (%)	P-value
Obésité	27	22.3	20	13.7	NS
Tabac	18	15	17	14	NS
Immobilisation / traumatisme	4	3.3	0	0	NA
Antécédents personnels	21	17.3	0	0	NA
Antécédents familiaux	10	8.2	0	0	NA

NS: non significatif/ NA: non applicable

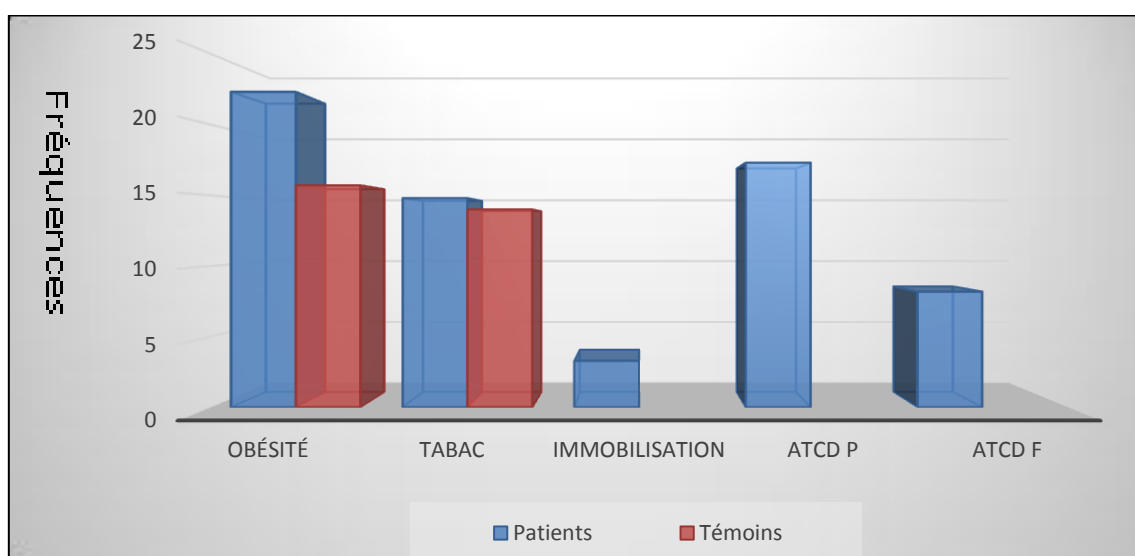


Figure 14 : Représentation graphique des facteurs de risques cliniques.

Le tableau V représente les caractéristiques cliniques des témoins et patients. Les fréquences du tabac et de l'obésité ne sont pas statistiquement significatives entre les deux populations d'étude. On note des caractéristiques spécifiques de la population malade notamment les antécédents personnels de la MTEV qui occupent la fréquence la plus élevée (17.4%) suivi par les antécédents familiaux de la MTEV, et l'immobilisation qui est de plus faible fréquence (3.3%).

III.2.1 Obésité :

On a constaté que la fréquence de l'obésité est également répartie entre les cas et les témoins ce qui indique qu'elle ne constitue pas un risque pour développer la maladie. Des études contradictoires ont prouvé que l'obésité est un facteur de risque thromboembolique en effet ; Abdollahi dans son étude en 2003 montre que l'obésité multiplie le risque de thrombose (Abdollahi et al ,2003) . Aussi une étude de Framingham a prouvé que l'obésité était un facteur de risque uniquement chez les femmes ; et que les contraceptifs oraux ont augmenté le risque relatif de thrombose veineuse profonde (Hubert et al , 1983).

III.2.2. Tabac :

Bien que la fréquence de la population malade soit supérieure à celle de la population témoin mais elle n'est pas statistiquement significative ce qui montre que le tabagisme n'est pas un facteur favorisant le risque thromboembolique. Cependant dans l'étude d'Enga en 2012 ; les gros fumeurs ont un risque thromboembolique veineux augmenté lorsqu'il existe une circonstance favorisante comme par exemple une chirurgie, un traumatisme récent ou une infection grave. Ce risque majoré n'est pas retrouvé en l'absence de circonstances favorisantes(Philbrick et al , 2007).

III.2.3.Immobilisation :

La maladie thromboembolique veineuse est déclenchée dans la majorité des cas par un facteur de l'immobilisation; ce facteur contribue à la stase. Cette dernière peut à son tour induire un état d'hypercoagulabilité, par activation de la voie extrinsèque de la coagulation par hypoxémie, et également en produisant des dommages endothéliaux ou en réduisant l'activité fibrinolytique (Huret et al , 1983).

Nos résultats ont montré seulement 4 cas présentant une immobilisation.Ceci n'est pas en accord avec le résultat des études ayant démontré que l'immobilisation est un facteur de risque de la MTEV (Huret et al , 1983). Il est à noter que ce faible taux des cas immobilisés peut être expliqué par l'introduction du traitement anticoagulant au cours de l'hospitalisation.

III.2.4.Antécédents thromboemboliques veineux :

Dans notre population malade les antécédents thromboemboliques veineux, personnels et familiaux présentent une fréquence non négligeable de 25.5 %. Plusieurs études ont prouvé que les antécédents de la MTEV constituent un facteur de risque très important (Christiansen et al ,2005) .Toutefois ; l'existence d'une situation à risque (cancer, chirurgie,...) rend le risque de récurrence de MTEV plus important.De plus en

présence d'une embolie pulmonaire, la récurrence est plus souvent une embolie pulmonaire avec un risque relatif de 4,0.

Hansson retrouve un taux de récurrence des antécédents de 7 % après 1 an, 21,1 % après 5 ans de suivi en cas de premier épisode, alors que les récurrences à 5 ans sont de 27,9 % après un deuxième épisode (Hansson et al., 2000).

Au final on note des caractéristiques cliniques ayant marqué notre population malade ; qui sont considérées comme des facteurs de risque acquis de la maladie à savoir : une histoire personnelle de la MTEV, l'utilisation d'une contraception orale, une histoire familiale de la MTEV, la grossesse et/ou le post-partum. Nos résultats recoupent ceux de l'enquête de population de Coon (Coon, 1984), sauf en ce qui concerne le risque de thrombose associé à la grossesse et au post-partum. En revanche pour la contraception orale ; une étude menée sur une population chinoise ne signale aucune association de ce facteur à l'embolie pulmonaire. Ce phénomène est probablement lié à l'utilisation très rare des contraceptifs oraux au sein de la population chinoise au cours des dernières décennies (Lu *et al*, 2002). La distribution des facteurs de risque au sein de notre population malade diffère de ceux trouvés dans une étude réalisée au Nord-Ouest Algérien (Chalal and Demmouche, 2015) ; ceci peut être expliqué par les critères de sélection différents au sein des deux études.

IV. Répartition des populations par polymorphisme génétique :

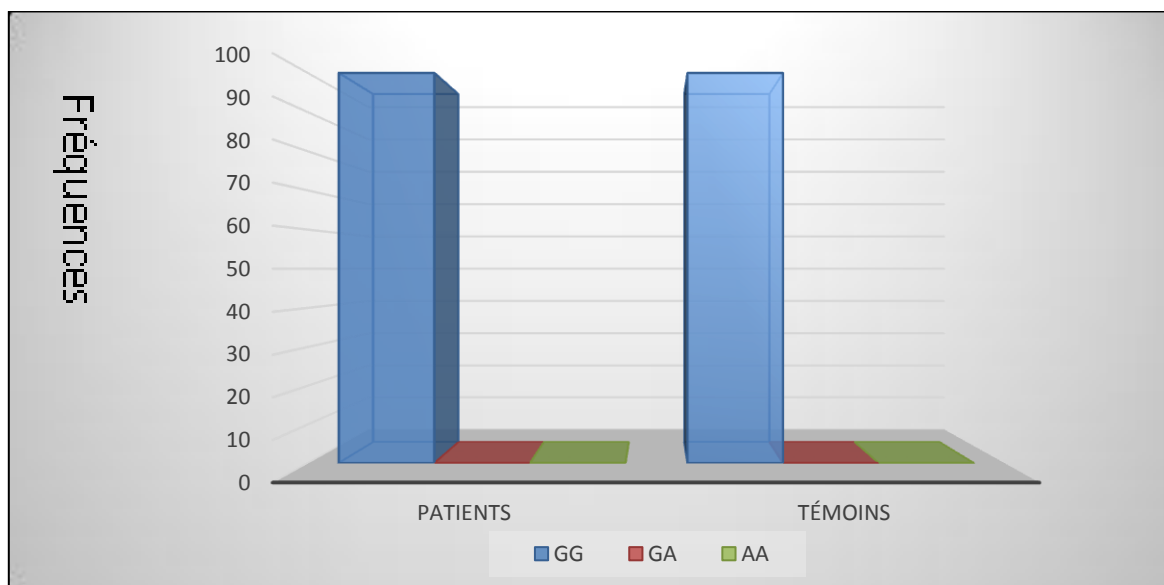


Figure 15: Représentation graphique de la fréquence génotypique du FII G20210A.

RESULTATS ET DISSCUSSION

Notre étuden'a détecté aucun cas ou témoins porteur de la mutation G20210A du gène de la prothrombine, ce qui confirme l'association négative entre ce polymorphisme et la thrombose veineuse ; donc elle ne constitue pas un facteur de risque de développement de la maladie.

Une étude similaire de Baglin T et al. en 2005 a permis de montrer que cette mutation n'est pas un facteur de risque indépendant de la MTEV (Baglin et al, 2005). Cet allèle muté de la prothrombine n'a pas été retrouvé chez les Somaliens (Ferraresi et al, 1997), les Africains de l'ouest (Rahimy et al, 1998), les Indiens d'Amazonie et d'Australie (Arruda et al, 1997) ni chez les Japonais (Miyata et al, 1998) ; il est même rare chez les Noirs Américains.

Cependant deux études algériennes donnent des fréquences de 1.8% et 3.4% (Helley et al, 1999 ; Bourouba et al, 2009). Une hétérogénéité de la fréquence, au sein du même pays a également été signalée dans la population italienne, qui est caractérisée par l'augmentation de la mutation dans le Sud (3% à 7%) que dans le nord (2% à 5%) (Sottillotta et al, 2009). Cela souligne l'importance d'établir la fréquence de la mutation G20210A de la prothrombine dans les différents groupes ethniques.

Cette anomalie est considérée comme un facteur de risque de thrombose veineuse, avec un risque multiplié de 2 à 4 par rapport aux sujets sans mutation (Rosencher et al, 2011). Là encore, le risque augmente considérablement en présence des facteurs de risque cardiovasculaire associés (Rosencher et al, 2011). L'étude cas - témoins d'Avcu et al a retrouvé une prévalence élevée de la mutation FIIG20210A chez les patients, suggérant un rôle de cette mutation dans le risque vasculaire.

Ce polymorphisme est trouvé à l'état hétérozygote chez 4 à 8 % des sujets. Le risque relatif est estimé de 2 à 7 fois plus élevé chez les porteurs (De Moerloose 2000, Emmerich 2001) et 2.4-5.5% chez les Marocains (Mathonnet et al, 2002 ; They-They et al, 2012). Elle est également un facteur de risque prothrombotique chez les enfants, notamment pendant la puberté et l'adolescence (Schobess 1999, Junker 1999).

D'un point de vue physiopathogénique, la prothrombine est le précurseur de la thrombine, qui est une sérine protéase impliquée dans les processus de thrombose avec des propriétés procoagulantes, anticoagulantes et antifibrinolytiques (De stefano et al, 1999).

Il existe une corrélation positive entre les taux plasmatiques de la prothrombine chez les patients porteurs de la mutation et le risque de thrombose veineuse.

La mutation FIIG20210A est donc fonctionnelle et l'élévation des taux plasmatiques de la prothrombine serait responsable d'une importante génération de thrombine, ce qui conduit à la thrombose (Granel et al, 2003).

Conclusion

Conclusion et perspectives

De nombreux facteurs favorisant la survenue de la maladie thromboembolique veineuse, dans notre étude cas-témoin on s'est intéressé à trouver un lien possible entre un facteur génétique qui est le polymorphisme G20210A de la prothrombine et la maladie thromboembolique veineuse.

Les résultats nous ont permis tout d'abord de confirmer que les femmes étaient exposées à un risque accru de la MTEV comparés aux hommes. D'autres caractéristiques cliniques ont marqué notre population malade qui peuvent être considérés comme des facteurs de risque acquis de la maladie à savoir : les antécédents personnels et familiaux de la MTEV, la grossesse/ post-partum, la contraception orale et l'immobilisation.

Suite aux résultats obtenus nous n'avons pas observé d'association entre la mutation 20210(G>A) du gène de la prothrombine et le risque de maladie thromboembolique veineuse. Aucune relation entre les deux génotypes homozygote (G/G) et hétérozygote (G/A) et l'affection n'a pu être montrée. Nos résultats suggèrent que cette mutation ne représente pas un facteur de risque pour la maladie thromboembolique veineuse.

L'étude qu'on a menée nous confirme que la maladie thromboembolique peut être le résultat d'une combinaison de situations cliniques à risque d'où son caractère multifactoriel. En revanche, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer la véritable prévalence du polymorphisme G20210A de la prothrombine au sein de la population algérienne et d'évaluer exactement son taux de risque pour développer la maladie ; afin d'identifier les patients à haut risque afin de limiter son incidence et sa mortalité.

Dans la continuité de ce travail de recherche décrit dans ce mémoire, il serait intéressant d'explorer ce polymorphisme génétique en parallèle avec d'autres facteurs de risque génétiques à savoir les polymorphismes G1691A du facteur V Leiden et C677T du gène de la MTHFR. Aussi il est important d'explorer les déficits constitutionnels des inhibiteurs de la coagulation qui sont les déficits en protéine S, protéine C et l'antithrombine III.

*Références
bibliographiques*

ABDOLLAHI, Morteza, CUSHMAN, Mary, ROSENDAAL, Frits R., et al. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thrombosis and haemostasis*, 2003, vol. 89, no 3, p. 493-498.

ANTONI, Guillemette. Identification de facteurs génétiques modulant deux phénotypes intermédiaires de la maladie thrombo-embolique veineuse: les taux de facteurs VIII et vonWillebrand: Intérêt de l'utilisation de différentes approches de recherche pangénomique. 2012. Thèse de doctorat. Université Paris Sud-Paris XI.

ARRUDA VR, SIQUEIRA LH, GONÇALVES MS, VON ZUBEN PM, SOARES MC, MENEZES R, ANNICHINO-BIZZACCHI JM, COSTA FF. Prevalence of the mutation C677→ T in the methylene tetrahydrofolatereductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. *Am J Med Genet*. 1998; 78: 332–335.

AUBERT, H., FRERE, C., AILLAUD, M. F., et al. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003, vol. 1, no 4, p. 791-797.

BAGLIN, TREVOR. The measurement and application of thrombin generation. *British journal of haematology*, 2005, vol. 130, no 5, p. 653-661.

BALÉDENT, Françoise. Physiologie de l'hémostase. *Développement et Santé*, 2008.

BEREKSI REGUIG NÉE K, SELMA. Evaluation des mécanismes physiopathologiques au cours de la thromboembolie veineuse. Thèse de doctorat. Université AboubekerBelkaid de Tlemcen.

BERTINA, ROGIER M., ET AL. Genetic approach to thrombophilia. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-*, 2001, vol. 86, no 1, p. 92-103.

BEZEAUD, ANNIE ET GUILLIN, MARIE-CLAUDE. Exploration de la coagulation. *EMC– Hématologie*, 2001, p. 13-019.

BLANCHEMAISON, P. Comment évaluer le risque de thrombose veineuse profonde en milieu médical? Proposition d'un thromboscore. *Phlébologie*, 2007, vol. 60, no 1, p. 55-62.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BOUKILI, KARIMA. Maladie thromboembolique veineuse. Expérience du service de cardiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès étude rétrospective a propos de 100 cas. 2008. Thèse de doctorat.

BOUROUBA, ROMYLA, HOUCHER, BAKHOUCHE, DJABI, FARIDA, ET AL.The prevalence of methylenetetrahydrofolatereductase 677 CT, factor V 1691 GA, and prothrombin 20210 GA mutations in healthy populations in Setif, Algeria. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2009, vol. 15, no 5, p. 529-534

CAMILLE JORIOZ. Risque de thrombose sous contraceptifs oraux : pharmacovigilance au CHU deGrenoble. *Sciences pharmaceutiques*. 2014.

CHALAL, Nourelhouda et DEMMOUCHE, Abbassia. Maladie thromboembolique veineuse dans la région de Sidi Bel Abbes, Algérie: fréquence et facteurs de risque. *Pan African Medical Journal*, 2014, vol. 16, no 1.

CHEIKH,J. Ben, CAMBOU, J. P., BOCCALON, H., et al.La maladie veineuse thromboembolique chez l'homme et chez la femme: thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire (registre RIETE). *Journal des Maladies Vasculaires*, 2008, vol. 33, p. S73.

CHRISTIANSEN SC, CANNEGIETER SC, KOSTER T, VANDENBROUCKE JP, ROSENDAAL FR. Thrombophilia, clinicalfactors, and recurrentvenousthromboticevents. *Jama*. 2005; 293: 23

CONVERSY, Bérénice. Etude d'un anticoagulant oral (le rivaroxaban) sur les paramètres hémostatiques de chiens en santé. 2015.52–2361.

Coon WW, Coller FA.Some epidemiologic considerations of thromboembolism.*SurgGynecolObstet*. 1959; 109: 487–501.

CORCOS, T. Les complications cardiovasculaires de l'obésité. *Médecine & Longévité*, 2012, vol. 4, no 3, p. 99-110.

CORNE, Anaëlle. Suivi gynécologique et contraception.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CUSHMAN, Mary, KULLER, Lewis H., PRENTICE, Ross, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama*, 2004, vol. 292, no 13, p. 1573-1580.

DE BIOPATHOLOGIE, Précis. Analyses médicales spécialisées. Biomnis, 2012.

DELLUC, A., LE VEN, F., MOTTIER, D., et al. Epidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue des maladies respiratoires*, 2012, vol. 29, no 2, p. 254-266.

DEMEDTS, M., DELCROIX, M., VERHAEGHE, R., et al. Pulmonary vascular pathology: a clinical update. European Respiratory Society, 2004.

DE MOERLOOSE, P., REBER, G., PERRIER, A., et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *British journal of haematology*, 2000, vol. 110, no 1, p. 125-129.

DE STEFANO, Valerio, MARTINELLI, Ida, MANNUCCI, Pier Mannuccio, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *New England Journal of Medicine*, 1999, vol. 341, no 11, p. 801-806.

DJEBBAR, R., BENMERZOUGA, A., MANAMANI, L., et al. P-116: The path of a thrombus. In : *Annales de cardiologie et d'angiologie*. Elsevier Masson, 2015. p. S62.

EMMERICH, Joseph, ROSENDAAL, Frits R., CATTANEO, Marco, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism. *ThrombHaemost*, 2001, vol. 86, no 3, p. 809-816.

FERRARESI, P., MARCHETTI, G., LEGNANI, C., et al. The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1997, vol. 17, no 11, p. 2418-2422.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

GRANEL, B., MORANGE, P.-E., SERRATRICE, J., et al. Mutation G20210A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote et pathologies associées. *La Revue de médecine interne*, 2003, vol. 24, no 5, p. 282-287.

HANSSON PO, SÖRBO J, ERIKSSON H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 769– 774.

HELLEY D, CHAFA O, YAKER NL, REGHIS A, FISCHER AM. Prevalence of the prothrombin gene 20210A mutation in thrombophilic and healthy Algerian subjects. *ThrombHaemost.* 1999; 82

HUBERT, HELEN B., FEINLEIB, Manning, MCNAMARA, PATRICIA M., et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the **FRAMINGHAM** Heart Study. *Circulation*, 1983, vol. 67, no 5, p. 968-977

HURET, MATHILDE. POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE. 1982. Thèse de doctorat. UNIVERSITÉ PARIS.2013: 1554.

II-FES, INTERNE DU CHU HASSAN. THROMBOSE ET CANCER.

JUDE, BRIGITTE, SUSEN, SOPHIE, ZAWADZKI, CHRISTOPHE, et al. Les thrombophilies constitutionnelles. Laboratoire d'hématologie, CHRU, Lille, 2016.

KERDELO, SEBASTIEN. Méthodes informatiques pour l'expérimentation in vitro de la cinétique biochimique. Application à la coagulation du sang. 2006. Thèse de doctorat. Université Rennes 1.

KYRLE, PAUL A. et EICHINGER, Sabine. Deep vein thrombosis. *The Lancet*, 2005, vol. 365, no 9465, p. 1163-1174.

LA GROSSESSE, MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE PENDANT et LE, E. T.

Résumé//Abstract.

LANCELLOTTI, STEFANO et DE CRISTOFARO, RAIMONDO. Congenital prothrombindeficiency. In : Seminars in thrombosis and hemostasis. © ThiemeMedicalPublishers, 2009. p. 367-381.

LE GAL, G. La maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte. La Lettre du cardiologue, 2012, no 458, p. 24-28.

LU Y, ZHAO Y, LIU G, WANG X, LIU Z, CHEN B, HUI R. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and MTHFR gene C677T mutation are not risk factors for pulmonary thromboembolism in Chinese population. Thromb Res. 2002; 106: 7–12.

MAHÉ I, CAULIN C, BERGMANN JF. Age, an independent risk factor for thrombosis. Epidemiologic data. Presse Medicale Paris Fr. 2005b; 34: 878–886.

MATHONNET, FLORENCE, NADIFI, SELLAMA, SERAZIN-LEROY, VALERIE, et al. Absence of factor V Leiden mutation and low prothrombin G 20210 A mutation prevalence in a healthy Moroccan population. Thrombosis and haemostasis, 2002, vol. 88, no 6, p. 1073-1074

MARCUCCI, CARLOS, CHASSOT, PIERRE-Guy, ASMIS, LARS M., et al. 11 Hematologic Risk Assessment. Perioperative Medicine: Managing for Outcome, 2007, p. 121.

MIYATA, T., KAWASAKI, T., FUJIMURA, H., et al. The prothrombin gene G20210A mutation is not found among Japanese patients with deep vein thrombosis and healthy individuals. Blood coagulation & fibrinolysis, 1998, vol. 9, no 5, p. 451.

NÆSS, INGER Anne, CHRISTIANSEN, S. C., ROMUNDSTAD, P., et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007, vol. 5, no 4, p. 692-699.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

OGER E. Incidence of venous thromboembolism. A community based study in western France. EPI-GETBP study group. Group d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale. *ThromboHaemost* 2000; 83 (5): 657-660.

OLIÉ, Valérie. La maladie veineuse thromboembolique: étude des facteurs de risque de récurrence. 2011. Thèse de doctorat. Paris Sud 11

OLIEV, CHIN F, LAMARCHE-VADEL A, De PERETTI C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *Bull EpidémiolHebd.* 2013;(33-34):417-24.

PHILBRICK, JOHN T., SHUMATE, REBECCA, SIADATY, MIR S., et al. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of general internal medicine*, 2007, vol. 22, no 1, p. 107-114.

P. H. REITSMA, H. H. VERSTEEG, and S. MIDDELDORP, “Mechanistic View of Risk Factors for Venous Thromboembolism,” *Arterioscler.Thromb.Vasc. Biol.*, vol. 32, no. 3, pp. 563–568, Mar. 2012

POORT, SWIBERTUS R., ROSENDAAL, FRITS R., REITSMA, PIETER H., et al. 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*, 1996, vol. 88, no 10, p. 3698-3703.

POTTIER,P., PLANCHON, B., PISTORIUS, M.-A., et al.Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez des malades hospitalisés en médecine interne: une enquête cas-témoins sur 150 patients. *La revue de médecine interne*, 2002, vol. 23, no 11, p. 910-918.

RAHIMY, M. C., KRISHNAMOORTHY, R., AHOIGNAN, G., et al.The 20210A allele of prothrombin is not found among sickle cell disease patients from West Africa. *Thrombosis and haemostasis*, 1998, vol. 79, no 2, p. 444-445

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RAOUL M, MATHONNET F, PELTIER JY, COLLET C, BOUCLY C, VAN AMERONGEN G, MATHIEU B, JAOUEN E, DE MAZANCOURT P. An improved method for the detection of the G20210A transition in the prothrombin gene. *ThrombRes.* 1997; 88: 441–443.

ROBERT, ANNIE et ESCHWÈGE, VALERIE. Système de groupe sanguin ABO et thrombose veineuse profonde. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2004, vol. 16, no 2, p. 96-100.

ROSENCHER, J., MIRAULT, T., MARTINEZ, I., et al. Facteurs de risque de récurrence de la maladie thromboembolique veineuse. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2011, vol. 28, no 4, p. 453-462.

SCHOBESS, R., JUNKER, R., AUBERGER, K., et al. Factor V G1691A and prothrombin G20210A in childhood spontaneous venous thrombosis-evidence of an age-dependent thrombotic onset in carriers of factor V G1691A and prothrombin G20210A mutation. *European journal of pediatrics*, 1999, vol. 158, no 15, p. S105-S108.

SIHAM, Mme ROUF. LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE: EXPÉRIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE CHU D'OUJDA. 2015.

SOTTILOTTA G, MAMMÌ C, FURLÒ G, ORIANA V, LAPELLA C, LOMBARDO VT. High incidence of factor V Leiden and prothrombin G20210A in healthy southern Italians. *ClinApplThromb.* 2009; 15: 356–359.

THEY-THEY, Thierry Paluku, BATTAS, Omar, SLASSI, Ilham, et al. Prothrombin G20210A and factor V Leiden polymorphisms in stroke. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2012, vol. 46, no 1, p. 210-216.

Annexes

ANNEXE I

FICHE DE RENSEIGNEMENT DU PATIENT

I) Données relatives au patient

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

II) Données sur le mode de vie

Tabagisme : Oui : Non : Nbre de cigarettes/jour :
Grossesse en cours : Oui : Non : Post partum : Oui : Non :
Notion d'avortement à répétition : Oui : Non : Nombre d'avortements :
Contraception / oestroprogestatifs : Oui : Non : Nature et durée :
Poids : Taille : Tour de taille :
Obésité : Oui : Non : Notion d'immobilisation ou d'un voyage long : Oui : Non :

III) Terrain pathologique

Localisation de la thrombose veineuse :

Antécédents personnels de la thrombophlébite : Oui : Non : Nombre de récurrence : Date ou âge du 1^{er} épisode :

Antécédents familiaux de la thrombophlébite : Oui : Non : Nombre des sujets atteints :

Premier degré Deuxième degré

Phlébite Embolie pulmonaire Fausses couches

Présence de pathologies associées

Maladies rénales : Oui : Non : Diabète : Oui : Non :

Maladies cardiovasculaires : Oui : Non : HTA IDM AVC

Maladies hépatique : Oui : Non :

Syndromes inflammatoires : Oui : Non : Syndrome des antiphospholipides : Oui : Non :

Autres (préciser) :

Prise actuelle de thérapeutique

Antiépileptique : Oui : Non : Antilipémiants : Oui : Non :

Antidiabétiques oraux : Oui : Non :

Autres (préciser) :

IV) Traitement de la thrombose veineuse :

Médicaments utilisés : Durée du traitement :

ANNEXE II

Fiche de recrutement des témoins

Code :

Nom/ Prénom :

Age :

Origine (région) :

Profession :

Adresse/tél. :

Poids :

Taille :

Tour de taille :

Tabagisme : Non Oui

Grossesse en cours : Oui : Non : Post partum : Oui : Non :

Contraception / oestroprogestatifs : Oui : Non : Nature et durée :

Histoires des maladies cardiovasculaires (AVC, IDM, TV) : Non Oui

 Antécédents personnels : Non Oui

 Antécédents familiaux : Non Oui

Présence de pathologies.....

.....

Prise actuelle de thérapeutiques.....

.....

ANNEXE III

Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis de Constantine

Laboratoire de biologie et génétique moléculaire

Laboratoire de biochimie

<u>Identification du patient</u>		N° du prélèvement :
Nom :	Prénom :	Adresse :
Date de naissance :		Tél :

CONSENTEMENT

Je soussigné, sus nommé, reconnais avoir été informé (e) par sur les examens des caractéristiques génétiques qui seront réalisées, dans un but diagnostic et/ou de recherche, à partir :

- Du prélèvement qui m'a été effectué A visée diagnostique
 A visée de recherche

Je donne mon consentement pour ce prélèvement et je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations, permettant la compréhension de cet acte biologique et sa finalité.

Fait à Le

Signature

ATTESTATION

Je certifie avoir informé le (ou la) patient (e) sus nommé (e) sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la détecter, les possibilités de prévention et de traitement, et avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient (e).	Signature et cachet
---	---------------------

ANNEXE IV

Technique d'extraction d'ADN

1. Préparation des leucocytes :

- Dans un tube Falcon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 50 ml avec du TE 20:5, laisser 10 mn dans la glace.
- Centrifuger 10 mn à 3900 tpm
- Jeter le surnageant
- Ajouter quelques ml de TE 20:5 au culot et le remettre en suspension
- Compléter à 25 ml avec du TE 20:5 et laisser 10 mn dans la glace
- Centrifuger dans les mêmes conditions
- Jeter le surnageant : obtention d'un culot leucocytaire

2. Extraction de l'ADN :

- Transvaser le culot des leucocytes dans un tube falcon de 15 ml
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse en dilacérant le culot
- Ajouter 200 µl de SDS à 10%
- Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ml
- Agiter le tube sur une roue à 27 °C une nuit
- Le lendemain, refroidir dans la glace
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main
- remettre 5 mn dans la glace (précipitation des protéines)
- Centrifuger 15 mn à 2500 tpm
- Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 50ml, ajouter deux fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8 ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme
- Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et la rincer deux fois dans l'éthanol à 70 %
- Mettre la pelote dans un tube nunc de 1.5ml.

3. Solubilisation :

- Ajouter entre 300 et 1000 µl d'eau distillée stérile selon la grosseur de la pelote.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jour).

Préparation des solutions utilisées pour l'extraction d'ADN

1. TE 20 :5 : (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7.5)

- Tris : 2,422 g/l
- EDTA : 1,86 g/l
- Ajuster le pH avec Hcl 1 N

2. Tampon de lyse :

- NaCl 400 mM
- EDTA 2 mM
- Tris 10 mM
- pH 8,2

Préparation du TBE 10X et 1X

1. TBE 10X

- Tris 108 g
- Acide borique 55 g
- Ajuster le PH à 8,3 avec l'acide acétique glacial
- EDTA 9.3 g
- QSP H2O pour 1L

2. TBE 1X

- 100 ml de TBE 10X
- 900 ml H2O

Résumé

Résumé

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) présente par ses deux entités cliniques: thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), est une pathologie fréquente ayant une forte morbi-mortalité. En Algérie, cette pathologie prend de plus en plus de l'ampleur, en l'absence de toute publication révélant sa fréquence et le pouvoir thrombogène des facteurs de risque qui lui sont corrélés.

Objectifs: Notre étude vise à élucider la réalité de ce type de pathologie dans l'est Algérien et déterminer la fréquence des mutations jouant un rôle important dans la pathogénèse des thromboses, à savoir facteur II (prothrombine) chez des patients atteints de cette pathologie.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients hospitalisés pour une TVP et /ou une EP au sein des services de cardiologie des CHU de l'est Algérien (Constantine)

Résultats : 121 patients atteints de la MTEV dont 71 femmes (58,7%) d'une moyenne d'âge de 37,64 et 50 hommes (41,3%) d'une moyenne d'âge de 40,16 ont été notés. 121 cas parmi eux (63,7%) présentaient une TVP isolée, alors que autres (15,8%) étaient atteints d'EP, dont 20 cas de TVP associée.

Les facteurs de risque les plus fréquents enregistrés en cas de TVP sont surtout: le tabac, l'immobilité, le post-partum et la contraception orale. (12,39%) des patients présentaient plusieurs facteurs de risque. L'antécédent personnel de la MTEV, était présent dans 17.35% des cas par contre L'antécédent familial est de 8,2%. 58,7% des TVP ont touché les membres inférieurs mais seulement 5% des TVP étaient localisés au niveau des membres supérieurs. Les résultats du génotypage nous révèlent que la mutation de la prothrombine n'a pas été trouvée chez les patients.

Conclusion : L'étude qu'on a menée nous confirme que la maladie thromboembolique est fréquente dans l'est algérien et il serait donc indispensable d'envisager l'adoption d'une stratégie prophylactique adéquate afin de lutter contre le développement redoutable de ce genre d'affection. En revanche, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer la véritable prévalence du mutation de la prothrombine au sein de la population algérienne et vérifier exactement son origine puis leur transmission à travers le monde.

Mots clés : maladie thromboembolique veineuse, fréquence, facteurs de risques, prothrombine, est Algérien.

Abstract

Venous thromboembolic disease (VTE), with its two clinical entities: deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is a frequent pathology with high morbidity and mortality. In Algeria, this pathology is becoming increasingly widespread, in the absence of any publication revealing its frequency and the thrombogenic power of the risk factors correlated to it.

Aims: Our study aims to elucidate the reality of this type of pathology in eastern Algeria and to determine the frequency of mutations that play an important role in the pathogenesis of thrombosis, namely factor II (prothrombin) in patients with this condition.

Material and methods: This is a retrospective study of patients hospitalized for DVT and / or PE in the cardiology departments of Algerian Eastern Hospital (Constantine)

Results: 121 patients with VTE, 71 (58.7%) women, with an average age 37, 64 and 50 (41.3%) man with an average age 40, 16.121 cases (63.7%) had isolated DVT, while others (15.8%) had PE, including 20 cases of associated DVT.

The most common risk factors for DVT were tobacco, immobility, postpartum and oral contraception. (12.39%) of patients had multiple risk factors. The personal history of VTE was present in 17.35% of cases; however, the family history was 8.2%

58.7% of DVTs were found in the lower limbs, but only 5% of DVTs were found in the upper limbs. The results of the genotyping revealed that mutation of prothrombin was not found in patients.

Conclusion: The study carried out confirms that thromboembolic disease is frequent in eastern Algeria and it would therefore be essential to consider the adoption of an adequate prophylactic strategy in order to combat the formidable development of this type of disease, affection. On the other hand, further studies are needed to confirm the true prevalence of prothrombin mutation in the Algerian population and to verify exactly its origin and transmission throughout the world.

Key words: venous thromboembolic disease, frequency, risk factors, prothrombin, Algerian east

تلخيص

مرض الجلطات الدموية الوريديّة بنوعها الجلطات الوريديّة العميقة والانسداد الرئوي هو مرض شائع مرتبط بنسب كبيرة من الوفيات. في الجزائر، الجلطات الدموية الوريديّة تزداد انتشارا يوما بعد يوم لكن المعطيات الإحصائية الدقيقة المتعلقة بمعدلات الانتشار و عوامل الخطر غير متوفرة

الهدف: وتهدف دراستنا لتوضيح حقيقة هذا النوع من الأمراض في شرق الجزائر وتحديد وتيرة الطفرات تلعب دورا هاما في التسبب في نشأة الجلطات الدموية الوريديّة ، و التي تشمل العامل II (البروثرومبين).

المواد وطرق: تم القيام بدراسة استعادية إحصائية حول المرضى المصابين بالجلطات الدموية الوريديّة الذين تم نقلهم إلى مصلحة القلب ما بالمستشفى الجامعي في الشرق الجزائري CHU (قسنطينة)

النتائج: 121 مريض مصاب بالجلطات الدموية الوريديّة من بينهم 71 امرأة (58,7%) متوسط أعمارهم 37,64 و 50 رجل (41,3%) يبلغ عمرهم المتوسط 40, 16 تم تسجيلهم. 121 مريض (63,7%) كانوا مصابين بجلطات دموية ووريديّة عميقة منعزلة و 19 حالة (15,8%) كانوا مصابين بالانسداد الرئوي، 20 حالة كانت تعاني من الجلطات الدموية الوريديّة العميقة في نفس الوقت

عوامل الخطر المسجلة و الأكثر شيوعا في ما يخص الجلطات الوريديّة العميقة كانت : التدخين عدم الحركة، ، فترة ما بعد الحمل و حبوب منع الحمل، 12,39 من الحالات كان لديها العديد من عوامل الخطر. 17.35% من المرضى قد أصيبوا بهذا المرض من قبل و 2% ، 8 تاريخ عائلي 58, 7% من الجلطات الوريديّة قد مسّت الأطراف السفليّة بينما فقط 5% قد مسّت الأطراف العلوية نتائج الفحص الجيني بينت أن الطفرة البروثرومبينلم يتم العثور عليها لدى المرضى.

استنتاج الدراسة التي قمنا بإجرائها تأكد أن هذا المرض سائد في الشرق الجزائري و لذلك من الضروري تبني إجراءات وقائية مناسبة من أجل محاربة الانتشار الرهيب لهذا النوع من الأمراض. من جهة أخرى، هناك حاجة ماسة إلى المزيد من الدراسات لتأكيد نسب انتشار الطفرة الوراثية البروثرومبين في المجتمع الجزائري وأيضا لمراجعة أصل هتين الطفرتين وكيفية انتقالهما إلى مختلف مناطق العالم. وأخيرا يرجب أن تقنيات جديدة مثل تحاليل الارتباطات الوراثية يتم تبنيها من أجل تحديد طفرات وراثية جديدة في المجتمع الجزائري

الكلمات المفتاحية: الجلطات الدموية الوريديّة، نسبة الانتشار، عوامل الخطر، العامل البروثرومبينالشرق الجزائري.

Etude du polymorphisme G20210A de la maladie thromboembolique veineuse chez une population de l'Est-Algérien

Mémoire de fin de cycle en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie Cellulaire Physiologie et Physiopathologie

Objectifs: Notre étude vise à élucider la réalité de ce type de pathologie dans l'est Algérien et déterminer la fréquence des mutations jouant un rôle important dans la pathogénèse des thromboses, à savoir facteur II (prothrombine) chez des patients atteints de cette pathologie.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients hospitalisé pour une TVP et /ou une EP au sein des services de cardiologie des CHU de l'est Algérien (Constantine)

Résultats : 121 patients atteints de la MTEV dont 71 femmes (58,7%) d'une moyenne d'âge de 37,64 et 50 hommes (41,3%) d'une moyenne d'âge de 40,16 ont été notés. 121 cas parmi eux (63,7%) présentaient une TVP isolée, alors que autres (15,8%) étaient atteints d'EP, dont 20 cas de TVP associée.

Les facteurs de risque les plus fréquents enregistrés en cas de TVP sont surtout: le tabac, l'immobilité, le post-partum et la contraception orale. (12,39%) des patients présentaient plusieurs facteurs de risque. L'antécédent personnel de la MTEV, était présent dans 17.35% des cas par contre L'antécédent familial est de 8,2%. 58,7% des TVP ont touché les membres inférieurs mais seulement 5% des TVP étaient localisés au niveau des membres supérieurs. Les résultats du génotypage nous révèlent que la mutation de la prothrombine n'a pas été trouvée chez les patients.

Conclusion : L'étude qu'on a menée nous confirme que la maladie thromboembolique est fréquente dans l'est algérien et il serait donc indispensable d'envisager l'adoption d'une stratégie prophylactique adéquate afin de lutter contre le développement redoutable de ce genre d'affection. En revanche, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer la véritable prévalence du mutation de la prothrombine au sein de la population algérienne et vérifier exactement son origine puis leur transmission à travers le monde.

Mots clés : maladie thromboembolique veineuse, fréquence, facteurs de risques, facteur V, prothrombine, ouest Algérien.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie et génétique moléculaire CHU ; Service de cardiologie CHU

Membres du jury :

- Présidente du jury : Pr. ROUABEHL (Professeur UFM-Constantine).
- Encadrant : Mlle.MOUSSAOULS (Maitre assistante –UFM Constantine).
- Examineurs: Mr.TEBBENI.F (Maitre assistant –UFM Constantine).
Mme. LOUNIS.L (Maitre assistante –UFM Constantine).

Date de soutenance :28/06/2017

