

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITE DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**THÈSE EN VUE DE L'OBTENTION DE DIPLÔME DE
DOCTORAT 3ÈME CYCLE (LMD)**

SPÉCIALITÉ : BIOLOGIE

**OPTION : BIOLOGIE DE LA CELLULE NORMALE ET
PATHOLOGIQUE**

INTITULÉ

**GENETIQUE ET EPIDEMIOLOGIE DE LA
MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE
DANS L'OUEST ALGERIEN**

***Présentée par:* CHALAL Nourelhouda**

DEVANT LE JURY:

PRESIDENT :	MOULESSEHOUL. S	PROFESSEUR	UDL SBA
EXAMINATEURS :	ZAHZEH.T	PROFESSEUR	UDL SBA
	GUESSAS.B	PROFESSEUR	UNIV ORAN
	BENMECHERNENE. Z	MCA	UNIV ORAN
RAPPORTEUR:	DEMMOUCHE. A	MCA	UDL SBA

Année universitaire: 2015/2016

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1: PARTIE THEORIQUE

CHAPTER 1: ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

I. INTRODUCTION	1
II.LE CŒUR.....	1
II.1 Configuration extérieure du cœur	1
II.2 Configuration intérieure du cœur	3
II.3 Structure histologique du cœur	5
II.4 Rapports du cœur	6
II.5 Le fonctionnement cardiaque	6
II.6 Propriétés de mécanisme de la fibre cardiaque.....	7
II.7 L'automatisme cardiaque	8
III.LES VAISSEAUX SANGUINS	12
III.1 Disposition générale du système circulatoire	12
III.2 Types des vaisseaux sanguins	13
III.2.1 Les artères	13
III.2.1.1 Le système artériel de la petite circulation	14
III.2.1.2 Le système artériel de la grande circulation	14
III.2.2 Les veines	17
III.2.2.1 Le système veineux de la petite circulation	18
III.2.2.2 Le système veineux de la grande circulation	18
III.2.3 Les capillaires	22
III.3 Physiologie vasculaire	23
III.3 .1 La vasomotricité	23
III.3.2 La pression artérielle	23
III.3.3 La circulation dans les veines.....	25
IV.LE SANG	29
IV.1 Caractères généraux	29
IV.2 Structure du sang	29
IV.2.1. Les éléments figurés.....	29

IV.2.2 le plasma	31
IV.3 Coagulation du sang et hémostasé	32
IV.3.1 Hémostasé primaire.....	33
IV.3.1.1 Les acteurs en présence.....	33
IV.3.1.2. Le déroulement de l'hémostasé primaire	36
IV.3.2. Coagulation	37
IV.3.2.1 Cellules et facteurs	37
IV.3.2.2. Déroulement du processus de coagulation in vivo.....	39
IV.3.2.3. Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs	43
IV.3.3. La fibrinolyse	45
IV.3.3.1. Les acteurs de la fibrinolyse.....	45
IV.3. 3 .2 .Le déroulement de la fibrinolyse	46
CHAPITRE 2: MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE.....	51
I. INTRODUCTION	51
I.1 Définition de la maladie thromboembolique veineuse	51
I.2 Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse	51
II. Le système de coagulation.....	53
III. MECANISMES DES THROMBOSES VEINEUSES	54
III.1 REDUCTION DU FLUX SANGUIN ET STASE	55
III. 2 CHANGEMENTS DE LA CONSTITUTION DU SANG	55
III.3 ACTIVATION DE L'ENDOTHELIUM.....	56
III.3.1. TF déclencheur de thrombose veineuse	57
III. 3.2. Récepteurs endothéliaux des leucocytes et des MVS	58
III .3.3. Statines et la MTEV	59
IV. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	59
V. FACTEURS DE RISQUE DES THROMBOSES VEINEUSES.....	62
V.1 FACTEURS DE RISQUE HEREDITAIRES	62
V.2 FACTEURS DE RISQUE NON HEREDITAIRES.....	65
V.3 FACTEURS DE RISQUE COMMUNS ENTRE THROMBOSES VEINEUSES ET ARTERIELLES	73
VI. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	75

PART 2: PARTIE PRATIQUE

I. OBJECTIFS	77
II. PATIENTS ET METHODES	77
III. RESULTATS	79
IV. DISCUSSION	86
V. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	102

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LIST DES FIGURES

Figure 1: Le système circulatoire	10
Figure 2: Circulation du sang dans le cœur	11
Figure 3: Système de conduction cardiaque	11
Figure 4: Structures des artères, des veines et des capillaires	26
Figure 5: le système artériel	27
Figure 6: Le système veineux	28
Figure 7: Phases de l'Hémostase.....	48
Figure 8: Coagulation in vivo	49
Figure 9: Les inhibiteurs de la coagulation	50
Figure 10 : Coagulation et fibrinolyse.....	50
Figure 11 : Activation de la cascade de coagulation	60
Figure 12: Triade de Virchow	60
Figure 13: Mécanismes proposés dans le déclenchement des thromboses veineuses.....	61
Figure 14: répartition des cas selon l'âge par sexe.....	82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Facteurs de coagulation	49
Tableau 2: Gènes de susceptibilité de thrombose avant l'ère GWAS.....	64
Tableau 3: Gènes de susceptibilité de thrombose avant l'ère GWAS.....	64
Tableau 4: distribution des cas de MTEV selon la région	83
Tableau 5: Facteurs de risque chez 877 patients avec thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP)	83
Tableau 6 : Distribution des cas selon la localisation de la TVP.....	84
Tableau 7: Distribution des mutations du factor V Leiden et de la prothrombine.	85
Tableau 8: Facteurs de risque cliniques chez tous les patients inclus dans l'étude	85
Tableau 9: Prévalence de la mutation Leiden chez les Caucasiens atteints de MTEV et les non atteints, vivant dans les pays Européens et non-Européens.	94
Tableau 10: Prévalence de la mutation Leiden chez les non-Caucasiens atteints de MTEV et non atteints, à travers le monde.....	96
Tableau 11: Prévalence de la mutation Leiden chez les arabes et non arabes atteints ou non de MTEV , vivant au moyen orient et en Afrique du nord.	97
Tableau 12: Prévalence de la mutation de la Prothrombine G20210A dans les différentes populations et pays à travers le monde.....	98
Tableau 13: Prévalence de la mutation de la Prothrombine G20210A dans les pays méditerranéens	101

Liste des abréviations

MTEV :	maladie thromboembolique veineuse
TVP :	thrombose veineuse profonde
EP :	embolie pulmonaire
FT :	facteur tissulaire
vWF :	Facteur de von Willebrand
MVs :	microvésicules
PSGL-1 :	P-selectin glycoprotein ligand-1
TFPI :	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
t-PA :	activateur tissulaire du plasminogène
U-PA :	Activateur du Plasminogène de type urokinase
GP :	glycoprotéine
PDF :	produits de dégradation de fibrine
LDL :	lipoprotéines de basse densité
OR :	odds ratio
GWAS :	étude d'association pangénomique
SNP :	polymorphisme d'un seul nucléotide
PAI-1 :	inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
COC :	Contraceptifs oraux combinés
THS :	traitement hormonal substitutif
IC :	intervalle de confiance
RR :	risque relatif
HDL :	Lipoprotéine de haute densité
HBPM :	Héparines de bas poids moléculaire
ACO :	Anticoagulants oraux
HNF :	Héparines non fractionnés
SD :	Déviations standard

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.

Notre étude vise à élucider la réalité de ce type de pathologie dans l'ouest Algérien et déterminer la fréquence des mutations jouant un rôle important dans la pathogénèse des thromboses, à savoir facteurs V et prothrombine chez des patients atteints de cette pathologie.

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'Ouest Algérien (Sidi Bel Abbès, Oran, Tlemcen), entre 1^{er} Janvier 2006 et 1^{er} Aout 2014. D'autre part, le génotypage pour la mutation du facteur V et la prothrombine a été réalisé par la technique GeneXpert Dx chez 90 patients (78 femmes et 12 hommes) présentant des thromboses veineuses.

877 patients atteints de la MTEV dont 587 femmes (66.9%) d'âge moyen 47.3 ± 18.2 et 290 hommes (33%) d'âge moyen 57.9 ± 18 ont été notés. 553 cas parmi eux (63%) présentaient une TVP isolée, alors que 324 autres (36.9%) étaient atteints d'EP, dont 111 cas de TVP associée. Les facteurs de risque les plus fréquents enregistrés en cas de TVP sont surtout: l'immobilité, la chirurgie, le post-partum et la contraception orale, tandis que: l'immobilité, l'hypertension, la chirurgie, et les fractures sont les facteurs de risques les plus incriminés en cas d'EP. 23.4% des patients présentaient plusieurs facteurs de risque. L'antécédent personnel de la MTEV, était présent dans 10.6% des cas. 97.8% des TVP ont touché les membres inférieurs mais seulement 2.1% des TVP étaient localisés au niveau des membres supérieurs. Les résultats du génotypage nous révèlent que la mutation V Leiden est fréquente dans la population Algérienne (15.5%) par rapport à la mutation de la prothrombine qui a été trouvée chez 4.4% des patients.

L'étude qu'on a menée nous confirme que la maladie thromboembolique est fréquente dans l'ouest 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 des mutations de la prothrombine et Leiden au sein de la population algérienne et vérifier exactement leur origine puis leur transmission à travers le monde. En outre, il est à espérer que de nouvelles approches à savoir la GWAS pourraient être adoptées en vue de l'identification de nouveaux facteurs de risque génétiques dans la population algérienne.

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

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) is a common disease associated with substantial morbidity and mortality. VTE is becoming increasingly common in Algeria but published data on its frequency and risk factors are lacking.

The purpose of our study was to shed some light on the true situation of venous thromboembolism in the west of Algeria and to determine the frequency of two main mutations that play a significant role in the pathogenesis of this disease: prothrombin (factor II) G20210A and factor V Leiden mutations, among VTE patients .

A retrospective study of patients hospitalized for DVT and/or PE between January 1, 2006 and August 1th, 2014 at the cardiology departments of Sidi bel abbes, Oran and Tlemcen University Hospital Centers, was carried out. On the other hand, FVL and prothrombin G20210A mutations were investigated in 90 patients with venous thromboembolism including 78 women and 12 men, using the GeneXpert Dx.

877 VTE patients (290 men [33%, age 57.9 ± 18 years] and 587 women [66.9%, age 47.3 ± 18.2 years]) were included. Deep venous thrombosis (DVT) occurred in 553 (63%), pulmonary embolism (PE) in 324 (36.9%) including 111 with concurrent DVT. The most common risk factors among DVT patients were: immobility, surgery, post-partum and oral contraception whereas, immobility, hypertension, surgery and fractures were the most frequent risk factors among PE patients. 10.6 % of patients had a previous VTE. 23.4 % of patients had several risk factors. Lower extremity DVT accounted for 97.8% of cases and upper extremity DVT for only 2.1%. The prevalence of FVL mutation was high among Algerian patients and was detected in 15.5% of patients whereas, prothrombin G20210A was found in 4.4% of patients.

In conclusion, our study showed that venous thromboembolism is common in the west of Algeria. Based on that, we must adopt rigorous measures to deal with the growing prevalence of this disease. On the other hand, further studies are needed in order to confirm the true prevalence of prothrombin and Leiden mutations within the Algerian population as well as to verify where exactly they have occurred first and how they were carried to other parts of the world. Furthermore, it is hoped that new approaches namely the GWAS could be adopted towards the identification of new genetic risk factors within the Algerian population.

Key words: venous thromboembolism, frequency, risk factors, FVL, Prothrombin, west of Algeria.

ملخص

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

هذه الدراسة تهدف الى توضيح حقيقة هذا المرض في الغرب الجزائري كما تهدف أيضا إلى تحديد نسبة انتشار نوعين من الطفرات الوراثية التي تلعب دور مهم في نشأة الجلطات الدموية الوريدية والتي تشمل العامل لايدن و البروترومبين.

تم القيام بدراسة استيعابية احصائية حول المرضى المصابين بالجلطات الدموية الوريدية الذين تم نقلهم إلى مصلحة القلب ما بين 1 جانفي 2006 و 1 اوت 2014 بالمستشفيات الجامعية في الغرب الجزائري (سيدي بلعباس، وهران و تلمسان). من جهة أخرى تم اجراء فحص للطفرات الوراثية للعامل لايدن و البروترومبين لدى 90 مصاب بالجلطات الدموية الوريدية (78 امرأة و 12 رجل) وذلك باستعمال تقنية جين اكسبرت.

877 مريض مصاب بالجلطات الدموية الوريدية من بينهم 587 امرأة (66,9%) ذات العمر المتوسط $47,3 \pm 18,2$ و 290 رجل (33%) يبلغ عمرهم المتوسط $57,9 \pm 18$ تم تسجيلهم. 553 مريض (63%) كانوا مصابين بجلطات دموية وريدية عميقة منعزلة و 324 حالة (36,9%) كانوا مصابين بالانسداد الرئوي (11 حالة كانت تعاني من الجلطات الدموية الوريدية العميقة في نفس الوقت). عوامل الخطر المسجلة و الاكثر شيوعا في ما يخص الجلطات الوريدية العميقة كانت : عدم الحركة، الجراحة، فترة ما بعد الحمل و حبوب منع الحمل، اما فيما يتعلق بالانسداد الرئوي فعوامل الخطر الاكثر انتشارا كانت : عدم الحركة، ارتفاع الضغط الدموي، الجراحة و الكسور. 23,4% من الحالات كان لديها العديد من عوامل الخطر. 10,6% من المرضى قد اصابوا بهذا المرض من قبل. 97,8% من الجلطات الوريدية قد مست الاطراف السفلية بينما فقط 2,1% قد مست الاطراف العلوية . نتائج الفحص الجيني بينت ان الطفرة لايدن هي الاكثر شيوعا في الغرب الجزائري (15,5%) مقارنة بطفرة البروترومبين والتي وجدت عند 4,4% من المرضى فقط.

الدراسة التي قمنا بإجرائها تؤكد ان هذا المرض سائد في الغرب الجزائري و لذلك من الضروري تبني اجراءات وقائية مناسبة من اجل محاربة الانتشار الرهيب لهذا النوع من الامراض. من جهة اخرى، هناك حاجة ماسة الى المزيد من الدراسات لتأكيد نسب انتشار الطفرتين الوراثيتين لايدن و البروترومبين في المجتمع الجزائري وايضا لمراجعة اصل هتين الطفرتين وكيفية انتقالهما الى مختلف مناطق العالم. واخيرا يرجى ان تقنيات جديدة مثل تحاليل الارتباطات الوراثية يتم تبنيها من اجل تحديد طفرات وراثية جديدة في المجتمع الجزائري .

الكلمات المفتاحية: الجلطات الدموية الوريدية، نسبة الانتشار، عوامل الخطر، العامل لايدن، البروترومبين، الغرب الجزائري .

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse sous ses 2 aspects cliniques: thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP), représente un enjeu majeur de santé publique, en raison de son impact sur la morbi-mortalité et les coûts médicaux.

C'est en effet, la pathologie cardiovasculaire la plus fréquente après la maladie coronarienne et l'AVC.

La pathogénèse de cette affection, repose essentiellement sur l'interaction de certains facteurs génétiques, dont les plus fréquents sont la mutation Leiden et la mutation de la prothrombine, avec d'autres facteurs prédisposants acquis et comorbidités associées tels que : l'immobilité, la chirurgie, l'hypertension, la contraception orale, grossesse et post-partum, fractures et cancer. Ce qui met l'accent sur l'étiologie multifactorielle de cette pathologie, dont le risque thrombotique se trouve potentialisé proportionnellement au nombre de facteurs déclenchants.

En Algérie, le peu d'investigations lancées jusqu'à ce jour, s'avère vraiment insuffisant pour mesurer l'ampleur de ce type de pathologie et révéler sa fréquence et le poids thrombogène des facteurs de risque qui lui sont corrélés.

Notre recherche ciblant l'ouest algérien, s'inscrit dans le cadre d'une initiative prometteuse, visant à mettre en exergue la réalité de la maladie thromboembolique veineuse dans notre pays, tout en projetant de la cerner en analysant les facteurs thrombotiques génétiques et acquis inhérents à son développement.

CHAPITRE 1 : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

I. INTRODUCTION

Les cellules des différents tissus de l'organisme peuvent subvenir à leur besoin les plus élémentaires grâce à leur irrigation permanente par le courant sanguin : en effet, elles tirent du sang les éléments nécessaires à l'entretien de la vie, c'est-à-dire l'oxygène et les aliments ; elles y rejettent les résidus de leur métabolisme, gaz carbonique et autres déchets. Le sang circule à l'intérieur d'un système de vaisseaux qui constituent, avec le cœur, l'appareil circulatoire (*figure 1*) ; [1].

II. LE CŒUR

Le cœur est un muscle creux qui, par sa contraction rythmique, assure la progression du sang à l'intérieur des vaisseaux. Il est situé dans le thorax, entre les deux poumons, au-dessus du diaphragme sur lequel il repose ; il occupe là une loge cellulaire appelée médiastin antérieur.

Il a la forme d'une pyramide triangulaire dont le grand axe, presque horizontal, est dirigé obliquement en avant, à gauche et en bas, dont la base est en arrière et à droite, dont la pointe, libre, est tournée en avant et à gauche et, sur l'homme vivant, bat en regard du 5^{ème} espace intercostal gauche. Il pèse environ 270 g chez l'adulte (*figure 1*) ; [2-4].

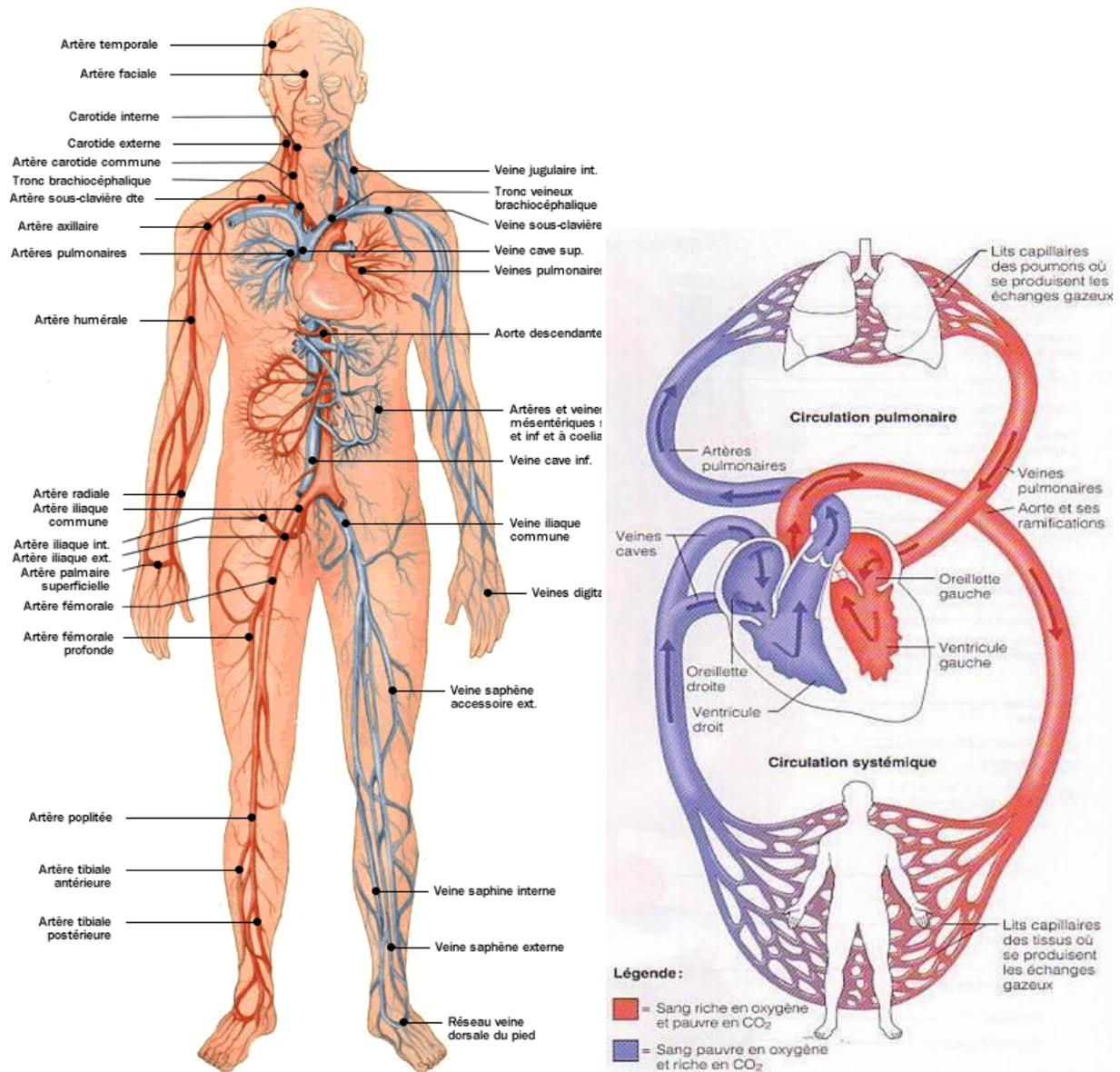


Figure 1 : Le système circulatoire. (a) Le système circulatoire est constitué d'un ensemble de vaisseaux qui transportent le sang vers et à partir du cœur. (b) Le système circulatoire a deux grands circuits: le circuit pulmonaire, qui transporte le sang vers et depuis les poumons, et le circuit systémique, qui transporte le sang vers et à partir du corps (à l'exclusion des poumons), [5].

II.1 Configuration extérieure du cœur

Etant donné sa forme, le cœur présente à étudier : trois faces, une base et un sommet ; *(figure 2)* ; [5,6].

A) Les faces

La face antérieure : est divisée en deux parties par un sillon transversal, perpendiculaire au grand axe du cœur, le sillon auriculo-ventriculaire. Ces deux parties sont : les oreillettes en arrière et les ventricules en avant. De la partie moyenne du sillon auriculo-ventriculaire émergent deux énormes vaisseaux : l'aorte et l'artère pulmonaire. En arrière du sillon auriculo-ventriculaire, un sillon vertical marque la séparation de l'oreillette droite et de l'oreillette gauche (sillon interauriculaire) ; en avant du sillon auriculo-ventriculaire , un sillon longitudinal , dit sillon interventriculaire , marque la séparation entre les ventricules droit et gauche [4].

La face inférieure : repose sur le diaphragme. Elle est également divisée par le sillon auriculo-ventriculaire en deux parties : ces deux parties sont essentiellement formées sur la face inférieure par l'oreillette droite et le ventricule droit [4].

La face postérieure : est également divisée par le sillon auriculo-ventriculaire en deux parties : en arrière , se trouve l'oreillette gauche , en avant, les deux ventricules séparés par le sillon interventriculaire qui se prolonge sur la face postérieure du cœur [4] .

B) La base

La base du cœur regarde en arrière et à droite. Elle est formée par les deux oreillettes. Un sillon vertical, le sillon interauriculaire, sépare l'oreillette droite de l'oreillette gauche [6].

Dans l'oreillette droite se jettent deux veines volumineuses , la veine cave supérieur en haut, la veine cave inférieur en bas. Dans l'oreillette gauche se jettent quatre veines , les veines pulmonaires : deux veines pulmonaires droites et deux veines pulmonaires gauches [6].

C) Le sommet

Il répond à la pointe du cœur [4].

II.2 Configuration intérieure du cœur

Le cœur est divisé intérieurement en quatre cavités par une cloison verticale et une cloison horizontale (*figure 2*). Les deux cavités supérieures sont les oreillettes, les deux inférieurs sont les ventricules. Chaque oreillette communique avec le ventricule sous-jacent par un orifice, l'orifice auriculo-ventriculaire. En revanche, les oreillettes ne communiquent entre elles, pas plus que les ventricules : les oreillettes sont séparées complètement par la cloison ou septum interauriculaire , les ventricules par la cloison ou septum interventriculaire . les cavités cardiaques droites sont donc séparées complètement des cavités gauches et le sang qui circule dans les cavités droites ne se mélange jamais avec le sang des cavités gauches et vice versa [7].

D'une façon générale, la paroi des oreillettes est mince, celle des ventricules est très épaisse (1 cm à gauche , 0.5 cm à droite) et jalonnée de saillies musculaires, les colonnes charnues. Cette disposition tient à la vigueur nécessaire de la contraction ventriculaire qui doit assurer la propulsion du sang dans tout le système circulatoire [7].

A) Les cavités droites

L'oreillette droite est une cavité lisse. On y trouve les orifices des deux veines caves supérieur et inférieur et l'orifice du sinus coronaire [7].

L'orifice auriculo-ventriculaire droit est pourvu d'une valvule qui empêche le reflux du sang du ventricule dans l'oreillette au moment de la contraction du ventricule. Cette valvule est formée par trois valves qui sont attachées aux parois du ventricule : on lui donne le nom de valvule tricuspide [7].

Le ventricule droit, en dehors des colonnes charnues que présente sa paroi interne, présente des saillies auxquelles on donne le nom de piliers. Les piliers sont reliés aux valves de la tricuspide par des cordages. Les piliers et les cordages constituent donc le système d'amarrage des valves de la tricuspide. Le ventricule droit présente enfin dans sa partie antéro-supérieure un orifice, l'orifice de l'artère pulmonaire ; cet orifice est également pourvu de valvules destinées à empêcher le reflux du sang de l'artère dans le ventricule ; ces valvules au nombre de trois, portent le nom de valvules sigmoïdes pulmonaires [7].

B) Les cavités gauches

L'oreillette gauche présente les orifices des quatre veines pulmonaires. L'orifice auriculo-ventriculaire gauche est également pourvu d'une valvule. Celle-ci n'est formée que par deux valves attachées aux parois du ventricule gauche : on lui donne le nom de valvule mitrale [8].

Le ventricule gauche présente également des piliers et des cordages qui fixent aux parois du ventricule les deux valves de la valvule mitrale. Il présente enfin un orifice, l'orifice aortique qui donne accès dans l'artère aorte : cet orifice est pourvu de trois valvules, les valvules sigmoïdes aortiques, qui empêchent aussi le reflux du sang de l'aorte dans le ventricule gauche [8].

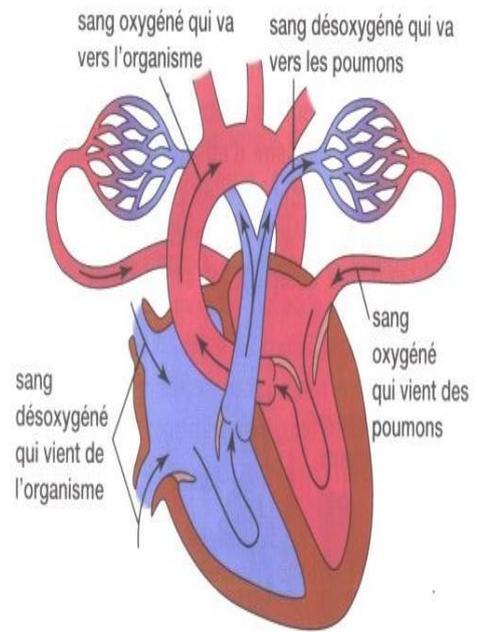
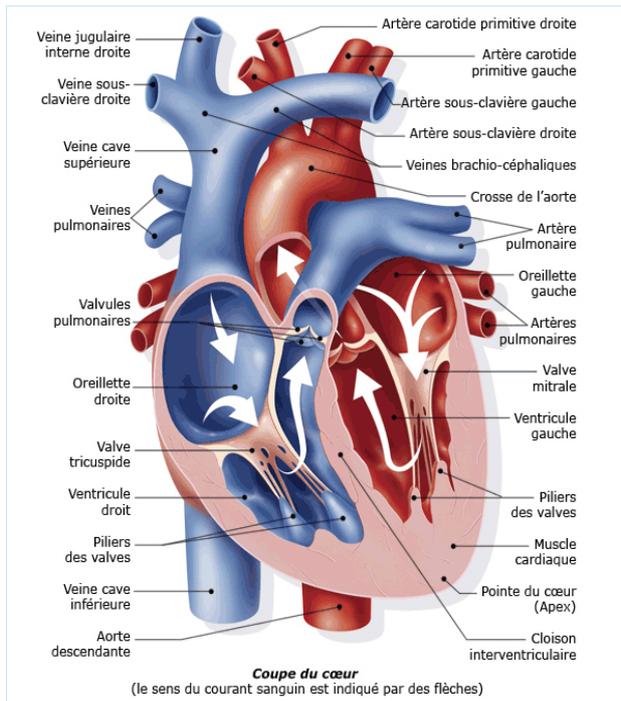


Figure 2 : Circulation du sang dans le cœur [9].

II.3 Structure histologique du cœur

Le cœur est formé par un tissu musculaire spécial, le myocarde. Le myocarde est tapissé intérieurement d'un endothélium, l'endocarde, extérieurement d'une séreuse, le péricarde [8].

A) Le myocarde

Le myocarde est un muscle strié particulier à la fois par sa structure histologique et par son fonctionnement. Histologiquement les fibres musculaires qui constituent le myocarde sont des fibres striées, mais les cellules musculaires ne sont pas indépendantes les unes des autres,

comme dans les autres muscles striés : au contraire ,elles sont rattachées les unes aux autres et forment ainsi un véritable réseau continu de tissu musculaire ; c'est ce que l'on appelle un syncytium . cette structure continue explique la contraction en masse du myocarde.

Physiologiquement, le myocarde est le seul muscle strié de l'organisme qui ne soit pas soumis à l'action de la volonté. Il a un fonctionnement autonome et en cela il se rapproche des muscles de la vie végétative [8].

B) L'endocarde

C'est une mince membrane endothéliale qui tapisse la face interne du myocarde et qui se prolonge, en dehors du cœur, par la tunique interne des artères et des veines[8] .

C) Le péricarde

Le péricarde est l'enveloppe extérieure du cœur. Il est constitué de deux parties : une partie externe, le péricarde fibreux, et une partie interne, le péricarde séreux [7].

Le péricarde fibreux : c'est un véritable sac fibreux qui enveloppe complètement le cœur ; il est constitué de tissu conjonctif dense. Il est rattaché aux organes de voisinage par de nombreux ligaments et, de ce fait, constitue surtout un moyen de fixation du cœur [7].

Le péricarde séreux : c'est une enveloppe séreuse constituée par deux feuillets distincts : un feuillet viscéral , appliqué directement contre le myocarde , et un feuillet pariétal appliqué contre la face profonde du péricarde fibreux. Ces deux feuillets se continuent l'un avec l'autre en se repliant autour de la base du cœur au niveau des « lignes de réflexion ». entre ces deux feuillets se trouve délimitée une cavité, la cavité péricardique , espace de glissement permettant les mouvements du cœur ; dans certains cas pathologiques , la cavité péricardique peut être le siège d'épanchements (péricardites) ;[7].

II.4 Rapports du cœur

Le cœur est l'organe le plus important du médiastin antérieur. Il répond ; **[10]:**

Latéralement : aux deux poumons entourés de leurs plèvres entre lesquels il est situé ;

En bas : au diaphragme sur lequel il marque son empreinte , le lit du cœur ;

En arrière : aux organes du médiastin postérieur (œsophage, aorte thoracique descendante, canal thoracique, veines azygos) ;

En avant : au plastron sterno-costal (aire cardiaque).

II.5 Le fonctionnement cardiaque

Le fonctionnement cardiaque consiste en des alternatives de contraction et de relâchement du myocarde. L'ensemble des phénomènes dont le cœur est le siège depuis le début d'une contraction jusqu'au début de la suivante s'appelle une révolution cardiaque. Elle comprend 3 temps **[10]:**

Systole auriculaire : les fibres des oreillettes se contractent entraînant une diminution de leur volume et éjectant le sang qu'elles contiennent dans les ventricules. Les valves auriculo-ventriculaires (tricuspide et mitrale) sont ouvertes car la pression des oreillettes est supérieure à celles des ventricules **[10]**.

Systole ventriculaire : les fibres des ventricules se contractent entraînant une diminution de leur volume et éjectant le sang qu'elles contiennent dans l'aorte et l'artère pulmonaire. La poussée de sang ferme les orifices auriculo-ventriculaires mitral et tricuspideen, empêchant le reflux de sang dans les oreillettes **[10]**.

Diastole générale : diastole auriculaire et diastole ventriculaire. C'est la pause des oreillettes et des ventricules, c'est la période de relâchement du cœur pendant laquelle les ventricules ou les oreillettes se remplissent de sang [10].

II.6 Propriétés de mécanisme de la fibre cardiaque

Les contractions du muscle cardiaque sont provoquées par des impulsions électriques régulières [7].

L'élasticité : propriété passive. La fibre cardiaque est une structure distensible au niveau d'une cavité cardiaque et surtout au niveau du ventricule gauche : on utilise le terme de compliance (c'est le rapport entre le volume d'un réservoir élastique et la pression du fluide qu'il contient) ;[7].

La contractilité : propriété active. La fibre myocardique est une structure à la fois élastique et contractile c'est-à-dire qu'elle peut à la fois se distendre et se contracter. La contractilité correspond à la capacité des fibres à fournir une certaine tension durant un certain temps.

Télédiastole : état dans lequel se trouve la cavité (oreillette ou ventricule) au moment où elle est au repos et complètement remplie. Quand le ventricule est en télédiastole donc rempli, son volume correspond au volume de sang qu'il contient. La pression que le sang exerce que le sang exerce sur les parois s'appelle la pression télédiastolique. Cette pression est la précharge du ventricule c'est-à-dire la force de distension qui étire le muscle ventriculaire avant son excitation électrique et avant sa contraction. Cette précharge est faible sur un ventricule gauche normal. Il y a aussi une adaptation de la puissance contractile du cœur à la quantité de sang qui lui parvient. Si le retour veineux augmente, les fibres myocardiques sont étirées au maximum, la précharge augmente, la contraction sera plus importante pour permettre

d'éjecter un volume de sang plus important. Lors de sa contraction, le ventricule ne peut immédiatement éjecter le sang dans l'aorte pour pouvoir le faire, il faut qu'il développe une pression supérieure à celle de l'aorte. C'est donc une charge que doit vaincre le cœur qui s'appelle la postcharge. Le ventricule, après avoir vaincu la résistance que lui opposait la pression sanguine, peut enfin éjecter le sang [7].

II.7 L'automatisme cardiaque

A) Le système nerveux intrinsèque

Il s'agit du système nerveux situé dans les parois même du cœur. Même isolé, le cœur continue à fonctionner et continue de se contracter rythmiquement : on dit que le cœur est doué d'automatisme. Cet automatisme est donc dû à un groupe de cellules qui commande le cœur : le tissu nodal contenant des cellules nodales [4].

Il comporte 4 différents éléments où se succède l'excitation électrique cardiaque ; (*Figure 3*) ; [4] :

Le nœud de Keith et Flack situé dans la paroi de l'oreillette : systole auriculaire.

Le noyau d'Aschoff-Tawara : situé dans la cloison inter-auriculaire.

Le faisceau de His : situé dans la cloison inter-ventriculaire.

Le réseau de Purkinje : situé dans la paroi des ventricules : systole ventriculaire.

B) Le système nerveux extrinsèque

C'est le système nerveux végétatif. A l'état normal, il n'intervient en fait que pour modifier l'action cardiaque et pour l'adapter à l'action générale de l'organisme. Le système nerveux végétatif comprend 2 éléments : le système parasympathique et le système sympathique [4].

- Le système parasympathique

C'est le système qui permet de freiner le cœur : c'est un système cardio-modérateur. Il a une double action donc soit il peut ralentir la fréquence cardiaque soit il va permettre de ralentir la conduction auriculo-ventriculaire et ce grâce à une substance chimique un neurotransmetteur : l'acétylcholine [4].

- Le système sympathique

C'est le système qui permet d'accélérer le cœur : c'est un système cardio-accélérateur. Il a un système de neurotransmetteur : la noradrénaline [4].

Le cœur tout seul ne peut rien faire si le cerveau n'intervient pas donc il a besoin du cerveau pour fonctionner [4].

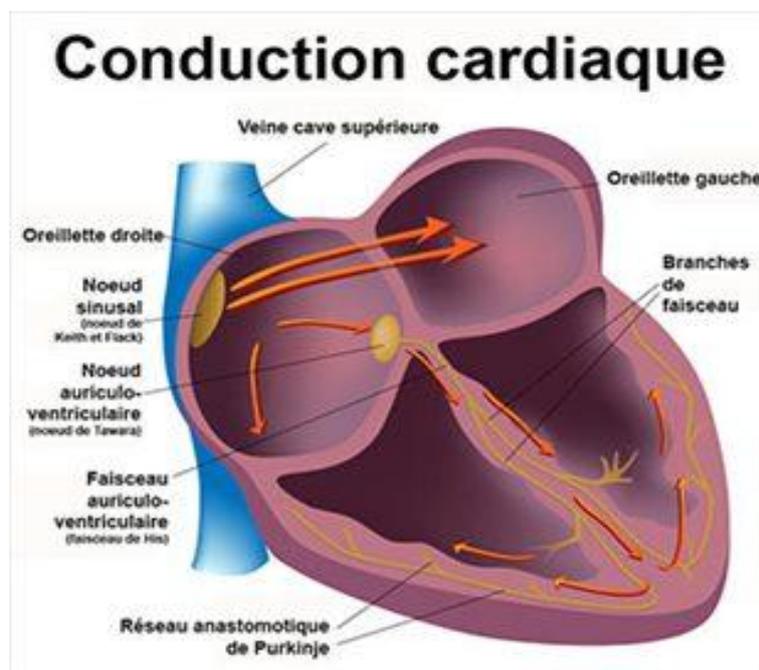


Figure 3 : Système de conduction cardiaque [10].

III. LES VAISSEAUX SANGUINS

Le sang chemine à l'intérieur d'un système de canaux, les vaisseaux, où il est propulsé par les battements du cœur. On distingue trois catégories de vaisseaux : les artères et les veines ainsi que les capillaires ; (*figure 1*) ; [1].

III.1 Disposition générale du système circulatoire

Les cellules de l'organisme puisent dans le sang l'oxygène et les aliments, qui leur sont nécessaires pour vivre et y rejettent leurs déchets. Le sang arrive donc aux tissus oxygéné et richement alimentaire, c'est le sang artériel, de teinte rutilante ; il en revient appauvri et souillé, c'est le sang veineux, de teinte noirâtre [11].

Le sang veineux arrive au cœur droit par les veines caves. Il est propulsé par le ventricule droit dans les poumons où il va perdre son gaz carbonique et s'enrichir en oxygène. Devenu alors sang artériel, il fait retour au cœur gauche par les veines pulmonaires. Il décrit donc, dans cette première partie de son trajet, un circuit du cœur droit au cœur gauche à travers les poumons : ce circuit constitue la petite circulation [11].

Le sang artériel part du cœur gauche, propulsé par le ventricule. De là, il est lancé dans tous l'organisme et va suivre des trajets multiples [11]:

- Une partie gagne le tube digestif et traverse le foie : dans ce trajet intestinal et hépatique, le sang s'enrichit en matériaux alimentaires ;
- Une partie gagne les reins qui assurent l'épuration du sang en le débarrassant de ses substances chimiques et déchets.

- Une partie enfin se distribue à l'ensemble des cellules de l'organisme dont il va assurer la nutrition.

Quel que soit le trajet suivi, le sang, après la traversée des organes, est devenu du sang veineux qui fait retour au cœur droit par les veines caves. Il fait donc, dans cette seconde partie de son trajet, un circuit du cœur gauche au cœur droit, à travers tout l'organisme : ce circuit, très étendu, est appelé grande circulation [11].

Au niveau des cellules, les vaisseaux ont des parois extrêmement minces qui laissent filtrer une partie de liquide sanguin : celle-ci constitue le liquide interstitiel qui baigne les cellules [11].

Le liquide interstitiel est évacué sous le nom de lymphe dans de fines canalisations, les lymphatiques. Le courant lymphatique rejoint le sang veineux à la base du cou [11].

III.2 Types des vaisseaux sanguins

On distingue trois catégories de vaisseaux : les artères, les veines et les capillaires. Cette distinction est valable tant du point de vue de la structure histologique des vaisseaux que leur rôle physiologique (*figure 4*) ; [12].

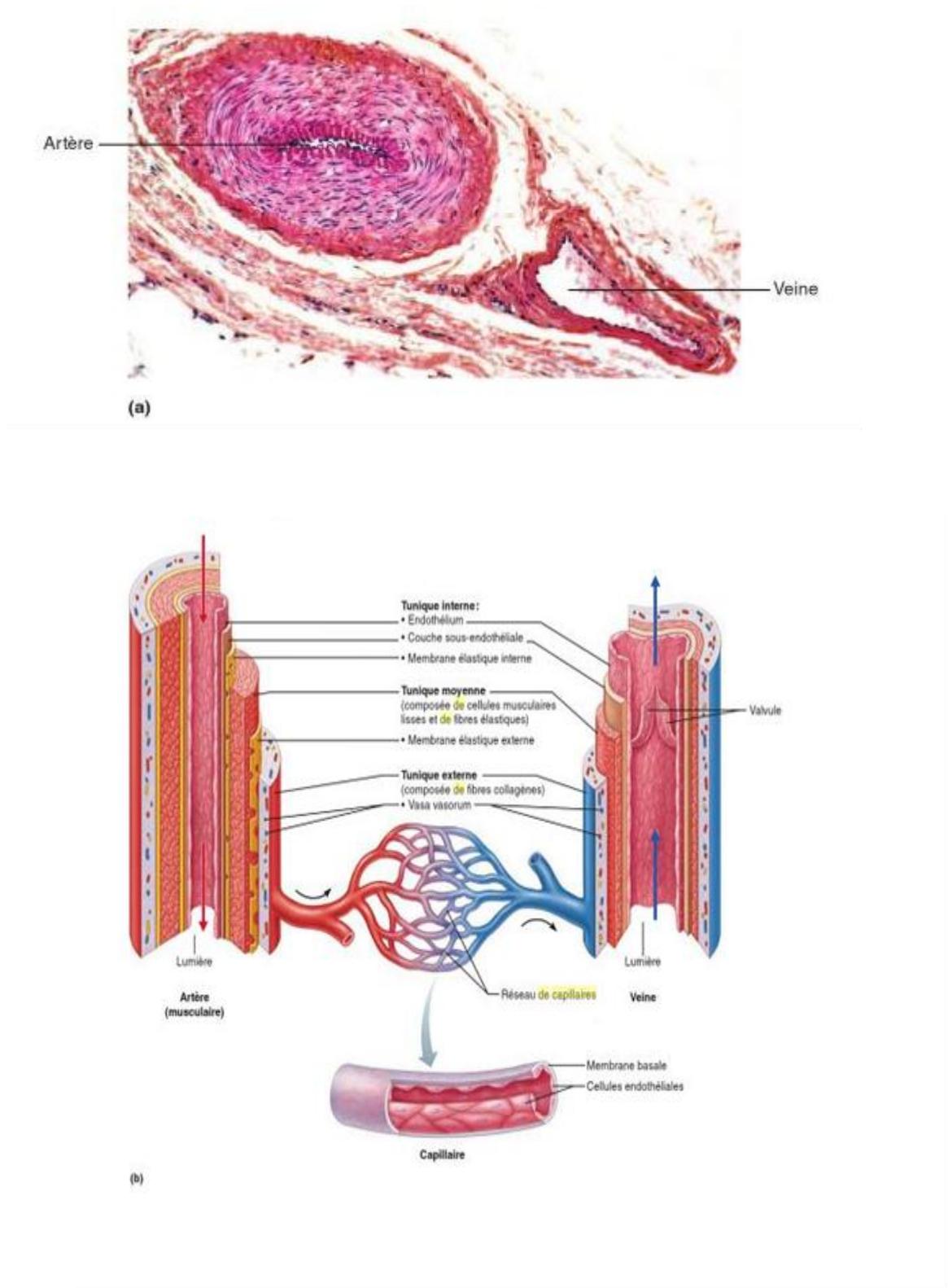


Figure 4 : Structures des artères, des veines et des capillaires. a) photomicrographie au microscope optique d'une coupe transversale d'une artère musculaire et de la veine qui lui correspond (100x). b) Comparaison de la structure des parois des artères, des veines et des capillaires [13].

III.2.1 Les artères

Ce sont les vaisseaux qui conduisent le sang depuis le cœur jusque dans les organes (*figure5*).

Leurs parois sont épaisses et sont faites de trois tuniques concentriques, (*figure 4*) ; [14] :

- **Une tunique interne ou intima** : formée par un endothélium en continuité avec l'endothélium cardiaque .Cet endothélium est continu, lisse, il assure l'étanchéité du vaisseau et empêche la coagulation du sang à l'intérieur de celui-ci [11];
- **La tunique moyenne ou média** : faite de fibres musculaires lisses et de fibres élastiques. Cette tunique est très résistante : les fibres élastiques transmettent les impulsions dues aux contractions cardiaques (pouls), les fibres musculaires par leur contraction ou leur relâchement modifient le calibre du vaisseau. Suivant la prédominance de l'un ou de l'autre type de fibres, on distingue : des artères élastiques (grosses artères, aorte, par exemple) et des artères musculaires (petites artères) ;[11].
- **La tunique externe ou adventice** : faite de fibres conjonctives et de quelques fibres élastiques. Cette tunique porte des filets nerveux du système végétatif qui commandent les fibres musculaires lisses de la média et de très fins vaisseaux, les vasa vasorum, qui assurent la nutrition de la paroi des artères [11,15].

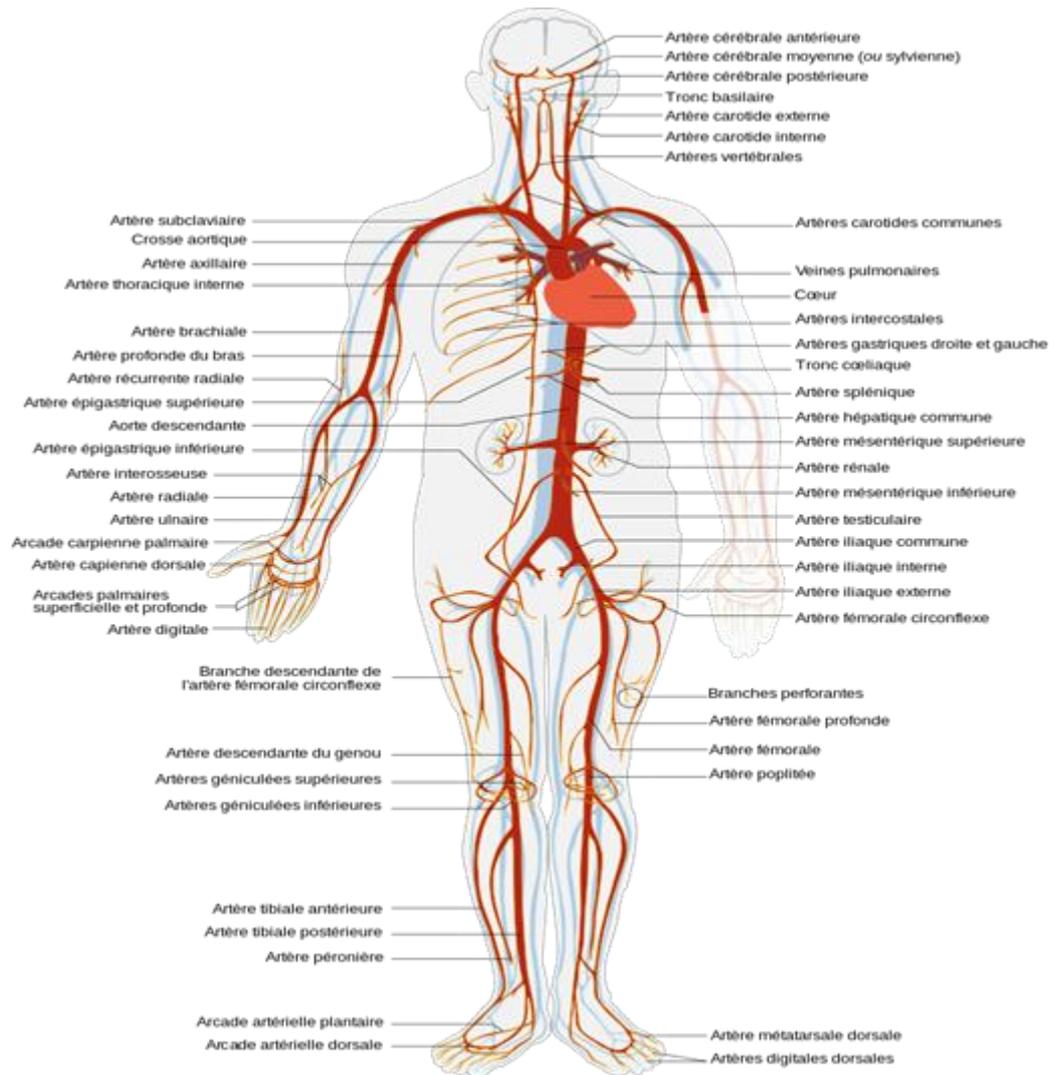


Figure 5 : le système artériel [16].

III.2.1.1 Le système artériel de la petite circulation

Il est représenté par l'artère pulmonaire. celle –ci nait du ventricule droit et,après un court trajet , se divise en deux branches, l'artère pulmonaire droite et l'artère pulmonaire gauche. Chacune d'elles se dirige vers le poumon correspondant et se ramifie à l'intérieur en un grand nombre de vaisseaux et de capillaires qui donneront naissance aux veines pulmonaires (*figure 5*) ; [1,11].

III.2.1.2 Le système artériel de la grande circulation

Il est représenté par l'aorte et ses branches (*Figure 5*) ;[17,18].

L'aorte : Elle nait du ventricule gauche. Elle décrit d'abord une courbe à concavité inférieur (crosse de l'aorte) qui enjambe le pédicule pulmonaire gauche, puis elle descend dans le thorax, traversant verticalement le médiastin postérieur. Elle traverse ensuite le diaphragme par l'orifice aortique, chemine dans l'abdomen sur la face antérieur du rachis et se divise à la hauteur de la 4ème vertèbre lombaire en ses branches terminales. Elle fournit au cours de son trajet de très nombreuses branches collatérales [17].

Les branches de la crosse de l'aorte : Ce sont, dans l'ordre de leur naissance : les artères coronaires, le tronc artériel brachio-céphalique, l'artère carotide primitive gauche, l'artère sous Clavière gauche [17].

Les branches de l'aorte thoracique : Ce sont :

- Les artères bronchiques ;
- Les artères œsophagiennes ;
- les artères intercostales : destinées à la paroi thoracique ;[18].

Les branches de l'aorte abdominale : Ce sont :

- Des artères destinées aux parois de l'abdomen : artères diaphragmatiques inférieures pour le diaphragme, artères lombaires pour la paroi postérieure de l'abdomen [17];
- Des artères destinées aux viscères digestifs :
 - Le troc cœliaque : il se divise en trois branches, les artères coronaire stomachique, hépatique et splénique qui irriguent l'estomac, le foie, la rate et le pancréas [17] ;
 - L'artère mésentérique supérieure : elle irrigue le pancréas, l'intestin grêle et la moitié droite du gros intestin [17];
 - L'artère mésentérique inférieure : elle se distribue à la moitié gauche du gros intestin [17].
- Des artères destinées aux viscères non digestifs :
 - Les artères capsulaires : pour les surrénales ;
 - Les artères rénales : au nombre de deux , une droite et une gauche , se distribuant au rein correspondant ;
 - Les artères spermatiques : chez l'homme (destinées au testicule) , ou utéro-ovariennes chez la femme (destinées aux ovaires et à l'utérus) ;[18].

Les branches terminales de l'aorte : Au niveau de la 4^{ème} vertèbre lombaire, l'aorte se divise en trois branches terminales : L'artère sacrée moyenne, les artères iliaques primitives droite et gauche [19].

-L'artère sacrée moyenne irrigue le sacrum et le plexus sacré.

-Les artères iliaques primitives se divisent après un trajet de 6 cm environ en deux branches terminales, les artères iliaque externe et iliaque interne [19].

L'artère iliaque interne ou hypogastrique se divise rapidement en un grand nombre de branches que, suivant leur destination, on classe en ; [18]:

- Branches pariétales intrapelviennes (destinées à la paroi interne du petit bassin) : artères iléo-lombaires et sacré latérale ;
- Branches viscérales (destinées aux organes pelviens) : artère ombilicale, artère vésicale inférieure, artère hémorroïdale moyenne, artères génitales ;
- Branches pariétales extrapelviennes (destinées aux parties du mollet entourant le bassin osseux) : artère fessière, artère obturatrice, artère ischiatique, artère honteuse interne.

L'artère iliaque externe longe d'abord le détroit supérieur, fournit deux branches destinées à la paroi abdominale (artères épigastrique et circonflexe iliaque profonde) et gagne la cuisse en passant sous l'arcade crurale. Elle devient à ce niveau l'artère fémorale [19].

L'artère fémorale traverse de haut en bas la loge interne de la cuisse, puis apparait à la face postérieure du genou. Elle donne une branche collatérale volumineuse, l'artère fémorale profonde, qui par de nombreux rameaux irrigue tous les muscles de la cuisse [19].

L'artère poplitée fait suite à la fémorale au niveau du genou . Elle donne des branches destinées à la région du genou. Elle se termine en se divisant en deux branches : l'artère tibiale antérieure et le tronc tibio-péronier [17].

Le pied est irrigué par les artères pédieuse, plantaire externe et interne. ces trois artères s'anastomosent entre elles et forment deux arcades, l'arcade plantaire et l'arcade dorsale, d'où naissent les artères digitales destinées aux orteils, au nombre de quatre par orteil [17].

III.2.2 Les veines

Ce sont les vaisseaux qui ramènent le sang depuis les organes jusqu'au cœur (*figure 6*). Leur structure est comparable à celle des artères et comporte également trois tuniques, (*figure 4*) ; [20] :

- **Une tunique interne ou intima** : également de structure endothéliale. Dans quelques veines et notamment au niveau des membres inférieurs, l'intima forme dans la lumière des veines des replis en nid de pigeon appelées valvules. Ces valvules les obligent le sang veineux à circuler à sens unique, vers le cœur, parfois à l'encontre des lois de la pesanteur [21] ;
- **Une tunique moyenne ou média** : elle est beaucoup moins étoffée que celle des artères et formée surtout par des fibres conjonctives, avec quelques fibres élastiques et rares fibres musculaires [21].
- **Une tunique externe ou adventice** : faite de fibres conjonctives et très mince [21].

Système veineux

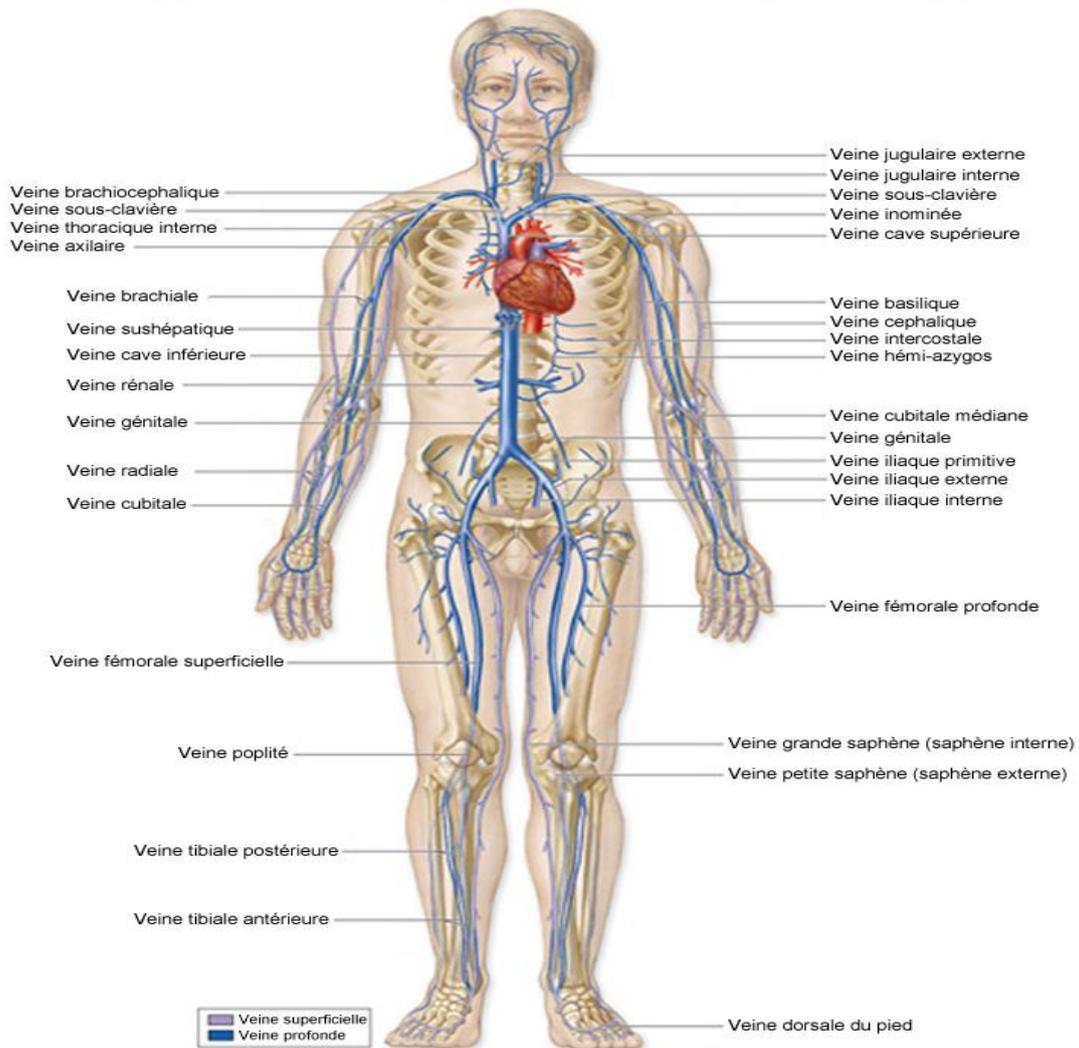


Figure 6 : Le système veineux [22].

III.2.2.1 Le système veineux de la petite circulation

Il est représenté par les veines pulmonaires. Celles – ci sont au nombre de quatre : deux veines pulmonaires droites et deux veines pulmonaires gauches. Ces veines naissent du réseau des capillaires pulmonaires et se terminent dans l'oreillette gauche (**Figure 6**) ; [23].

III.2.2.2 Le système veineux de la grande circulation

Il est constitué par les veines correspondant au système artériel aortique. D'une façon générale, chaque artère est accompagnée de deux veines qui suivent le même trajet que l'artère et qui portent le même nom qu'elle. Ce n'est qu'au niveau des gros vaisseaux qu'il n'existe qu'une seule veine satellite de l'artère correspondante (*Figure 6*) ; [24].

Les veines de la grande circulation sont finalement collectées par deux veines énormes qui se jettent dans l'oreillette droite, les veines caves supérieure et inférieure. On distingue donc deux grands systèmes veineux correspondant à chacune des veines caves ; on outre, les veines propres du cœur sont indépendantes de ces deux systèmes (*Figure 6*) ; [24].

- **Les veines coronaires** : ce sont les veines propres du cœur. Ces veines sont satellites des artères correspondantes. Elles se réunissent en un tronc commun unique, le sinus coronaire, qui se jette dans l'oreillette droite. D'autres veines cardiaques, plus courtes, se jettent directement et isolément dans cette oreillette [24].
- **Le système de la veine cave supérieure** : Il draine le sang des membres supérieurs, de la tête et du cou, du thorax et du rachis [25].

Les affluents de la veine cave supérieure sont donc :

- **Les veines du membre supérieur** : celles-ci sont de deux sortes :
 - Les unes sont satellites des artères de ce membre, au nombre de deux par artère, et elles en suivent le trajet [25];
 - Les autres sont isolées, ce sont les veines superficielles du membre supérieur. Les veines superficielles se collectent finalement en deux veines terminales, la veine céphalique et la veine basilique qui, à la racine du membre, se jettent dans les veines

profondes. c'est dans ces veines superficielles que se font habituellement les injections intraveineuses [25].

- **Les veines de la tête et du cou :**

- le sang veineux de l'encéphale, des méninges et de la boîte crânienne se draine par une veine volumineuse, la veine jugulaire interne, satellite des artères carotides jusqu'à la base du cou [26] ;

- le sang veineux de la face et du cou se draine également par la veine jugulaire interne, mais aussi par trois autres veines, les veines jugulaires antérieures, extérieures et postérieures [26].

Les veines du membre supérieur et les veines de la tête et du cou se réunissent au niveau de la base du cou et forment alors le tronc veineux brachio-céphalique. La réunion des deux troncs veineux brachio-céphaliques droit et gauche forme la veine cave supérieure. Celle-ci, après un trajet de quelques centimètres, se jette dans la paroi supérieure de l'oreillette droite [26].

- **Les veines du thorax et du rachis** (veines intercostales et veines rachidiennes) : sont drainées par les veines azygos appliquées sur la paroi postérieure de la cavité thoracique. Ces veines forment un tronc veineux terminal unique, la veine grande azygos, qui va se jeter dans la veine cave supérieure [25].

- **Le système de la veine cave inférieure** : il draine le sang de toutes les parties du corps situées en dessous du diaphragme [27].

Le tronc de la veine cave inférieure naît par réunion des deux veines iliaques primitives sur le flanc droit de la 4ème vertèbre lombaire. Il monte verticalement en longeant l'aorte abdominale, traverse le diaphragme par un orifice particulier et se jette dans la paroi inférieure de l'oreillette droite [27].

Les affluents de la veine cave inférieure sont :

- **Les veines du membre inférieur** : elles sont de deux sortes : les veines profondes satellites des artères et les veines superficielles (veines saphènes externe et interne), dont la dilatation pathologique constitue les varices. Toutes aboutissent aux veines iliaques externes [26].
- **Les veines du petit bassin** : très nombreuses et satellites des branches de l'artère hypogastrique, elles se réunissent pour former la veine hypogastrique. Celle-ci s'unit à la veine iliaque externe pour former la veine iliaque primitive [26].
- **Les veines des parois de l'abdomen** : veines lombaires
- **Les veines rénales droites et gauches**
- **Les veines du tube digestif** dont l'ensemble constitue un système porte. Les veines du tube digestif, satellites des artères correspondantes, sont : la veine coronaire stomacale, la veine splénique, la veine mésentérique supérieure et inférieure. Toutes ces veines se réunissent en un tronc veineux unique, la veine porte. Celle-ci se ramifie à l'intérieur du foie en de nombreux capillaires. De ce réseau naissent d'autres veines dont la réunion forme les veines sus-hépatiques qui drainent tout le sang veineux du foie. Les veines sus-hépatiques viennent se jeter

dans la veine cave inférieure un peu avant sa terminaison dans l'oreillette droite [27].

III.2.3 Les capillaires

Ce sont des vaisseaux microscopiques intermédiaires entre les artères et les veines, reliant ces deux systèmes, et grâce auxquels le sang parvient au contact direct de toutes les cellules de l'organisme, (*figure 4*) [28].

Leur calibre est extrêmement ténu, puisque leur lumière est tout juste suffisante pour laisser passer les globules sanguins : il est de l'ordre de 1/100mm [29].

Leur paroi est également remarquablement mince (2 à 4 microns). Elle est formée par une seule couche de cellules endothéliales. Cette paroi n'est pas hermétique et reste perméable aux substances chimiques du sang et même aux globules blancs qui peuvent la traverser [30].

Les capillaires sont toujours largement anastomosés entre eux, c'est-à-dire qu'ils communiquent largement entre eux. Certains capillaires ont un aspect particulier [31] :

- Les uns n'ont pas de paroi propre par places, les cellules de l'organe limitant elles-mêmes la cavité sanguine : ce sont les capillaires sinusoides qui existent au niveau de certaines glandes endocrines ;
- Les autres ne sont pas interposés entre artère et veine , mais entre des vaisseaux de même nature et constituent des systèmes portes : entre deux artères , système porte artériel , ou entre deux veines , système porte veineux .

III.3 Physiologie vasculaire

III.3 .1 La vasomotricité

Les parois des artères contiennent des fibres musculaires lisses. La contraction ou le relâchement de celles-ci va entraîner des modifications du calibre des vaisseaux. Ces modifications constituent la vasomotricité [32].

La vasomotricité a pour effet d'adapter à chaque instant le calibre vasculaire aux besoins en sang de chaque organe. Elle est commandée par le système végétatif [33]:

- **Le parasymphatique** : par son médiateur chimique (l'acétylcholine) et les récepteurs cholinergiques exercent une action dilatatrice sur les vaisseaux (vasodilatation).
- **Le sympathique** : par ses récepteurs α exerce une action de constriction (vasoconstriction) essentiellement sur les vaisseaux périphériques de la peau et des muqueuses ; par ses récepteurs β , le sympathique exerce une action vaso-dilatatrice portant surtout sur les artères musculaires. Le médiateur chimique du sympathique (la noradrénaline), stimulant préférentiellement les récepteurs α , explique que l'action prédominante du sympathique soit en général une vasoconstriction.

III.3.2 La pression artérielle

A chaque contraction, le cœur envoie dans les vaisseaux une certaine quantité de sang, avec une vigueur plus ou moins grande. Ce sang se heurte à l'élasticité des parois vasculaires, et il résulte de ce fait, à l'intérieur des artères, une certaine pression : c'est la pression artérielle [34].

Au moment de la systole ventriculaire, la pression artérielle s'élève : le chiffre qu'elle atteint est la pression systolique ou maxima [34].

Pendant la diastole, la pression artérielle ne tombe pas à 0, car il reste du sang dans les vaisseaux. La pression diminue et son chiffre est fonction du tonus des parois artérielles et la quantité de sang qu'elles contiennent. Ce chiffre est la pression diastolique ou minima [34].

La pression artérielle dépend de trois facteurs [35] :

- **Le débit cardiaque** : qui règle la quantité de sang que les ventricules envoient à chaque systole dans le système artériel. Au repos, chaque ventricule débite environ 5 litres de sang par minute. Ce débit peut atteindre 30 litres en cas d'effort intensif. Cette augmentation du débit résulte : d'une augmentation du rythme cardiaque et d'une augmentation du volume de l'éjection ventriculaire.
- **Le calibre vasculaire** : la vasodilatation tend à faire baisser la pression artérielle , la vasoconstriction à la faire monter, le jeu permanent de la vasomotricité modifie à chaque instant les résistances périphériques pour maintenir des chiffres normaux de pression artérielle.
- **Le volume de la masse totale du sang** : toute diminution de cette masse (hémorragie) entraîne une chute tensionnelle, toute augmentation de cette masse entraîne une élévation tensionnelle. La répartition du volume sanguin à l'intérieur de l'arbre vasculaire joue un rôle sur l'équilibre tensionnelle : le jeu de la vasomotricité modifie cette répartition, et ces modifications de répartition entraînent des variations tensionnelles d'autant plus importantes qu'elles intéressent un territoire plus richement irrigué .

Quant à la régulation de la pression artérielle, l'organisme adapte à chaque instant les chiffres de la pression artérielle à ses besoins en agissant sur les facteurs d'équilibre [36].

Les centres nerveux sont renseignés grâce à des voies sensibles dont les récepteurs sont placés dans des zones sensibles : crosse de l'aorte, bifurcation carotidienne. Les fibres sensibles sont, chez l'homme, mêlées aux fibres du pneumogastrique et du glosso-pharyngien [36].

Que pour une raison ou pour un autre, la pression soit modifiée et les centres nerveux avertis par les fibres sensibles mettront en jeu les mécanismes régulateurs [36].

III.3.3 La circulation dans les veines :

Elle s'effectue grâce à plusieurs mécanismes [37] :

- La chasse du sang veineux par le sang artériel envoyé continuellement par le cœur ;
- La contraction des muscles qui comprime les veines profondes intramusculaires ;
- L'aspiration thoracique, produisant un effet de succion très important pendant l'inspiration pulmonaire.
-

IV. LE SANG

IV.1 Caractères généraux

C'est un liquide visqueux, faiblement alcalin (PH à 7.40), de saveur salée. Il est opaque et sa couleur varie, selon son degré d'oxygénation, du rouge rutilant au rouge foncé. Son volume représente environ 1/14 du poids du corps [38].

IV.2 Structure du sang

IV.2.1. Les éléments figurés

Ils sont de trois sortes : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

Un millimètre cube de sang contient normalement : 4 millions de globules rouges, 6000 à 7000 globules blancs et 200000 plaquettes [38].

- Les globules rouges ou hématies

Sont des éléments cellulaires dont le noyau a disparu, ils ont la forme d'un disque biconcave, leur diamètre est de 7 microns, leur épaisseur est de 2 microns, les globules rouges ont une propriété importante, leur déformabilité permettant leur passage à l'intérieur des capillaires, ils peuvent transiter à travers des capillaires de 1 à 2 microns, ils ont pour fonction, le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et du gaz carbonique des tissus vers les poumons. Le transport de l'oxygène est rendu possible car les érythrocytes contiennent un pigment particulier, l'hémoglobine qui a pour propriété de se combiner à l'oxygène en formant de l'oxyhémoglobine ; cette dernière se dissocie pour céder son oxygène aux tissus [39].

La formation des globules rouges s'effectue au niveau de la moelle osseuse, il existe dans la moelle osseuse un ensemble de cellule souches non différenciées et dont les potentialités évolutives sont multiples. Ces cellules souches vont après division donner naissance à des cellules capables de se différencier et qui sous l'influence de stimuli spécifiques vont donner naissance aux différentes lignées ; [39] :

- **La lignée érythroblastique** donne naissance aux hématies, grâce a une hormone sécrétée par le rein l'érythropoïétine.
- **La lignée granuleuse** donne naissance aux différentes variétés de polynucléaires grâce à l'action d'un facteur spécial appelé CSF (colony stimulating factor)
- **La lignée plaquettaire** donne naissance aux plaquettes grâce a une hormone, la thrombopoïétine et une cellule appelée mégacaryocyte.

- **Les globules blancs ou leucocytes**

Les leucocytes sont des cellules de tailles supérieures aux globules rouges de 7 à 15 microns. Ce sont des cellules très mobiles grâce aux propriétés de leur cytoplasme qui peut émettre des prolongements, les pseudopodes. Ces mouvements portent le nom d'amiboïdes, il existe différentes variétés de leucocytes ; [38] :

- Les mononucléaires (35%), à noyau non segmenté,
- Les polynucléaires (65%), à noyau segmenté.

Il y a 2 variétés de mononucléaires, les monocytes et les lymphocytes.

Il y a 3 variétés de polynucléaires, les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles.

La fonction essentielle pour les polynucléaires est de lutter contre l'inflammation et l'infection alors que les mononucléaires jouent un rôle fondamental dans les phénomènes immunitaires,

la durée de vie est de environ 15 heures, après leur formation les polynucléaires jeunes restent dans la moelle osseuse, lorsqu'ils arrivent en fin de maturation il passent dans le sang ou ils forment 2 groupes,1 circulant, l'autre adhérant à la paroi des vaisseaux et se mobilisant à la demande, les polynucléaires âgés passent dans les tissus ou il vont mourir et disparaître par hémolyse [38].

- **Les plaquettes**

Elles ont un rôle fondamental dans l'hémostase, mécanisme d'arrêt des hémorragies. Ce sont de petites lamelles en circulation dans le sang. Elles sont dépourvues de noyau, leur taille est de 3,5 microns, les plaquettes appartiennent au tissu myéloïde thrombopoïèse. L'ensemble des mécanismes de fabrication des plaquettes est régulée par un facteur présent dans le sérum (la thrombopoïétine) ; [39].

IV.2.2 le plasma

C'est la partie liquide du sang. Il se présente sous forme d'un liquide jaunâtre qui contient par litre ; [39] :

-de l'eau : 900 cm³

- des substances organiques :

- protides : 75 g (dont 4 à 5 de fibrinogène) ;

- lipides : 6g

- glucides : 1g

- des substances intermédiaires du métabolisme (acide lactique, acide urique) et des substances de déchet (urée : 0.25 g).

- des éléments minéraux : chlore (3.65g) et chlorures, calcium (0.100g), sodium (3.20g), potassium (0.200g) , magnésium, phosphore. Des phosphates et des bicarbonates assurent un PH constant du sang ;

- Des gaz dissous : oxygène et gaz carbonique

- enfin le plasma contient des substances sécrétées par les glandes endocrines, les hormones, et des substances jouant un grand rôle dans les défenses de l'organisme, les anticorps .

IV.3 Coagulation du sang et hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses).

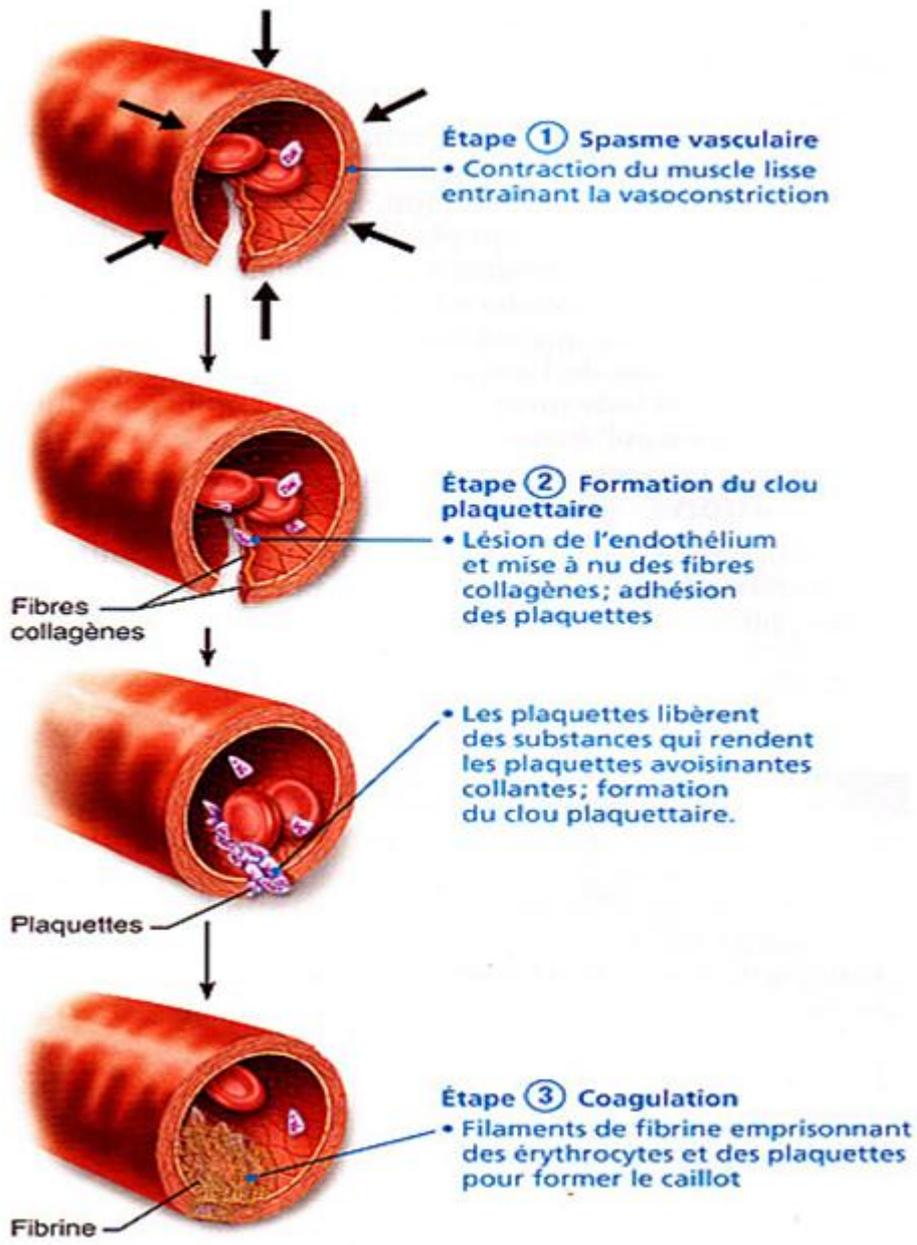
On distingue classiquement trois temps (*figure 7*) ; [40] :

- l'hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),

- la coagulation consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),

- la fibrinolyse, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.



Étape 4 : Destruction du caillot sanguin

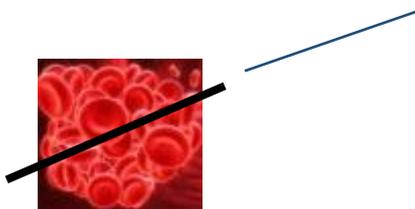


Figure 7 : Phases de l'Hémostase [41]

IV.3.1 Hémostase primaire

Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux [40].

IV.3.1.1 Les acteurs en présence

- Deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes
- Deux éléments plasmatiques : facteur von Willebrand et fibrinogène ; [40].

A) Endothélium et paroi vasculaire

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont construites sur un schéma identique [40].

□ *L'intima* : qui est faite d'une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous-endothélium par la membrane basale. Le sous-endothélium comporte des microfibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène [40].

Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples ; [42]:

- **Fonctions antithrombotiques:** Elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous endothéliales procoagulantes ,
- **Fonctions prothrombotiques:** Après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation.
- Enfin ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur Willebrand, prostacycline (PGI₂), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (PAI) .

L'intima est séparée de la média par la limitante élastique interne [40].

□ **La média** : est plus ou moins développée suivant le type de vaisseaux (par exemple, l'artère comporte une média importante). Elle est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction et en fibroblastes. Elle est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe [40].

□ **L'adventice** : fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires. C'est là que circulent les *vasa vasorum* et se terminent les ramifications nerveuses [40].

B) Plaquettes

- Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang. Elles naissent dans la moelle osseuse (lignée mégacaryocytaire) par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes à travers les sinus médullaires. Leur durée de vie est courte 4 à 8 jours. Cette durée se raccourcit dès qu'il y a activation de l'hémostase [39].

Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte de 150 à 400 x 10⁹/l. (150 000 à 400 000/mm³). Elles circulent à l'état non activé. A l'état physiologique, un tiers des plaquettes est contenu dans la rate, ceci explique que lorsque la rate augmente de façon importante son volume, le chiffre des plaquettes au niveau sanguin baisse [39].

- L'étude sur frottis sanguin reflète très mal l'aspect des plaquettes in vivo. Sur une lame de sang, les plaquettes ont une forme polyédrique, irrégulière. Elles sont de petite taille (2 à 4 μ). Leur centre est occupé par des granulations : chromomères. La partie non colorée s'appelle hyalomère [38].

- Les plaquettes portent les antigènes érythrocytaires ABO, les antigènes HLA et des antigènes spécifiques: les antigènes HPA, permettant de décrire cinq groupes plaquettaire : les groupes HPA-1 à HPA-5. Des anticorps peuvent donc apparaître après transfusion de plaquettes rendant les transfusions plaquettaire suivantes inefficaces [38].

De l'extérieur vers l'intérieur elles comportent :

- une membrane composée d'une double couche de phospholipides (PL) répartis de façon asymétrique [39].

Les PL anioniques sont prédominants à l'intérieur de la plaquette et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des glycoprotéines (GP) dont les principales sont la GPIIb IIIa et la GP Ib ainsi que des récepteurs divers, dont le plus important est le récepteur à la thrombine.

- sous la membrane plaquettaire on trouve un réseau musculo-squelettique (micro fibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette (micro tubules) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette [39].

- à l'intérieur des plaquettes on trouve, dans le cytoplasme, deux réseaux de canaux :

- *le système canaliculaire ouvert*, fait de profondes invaginations de la membrane plaquettaire, permettant une communication rapide entre des éléments extra cellulaires et l'intérieur des plaquettes [38].

- *le système tubulaire dense*, lieu de stockage du calcium [38].

Dans le cytoplasme on reconnaît également des granulations de trois types ;[39]:

- *granules denses* (ATP, ADP, sérotonine et calcium),

- *granules alpha* (facteur 4 plaquettaire, beta thromboglobuline, facteur Willebrand et de très nombreuses autres substances),

- *grains lysosomiaux* (hydrolases, phosphatases).

Ces produits stockés pourront être libérés rapidement en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase [39].

C) Facteur von Willebrand (vWF)

Le vWF est un polymère hétérogène composé de multimères de poids variable (0,5 à 15 x 10⁶ Daltons). Il est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est présent dans le plasma, les plaquettes et le sous-endothélium. Dans le plasma, il circule lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII ou FVIII) qu'il protège contre la protéolyse. Ainsi, une diminution importante du facteur Willebrand entraînera une diminution du FVIII [43].

D) Fibrinogène

Cette molécule est un dimère. Chaque monomère est composé de trois chaînes (alpha, bêta, gamma). La molécule du fibrinogène comporte un domaine central E et deux domaines latéraux D. Le fibrinogène interviendra dans l'hémostase primaire mais aussi dans la coagulation [43].

IV.3.1.2. Le déroulement de l'hémostase primaire

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu (*figure 7*).

A) Le temps vasculaire

La première réaction de l'organisme est une vasoconstriction localisée qui peut soit arrêter les hémorragies, soit au moins réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase (concentration élevée de cellules et de substances du fait de la réduction de la lumière vasculaire, modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées, favorisera les interactions moléculaires et cellulaires) ;[44].

B) L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes dès leur sortie du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la GP Ib qui se colle au sous endothélium grâce au facteur Willebrand qui sert de ciment. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes [44].

C) L'agrégation plaquettaire

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes. Les GP IIbIIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subissent une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire [44].

IV.3.2. Coagulation

Le thrombus plaquettaire est fragile. Il doit donc être consolidé. La coagulation comme l'hémostase primaire met en jeu des cellules et des facteurs plasmatiques [45].

IV.3.2.1 Cellules et facteurs

- Éléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules (notamment les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes) ou de certains de leurs constituants [45].

Les *cellules endothéliales* et les *monocytes*, après stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, peuvent exprimer à leur surface le facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déclenchant majeur de la coagulation. Lorsque les *plaquettes* sont activées, les phospholipides anioniques membranaires (notamment la phosphatidylsérine) sont externalisés et servent de surface de catalyse aux réactions de coagulation. Les plaquettes (tout comme les monocytes) peuvent aussi libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables elles aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier [45].

Enfin, les *fibroblastes* sont également capables d'exprimer le FT et de synthétiser tout comme les cellules musculaires de nombreux facteurs impliqués dans la coagulation [45].

- **Eléments non cellulaires : facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs**

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisés par l'hépatocyte (*Tableau 1*). Ceci explique les désordres hémorragiques chez les cirrhotiques ou les personnes atteintes d'une insuffisance hépatocellulaire. Le FVIII fait exception à cette règle : son taux reste normal ou augmenté [46].

Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs: une forme non active (exemple facteur II: prothrombine) et une forme active (exemple facteur IIa: thrombine). Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation [46].

Certains de ces facteurs portent des résidus gamma- carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. Il s'agit des facteurs II, VII, X, IX (habituellement désignés par PPSB du nom de leurs initiales : Prothrombine, Proconvertine,

facteur Stuart, facteur antihémophilique B), et de certains inhibiteurs: protéine C, protéine S. La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant. Ainsi, un patient porteur d'une avitaminose K ou recevant un traitement appelé antivitamine K aura une diminution de synthèse de ces facteurs. A la place circulent des substances appelées PIVKA (*Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste*): PIVKA VII, PIVKA II, PIVKA X, PIVKA IX : ce sont des précurseurs non carboxylés donc inactifs car leur liaison aux phospholipides en présence de calcium est impossible [47].

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines, système protéine C- protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI pour *Tissue Factor Pathway inhibitor*). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le processus d'hémostase [47].

Tableau 1 : Facteurs de coagulation [48].

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie	Taux minimum nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant	3-4 jours	40 % < 5 % dans sérum
Facteur V	Proaccélérine	Absent du sérum	12-36 h	10-15 %
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent du sérum	10-16 h	30-40%
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h	30-40%
Facteur X	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII	Hageman		2-3 jours	0% ?
Facteur XIII	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

IV.3.2.2. Déroulement du processus de coagulation in vivo

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine [45].

L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes [45].

A) Conception classique du phénomène de coagulation : comportait deux voies d'activation ; [45]:

- La voie intrinsèque dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre [45, 46].

- La voie extrinsèque qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire [46].

Le déroulement de la coagulation *in vivo* ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque – voie extrinsèque. Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation *in vitro* et sera très utile pour l'exploration de la coagulation car la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) sont respectivement explorées par le temps de céphaline activée et le temps de Quick. C'est donc sur ce schéma que pourra se faire le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne correspond pas à la réalité *in vivo* [47].

B) Conception actuelle de la coagulation *in vivo*

➤ *Déclenchement de la coagulation*

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est le FT (*figure 8*). Ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII (FVII). Il est normalement absent de la circulation sanguine mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire. Il peut aussi être exprimé par les monocytes ou les cellules endothéliales dans certaines circonstances pathologiques [45].

Lorsque le FT se trouve en contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe: [FVII activé - FT]. Il existe une toute petite quantité préalable de FVII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique [45].

A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles (*figure 8*); [45] :

- Quand le FT est en excès, le complexe [FVII activé- FT] active directement le facteur X (FX).

Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI.

- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [FVII activé - FT] active alors le facteur IX (FIX).

L'accumulation de FIX activé en présence de son cofacteur le facteur VIII (FVIII) activé, de phospholipides et d'ions calcium (complexe antihémophilique) permettra secondairement l'activation du FX en FX activé.

Le FIX ou facteur antihémophilique B et le FVIII ou facteur antihémophilique A sont deux facteurs extrêmement importants en pathologie.

➤ *La thrombinoformation*

Quelle que soit la voie empruntée *in vivo*, le point central sera la génération de FX activé. Le FX activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase. Le complexe prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène [49].

Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids de fibrinogène. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse sa propre génération en favorisant la génération de FVIIIa, FVa et FXIa (voir rôle du système contact) (Fig 3). Elle active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot (*figure 8*) ; [49].

➤ *La fibrinoformation*

Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges (thrombus rouge) ; (*figure 8*), [45].

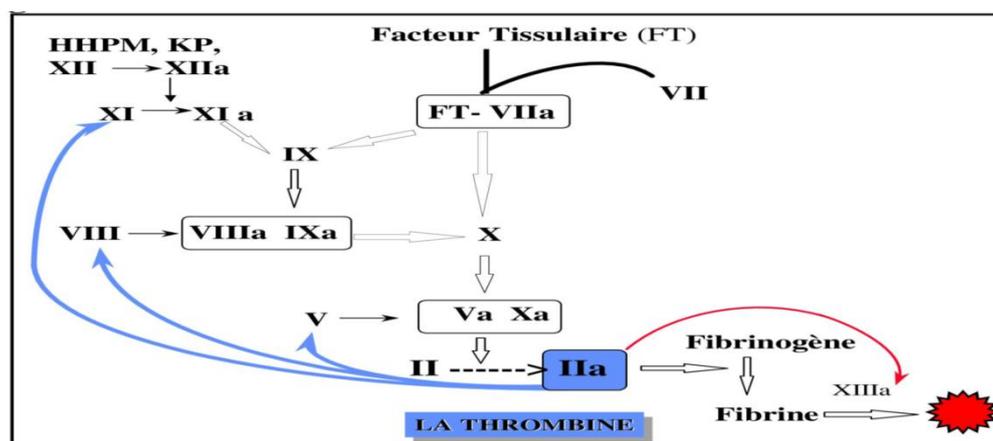


Figure 8 : Coagulation *in vivo* [50].

- **Le rôle du système contact**

Dans le schéma actuel de la coagulation in vivo, le système contact paraît jouer un rôle limité. Le système contact est composé de 4 facteurs : le facteur XII (FXII), la prékallicroïne, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI (FXI). L'activation du système contact peut être déclenchée par le contact du FXII avec une surface chargée négativement mouillable ou certains composés biochimiques [49].

Un déficit même complet en l'un des 3 premiers facteurs : FXII, prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, entraîne des allongements très importants du temps de céphaline activé sans hémorragie [49].

Ces éléments ne paraissent donc pas indispensables à la coagulation in vivo. En revanche, les déficits en FXI peuvent s'accompagner de syndromes hémorragiques en particulier lors d'intervention sur la sphère ORL ou le petit bassin. Ceci est dû au fait que le FXI participe à la génération de thrombine grâce à une boucle de rétro-activation. Lors de déficit en FXI, cette boucle ne fonctionne plus expliquant en partie les syndromes hémorragiques [49].

- **Rôle du calcium**

Cet électrolyte est indispensable à la coagulation. Cette propriété est utilisée lors des prélèvements sanguins. Pour éviter la coagulation du sang dans le tube, il suffit de prélever sur un chélateur du calcium (EDTA, citrate). Pour l'étude de l'hémostase, le prélèvement doit être effectué sur l'anticoagulant de référence: le citrate 0,109 M [46].

Après centrifugation, le surnageant est le plasma; Celui-ci comprend tous les facteurs de coagulation et sert de support aux tests de coagulation effectués au laboratoire. Par contre en présence de calcium et d'un activateur de la coagulation (facteur tissulaire ou surface

mouillable), le sang coagule. Si l'on élimine le caillot, il reste non plus du plasma mais du sérum : le sérum diffère du plasma par l'absence de certains facteurs de coagulation qui sont complètement consommés lors de la coagulation (cas du fibrinogène, du FV et du FVIII). Le sérum est incoagulable, et ne peut pas être utilisé pour les examens classiques de coagulation [45].

IV.3.2.3. Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FX activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur. On connaît trois systèmes inhibiteurs : le système de l'antithrombine, le système Protéine C Protéine S, et le TFPI (*figure 9*) ; [47].

- **L'antithrombine** (anciennement appelée antithrombine III: ATIII) : inhibe principalement le facteur II activé mais aussi le FX activé, le FIX activé et partiellement le FXI activé. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine (utilisé en thérapeutique). Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires). Il existe un autre inhibiteur de la thrombine dont l'importance physiologique est peu connue et probablement minime : le second cofacteur de l'héparine [47].

- **Le système Protéine C-Protéine S :** La protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en Protéine C activée (PCa) à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S (PS). Il est intéressant de noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants. Il existe des déficits en PC et PS exposant les sujets atteints à un risque de thrombose. Dans les substrats de la PCa, le plus important paraît être le FV activé. Certains individus présentent une anomalie du FV qui rend le FV activé insensible à l'action neutralisante de la PCa : on parle de résistance à la Protéine C activée (RPCA). Cette anomalie est très fréquente (~ 3 % de la population dans le Sud de la France). Elle est associée à une anomalie moléculaire sur le gène du FV appelé FV Leiden (ou mutation R506Q). Les sujets porteurs de cette mutation ont un risque augmenté de thromboses veineuses [47].

- **Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor):** On a longtemps cherché quel pouvait être l'inhibiteur du facteur VII activé. Il n'y a pas d'inhibiteur du facteur VII activé mais un inhibiteur appelé TFPI qui inhibe l'activation du facteur X par le complexe [facteur VII activé – facteur tissulaire]. Ceci explique que, dans le plasma, circule un peu de facteur VII activé [47].

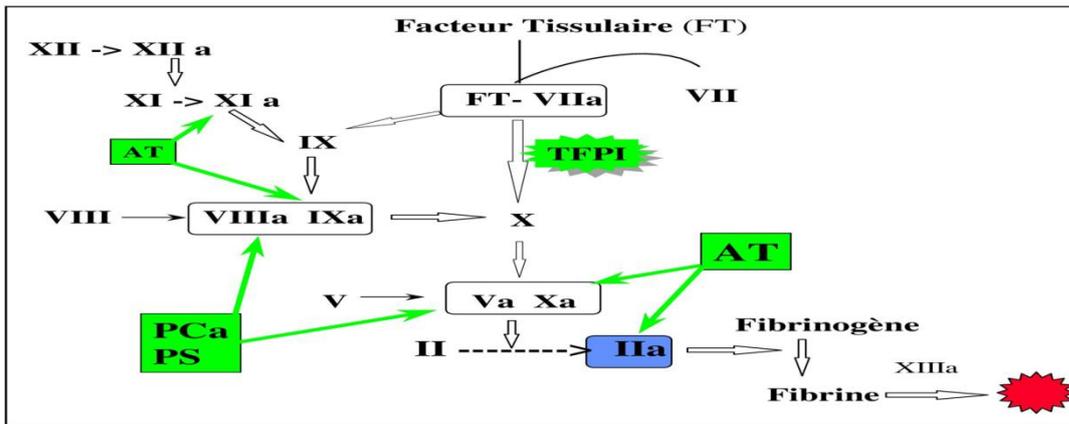


Figure 9 : Les inhibiteurs de la coagulation [51].

IV.3.3. La fibrinolyse

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le reperméabiliser (*figure10*) ; [46].

IV.3.3.1. Les acteurs de la fibrinolyse

- Facteurs plasmatiques

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma: le plasminogène, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation [46].

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types ; [46] :

- **La voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)** : Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression.

-**la voie de la pro-urokinase-urokinase (U-PA)** : La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses.

La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine. Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

- inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline

- inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le PAI-1 est l'inhibiteur surtout du t-PA et le PAI-2, présent essentiellement chez la femme enceinte, est inhibiteur de l'urokinase.

- **Éléments cellulaires**

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent des facteurs activateurs (tPa) ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI) mais d'autre part, portent à la surface ou peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène ou les activateurs du plasminogène, ou bien des inhibiteurs. Ainsi le processus de fibrinolyse sera beaucoup plus efficace lorsque des éléments cellulaires sont présents, et qu'ils permettent d'obtenir des concentrations d'activateur ou d'inhibiteur très importantes in situ [46].

IV.3. 3 .2 .Le déroulement de la fibrinolyse

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif (proenzyme). Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active. Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois

en quantité très importante (phénomène favorisé par l'hypoxie, la stase, l'acidose ou certaines cytokines); [48].

Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, active le plasminogène en plasmine (uniquement au niveau du caillot de fibrine, et non pas dans le courant plasmatique). De même la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase [48].

Par ailleurs, les monocytes, activés par différentes cytokines, (interleukine-1, TNF) expriment à leur surface différents récepteurs dont le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, ils participeront à la destruction du caillot de fibrine [45].

Au niveau du caillot, la plasmine générée dégrade la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine). Certains PDF sont spécifiques de la fibrine : ce sont les D-Dimères (ce nom leur a été donné car ils portent tous la structure D-D);[48]. Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine [48].

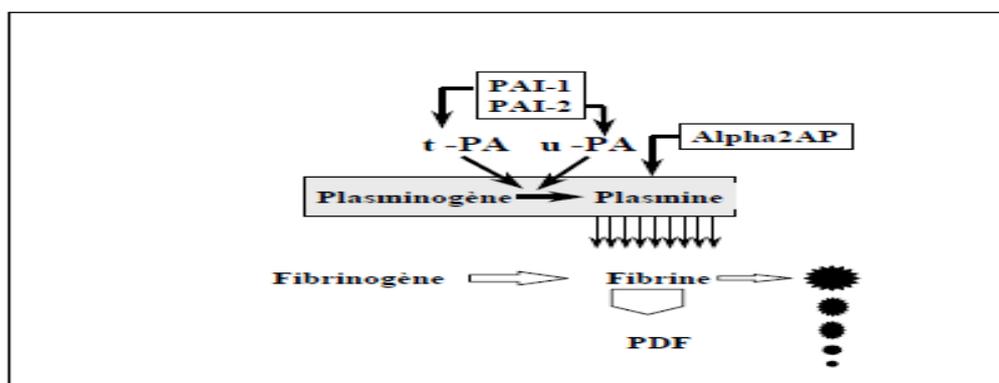


Figure 10 : Coagulation et fibrinolyse [52].

CHAPITRE 2: MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

I. INTRODUCTION

I.1 Définition de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

La thrombose est la formation d'un caillot ou thrombus à l'intérieur de la lumière d'un vaisseau sanguin empêchant le flux du sang dans le système circulatoire. La formation et la croissance de ce thrombus sont provoquées par une activation locale du phénomène de coagulation, entraînant ainsi un déséquilibre entre les facteurs procoagulants, anticoagulants et fibrinolytiques. Cette pathologie affectant le système veineux, siège dans la majorité des cas, au niveau du mollet, et pourrait évoluer vers les veines proximales, voire même dans certains cas, migrer vers les poumons, causant l'embolie pulmonaire (EP) potentiellement mortelle [53,54]. La MTEV sous ces 2 aspects cliniques : thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) pourrait rarement siéger au niveau d'autres veines.

I.2 Epidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse

L'incidence annuelle de la MTEV est d'environ 1-2 pour 1000 individus dans les pays occidentaux [55-57], c'est la pathologie cardiovasculaire la plus fréquente après la maladie coronarienne et l'AVC [58]. Environ 2/3 des cas de MTEV sont des TVP, tandis que les embolies pulmonaires n'en représentent que le 1/3 [59]. Les symptômes typiques de TVP sont la douleur, l'enflure, des rougeurs et une perte de fonction de l'extrémité inférieure, tandis que l'EP se manifeste par une dyspnée, tachypnée et une douleur thoracique pleurétique [60]. Ces deux aspects cliniques sont souvent associés. Ainsi, 50-80% des cas de TVP, présentent une EP clinique ou asymptomatique concurrente [61]. En outre, 50-60% des cas d'EP ont des diagnostics positifs de TVP [62, 63].

Au moment du diagnostic, les événements thromboemboliques peuvent être classés selon les circonstances, en événements provoqués et non provoqués. Les premiers, se produisent en présence de facteurs de risque transitoires ou persistants, tandis que les derniers ne présentent pas de facteurs de risque apparents [64].

La maladie thromboembolique veineuse est associée à un risque accru de morbi-mortalité. Les patients atteints de TVP pourraient être exposés à des épisodes récurrents, des complications en faveur d'une embolie pulmonaire ou à un syndrome post-thrombotique [61, 65]. Environ 30% de récurrence se produisent dans les 10 ans après le diagnostic initial de TVP. Ce risque est très important au cours des 6-12 premiers mois [66]. Il est donc 4 fois plus élevé chez les patients atteints d'EP [67, 68], comparativement aux cas de TVP où il se trouve multiplié par trois [68]. Le risque de récurrence est d'autant plus important en cas d'événements non provoqués qu'en présence d'événements associés à des facteurs de risque transitoires, telle que la chirurgie [69].

Le syndrome post-thrombotique est un état chronique qui se développe dans au moins 1/3 des thromboses veineuses profondes. Il se manifeste par des symptômes tels que : la douleur et la lourdeur des membres, l'enflure, la dermatite de stase et par des ulcères veineux dans certains cas graves [70].

La MTEV est principalement fatale chez les patients hospitalisés et constitue la cause primordiale de mortalité maternelle dans les États-Unis [71]. Le taux de mortalité dans le premier mois après le diagnostic est d'environ 6% pour la TVP, près de 12% pour les EP [59], et est encore plus élevé en cas de cancer associé (25%) [57].

II. Le système de coagulation

Un thrombus sanguin se compose d'un mélange de plaquettes, de fibrine et dans certains cas, de globules rouges [72, 73]. Les étiologies qui lui sont associées, selon qu'il soit artériel ou veineux sont essentiellement différentes [72]. Les caillots artériels se produisent suite à une contrainte de cisaillement élevée, généralement après la rupture d'une plaque d'athérosclérose ou d'autres dommages à la paroi des vaisseaux sanguins [74-76]. Ils sont riches en plaquettes "caillots blancs" et sont généralement traités par des médicaments antiplaquettaires. En revanche, les caillots veineux, se forment sous une contrainte de cisaillement moins importante à la surface d'un endothélium largement intact [76-79]. Riches en fibrines, ils sont dits "caillots rouges" car ils contiennent aussi des globules rouges et sont traités aux anticoagulants. La cascade de coagulation du sang comporte trois voies : la voie extrinsèque, intrinsèque, et la voie commune (*figure 11*). Dans certaines conditions pathologiques, le facteur tissulaire (TF), déclenchant principal de la coagulation, est exprimé sur les leucocytes et les cellules endothéliales activées [79-82]. Il est également présent sur les microvésicules (MVS), qui sont de petites vésicules membranaires libérées par les cellules activées [83-89].

Le phénomène de coagulation est régulé à plusieurs niveaux par différentes voies anticoagulantes [90]. La voie TFPI bloque le complexe TF / FVIIa , alors que l'antithrombine inhibe toutes les protéases de la coagulation, y compris la thrombine [91, 92]. La liaison de la thrombine-thrombomoduline sur la surface des cellules endothéliales, change la spécificité de son substrat de fibrinogène en protéine C, jouant donc, un rôle clé dans l'inhibition de la coagulation [93]. La liaison de la protéine C à son récepteur endothélial permet sa conversion en protéine C activée, qui en association avec son cofacteur protéine S, clive et inactive le

FVa et FVIIIa [94,95]. Dans les vaisseaux, les caillots sont résorbés par digestion protéolytique de la fibrine par la plasmine [96]. Les taux de plasmine sont régis par les activateurs et les inhibiteurs du plasminogène, en particulier l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) [97]. Cela justifie l'association de taux élevés de PAI-1 à la thrombose [98]. Traditionnellement, la MTEV est traitée aux anticoagulants pour prévenir la croissance et l'embolisation du thrombus. Les patients, d'abord traités à l'héparine injectable à action rapide, sont soumis à un traitement prolongé à l'anti vitamine K par voie orale [99-101]. Les Héparines inhibent le FXa et la thrombine, alors que les antagonistes de la vitamine K réduisent l'activité des protéines dépendantes de la vitamine K, y compris FVIIa, FIXa, FXa, et la thrombine. L'effet limité de ces médicaments, a suscité la recherche de nouvelles thérapies anticoagulantes. Au cours des 5 dernières années, de nouveaux médicaments oraux ont été mis au point, notamment : le rivaroxaban (Xarelto), qui inhibe sélectivement le FXa, et le dabigatran etexilate (Pradaxa), qui inhibe sélectivement la thrombine (*Figure 11*); [102-106]. Le rivaroxaban, a été révélé plus efficace que les héparines à faible poids moléculaire dans la réduction de la MTEV, selon quatre essais cliniques impliquant l'arthroplastie totale du genou et de la hanche [106]. Il a été approuvé en 2011 pour la prophylaxie de la thrombose contrairement au dabigatran [101].

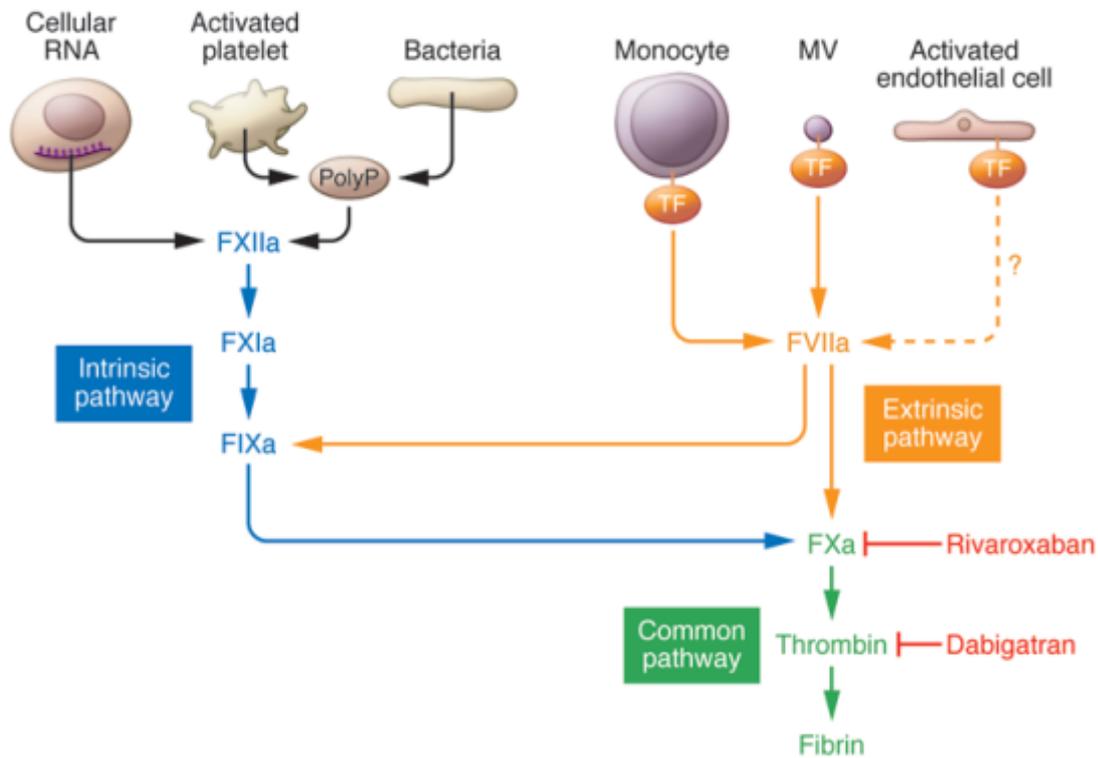
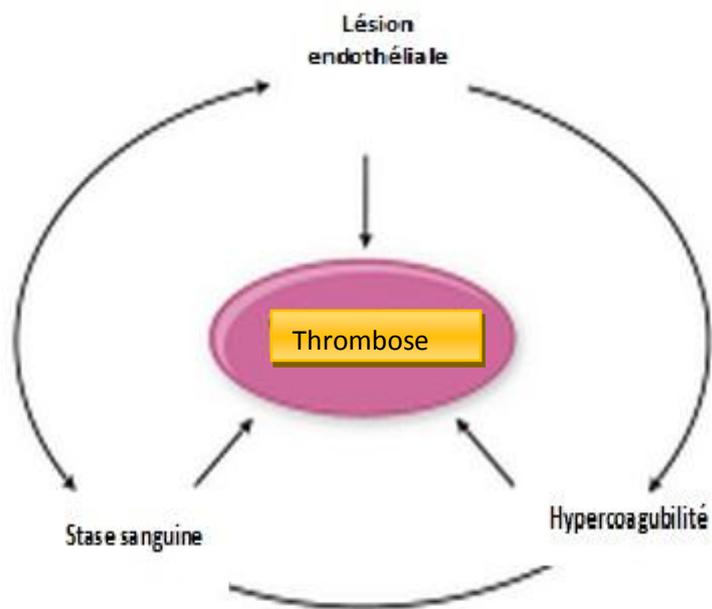


Figure 11: Activation de la cascade de coagulation. La cascade de coagulation peut être divisée en voie extrinsèque (TF, FVIIa), intrinsèque (FXIIa, FXIa, FIXa), et commune (FXa et thrombine). Les cofacteurs des FIXa et FXa ne sont pas illustrés. L'activation pathologique de la voie extrinsèque est via l'expression TF au niveau des monocytes, des microvésicules et des cellules endothéliales activées. L'ARN et polyphosphate (PolyP) libérés des plaquettes ou de bactérie activées, activent FXIIa dans la voie intrinsèque. Les deux nouveaux traitements anticoagulants : rivaroxaban et dabigatran inhibent respectivement le FXa et la thrombine [107].

III. MECANISMES DES THROMBOSES VEINEUSES

Au 19^{ème} siècle, Virchow a proposé une triade d'altérations physiologiques qui augmentent le risque de la MTEV à savoir des changements au niveau : du flux sanguin, de la constitution du sang lui-même, et des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins (*figure 12*); [108].



*Figure 12:*Triade de Virchow [108].

III.1 REDUCTION DU FLUX SANGUIN ET STASE

La réduction du flux sanguin et la stase permettent l'accumulation des protéases procoagulantes, telle que la thrombine, qui peuvent surmonter les voies anticoagulantes locales et induire la thrombose. Ces deux éléments peuvent justifier l'augmentation des taux de MTEV liée à la chirurgie, l'hospitalisation, la paralysie, les longs voyages, le cancer, l'obésité, l'âge et la grossesse [109-116].

Une prédominance de thrombose proximale gauche a été constatée pendant la grossesse en raison d'une compression acquise de la veine iliaque commune gauche exercée par le fœtus [117]. De même, les personnes atteintes du syndrome de May-Thurner, souffrent de compression de la veine iliaque gauche commune, augmentant ainsi le risque de thrombose veineuse profonde [118].

Récemment, des chercheurs ont mis au point un nouveau modèle de thrombose veineuse de la souris qui implique une sténose plutôt que la ligature complète de la veine cave inférieure [119-121]. Dans ce modèle, la lumière du vaisseau est réduite de 80% à 90%, mais le procédé ne pas dénuder l'endothélium; Toutefois, l'endothélium est activé et libère vWF et la P-sélectine de corps de Weibel-Palade que les leucocytes et les plaquettes de capture [119, 120]. P-sélectine ligand glycoprotéine-1 (PSGL-1) qui est exprimé sur les leucocytes se lie à la P-sélectine sur l'endothélium, tandis que GP1b α sur la surface des plaquettes coopère avec vWF [122- 124].

III. 2 CHANGEMENTS DE LA CONSTITUTION DU SANG

La thrombophilie décrit un désordre par lequel le sang a tendance à coaguler. Ce trouble peut être causé par une augmentation des protéines procoagulantes, une diminution des protéines

anticoagulantes, et / ou une réduction de la fibrinolyse. En plus des facteurs génétiques, l'âge, la chirurgie majeure, le cancer, la grossesse, les contraceptifs hormonaux, et l'obésité confèrent un terrain favorable à l'installation des thromboses [125-131], [109-113].

La grossesse est associée à un état d'hypercoagulabilité transitoire visant probablement à protéger les femmes de l'hémorragie au cours de l'accouchement ou en cas de fausse couche [112]. Lors d'une grossesse normale, les taux de FVII, FVIII, FX, le fibrinogène, vWF, et PAI-1 sont augmentés et ne reviennent à la normale qu'au bout des 8 semaines qui suivent l'accouchement [129]. De même, une augmentation accrue de FVII, FVIII, FX, prothrombine et de fibrinogène sous contraception orale a été soulignée par plusieurs études [131].

Les personnes obèses ont des niveaux élevés de FVIII, FIX, et PAI-1 qui contribuent probablement au risque accru de MTEV [115].

Une augmentation de l'expression des facteurs tissulaires au niveau des monocytes a été notée 1 jour après ablation des tumeurs et arthroplastie totale du genou [132,110]. Les taux de fibrinogène et de facteur VIII ont également été augmentés 2 à 3 jours après la chirurgie [132]. Ces variations semblent être secondaires à une inflammation, précédant l'apparition de la MTEV au bout de 7 jours [111].

III.3 ACTIVATION DE L'ENDOTHELIUM

Le revêtement endothélial des vaisseaux sanguins joue un rôle essentiel dans la prévention de la thrombose en fournissant une surface qui empêche la fixation des cellules et des protéines nécessaires à la coagulation [133]. Un endothélium intact et sain exprime divers anticoagulants, tels que l'inhibiteur de la voie du TF, la thrombomoduline, le récepteur endothélial de la protéine C, et les protéoglycanes analogues à l'héparine [134]. En outre, les

cellules endothéliales expriment l'ectonucleotidase CD39 / NTPDase1, qui métabolise l'agoniste plaquettaire de l'ADP. Enfin, ces cellules libèrent des inhibiteurs plaquettaires, l'oxyde nitrique et la prostacycline [133, 135, 136]. Cependant, les cellules endothéliales activées provoquent, d'une part, une diminution de l'expression de la protéine anticoagulante thrombomoduline et d'autre part, une surexpression de la protéine procoagulante TF [137]. L'activation conduit également à l'expression de diverses molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium, tels que la P-sélectine, E-sélectine, et vWF, qui captent les leucocytes, les plaquettes, et les microvésicules [138, 139]. Par ailleurs, il a été montré que l'hypoxie favorise la libération de vWF des corps de Weibel-Palade dans les cellules endothéliales [140-143].

III.3.1. TF déclencheur de thrombose veineuse

À l'heure actuelle, les éléments déclencheurs de la thrombose veineuse sont inconnus. Cependant, il est tentant de supposer que la TF procoagulante puisse éventuellement avoir un rôle primordial dans certaines formes de MTEV, en raison de sa présence sur les monocytes circulants, MV, et sur l'endothélium activé, dans des conditions pathologiques [80]. Les monocytes activés et les cellules tumorales sont les principales sources de MVs TF+ dans la circulation [83]. Des études récentes envisagent que la première étape dans le déclenchement des thromboses veineuses est l'activation de l'endothélium et l'expression des récepteurs d'adhésion P-sélectine et E-sélectine, ainsi que du vWF (*figure 13*). Une fois activé, cet endothélium capte les leucocytes circulants, MVs TFpositive, et les plaquettes. Enfin, l'induction de TF exprimé par les leucocytes et les MVs déclenche une thrombose. D'après certains travaux, il a été constaté qu'une déficience génétique de TF dans des cellules hématopoïétiques ou des cellules myéloïdes, réduit considérablement le risque

thromboembolique, ce qui suggère que l'expression de TF par les leucocytes et les MVs est probablement à l'origine de la thrombose [120].

D'autres études ont également prouvé le rôle du FXII et des plaquettes dans la propagation du thrombus [120]. D'autre part, il a été démontré que les interventions chirurgicales majeures sont associées à une induction de l'expression de TF par les monocytes circulants, d'où le risque important de thrombose [110]. En outre, selon certains travaux, les cancers induisent des niveaux élevés de MVs TF+ qui après liaison à la paroi vasculaire, sont responsables d'un risque important de thromboses [144-151]. Cependant, le TF n'est pas le seul facteur qui peut déclencher la thrombose; le vWF, les plaquettes, les neutrophiles et même des globules rouges sont impliqués dans l'induction des thromboses veineuses chez des modèles animaux (*figure 13*); [119, 120], [152-154].

III. 3.2. Récepteurs endothéliaux des leucocytes et des MVS

La P-sélectine semble être un récepteur de cellule endothéliale clé qui capture les leucocytes circulants et les MV provenant de leucocytes exprimant PSGL-1 (*figure 13*); [122]. Un déficit génétique de la P sélectine ou de PSGL-1 est associé à un risque réduit de thrombose, d'après des essais réalisés sur des modèles de souris [73, 155,156].

Récemment, selon essais effectués sur des modèles de babouins et de souris, il a été constaté que l'inhibiteur oral de la P et E sélectine réduit le risque thrombotique [151];[157- 159].

D'autres parts, les neutrophiles sont également impliqués dans le déclenchement des thromboses par la libération des sérine-protéases qui inactivent la voie TFPI [160]. Ces études suggèrent que le blocage de la liaison des leucocytes et des MVs à l'endothélium activé peut représenter une nouvelle stratégie visant à réduire la MTEV [161, 162].

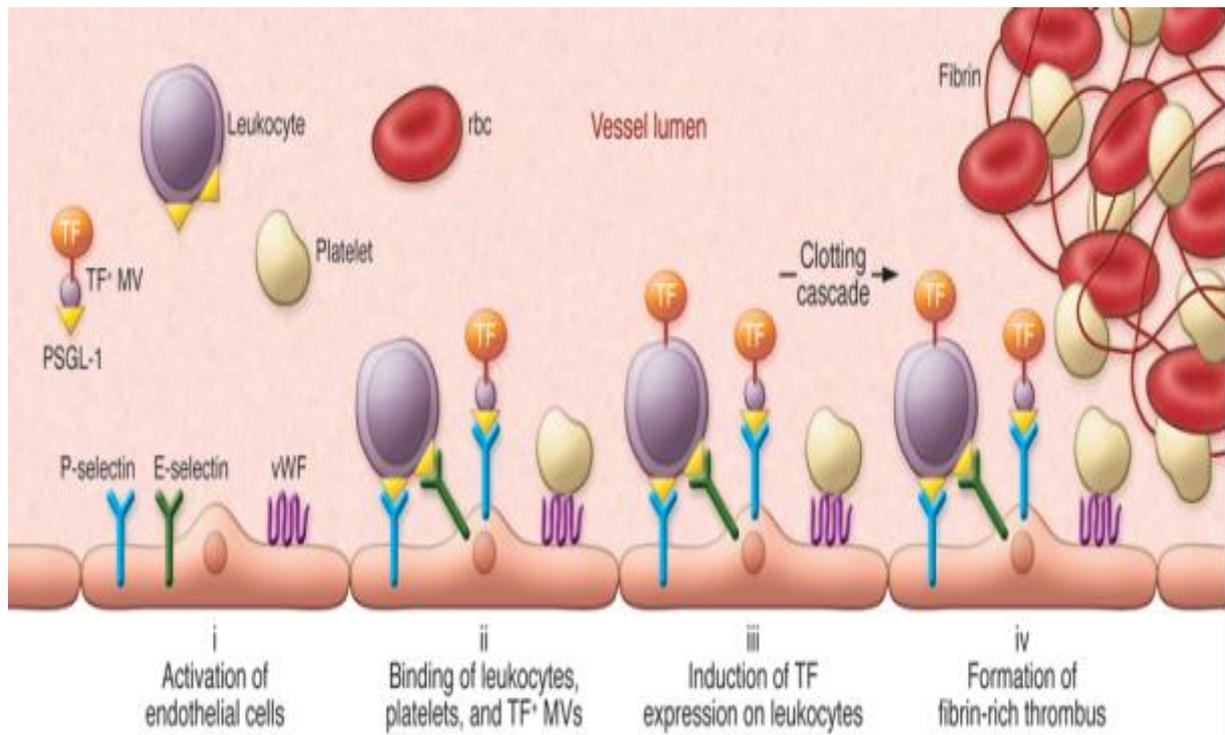


Figure 13 : Mécanismes proposés dans le déclenchement des thromboses veineuses.

Il a été récemment proposé que la formation d'une thrombose veineuse peut être divisée en plusieurs étapes. Premièrement, l'endothélium est activé par hypoxie et/ou des médiateurs inflammatoires et exprime des protéines d'adhésion P-selectin, E-selectin, et vWF. Deuxièmement, les leucocytes circulants, plaquettes, et MVs TF+ s'attachent à l'endothélium activé. Troisièmement, après la fixation sur l'endothélium, les leucocytes seront activés et expriment le TF. L'activation locale de la cascade de coagulation surmonte les voies anticoagulantes protectrices et déclenche la thrombose [107].

III .3.3. Statines et la MTEV

Une méta-analyse de huit études d'observation a prouvé l'efficacité des statines, couramment utilisées pour traiter l'hyperlipidémie, à réduire l'incidence de la thrombose artérielle et veineuse [163-167].

D'après une étude randomisée sur un groupe de plus de 17.000 patients traités à la rosuvastatine, présentant des taux normaux de LDL, avec une forte inflammation [168], une réduction de 43% du taux de MTEV par rapport à celle du groupe de contrôle a été notée.

Jusqu'à l'heure actuelle, le mécanisme par lequel les statines réduisent la MTEV est incertain. Néanmoins, les auteurs ont supposé que le seul mécanisme consiste en la réduction de l'expression des TF au niveau des monocytes in vivo et in vitro [169-173]. Il a été constaté récemment que la simvastatine réduit l'expression des TF sur les mononucléaires et les MVs chez les singes [173]. Tenant compte de tous ces résultats, il en ressort que les statines exercent une activité anticoagulante par leur aptitude à inhiber l'expression des TF.

IV. PERSPECTIVES

Les changements affectant le flux sanguin, le sang lui-même, et l'endothélium contribuent ensemble à augmenter le risque de MTEV. Les leucocytes, les plaquettes et les MVS concourant à l'initiation et la propagation du thrombus, suggèrent une nouvelle approche thérapeutique pour réduire le risque de MTEV en inhibant leur liaison à l'endothélium activé. En parallèle, à l'étude de l'activité antithrombotique des statines, des thérapies sophistiquées pourraient bientôt être mises au point.

V. FACTEURS DE RISQUE DES THROMBOSES VEINEUSES

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie multifactorielle faisant souvent intervenir des facteurs de risque génétiques et/ou environnementaux [174].

V.1 FACTEURS DE RISQUE HEREDITAIRES

À ce jour, plusieurs facteurs de risque génétiques faibles et puissants ont été identifiés (*tableau 2*). Les puissants d'entre eux sont les déficits en antithrombine, protéine C, protéine S, résistance en protéine C activée, mutation 20210A de la prothrombine et en groupe ABO,

associés à un risque variant de 1,5 à 10 [175-183]. Les déficits en antithrombine et en protéines C et S sont relativement rares avec une prévalence inférieure à 1% [184-186], et sont occasionnés par plusieurs mutations [187]. Les sujets présentant un déficit en protéine C, courent 4 à 8 fois le risque de développer la MTEV par rapport aux non-porteurs. Tandis que, le risque est 10 fois plus élevé chez ceux présentant un déficit en protéine S et en antithrombine que chez les non-porteurs [182, 183]. La résistance à la protéine C activée est le plus souvent causée par la mutation du facteur V Leiden, qui est une mutation ponctuelle du gène du facteur V, conduisant à la substitution d'un acide aminé. Cela rend le facteur V résistant à la protéine C activée qui, en principe, inactive FVa [188, 189]. Environ 5% de la population européenne sont porteurs de cette mutation, alors qu'elle est rare dans d'autres continents comme l'Asie et l'Afrique [190]. Les porteurs hétérozygotes présentent un risque 3 à 6 fois plus élevé par rapport aux non-porteurs [181, 191, 192], alors que les porteurs homozygotes ont un risque de MTEV beaucoup plus élevé [181, 193]. La mutation 20210A touchant le gène de la prothrombine, se traduit par une augmentation des taux de prothrombines circulantes [180]. Elle est plus fréquente en Europe qu'en Asie et en Afrique avec une prévalence de 1-2% dans la population générale [194]. Le risque de MTEV est augmenté de 2-3 fois par rapport aux non-porteurs [180, 195]. Le système ABO est un facteur déterminant pour les taux du facteur de von Willebrand. Ceux du groupe sanguin O, ont des niveaux de VWF 30% inférieurs à ceux des autres groupes sanguins [196]. Par conséquent, le système ABO a un impact sur les niveaux du facteur VIII (FVIII) [197]. Il a été montré que le risque de développer une MTEV chez les individus portant les groupes sanguins A,B,AB est près de 2 fois plus élevé que chez ceux du groupe sanguin O [179, 198]. Les concentrations du facteur VIII dépendent des facteurs héréditaires et non héréditaires, dont 40% de son activité étant associée aux facteurs génétiques [199]. De fortes

concentrations de FVIII assez fréquentes dans la population générale, sont associées à un risque de MTEV 6 fois plus élevé [200, 201].

Récemment, de nouveaux facteurs de risque génétiques de MTEV ont été découverts par les études d'association pangénomiques (GWAS) (*tableau 3*) ; [202], et dont le risque associé est modeste (OR : 0,80-1,20); [203-205]. Ce risque est plus élevé en cas d'association de plusieurs mutations génétiques [174]. Une analyse des études cas-témoins a trouvé que les porteurs de facteur V Leiden et prothrombine 20210A avaient respectivement un OR de 4,9 et 3,8 [206], tandis que les personnes portant simultanément ces deux mutations, présentent un OR de 20 [206].

Tableau 2: Gènes de susceptibilité de thrombose avant l'ère GWAS [207].

Locus	SNP	Allèles*	Fréquence [†]	OR/RR	Phénotype associé §
ABO	[O,A2] vs. [A1,B]		0.30	1.50	↑ FVIII, ↑ VWF
F2	rs1799963	G/A	0.02	2.50	↑ FII
F5	rs6025	G/A	0.05	3.00	RPCA
FGG	rs2066865	C/T	0.25	1.47	↓ Fibrinogène Y
PROC	Multiple			~10	Déficiences en protéine C
PROS1	mutations				Déficiences en protéine S
SERPINC1					Déficiences en antithrombine

Tableau 3: Nouveaux gènes associés aux thromboses identifiés par l'approche GWAS [207].

Locus	SNP	Allèles*	Fréquence	OR	Phénotype associé §
C4BPB/C4BPA	rs3813948	T/ <u>C</u>	0.08	1.18	$\alpha_2\beta_2$ C4BP
F11	rs2036914	<u>C</u> /T	0.52	1.35	↑ FXI
	rs2289252	C/ <u>T</u>	0.41	1.35	↑ FXI
GP6	rs1613662	<u>A</u> /G	0.82	1.15	↑ activation des plaquettes, agrégation
KNG1	rs710446	T/ <u>C</u>	0.45	1.20	↓ aPTT
HIVEP1	rs169713	T/ <u>C</u>	0.21	1.20	inconnu
SERPINC1	rs2227589	C/ <u>T</u>	0.10	1.29	↓ Antithrombine
STXBPS	rs1039084	<u>A</u> /G	0.46	1.11	↑ VWF
TC2N	rs1884841	C/ <u>T</u>	0.44	1.27	↑ VWF
VWF	rs1063856	A/ <u>G</u>	0.37	1.15	↑ VWF

V.2 FACTEURS DE RISQUE NON HEREDITAIRES

Âge : Le risque thromboembolique est fortement lié à l'âge avec une incidence allant de 1/100000 personnes par an au cours de l'enfance [208] ; à près de 1% par an chez les sujets âgés [124, 56, 209]. Les sujets âgés de plus de 70 ans sont 11 fois plus exposés au risque de MTEV que ceux de moins de 50 ans selon l'étude Tromsø [209]. Plusieurs facteurs peuvent potentialiser ce risque, à savoir : le terrain propre au patient et la physiologie du vieillissement. Ainsi, les personnes âgées sont plus exposées à l'immobilisation, le cancer et à d'autres maladies qui sont associées à la MTEV [210]. Physiologiquement, le vieillissement est lié à une augmentation des taux de fibrinogène, de certains facteurs de coagulation, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène -1 (PAI-1), des D-dimères et de l'homocystéine, responsables d'un risque accru de thromboembolie veineuse [210, 211]. Il a également été démontré que la fonction pompe des muscles du mollet diminue avec l'âge [212]. En outre, le vieillissement est également marqué par des changements au niveau des parois veineuses [213,214] et des altérations des valves veineuses [215, 216]. Ces facteurs peuvent affecter le flux sanguin et potentiellement conduire à la formation de thrombus.

Immobilité : La relation entre l'immobilité et le développement de la MTEV est bien établie [217]. Une étude portant sur des patients atteints d'AVC avec hémiplegie, a révélé que 60% d'entre eux ont développé une TVP au niveau des membres inférieurs paralysés, tandis que seulement 7% ont développé une TVP au niveau du membre non-paralysé [218]. En outre, il a été montré que les pathologies neurologiques avec parésie multiplient de 3 fois le risque de MTEV [219].

D'autres types d'immobilité, tels que l'utilisation de plâtre, l'alitement ou la sédentarité, sont également associés à un risque de MTEV [220]. Une étude cas témoin récente a constaté que

la position assise au travail (au moins 10 heures au cours d'une période de 24 heures et un minimum de 2 heures continu dans les 4 dernières semaines avant la MTEV), a été associée à un risque de MTEV de 2,8 [221]. Les voyages prolongés dépassant 4 heures favorisent l'apparition de la MTEV dans les semaines qui suivent [222]. Ce risque est sensiblement plus élevé chez les sujets présentant un IMC élevé, en raison de leur exposition à l'immobilisation et la compression veineuse au cours du Voyage [222].

Cancer : La relation entre cancer et thrombose veineuse profonde a été décrite par Trousseau en 1850 [223]. Le cancer est désormais reconnu comme étant un facteur de risque majeur de la MTEV. Ce risque chez les cancéreux est 4 à 7 fois plus élevé que chez les sujets sains [219, 224, 225]. Chaque année, plus de 1% des cancéreux développent un événement thromboembolique veineux [226], cette incidence étant constamment en augmentation, selon plusieurs études [227, 228]. Vice versa, le cancer est présent dans près de 20% des événements thromboemboliques [229]. Ainsi, les patients atteints d'une MTEV idiopathique sont exposés à un risque accru de cancer dans les 2 ans suivant le diagnostic de MTEV [230]. Le type et le stade du cancer ainsi que le traitement administré potentialisent le risque thromboembolique [224-226, 231, 232]. Une étude cas-témoins, a constaté que le risque de MTEV était le plus élevée au cours des 3 premiers mois après le diagnostic de cancer [224]. Les cancers du cerveau et du pancréas sont parmi les types de cancers à haut risque de MTEV [226]. Quant au stade du cancer, la présence de métastases augmente le risque thromboembolique de 2 fois par rapport aux patients sans métastases [225, 178]. Le traitement de ces pathologies, qu'il soit chirurgical ou non, est associé à un risque thromboembolique. Les cancéreux subissant des interventions chirurgicales présentent un risque 2 à 4 fois plus élevé que ceux ne subissant aucune intervention [233, 234]. Par ailleurs, ce type de risque n'a pas été mis en évidence par d'autres études [225, 231]. La

chimiothérapie augmente de 2-3 fois le risque de MTEV [225, 232]. D'autres thérapies non chirurgicales, telles que l'utilisation du lénalidomide et la thalidomide, la thérapie antiangiogénique, les agents stimulant l'érythropoïèse, et l'hormonothérapie, sont également associées à un risque accru de MTEV [231, 235]. Ce dernier, a un impact à la fois sur la morbi-mortalité chez les cancéreux. [236-238]. D'autres part, ces mêmes patients sont exposés à un risque 3 fois plus élevé de récurrence et de complications, tels que les saignements dues à un traitement anticoagulant, par rapport aux non cancéreux atteints de MTEV [239]. En outre, la MTEV chez les cancéreux, cette pathologie conduit à des hospitalisations de longue durée qui impliquent la consommation de quantités substantielles de ressources de santé [240]. Le cancer peut potentiellement affecter toutes les composantes de la triade de Virchow. La stase veineuse peut être causée par l'immobilisation ou la compression des vaisseaux sanguins par la tumeur [241].

Les composants sanguins peuvent être altérés en raison de la malignité; de nombreux cancéreux ont des niveaux élevés de facteurs de coagulation et les protéines impliquées dans la fibrinolyse, ce qui conduit à un déséquilibre entre la coagulation et la fibrinolyse [235]. Les cellules cancéreuses expriment des taux élevés de TF et d'autres procoagulants qui activent le système de coagulation [235]. Ces cellules malignes interagissent avec les monocytes, ce qui peut conduire d'une part, à la libération de cytokines qui provoquent des lésions endothéliales, d'autres parts, à l'activation des plaquettes et des facteurs de coagulation, qui initient la thrombose [242]. Les cellules endothéliales peuvent également être endommagées par des traitements contre le cancer tels que les cathéters veineux centraux et chimiothérapie [241]. Le cancer a un impact sur l'hémostase, de même que le système hémostatique peut influencer la croissance et la prolifération de la tumeur [235].

Chirurgie : En général, les interventions chirurgicales majeures sont associées à une incidence accrue des thromboses veineuses, en particulier chez les patients au-delà de 65 ans [233]. Certaines procédures chirurgicales sont associées à un risque particulièrement élevé telles que : la chirurgie orthopédique, la neurochirurgie et la chirurgie vasculaire majeure et gynécologique [233]. Selon plusieurs études, le risque de thrombose veineuse atteint 30% à 50% chez les patients subissant des interventions chirurgicales orthopédiques des membres inférieurs en l'absence de toute prophylaxie antithrombotique [243, 244]. Cependant, la MTEV symptomatique ne se produit que chez 5% de ces patients avec l'adoption d'une prophylaxie appropriée [245, 246]. Un risque accru de MTEV se produit également chez les patients subissant d'autres types d'interventions chirurgicales telles que : la chirurgie abdominale, urologique et la chirurgie gynécologique [247]. L'incidence de la TVP chez les patients subissant une chirurgie générale est d'environ 20%, par rapport aux cancéreux subissant des interventions chirurgicales similaires où l'incidence globale est presque doublée, environ 37% [248].

Traumatismes : Les traumatismes ont souvent été associés à un risque accru de MTEV [249, 250]. Certains facteurs pouvant augmenter ce risque chez les patients traumatisés à savoir: la gravité des blessures, le nombre de procédures opératoires, blessure pelvienne, maladies concomitantes (par exemple insuffisance rénale, diabète, cancer, troubles congénitaux /acquis de la coagulation) [249, 251]. Une méta-analyse effectuée par Rogers et al [250] a montré que les patients souffrant de lésions de la moelle épinière ou de fracture vertébrale courent un risque plus élevé de MTEV. Selon une étude réalisée par Paffrath et al [251], l'apparition de l'EP chez les patients avec un traumatisme grave a été associée à un taux de mortalité de

25,7%. Les données sur l'incidence de MTEV varient largement de 1% à 60% chez les patients avec différents types de blessures (traumatisme crânien, traumatisme médullaire, fractures du bassin et des fractures de l'extrémité inférieure); [249, 251-256]. Cet écart enregistré au niveau de l'incidence de la MTEV, dénote une certaine démarcation entre les différentes stratégies prophylactiques adoptées à travers le monde.

Les contraceptifs oraux, la grossesse et le post partum : L'utilisation des œstrogènes, en termes de contraceptifs oraux combinés (COC) et traitement hormonal substitutif (THS), la grossesse et la période post-partum sont autant de facteurs de risque de MTEV chez les femmes. Celles qui utilisent des contraceptifs oraux combinés ont 3-4 fois plus de risque de MTEV par rapport aux non-utilisatrices [257, 258]. L'augmentation du risque persiste jusqu'à l'arrêt, même si le risque est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation [257]. Ce risque varie selon la dose et le type de contraceptif utilisé. L'utilisation des COC contenant de fortes doses d'oestrogène (≥ 50 ng) donne un risque plus élevé de MTEV par rapport aux COC avec des doses plus faibles d'oestrogènes (< 50 ug); [137]. En ce qui concerne le risque de MTEV lié au le type de progestérones, ceux de deuxième génération (COC contenant du lévonorgestrel, norgestrel et norgestimate) semblent être l'alternative la plus sûre par rapport aux COC de troisième génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) qui sont associés à un risque environ 60-70% plus élevé de MTEV par rapport à ceux de deuxième génération [257, 259, 260]. L'utilisation des COC conduit à une augmentation des procoagulants tels que FVIII, et une diminution des anticoagulants telle que la protéine S [261]. L'utilisation des traitements hormonaux est associée à un risque 2-3 fois plus élevé de MTEV, mais le risque absolu pour les femmes utilisant un THS est plus élevé pour celles qui utilisent des contraceptifs oraux en raison de leur âge avancé [262, 263]. Quant à la grossesse,

elle conduit à des changements physiologiques dans la coagulation et les systèmes fibrinolytiques, qui peuvent être essentiels pour minimiser les complications hémorragiques lors de l'accouchement [264]. Les femmes enceintes ont un risque de MTEV de 4 à 5 fois plus élevé par rapport aux femmes non enceintes, notamment au cours du troisième trimestre [265-267]. Il a été observé dans la période post-partum, que ce risque devient plus important surtout, au cours des premières semaines après l'accouchement [265-267].

Varices : L'hypothèse présentant les varices comme étant un facteur de risque indépendant de MTEV est controversé, car le nombre d'études est faible. Une étude cas-témoins par Heit et al a trouvé que le risque de MTEV associé aux varices diminue avec l'âge: les odds ratios de 4,2 à 45 ans, de 1,9 à 60 ans, et de 0,9 à 75 ans. Généralement, les varices sont un faible facteur de risque de MTEV, puisqu'à notre connaissance, personne n'a vérifié l'hypothèse que le risque MTEV est réduit après l'ablation chirurgicale des varices [219].

Les anticorps antiphospholipides : Les patients présentant des anticorps antiphospholipides, à la fois ceux qui ont un lupus érythémateux systémique (dont la moitié ont ces anticorps) et ceux avec des anticorps antiphospholipides isolés, ont un risque accru de thrombose. La présentation clinique et le risque de thrombose varie considérablement entre les patients [268-270]. Selon l'étude « Leiden thrombophilie » sur des patients avec premier épisode de thrombose veineuse profonde, un anticoagulant lupique a été trouvé dans 3,1% des patients et 0,9% des contrôles, ce qui donne un risque relatif de 3,6 (IC 95% , 1.2–10.9); [271]. Ce risque de thrombose n'a été augmenté qu'en présence d'anticorps anti-bêta-2 glycoprotéine I, d'où un odds ratio de 10; [271].

Affections médicales aiguës : L'insuffisance cardiaque congestive aiguë et la maladie respiratoire aiguë (insuffisance respiratoire ou une exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive chronique) sont bien reconnues comme des facteurs de risque de MTEV [272-273]. Le mécanisme physiopathologique complet de cette association n'est assez clair, bien que les travaux récents ont mis en évidence le rôle de l'hypoxie locale dans la libération de facteurs procoagulants [274].

Les conditions médicales associées à une réponse inflammatoire (maladie infectieuse aiguë, troubles rhumatologiques, et les maladies inflammatoires de l'intestin) ont montré une association claire avec le risque de MTEV [275-277]. L'interaction entre les médiateurs inflammatoires circulants et coagulants est de plus en plus claire et fournit une justification solide pour l'association observée [278]. Les études ont confirmé un lien entre les taux circulants de protéine C-réactive et la MTEV [279,280]. La présence, soit d'une maladie auto-immune ou du syndrome des anticorps antiphospholipides, ou des deux à la fois transmet de façon similaire un risque significatif de MTEV (risque relatif [RR] = 3-10) ; [281- 283].

La maladie thrombotique artérielle, à savoir : l'infarctus aigu du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral ischémique, est probablement associée à un état prothrombotique et donc de transmettre un risque de MTEV. Il a été démontré que, les pathologies artérielles sont responsables d'une légère augmentation des taux de MTEV (2 à 3 fois). Des études ont confirmé une forte incidence de la thrombose veineuse profonde après un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral ischémique [284-288].

Ces catégories d'affections médicales aiguës sont reconnus comme étant d'importants facteurs de risque de MTEV [289]. Compte tenu de l'association de ces conditions avec une incidence sensiblement plus élevée de la MTEV, nous les considérons comme très favorables

à une thromboprophylaxie pharmacologique.

Antécédents personnels de MTEV : Les patients ayant déjà présenté un événement thromboembolique ont un risque accru de récurrence, en particulier lorsqu'ils sont exposés à des conditions à haut risque (par exemple, une intervention chirurgicale majeure, une immobilité prolongée, ou une maladie grave). Dans une étude observationnelle de 1231 patients atteints de MTEV, 19% ont déjà eu au moins 1 épisode reconnu cliniquement [290]. Dans une étude cas-témoins, les patients ayant des antécédents de MTEV étaient ≈ 8 fois plus susceptibles de développer un nouvel épisode au cours d'une période ultérieure à haut risque par rapport aux patients sans antécédents de TVP ou d'EP [291].

V.3 FACTEURS DE RISQUE COMMUNS ENTRE THROMBOSES VEINEUSES ET ARTERIELLES

Le surpoids / obésité : Parmi tous les facteurs de risque artériels cardiovasculaires classiques (y compris : surpoids / obésité, l'hypertension, le diabète sucré, le syndrome métabolique, le tabagisme), l'obésité a le plus constamment été rapportée comme un facteur de risque de thrombose veineuse [112, 292,293]. Cependant, la prédisposition de l'obésité à la MTEV n'a pas été complètement établie. Les personnes atteintes de surpoids ou d'obésité tendent à être plus immobiles, ce qui peut conduire à la formation de caillots à travers la stase. Il est également possible que ces personnes acquièrent un état prothrombotique. En effet, il ya des études qui ont montré une corrélation entre l'augmentation de l'indice de masse et le facteur VIII, [294] qui est un facteur de risque de thrombose veineuse et thrombose artérielle [295]. Le tissu adipeux peut contribuer au déclenchement de la coagulation par la production directe du facteur tissulaire, mais l'hypercoagulabilité pourrait aussi être due à des effets directs de

tissu adipeux sur la synthèse hépatique des facteurs de coagulation [296,297]. Une autre explication stipule que les niveaux d'œstrogène sont élevés chez les hommes et les femmes obèses en raison d'une conversion accrue des androgènes en œstrogènes dans les tissus adipeux [298]. Puisque les œstrogènes et les progestérones augmentent les taux de facteur VIII [299], cela peut aussi être une voie possible. Une troisième explication considère l'obésité comme étant un état inflammatoire chronique de bas grade pouvant entraîner une augmentation des facteurs de coagulation conduisant à la thrombose veineuse [297].

Hypertension : Une méta-analyse récente a indiqué que l'hypertension artérielle a été associée à un risque de 1,5 fois plus élevé (IC 95%, 1.2- 1.9) de thrombose veineuse par rapport aux individus normotendus. Cependant, dans cette analyse, il n'a pas été possible d'ajuster l'âge [112], ce qui aurait été nécessaire, car l'hypertension est fortement associée à l'âge, de même que la survenue de thrombose veineuse [56]. En effet, des études originales sur le risque thrombotique veineux chez les personnes hypertendues ont montré des risques accrus de thrombose veineuse avant l'ajustement pour l'âge, qui ont disparu après ajustement pour l'âge [300-302].

Diabète : Le diabète sucré, comme l'hypertension, est une maladie liée à l'âge, mais contrairement à l'hypertension, des études sur le diabète ont montré un 1,5 à 2 fois le risque accru de thrombose veineuse [301, 303,304]. Toutefois, le diabète n'a pas été associé à la thrombose veineuse dans une grande étude cas-témoins basée sur une large population (n = 4037); [303]. Un résultat similaire a été trouvé dans l'étude Copenhagen city heart [302]. Par conséquent, le diabète sucré ne semble pas être causalement lié à un risque thrombotique veineux.

Syndrome Métabolique : Le syndrome métabolique a également été associé à la thrombose veineuse [305,306]. Puisque il est défini comme un ensemble de : l'obésité abdominale, l'hypertension, taux élevé de triglycérides, des niveaux réduits de lipoprotéines de haute densité (HDL), et élévation de glycémie à jeûn, il serait intéressant de savoir si ce risque accru est le résultat d'un ou plusieurs des composants séparément ou de l'interaction totale entre ces facteurs de risque cardiovasculaires. Deux études récentes ont montré que la concentration des composants du syndrome métabolique était prédictive de la thrombose veineuse, seulement en présence de l'obésité abdominale [307,308]. Particulièrement, les LDL et les triglycérides n'augmentent pas le risque de thrombotique veineux [300,302,309,310]. Par conséquent, ni le syndrome métabolique, ni ses autres composants (à l'exception de l'obésité), ne semblent être impliqués dans l'étiologie de la thrombose veineuse.

Tabagisme : Le tabagisme, un facteur de risque bien connu de la thrombose artérielle, n'a pas augmenté le risque de thrombose veineuse selon certaines études. Cela aurait pu être le résultat du hasard, puisque ces études ont inclus des échantillons de petite taille, bien que les preuves biologiques du tabagisme (qui se traduit par une activation systémique de la coagulation et de l'inflammation), soient en faveur d'un risque de thrombose veineuse. Dans l'étude « MEGA » sur les facteurs de risque de thrombose veineuse, 3989 patients atteints de thrombose veineuse ont été comparés pour leur habitudes de fumer avec 4900 contrôles. Le risque relatif de thrombose veineuse était de 1,4 (IC 95%, 1.3-1.6) chez les fumeurs actuels et de 1,2 (IC 95%, 1.1-1.4) chez les ex-fumeurs par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé. Les grands fumeurs avaient le risque relatif le plus élevé de 4,3 (IC 95%, 3.0 -7.1). Ainsi, cette étude a montré une association claire dose-dépendante et réversible de l'habitude de fumer sur le risque de thrombose veineuse. Ce résultat a été récemment confirmé dans deux grandes études de suivi [311-314].

VI. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Comme son titre l'indique, l'objet de cette thèse porte sur l'épidémiologie et les facteurs de risque de MTEV, et aucun grand accent n'a été mis sur le diagnostic et le traitement de la MTEV, qui dans la majorité des cas, sont menées en conformité avec les directives locales, nationales et internationales. Le diagnostic de la thrombose veineuse profonde est établi par phlébographie ou échographie, et le diagnostic de l'EP par scanner thoracique ou par scintigraphie pulmonaire. Les plans thérapeutiques préconisent tous les médicaments anticoagulants tels que les anticoagulants oraux (ACO), principalement la warfarine, les héparines de bas poids moléculaire et non fractionnées, ou des substances thrombolytiques telle que l'altéplase dans certains cas.

I. OBJECTIFS

- Elucider la réalité de la maladie thromboembolique veineuse dans l'ouest algérien en évaluant sa fréquence et le poids thrombogène des facteurs de risque qui lui sont corrélés.
- Déterminer la fréquence de deux mutations qui jouent un rôle primordial dans la pathogenèse des thromboses veineuses à savoir : la mutation de la prothrombine et la mutation Leiden chez les patients présentant cette pathologie, dans cette région du pays.

II. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les patients hospitalisés pour la MTEV au sein des services de cardiologie des 3 CHU de l'ouest Algérien : Sidi Bel Abbès, Oran et Tlemcen, entre le 1^{er} Janvier 2006 et 1^{er} Août 2014. Les patients inclus dans cette étude sont ceux dont le diagnostic de MTEV s'est confirmé par écho- Doppler vasculaire ou angiostanner thoracique. Les données concernant l'âge, les facteurs de risque et le siège de la pathologie ont été retenues sur la base des dossiers médicaux. Les graphes et le calcul de l'âge moyen ont été réalisés à l'aide du logiciel Statview (version 5.0 pour Windows, SAS Institute).

Le génotypage pour la mutation du facteur II G20210A et la mutation Leiden a été effectué chez 90 patients hospitalisés pour la maladie thromboembolique veineuse (TVP et / ou EP) au sein des services de cardiologie de l'hôpital de Tiaret et des CHU de Sidi Bel Abbès et Tlemcen, entre 1^{er} Janvier et 30 Décembre 2014. Le diagnostic de MTEV s'est confirmé par écho-Doppler vasculaire ou angiostanner thoracique.

Les données cliniques ainsi que les facteurs de risque associés à cette pathologie ont été recueillis de tous les participants à l'étude.

Tous les patients ont été pleinement informés sur le protocole de l'étude par l'investigateur principal et ont consenti à participer à l'étude en signant le consentement écrit. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de tous les hôpitaux.

Le test de génotypage pour les mutations du facteur II G20210A et facteur V a été effectué chez tous les patients atteints, en utilisant la technique Cepheid GeneXpert Dx.

Des prélèvements sanguins ont été effectués chez 90 patients atteints de la MTEV puis conservés à une température ambiante de 2-8 ° C. Dans ces conditions, l'échantillon demeure stable jusqu'à 15 jours.

Lors du test de génotypage, à l'aide d'une pipette munie d'un filtre résistant aux aérosols, 50 µL du sang total citrate de sodium ou EDTA, sont transférés le long de la paroi de l'ouverture « S » de la cartouche Xpert Factor II & Factor V. Les amorces et les sondes contenues dans la cartouche Xpert Factor II & Factor V permettent la caractérisation génotypique du gène du Facteur II (en position 20210) et/ou du gène du Facteur V (en position 1691).

Le système GeneXpert Dx automatise et intègre la purification des échantillons, l'amplification de l'acide nucléique et la détection de la séquence cible dans du sang total, en utilisant les tests de réaction en chaîne de la polymérase (PCR, Polymérase Chain Réaction) en temps réel.

Le système consiste en un instrument, un lecteur code barres externe et un ordinateur équipé d'un logiciel spécifique permettant d'exécuter le test et de visualiser les résultats. Le système utilise des cartouches à usage unique qui contiennent les réactifs nécessaires à la PCR et permettent via l'ordinateur de commande de réaliser le processus complet de PCR. La durée du test est d'environ 30 min.

III. RESULTATS

Durant cette période, 877 patients (412 cas à Tlemcen, 260 à Sidi bel abbes, 205 à Oran) ont été hospitalisés pour une MTEV dont 587 femmes (66,9%) d'âge moyen de $47,3 \pm 18,2$ ans et 290 hommes (33%) d'âge moyen de $57,9 \pm 18$ ans; (**Tableau 4**); (**Figure 14**).

Il y avait 553 cas (63%) de TVP isolée et 324 cas (36,9%) d'EP dont 111 avec TVP concurrente (**tableau 4**).

Tableau 4: distribution des cas de MTEV selon la région

	TVP (n=553)	EP (n=213)	TVP+EP (n=111)	TOUS LES CAS (n=877)
Sidi Bel Abbas	211 (81.51)	27(10.38)	22(8.46)	260(100)
Oran	20(9.75)	130(63.41)	55(26.82)	205(100)
Tlemcen	322(78.15)	56(13.59)	34(8.25)	412(100)

*Résultats exprimés en n (%), TVP=thrombose veineuse profonde; EP= Embolie pulmonaire;

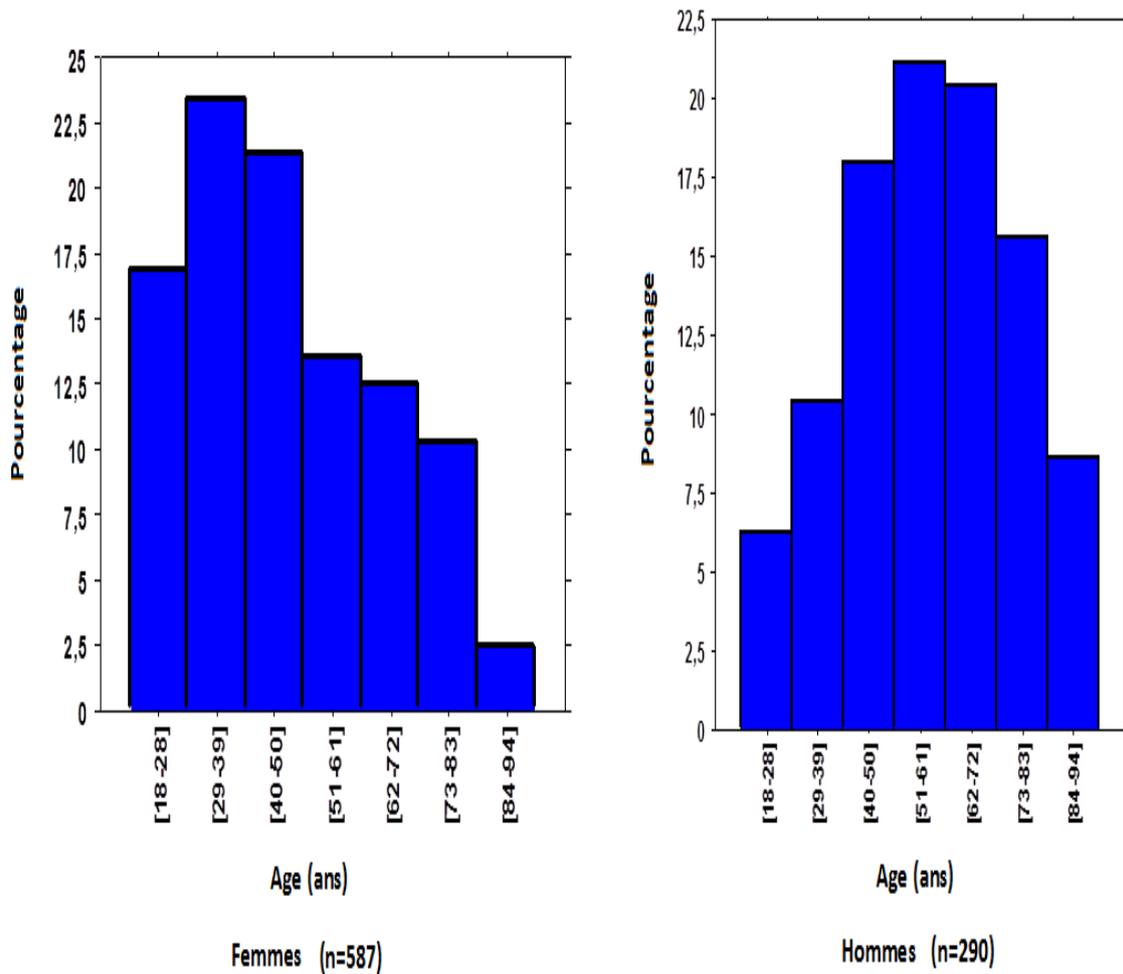


Figure 14 : répartition des cas selon l'âge par sexe

Les facteurs de risque les plus fréquents en cas de TVP étaient principalement : l'immobilité, la chirurgie, post-partum et la contraception orale. Pour les patients atteints d'EP, les facteurs de risque les plus incriminés étaient : l'immobilité, l'hypertension, la chirurgie et les fractures (**Tableau 5**). L'antécédent personnel de la MTEV était présent dans 10,6% des cas.

Tableau 5: Facteurs de risque chez 877 patients avec thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP).

	Patients avec TVP n=553	Patients avec EP n=324
Age (ans)	47.2 ± 18.2	57.2±17.9
Tabagisme	17 (3.07)	19(5.86)
Obésité	13 (2.35)	20(6.17)
Immobilité	139 (25.13)	72 (22.22)
Chirurgie	90 (16.27)	46(14.19)
Fractures	30 (5.42)	37(11.41)
Grossesse	16 (2.89)	0(0)
Postpartum	70(12.65)	25(7.71)
Post abortum	4 (0.72)	1(0.30)
Contraception orale	64 (11.57)	23 (7.09)
Cancer	48 (8.67)	18(5.55)
Diabète	37(6.69)	19(5.86)
Hypertension	50(9.04)	62(19.13)
<i>Maladie de Behcet</i>	16(2.89)	3(0.92)
Syndrome néphrotique	18(3.25)	3(0.92)
Insuffisance cardiaque	18(3.25)	7(2.16)
AVC	22(3.97)	8(2.46)
Infarctus du myocarde	4(0.72)	3(0.92)
Varices	25(4.52)	5(1.54)
Tuberculose pulmonaire	17(3.07)	7(2.16)
Antécédents personnels de MTEV	62(11.21)	31(9.56)
<i>Indéterminé</i>	90(16.27)	30(9.25)

Valeurs exprimées en n(%), moyenne ± écart type pour l'âge ; AVC : accident vasculaire cérébral ; METV: Maladie thromboembolique veineuse.

23,4% des patients avaient plusieurs facteurs de risque, 44% en avaient deux et 32,6% n'en présentaient qu'un seul, alors que pour 120 patients (13,68%: 90 TVP et 30 EP), aucun facteur de risque n'a été identifié.

Parmi les 650 patients atteints de TVP des membres inférieurs, la localisation était proximale dans 98,5% (dont 12 patients présentant une TVP distale étendue) et distale dans 1,5% des cas. Une prédominance de la localisation gauche a été notée dans 419 cas, suivie de la localisation droite dans 186 cas et de 45 cas pour la localisation bilatérale (*Tableau 6*).

En revanche, seulement 14 cas de TVP des membres supérieurs ont été observés, principalement de localisation gauche (*Tableau 6*), dont deux femmes atteintes de cancer du sein, une autre avec un mélanome malin et 7 hommes ayant développé ce type de TVP suite à l'utilisation de cathéters veineux centraux. Cependant, les 4 patients restants, ne présentaient pas de cause apparente.

L'analyse du traitement administré a montré que (98%) des patients atteints de TVP ont reçu HBPM, (97%) ACO, (2,8%) HNF tandis que, parmi les patients atteints d'EP, (96%) ont reçu HBPM, (95%) ACO, (17%) HNF et (14%) ont fait l'objet d'une thrombolyse. 30% des patients n'ont fait l'objet d'aucune mesure prophylactique.

Le taux de mortalité est estimé à 3, 64% des patients dont 20 atteints d'EP isolée et 12 présentant une EP associée à une TVP.

Tableau 6: Distribution des cas selon la localisation de la TVP.

TVP des membres inférieurs (n=650)	TVP gauche (n=419)	TVP droite (n=186)	TVP bilatérale (n=45)
<i>TVP Iliaque+VCI</i>	0(0)	0(0)	4(8.88)
<i>TVP Iliaque</i>	5 (1.19)	0(0)	4(8.88)
<i>TVP Ilio-fémorale+VCI</i>	10(2.38)	7(3.76)	0(0)
<i>TVP Iliofémorale</i>	58(13.84)	16(8.60)	11(24.44)
<i>TVP Iliofémoro-poplitée</i>	160(38.18)	61(32.79)	9(20)
<i>TVP Iliofémoro-poplitée+VCI</i>	7(1.67)	3(1.61)	6(13.33)
<i>TVP Fémoro-poplitée</i>	95(22.67)	60(32.25)	7(15.55)
<i>TVP Fémorale</i>	17(4.05)	14(7.52)	4(8.88)
<i>TVP Poplitée</i>	50(11.93)	20(10.75)	0(0)
<i>TVP Fémoropoplée –Jumelles</i>	3(0.71)	0(0)	0(0)
<i>TVP Poplitée- Jumelles</i>	1(0.23)	0(0)	0(0)
<i>TVP Iliofémoro-poplitée -Tibiale</i>	3(0.71)	0(0)	0(0)
<i>TVP Poplitée+Tibiale</i>	3(0.71)	2(1.07)	0(0)
<i>TVP Tibiale</i>	5(1.19)	3(1.61)	0(0)
<i>TVP Soléaire</i>	1(0.23)	0(0)	0(0)
<i>TVP Tibio-péronière</i>	1(0.23)	0(0)	0(0)
TVP des membres supérieurs (n =14)	TVP gauche (n=8)	TVP droite (n=6)	TVP bilatérale (n=0)
<i>TVP Axillo- sous clavière et humérale</i>	4(50)	1(16.66)	0(0)
<i>TVP Axillo- sous clavière</i>	2(25)	1(16.66)	0(0)
<i>TVP sous clavière</i>	1(12.5)	3(50)	0(0)
<i>TVP humérale</i>	1(12.5)	1(16.66)	0(0)

*Résultats exprimés en n (%), VCI: Veine cave inférieure

Dans cette étude, les mutations Leiden et de la prothrombine ont été étudiées chez 90 patients atteints de la MTEV dont 78 femmes et 12 hommes avec une tranche d'âge comprise entre 25 et 78 ans (âge moyen: $49 \pm 15,2$ ans).

Au total, 14 des 90 patients portaient la mutation du facteur V, dont 12 cas étaient hétérozygotes et 2 homozygotes.

Un des patients hétérozygotes était un homme de 50 ans, souffrant d'une EP avec des antécédents familiaux de MTEV. Le second était une femme de 39 ans présentant à la fois une EP et une TVP iliofémoro-poplitée gauche sans aucun facteur de risque clinique apparent. Le troisième était une femme de 37 ans avec une TVP fémoro-poplitée droite en post-partum.

Le quatrième, était une femme de 45 ans, qui avait une TVP fémoro-poplitée gauche avec des antécédents familiaux de MTEV. En plus, la mutation du facteur V (hétérozygote) a été identifiée chez une autre femme de 43 ans présentant une TVP récidivante poplitée gauche.

Le sixième et septième cas portant cette mutation à l'état hétérozygote étaient deux hommes âgés respectivement de 47 et 49 ans avec TVP idiopathique fémorale gauche.

En outre, trois patientes respectivement âgées de 39, 41 et 43 ans avaient des antécédents personnels de TVP proximale. D'autre part, la mutation du facteur V à l'état hétérozygote a été détectée chez 2 patientes en post-partum âgées respectivement de 29 ans et 32 ans, et toutes les deux présentaient une TVP poplitée gauche avec des antécédents familiaux de MTEV.

En revanche, la mutation du facteur V à l'état homozygote n'a été détectée que chez deux patients (homme et femme) âgés de 49 et 44 ans, présentant respectivement une TVP

fémorale droite et TVP ilio-fémorale gauche, avec des antécédents familiaux de MTEV (les deux parents avaient un antécédent de MTEV).

D'autre part, la mutation G20210A de la prothrombine n'a été détectée à l'état hétérozygote, que chez 4 patients, dont deux hommes âgés de 50 et 47 ans avec TVP ilio-fémoro-poplitée gauche en l'absence de facteurs de risque cliniques évidents. La mutation du facteur II à l'état hétérozygote a également été détectée chez deux femmes âgées respectivement de 33 et 36 ans, présentant une TVP fémoro-poplitée gauche récidivante (*Tableaux 7,8*).

Tableau 7. Distribution des mutations du factor V Leiden et de la prothrombine.

	Femmes (n=78)	Hommes (n=12)
Factor V Leiden		
Normal	68 (87.17%)	8(66.66%)
Hétérozygote	9 (11.53%)	3(25%)
Homozygote	1(1.28%)	1(8.33%)
factor II G20210A		
Normal	76 (97.43%)	10(83.33%)
Hétérozygote	2 (2.57%)	2(16.66%)
Homozygote	0	0

Tableau 8: Facteurs de risque cliniques chez tous les patients inclus dans l'étude

Facteurs de risque	Patients dépistés pour les mutations du FV et Factor II (n=90)	Patients portant la mutation Leiden ou de la Prothrombine (n=18)
Age(moyenne \pm SD)	49 \pm 15.2 ans	41.8 \pm 6.5 ans
Immobilité	30(33.33%)	0
Grossesse/postpartum	25(27.77%)	3(16.66%)
Contraception orale	20(22.22%)	0
Obésité	4(4.44%)	0
TVP récidivante	8(8.88%)	6(33.33%)
TVP spontanée	5(5.55%)	5(27.77%)
Antécédents familiaux de TVP	6(6.66%)	6(33.33%)
Diabète	10(11.11%)	0
hypertension	11(12.22%)	0
chirurgie	28(31.11%)	0
fractures	7(7.77%)	0
Cancer	5(5.55%)	0

IV. DISCUSSION

L'incidence des événements thromboemboliques veineux, augmente avec l'âge qui est un facteur de risque thromboembolique indépendant. Ce risque est d'autant plus important qu'il ya avec l'âge, une incidence accrue de comorbidités associées (interventions chirurgicales, immobilité, ou cancer), favorisant le développement des thromboses veineuses [315].

L'incidence d'un premier épisode thromboembolique veineux, passe d'un taux négligeable avant 15 ans (<5 pour 100 000 habitants/an) à environ 450 à 600 pour 100 000 habitants par an, après 80 ans [124]. Selon l'étude de Oger et al, l'incidence de la MTEV augmente nettement avec l'âge et atteint 1% chez les patients de plus de 75 ans. Cette incidence est 2 fois plus élevée que celle du groupe d'âge compris entre 60 et 74 ans [316]. Les femmes en âge de procréer sont plus touchées que les hommes dans la même tranche d'âge. Cette différence, est dûe à l'association de l'événement thromboembolique, à la grossesse et à l'utilisation de la contraception orale. En revanche, le risque chez les femmes âgées est substantiellement inférieur à celui des hommes dans le même groupe d'âge [124,316,317].

Les modifications physiologiques qui s'opèrent chez le sujet âgé, constituent avec d'autres facteurs de risque, un terrain favorable à l'installation d'une MTEV. La diminution significative du diamètre et de la vélocité au repos de la veine fémorale commune au-delà de 60 ans, est un facteur prédisposant aux TVP dû à une réduction significative du flux dans cette veine fémorale commune [318].L'alitement et la réduction de la mobilité, favorisent la dilatation veineuse et la stase sanguine [318].

Une réduction du retour veineux causée par la diminution de la fonction pompe des muscles du mollet avec l'âge, a été soulignée par une étude pléthysmographique menée sur des sujets de 23 à 40 ans et d'autres de 60 à 83 ans [318].Par ailleurs, une augmentation des taux des

facteurs de coagulation VIII, V, VII, IX et une variation des marqueurs prothrombotiques étaient corrélées à l'âge [318].

Selon les résultats de notre étude, il en ressort que certains facteurs thrombogènes étaient plus fréquents que d'autres, à savoir: l'immobilité, la chirurgie, post-partum et contraception orale, en cas de TVP et l'immobilité, l'hypertension, la chirurgie et les fractures, en cas d'EP.

Fondée sur des arguments physiopathologiques, l'immobilisation a été considérée comme étant un facteur de risque de thromboembolie veineuse. Ainsi, la position allongée, peut conduire à un dysfonctionnement musculaire et diaphragmatique, ce qui diminue le flux veineux dans les jambes et provoque la stase veineuse. Cette stase, peut à son tour induire un état d'hypercoagulabilité en activant la voie extrinsèque de la coagulation par l'intermédiaire d'une hypoxémie, par la production de lésions endothéliales ou par la réduction de l'activité fibrinolytique [319].

Plusieurs études ont conclu que l'immobilisation était associée au risque de la MTEV: Isma N et al [320], ont trouvé que pour 17% des patients atteints de TVP et 18% atteints d'EP, le facteur de risque était l'immobilisation. Selon Ouldzein H et al [321] ; l'alitement représente 35% des patients atteints d'EP. Une autre étude de Healy. B et al [221], a montré que l'immobilité due à une position assise prolongée au travail, était associée à un risque de MTEV 2.8 fois plus élevé. Pour 36.3% des femmes, la MTEV était associée à l'immobilisation, selon une étude menée par Fletcher HM et al [322].

Quant à la chirurgie, elle augmente de 20 fois le risque de MTEV lié au type et à la durée du geste opératoire, à la pathologie sous-jacente ou au terrain du patient pouvant aggraver la stase veineuse, élément prépondérant de la thrombogénèse [229, 323]. Sans prophylaxie de routine, le taux de TVP chez les patients opérés en chirurgie générale, a été évalué de 10 à

40% [324]. En général, les chirurgies abdominales, pelviennes, orthopédiques, neurochirurgicales et oncologiques exposent le patient à un risque important de MTEV, favorisé par l'immobilisation, la sténose veineuse secondaire et des lésions endothéliales [325]. En effet, la chirurgie est associée à une coagulation active, à une diminution transitoire de la fibrinolyse. Une suractivation de la thrombine, ainsi que des taux élevés de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1(PAI-1) au cours de la période périopératoire, ont été décrits [325].

Dans les pays occidentaux, la principale cause de décès maternel est la maladie thromboembolique [326]. Ce risque qui est à la fois artériel et veineux, est augmenté chez les femmes enceintes par rapport aux femmes qui ne le sont pas. Environ 20% de ces événements sont artériels et 80% veineux. Pendant la grossesse, le risque thromboembolique veineux est augmenté de 4 à 5 fois [327]. Cette prédisposition à développer des thromboses veineuses, résulte de l'état d'hypercoagulabilité de la grossesse qui s'est probablement produit pour protéger les femmes de l'hémorragie lors de fausses couches et de l'accouchement [327]. L'équilibre physiologique ne peut être complètement rétabli, qu'au-delà de 8 semaines après l'accouchement. Par rapport à la grossesse, le risque de MTEV est encore plus élevé en post-partum [327]. Ainsi, et en dépit de son taux 100 fois plus élevé pendant la première semaine, il demeure toujours très élevé, de 20 à 80 fois au cours des 6 semaines qui suivent [327].

Par ailleurs, la prise de contraceptifs oestroprogestatifs, doit être systématiquement recherchée chez les patientes en âge de procréer. En effet, la contraception oestroprogestative orale a longtemps été associée à un risque thrombotique veineux accru, globalement multiplié par quatre [328-331]. Ce risque varie selon la dose et le type du contraceptif utilisé. Ainsi, il est plus important, proportionnellement aux doses quotidiennes et plus élevé avec les

progestatifs de 3ème génération, par comparaison à ceux de 2ème génération [328,331-334]. Le risque lié à la contraception hormonale est modulé significativement avec l'âge, en particulier au delà de 40ans, mais aussi en présence d'autres facteurs de risque [329]. Des anomalies de l'hémostase, telles que: la diminution de la protéine S et de l'antithrombine et la résistance acquise à la protéine C activée, observées sous contraception oestroprogestative, confèrent un terrain biologique favorable à la survenue des thromboses veineuses [335-340]. D'autres part, les taux de la SHBG (sexe hormone binding globulin) plus élevé avec les progestatifs de 3ème génération qu'avec ceux de 2ème génération, sont considérés comme un marqueur de risque de thrombose [341-346].

Une association positive entre la pression artérielle et la MTEV a été constatée dans l'étude de Tsai et al. [347], ainsi que dans l'étude de Goldhaber SZ et al, qui a trouvé que l'hypertension est un prédicteur indépendant de l'EP chez les femmes [348].

Les événements thromboemboliques sont fréquents après un traumatisme, en particulier dans les cas de fractures, ce risque étant 13 fois plus élevé en cas d'un traumatisme récent [349].

La thrombose veineuse profonde des membres supérieurs, quoique moins fréquente que la TVP des membres inférieurs s'avère être un évènement multifactoriel très important. Elle se manifeste principalement en raison de l'utilisation accrue des cathéters veineux centraux pour l'administration de médicaments, de produits sanguins et lors de la nutrition parentérale ainsi qu'à l'hémodialyse. L'incidence de la thrombose liée au cathéter a augmenté au cours des dernières décennies. De nos jours, un cathéter veineux central est responsable d'au- moins 1/2 cas de TVP du bras. Le risque de développer une thrombose liée au cathéter dépend vraisemblablement du profil propre au patient et des facteurs liés au cathéter lui-même [350].

Le risque de la MTEV, augmente proportionnellement avec le nombre de facteurs prédisposants, 96% des patients présentaient au moins un facteur de risque reconnu d'après l'étude de Anderson FA et al [290]. D'autre part, ce risque est nettement plus important chez les patients ayant déjà présenté un événement veineux thromboembolique, et le risque cumulé de récurrence après un premier épisode est très important, ce qui justifie de considérer la MTEV comme une pathologie chronique. Le risque de récurrence est évalué de 5 à 10% par an [351-352]. Hansson retrouve un taux de récurrence de 7% après un an, 21.1% après 5 ans de suivi en cas de premier épisode, alors que les récurrences à 5ans sont de 27.9% après un 2^{ème} épisode. Le risque de récurrence est plus important en cas de thrombose proximale [353].

La thrombose survient à la suite de perturbations dans le système de coagulation. Par conséquent, il est crucial d'évaluer les facteurs thrombotiques héréditaires et acquis, pouvant être à l'origine de changements pathologiques prothrombotiques dans les systèmes de coagulation normaux [354].

Plusieurs investigations ont été lancées pour identifier la fréquence des mutations du facteur II et facteur V chez les patients atteints de la MTEV. Toutefois, jusqu'à l'heure actuelle, aucun travail de recherche, visant la région ouest, n'a été précédemment effectué dans ce sens. Ainsi, la présente étude tire sa singularité du fait qu'elle soit la première à promouvoir ce genre de recherche à travers cette partie du pays.

La mutation Leiden du gène du facteur V, est le facteur prédisposant le plus courant, présent dans 10% à 20% des cas de MTEV selon plusieurs travaux visant de larges populations [355, 356]. Certains auteurs suggèrent que cette mutation est détectée chez 37% des patients atteints du syndrome post thrombotique [357]. La probabilité de MTEV symptomatique chez les patients portant cette mutation à l'état hétérozygote, est d'environ

10% [358]. Le risque de MTEV est augmenté de 3 à 7 fois chez les hétérozygotes, alors qu'il varie de 50 à 100 fois chez les homozygotes [356,358].

Le factor V Leiden se trouve rarement chez les africains, les australiens et les sud-asiatiques. Il est généralement plus répandu au nord de l'Europe, avec un pic de 8% à 15% en Suède, et moins fréquent dans le sud de l'Europe, où il se situe entre 2% et 4%. Aux États-Unis, une prévalence de 5% à 8% a été rapportée [359-361]. Celle-ci atteint 10% en Turquie [362].

Plusieurs études menées chez les arabes et les populations vivant au Moyen-Orient ainsi qu'en Afrique du nord, ont montré une prévalence élevée de la mutation Leiden, qui est normalement d'origine caucasienne [363]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que cette partie cosmopolite du monde, de par sa situation géographique stratégique, a toujours été témoin de flux migratoires continuels entre les deux rives de la méditerranée, notamment avec l'Europe. Ceci, porte à croire que ces populations sont censées hériter certains gènes du Caucase .Par conséquent, la présence de la mutation FV Leiden chez les Arabes et les populations nord-africaines, ne doit pas être un fait surprenant. *Tableau 9* récapitule la prévalence de la mutation Leiden chez les Caucasiens atteints de MTEV et les non atteints, vivant dans les pays Européens et non-Européens. *Tableau 10* résume la prévalence de la mutation Leiden chez les non-Caucasiens atteints de MTEV et non atteints, à travers le monde.

Selon deux études réalisées précédemment en Algérie par Chafa O et al., Bourouba R et al. une prévalence de 13,8% de cette mutation a été signalée chez les patients atteints de la MTEV tandis qu'elle variait entre 1.3-2% dans la population normale [364,365]. Par ailleurs, des études menées au Maroc ont montré que la mutation Leiden était absente chez la population saine mais sans aucune donnée fournie concernant sa prévalence chez les patients atteints de MTEV. Alors qu'en Tunisie la fréquence de cette mutation chez les patients atteints

est comprise entre 20,3 à 24,6% et de 3 à 13,6% chez les sujets sains [366-377]. **Tableau 11** montre la prévalence de la mutation Leiden chez les arabes et non arabes atteints ou non de MTEV , vivant au moyen orient et en Afrique du nord.

Dans notre étude, la fréquence de la mutation Leiden chez les patients atteints d'une MTEV est de 15,5%, ce qui est considéré comme une prévalence élevée par rapport à de nombreux autres pays.

Le deuxième facteur de risque héréditaire important des thromboses, est la mutation du FII G20210A .Sa prévalence dans la région méditerranéenne se situe autour de 3,0% (IC 95% = 2.3 - 3.7%), tandis qu'en Europe du nord, sa fréquence dans la population est réduite de deux fois , soit 1,7% (IC 95% = 1,3-2,2%). La plus grande fréquence dans le monde se trouve dans la population mexicaine, où la prévalence est très élevée (13,5%) [359]. La prévalence de cette mutation chez les patients atteints de la MTEV est 8%. Elle est encore plus élevée (18%) dans les familles à thromboses [378].

Une forte prévalence de la mutation de la prothrombine a également été signalée dans les populations vivant à proximité de l'Europe, à savoir les pays du Moyen-Orient et du nord africain. En fait, dans ces pays, elle était très comparable à celle rapportée dans les pays de l'Europe du sud. Par conséquent, les pays du bassin méditerranéen partagent apparemment la même prévalence de la mutation de la prothrombine. Ces 20 pays au total, ont une prévalence de 3-24% chez les patients atteints de MTEV et de 1-12% dans la population générale [379]. **Tableau 12** indique la prévalence de la mutation de la prothrombine G20210A dans les différentes populations et pays à travers le monde.

Tableau 13 expose la prévalence de la mutation de la prothrombine G20210A dans les pays méditerranéens.

En Algérie, une prévalence de 6% a été signalée chez les patients atteints de MTEV et de 1,8% dans la population saine alors qu'au Maroc, la prévalence de cette mutation est comprise entre 2,4% et 5,5% chez la population saine ;[366,367,380] en l'absence de données rapportées par la littérature, sur la prévalence de la prothrombine G20210A chez les patients atteints de MTEV. En Tunisie, une prévalence de 3,2% a été constatée chez les patients atteints de MTEV alors que, dans la population saine, elle se situe entre 0% et 7,4% ; [368,369]; [373-375]; [377, 381,382].

Selon notre étude, seulement 4,4% des patients avaient une mutation du FII. Cela reflète la prédominance de la mutation Leiden par rapport à celle de la prothrombine dans la population algérienne.

D'autre part, ces deux mutations qui jouent un rôle important dans la pathogenèse de la maladie thromboembolique veineuse interagissent avec d'autres facteurs prédisposants ou affections concomitantes tels que le cancer, la chirurgie, les longs Voyages, la grossesse et l'obésité, ce qui augmente le risque de thrombose veineuse. Ainsi, il est important de souligner que ces mutations à elles seules, ne peuvent nécessairement induire l'apparition de la maladie. Toutes les études se conforment donc, à l'étiologie multifactorielle de cette pathologie, dont le risque augmente proportionnellement au nombre de facteurs déclenchants [383].

Tableau 9.

Prévalence de la mutation Leiden chez les Caucasiens atteints de MTEV et les non atteints, vivant dans les pays Européens et non-Européens. Les pays européens de la méditerranée sont mentionnés [363].

	<i>Pays</i>	<i>Patients MTEV (%)</i>	<i>Population Normale (%)</i>
<i>Caucasiens européens non-Méditerranéens</i>	Royaume uni	----	1.74–5.6
	Suède	41.5–50	7.5–11.4
	Pologne	----	5
	Hollande	21	2
	Allemagne	30	7.1–12
	Belgique	22	3.3
	Slovaquie	29.5–37.0	4
	Autriche	26	----
	Hongrie	44	6.9
	Serbie	29.9	5.8
	Azerbaïdjan	----	14
<i>Caucasiens Euro-méditerranéens</i>	Espagne	9.2–26.3	1.6–5.8
	France	9–18	3.5–5.0
	Basques français /espagnols	----	0–0.7
	Italie	9.0–42.8	2–13.1
	Yougoslavie	15.5	4.0

	<i>Pays</i>	<i>Patients MTEV (%)</i>	<i>Population Normale (%)</i>
	Slovénie	12.9	6.3
	Croatie	21.0–28.2	2.4–4.0
	Albanie/Kosovo	----	3.4
	Grèce	16.2–31.9	2.5–7.0
	<hr/>		
<i>Caucasiens non européens</i>	USA	8.6	3.2–6.0
	Australie	----	4–10.2
	Israël	----	4.3
	Brésil	20	2

Tableau 10.

Prévalence de la mutation Leiden chez les non-Caucasiens atteints de MTEV et non atteints, à travers le monde [363].

	<i>Pays/groupes ethniques</i>	<i>Patients MTEV (%)</i>	<i>Population normale (%)</i>
<i>Asiatiques</i>	Japon	0	0
	Corée	0	----
	Chine	0	0
	Indonésie	----	0
	Malaisie	0.5	----
	Singapour	5	----
	Inde	3	1.3
	Pakistan	1.25	----
	USA	----	0
	<i>Africains/Noirs</i>	Ethiopie	
USA		1.4	0.9
Sub-Sahara		----	0
Equateur		----	0
Venezuela		----	4.4
<i>Amériidiens</i>	Equateur	----	0
	Venezuela	----	1.25
	USA	----	0
<i>Esquimaux</i>	Greenland	----	0
<i>Indigènes australiens</i>	Australie	----	0

Tableau 11

Prévalence de la mutation Leiden chez les arabes et non arabes atteints ou non de MTEV , vivant au moyen orient et en Afrique du nord. Les pays méditerranéens sont mentionnés. [363,374].

	<i>Pays/ groupes ethniques</i>	<i>Patients MTEV (%)</i>	<i>Population normale (%)</i>
<i>Méditerranéens Nord-Africains</i>	Maroc	----	0
	Algérie	13.8	1.3–2.0
	Tunisie	20.3–24.6	3.0–13.6
	Egypte	30	2.5–10.2
	Palestine (inside & outside Israel)	----	11.7–27.2
<i>Moyen orientaux Méditerranéens</i>	Liban	9.9–70.6	13.6–18.7
	Syrie	----	13.6
	Turquie	21–30.8	4.6–9.8
	Chypre	----	13.4
	Jordanie	23.9–25.7	10.5–27.2
	Irak	----	7.0
	Koweït	15.8	2–4.5
<i>Moyen orientaux non- Méditerranéens</i>	Arabie saoudite	----	0–2.5
	Bahrein	52	3.1–14.7
	Oman	0	0
	Yemen	----	0
	Iran	11.4	2.0–10.6

Tableau 12: Prévalence de la mutation de la Prothrombine G20210A dans les différentes populations et pays à travers le monde [379].

	Région/pays	Patients MTEV %	Population saine %
Caucasiens	Nord de l'Europe (Royaume uni, Irlande, Suède, Finlande, Belarussie, Russie, Danemark, hollande, Pologne, Allemagne)	6.5	0–2.9
	Sud de l'Europe (France, Autriche, Espagne, Suisse, Hongrie, Italie, Slovénie, Croatie, Serbie, Grèce, Turquie, Chypre)	2.7–17.2	0.7–8.0
	USA	3.2–9.7	1.3–5.0
	Brésil	---	1.7
	Australie	---	4.3
	Israel	---	4.0
Africains	Côte d'ivoire, République centrafricaine, Madagascar, Kenya, Mali	---	0

	Région/pays	Patients MTEV %	Population saine %
	Zaïre, Cameroun	---	0
	USA	1.1–2.2	0–0.3
	Israël	---	0
	Brésil	---	0
Hispaniques	USA	8.9	0.5–2.4
Métis mexicains	Mexique	13.5–15.0	
Asiatiques	Chine	0	0
	Japon		0
	Corée	0	0
	Mongolie		0
	Taiwan	0	0
	Asie du sud (Indonésie, Burma, Cambodge, Thaïlande, Taiwan, Vietnam, Hong Kong)	---	0
	Inde	0	0–0.6
	Pakistan, Bangladesh	---	0
Amérindiens	USA	---	0
	Canada	---	0

	Région/pays	Patients MTEV %	Population saine %
	Brésil	---	0
	Mexique	---	0
Aborigènes australiens	Australie	---	0
Australasiens	Papouasie Nouvelle Guinée, Vanuatu, Tonga, Micronésie	---	0

Tableau 13 : Prévalence de la mutation de la Prothrombine G20210A dans les pays méditerranéens [374,379].

Pays	Patients MTEV %	Population générale %
Liban	19.2	1.3–3.6
Palestine	---	6.5–11.7
Egypte	23.75	3.33
Tunisie	3.2	0–7.4
Libye	---	2.2
Algerie	6.0	1.8
Maroc	---	2.4–5.5
Espagne	2.7–17.2	2.9–6.5
France	4.6	1.0–3.1
Italie	4.3–15.9	2.3–5.7
Slovenie	5.8–11.3	3.1–4.8
Croatie	8.0–8.3	2.5–4.0
Serbie	11.4	2.3–6.0
Grèce	6.8–10.1	2.0–2.7
Turquie	4.0–10.5	0.7–8.0
Chypre	---	2.0–7.8

V. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Les résultats dégagés par nos investigations, ont montré que la maladie thromboembolique veineuse est très commune dans l'ouest algérien (877 cas ont été constatés entre 2006 et 2014). Sur cette base, nous devons élaborer un programme de lutte approprié pour faire face à la propagation de cette pathologie qui s'érige en ennemi redoutable sournois, pouvant aboutir à une morbi-mortalité accrue. Il est donc impératif de la cerner en instaurant des mesures prophylactiques rigoureuses, adaptées au niveau du risque thrombotique. En dehors des méthodes physiques et des règles d'hygiène veineuse simples, qui doivent être appliquées à toutes les situations à risque, pour lutter contre la stase et accélérer le retour veineux, des traitements antithrombotiques sont à prescrire. D'autres parts, en médecine préventive, des mesures hygiénodietétiques s'imposent en priorité, renforçant ainsi les moyens thérapeutiques mis en œuvre, dans la prise en charge du syndrome métabolique.

De plus, il est important de souligner que des stratégies bien adaptées doivent être instaurées afin d'établir un registre national, qui représente un outil nécessaire pour alléger le fardeau de la maladie thromboembolique veineuse en essayant de freiner sa progression en Algérie.

En revanche, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer la véritable prévalence des mutations de la prothrombine et Leiden au sein de la population algérienne et vérifier exactement leur origine puis leur transmission à travers le monde.

En outre, il est impératif de souligner qu'un bilan de thrombophilie doit être systématiquement adapté chez les patients atteints de cette pathologie à caractère multifactoriel, même en présence de facteurs transitoires ou de situations très évocatrices

d'état hypercoagulabilité . Cela permet de prolonger la durée du traitement anticoagulant chez les patients à haut risque et par conséquent, réduire la récurrence de cette pathologie et prévenir le syndrome post-thrombotique.

Il est à espérer que de nouvelles approches à savoir la GWAS pourraient être adoptées en vue de l'identification de nouveaux facteurs de risque génétiques dans la population algérienne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bakehe, M. Système Cardiovasculaire I. USA : Xlibris Corporation, 2013 .792 p.
2. Nguyen, SH., Bourouina R. Manuel d'anatomie et de physiologie. France : Wolters Kluwer, 4ème Ed, 2008 .421 p.
3. Waugh, A., Grant, A., Cosserat, J., Scott, J. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier Masson, 11^{ème} Ed, 2011 .536 p.
4. Marieb, E., Hoehn, K. Anatomie et physiologie humaines. Québec: Pearson Education, 9^{ème} Ed, 2014. 1504 p.
5. Schmidt, RF. Physiologie. Paris : De Boeck Supérieur, 2 ème Ed , 1999 .320 p.
6. Le Gal, M., Jeanguiot, N. Comprendre une situation clinique par l'anatomie-physiologie. Paris : De Boeck Supérieur, 2010. 536 p.
7. Sherwood, L. Physiologie humaine .Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2^{ème} Ed ,2006 . 768 p.
8. Moore, K L., Dalley, AF. Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. USA : De Boeck Supérieur, 4 ème Ed, 2001 .1177 p.
9. Guénard, H. Physiologie humaine. Paris: Wolters Kluwer France, 3ème Ed, 2001 .606 p.
10. Martin, C ., Riou, B., Vallet, B. Physiologie humaine appliquée. Paris : Wolters Kluwer France, 2006 .1098 p.
11. Lacombe, M. Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine. Paris : De Boeck, 6 ème Ed, 2006. 229 p.
12. Bresnick, S D. Biologie. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2004. 320 p.
13. Rauch, RL. Histologie. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2008. 704 p.
14. Brooker, C. Le corps humain: Étude, structure et fonction. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2^{ème} Ed , 2000 . 562 p.
15. Ebert, UB. , Teubner, P., Voss, R. Cours d'anatomie. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2008. 514 p.
16. QA International Collectif. Le Visuel du corps humain. Canada : Québec Amérique, 2009. 145p.
17. Rouvière , H., Delmas, A. Atlas aide-mémoire d'anatomie. Paris : Elsevier Masson, 5 ème Ed, 1996. 364 p.
18. Gosling, J.A., Harris, P.F., Whitmore, I., Willan, PL. Anatomie humaine. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2 ème Ed, 2003 .396 p.
19. Mellal, A. Application pratique de l'anatomie humaine. Paris : Editions Publibook, 2010. 255 p.

20. Stevens, A ., Lowe, J. Histologie humaine. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2 ème Ed, 1997. 416 p.
21. Wheater, PR., Young, B., Heath, JW. Histologie fonctionnelle. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 4 ème Ed ,2001 . 413 p.
22. Amouroux, J. Grand atlas du corps humain. France : Larousse, 2010 .240 p.
23. Monin, JL., Gosse, A., Marin, A., Roux, G. Cardiologie. Paris : Elsevier Masson ,7^{ème} Ed ,2005 . 167 p.
24. Manuelle, C. Les 5 fonctions vitales du corps humain. Paris : Wolters Kluwer France, 2008. 327 p.
25. Ramelet, A., Perrin, M. Phlébologie. Paris : Elsevier Masson, 5^{ème} Ed, 2007 .613 p.
26. Greiner , M. Thérapeutiques endovasculaires des pathologies veineuses. Paris : Springer Science & Business Media, 2012. 400 p.
27. Delmas, V., Gignac, D B. Anatomie générale. Paris : Elsevier Masson, 2008. 323 p.
28. Raven, PH ., Johnson,GB., Mason, K. Biologie. Bruxelles: De Boeck Supérieur, 2011. 1406 p.
29. Cain, ML., Lue, RA ., Yoon, CK. Découvrir la biologie. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2006. 812 p.
30. Wehner, R., Gehring, W. Biologie et physiologie animales. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 1999. 844 p.
31. Artigou, J ., Monsuez, J. Cardiologie et maladies vasculaires. Paris : Elsevier Masson, 2007. 1639 p.
32. Emmerich, J. Maladies des vaisseaux. France : Wolters Kluwer France, 1998 .379 p.
33. Coriat, P., Amour, J. Coeur et anesthésie. Paris : Wolters Kluwer France, 2005. 585 p.
34. Costill, DL ., Wilmore, J H., Kenney, WL. Physiologie du sport et de l'exercice. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 4 ème Ed, 2009. 544 p.
- 35 . Lemaire, A. Abord clinique de l'hypertension artérielle. Paris: Springer Science & Business Media, 2009 . 126 p.
- 36 . Billat, V. Physiologie et méthodologie de l'entraînement. Bruxelles : De Boeck Supérieur, 2^{ème} Ed ,2003. 224 p.
37. Savoldelli, J ., Laidet, L. Le guide pratique du cardio-training. Paris : Editions Amphora, 1998 . 135 p.
38. Whittemore, S. The Circulatory System. New York: Infobase Publishing, 2009.120 P.
39. Muthayya, NM. Human Physiology. New Delhi: Jaypee Brothers Publishers, 3rd Ed.2002.591P.
40. Scott, A., Elizabeth, F. Body Structures and Functions.USA: Cengage Learning, 12 th Ed. 2013.544 p.

41. Pocock, G., Richards, GD., Richards, DA. Human Physiology. Oxford: Oxford University Press, 4 th Ed, 2013. 848 p.
42. Lacolley, P., Babuty,D.,Boulanger,C. Biologie et pathologie du Cœur et des vaisseaux. France: John Libbey Eurotext, 2007 .677 p.
43. Bjorklund, R. Circulatory System. New York : Marshall Cavendish, 2008.80 P.
44. Martini, F. Anatomy and Physiology. Singapore: Rex Bookstore, Inc, 2007.844 P.
- 45.Sherwood, L. Human Physiology: From Cells To Systems.8th Ed. USA: Cengage Learning, 2012. 928 p.
46. Kumar, V., Abbas, AK., Aster, JC. Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 9 th Ed, 2012 .910 p.
47. Firth, JD. Haematology and oncology. London: Royal College of Physicians, 2 nd Ed, 2008. 222 p.
48. Handin, RI., Lux, SE., Stossel, TP. Blood: Principles and Practice of Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2 nd Ed, 2003. 2304 p.
49. Thiriet, M. Anatomy and Physiology of the Circulatory and Ventilatory Systems. New York: Springer Science & Business Media, 2013. 600 p.
50. Orchard, G., Nation, B. Cell Structure & Function. Oxford: Oxford University Press, 2014 .448 p.
51. Faller, A., Schuenke, M . Human Body: An Introduction to Structure and Function.Germany: Thieme, 13 th Ed, 2011. 720 p.
52. Shaw, L. Anatomy and Physiology. London: Nelson Thornes, 2005.350 p.
53. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* .2003;107(23):122-130.
54. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008; 112(1):19-27.
- 55.Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch InternMed*. 1998; 158(6):585-93.
56. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(4):692-9.
57. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25.
- 58.Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease,stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol*. 2005;162(10):975-82.

59. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23):I4-8.
60. Ageno W, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Palareti G, et al. Factors associated with the timing of diagnosis of venous thromboembolism: results from the MASTER registry. *Thromb Res*.2008;121(6):751-6.
61. Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous Thromboembolism. *J Thromb Haemost*.2005;3(8):1554-60.
62. van Langevelde K, Sramek A, Vincken PW, van Rooden JK, Rosendaal FR, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica*. 2013;98(2):309-15.
63. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, et al. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(2):225-31.
64. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):454S-545S.
65. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
66. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):761-8.
67. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):92-6.
68. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88(3):407-14.
69. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-6.
70. Ruppert A, Lees M, Steinle T. Clinical burden of venous thromboembolism. *Curr Med Res Opin*.2010;26(10):2465-73.
71. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010;38(4):S495-501.
72. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008; 451(7181):914-918.
73. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008; 359(9):938-949.
74. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(9):502-512.

75. Jackson SP. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med.* 2011; 17(11):1423-1436.
76. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):387-391.
77. Undas A, Ariens RA. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(12):e88-99.
78. Wolberg AS. Plasma and cellular contributions to fibrin network formation, structure, and stability. *Haemophilia.* 2010;16(3):7-12.
79. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(6):1015-1022.
80. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(8):1687-1693.
81. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):17-25.
82. Gailani D, Renne T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for threatening thromboembolic disease? *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1106-1112.
83. Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011; 108(10):1284-1297.
84. Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, Toti F. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(1):15-26.
85. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):439-451.
86. Kannemeier C, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(15):6388-6393.
87. Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, Rohloff P, Docampo R, Morrissey JH. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(4):903-908.
88. Muller F, et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell.* 2009;139(6):1143-1156.
89. Smith SA, et al. Polyphosphate exerts differential effects on blood clotting, depending on polymer size. *Blood.* 2010;116(20):4353-4359.
90. Mackman N. Tissue-specific hemostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(11):2273-2281.
91. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):90-93.

92. Bauer KA, Rosenberg RD. Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation. *Semin Hematol.* 1991;28(1):10-18.
93. Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science.* 1987;235(4794):1348-1352.
94. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest.* 2003; 124(3):26S-32S.
95. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med.* 1999;340(20):1555-1564.
96. Plow EF, Hoover-Plow J. The functions of plasminogen in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14(5):180-186.
97. Fay WP. Plasminogen activator inhibitor 1, fibrin, and the vascular response to injury. *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14(5):196-202.
98. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1):301-304.
99. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6):454S-545S.
100. Key NS, Kasthuri RS. Current treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):372-375.
101. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960;1(7138):1309-1312.
102. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation.* 2010;121(13):1523-1532.
103. Soff GA. A new generation of oral direct anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(3):569-574.
104. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):376-381.
105. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(10):1885-1889.
106. Turpie AG, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2011;105(3):444-453.
107. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012;122(7):2331-6.
108. Virchow RLK. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.* Frankfurt, Germany: Von Meidinger & Sohn; 1856.

109. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(1):216-224.
110. Johnson GJ, Leis LA, Bach RR. Tissue factor activity of blood mononuclear cells is increased after total knee arthroplasty. *Thromb Haemost*. 2009;102(4):728-734.
111. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998;158(14):1525-1531.
112. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):326-331.
113. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2003;89(3):493-498.
114. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465-473.
115. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):903-907.
116. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010;102(1):S2-S9.
117. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg*. 1965;52(10):816-821.
118. Moudgill N, Hager E, Gonsalves C, Larson R, Lombardi J, DiMuzio P. May-Thurner syndrome: case report and review of the literature involving modern endovascular therapy. *Vascular*. 2009;17(6):330-335.
119. Brill A, et al. von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models. *Blood*. 2011;117(4):1400-1407.
120. von Bruhl M-L, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012; 209(4):819-835.
121. Diaz JA, et al. Critical review of mouse models of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):556-562.
122. McEver RP, Cummings RD. Perspectives series: cell adhesion in vascular biology. Role of PSGL-1 binding to selectins in leukocyte recruitment. *J Clin Invest*. 1997;100(3):485-491.
123. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res*. 2007; 120(1):S5-S9.
124. Bovill EG, van der Vliet A. Venous valvular stasis associated hypoxia and thrombosis: what is the link? *Annu Rev Physiol*. 2011;73:527-545.

125. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O' Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-593.
126. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost.* 2007;5(1):310-317.
127. Lowe GD, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol.* 1997;97(4):775-784.
128. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet.* 2006;367(9516):1075-1079.
129. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(2):153-168.
130. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311-1315.
131. Middeldorp S, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):4-8.
132. Osterud B, Due J Jr. Blood coagulation in patients with benign and malignant tumours before and after surgery. Special reference to thromboplastin generation in monocytes. *Scand J Haematol.* 1984;32(3):258-264.
133. Watson SP. Platelet activation by extracellular matrix proteins in haemostasis and thrombosis. *Curr Pharm Des.* 2009;15(12):1358-1372.
134. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:503-514.
135. Atkinson B, Dwyer K, Enjyoji K, Robson SC. Ectonucleotidases of the CD39/NTPDase family modulate platelet activation and thrombus formation: Potential as therapeutic targets. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(2):217-222.
136. Marcus AJ, et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest.* 1997;99(6):1351-1360.
137. Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, Esmon CT, Bang NU. Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest.* 1987;79(1):124-130.
138. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(9):678-689.
139. Williams MR, Azcutia V, Newton G, Alcaide P, Luscinskas FW. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across the endothelium. *Trends Immunol.* 2011;32(10):461-469.

140. Pinsky DJ, et al. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *J Clin Invest.* 1996;97(2):493-500.
141. Hamer JD, Malone PC, Silver IA. The PO₂ in venous valve pockets: its possible bearing on thrombogenesis. *Br J Surg.* 1981;68(3):166-170.
142. Liu GC, Ferris EJ, Reifsteck JR, Baker ME. Effect of anatomic variations on deep venous thrombosis of the lower extremity. *Am J Roentgenol.* 1986; 146(4):845-848.
143. Brooks EG, et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood.* 2009;114(6):1276-1279.
144. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):520-527.
145. Tesselaar ME, Romijn FP, van der Linden IK, Bertina RM, Osanto S. Microparticle-associated tissue factor activity in cancer patients with and without thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1421-1423.
146. Zwicker JJ, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6830-6840.
147. Manly DA, et al. Increased microparticle tissue factor activity in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2010;125(6):511-512.
148. Yu JL, et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood.* 2005;105(4):1734-1741.
149. Davila M, et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost.* 2008;6(9):1517-1524.
150. Thomas GM, Panicot-Dubois L, Lacroix R, Dignat-George F, Lombardo D, Dubois C. Cancer cell-derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand 1 accelerate thrombus formation in vivo. *J Exp Med.* 2009;206(9):1913-1927.
151. Khorana AA, et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost.* 2008;6(11):1983-1985.
152. Fuchs TA, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(36):15880-15885.
153. Brill A, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):136-144.
154. Yu FT, Armstrong JK, Tripette J, Meiselman HJ, Cloutier G. A local increase in red blood cell aggregation can trigger deep vein thrombosis: evidence based on quantitative cellular ultrasound imaging. *Thromb Haemost.* 2011;9(3):481-488.

155. Falati S, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med*. 2003;197(11):1585-1598.
156. Chou J, Mackman N, Merrill-Skoloff G, Pedersen B, Furie BC, Furie B. Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood*. 2004; 104(10):3190-3197.
157. Palabrica T, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature*. 1992;359(6398):848-851.
158. Meier TR, et al. Prophylactic P-selectin inhibition with PSI-421 promotes resolution of venous thrombosis without anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):343-351.
159. Myers DD Jr, Henke P, Diaz JA, Wroblewski SK, Hawley AE. Pan-selectin antagonist, GMI-1070 decreases venous thrombosis in a mouse model. *ASH Annual Meeting*. December 10-13, 2011. Abstract 3273.
160. Massberg S, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010;16(8):887-896.
161. Saha P, et al. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(3):506-512.
162. Henke PK, Wakefield T. Thrombus resolution and vein wall injury: dependence on chemokines and leukocytes. *Thromb Res*. 2009;123 (4):S72-S78.
163. Monetti M, et al. Rosuvastatin displays anti-atherothrombotic and anti-inflammatory properties in apoE-deficient mice. *Pharmacol Res*. 2007; 55(5):441-449.
164. Lacut K, et al. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(4):477-482.
165. Ramcharan AS, Van Stralen KJ, Snoep JD, Mantel- Teeuwisse AK, Rosendaal FR, Doggen CJ. HMGCoA reductase inhibitors, other lipid-lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(4):514-520.
166. Sorensen HT, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case control study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(4):521-528.
167. Pai M, Evans NS, Shah SJ, Green D, Cook D, Crowther MA. Statins in the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2011;128(5):422-430.
168. Glynn RJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1851-1861.

169. Ferro D, Basili S, Alessandri C, Mantovani B, Cordova C, Violi F. Simvastatin reduces monocyte tissue-factor expression type IIa hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1997;350(9086):1222.
170. Ferro D, Basili S, Alessandri C, Cara D, Violi F. Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin. *Atherosclerosis*. 2000;149(1):111-116.
171. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(2):265-272.
172. Aikawa M, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*. 2001; 103(2):276-283.
173. Owens AP 3rd, et al. Monocyte tissue factor-dependent activation of coagulation in hypercholesterolemic mice and monkeys is inhibited by simvastatin. *J Clin Invest*. 2012;122(2):558-568.
174. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
175. Heit JA, Phelps MA, Ward SA, Slusser JP, Petterson TM, et al. Familial segregation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2(5):731-6.
176. Larsen TB, Sorensen HT, Skytthe A, Johnsen SP, Vaupel JW, et al. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiology*. 2003;14(3):328-32.
177. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia*. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1452-9.
178. Reitsma PH. How to identify new genetic risk factors for VTE? *Thromb Res*. 2009;123(4):S22-4.
179. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(1):62-9.
180. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-703.
181. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):330-7.
182. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet*. 1993;341(8838):134-8.
183. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive

value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1193-200.

184. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994;87(1):106-12.

185. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):87-93.

186. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol.* 1997;34(3):171-87.

187. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost.* 1996;76(5):651-62.

188. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64-7.

189. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13(1):1-16.

190. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995;346(8983):1133-4.

191. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342(8886-8887):1503-6.

192. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1995;332(14):912-7.

193. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood.* 1995;85(6):1504-8.

194. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998;79(4):706-8.

195. Coppens M, van de Poel MH, Bank I, Hamulyak K, van der Meer J, et al. A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood.* 2006;108(8):2604-7.

196. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Jr., Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood.* 1987;69(6):1691-5.

197. O'Donnell J, Laffan MA. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus Med.* 2001;11(4):343-51.

198. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, et al. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(5):535-48.

199. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Gari M, Martinez E, et al. Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families. *Circulation*. 2000;101(13):1546-51.
200. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2012;157(6):653-63.
201. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345 (8943) :152-5.
202. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet*. 2005;6(2):95-108.
203. Morange PE, Tregouet DA. Lessons from genome-wide association studies in venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2011;9 (1):258-64.
204. Smith NL, Hindorff LA, Heckbert SR, Lemaitre RN, Marcianti KD, et al. Association of genetic variations with nonfatal venous thrombosis in postmenopausal women. *JAMA*. 2007;297(5):489-98.
205. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, Arellano AR, Tong C, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA*. 2008;299(11):1306-14.
206. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism—pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):809-16.
207. Morange PE, Tregouet DA. Lessons from genome-wide association studies in venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1):258-64.
208. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):1-6.
209. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormer J, et al. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(11):1851-7.
210. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2105-12.
211. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(6):555-68.
212. Larsson L, Grimby G, Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol*. 1979;46(3):451-6.
213. Olsen H, Lanne T. Reduced venous compliance in lower limbs of aging humans and its importance for capacitance function. *Am J Physiol*. 1998;275(3):H878-86.
214. Young CN, Stillabower ME, DiSabatino A, Farquhar WB. Venous smooth muscle tone and responsiveness in older adults. *J Appl Physiol*. 2006;101(5):1362-7.

215. van Langevelde K, Sramek A, Rosendaal FR. The effect of aging on venous valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(10):2075-80.
216. Chopard RP, Miranda Neto MH, Biazotto W, Molinari SL. Age-related changes in the human renal veins and their valves. *Ital J Anat Embryol.* 1994;99(2):91-101.
217. Pottier P, Hardouin JB, Lejeune S, Jolliet P, Gillet B, et al. Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies. *Thromb Res.* 2009;124(4):468-76.
218. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet.* 1972;1 (7764) :1305-6.
219. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
220. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3415-20.
221. Healy B, Levin E, Perrin K, Weatherall M, Beasley R. Prolonged work- and computer-related seated immobility and risk of venous thromboembolism. *J R Soc Med.* 2010;103(11):447-54.
222. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006;3(8):e307.
223. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2463-5.
224. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22.
225. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):529-35.
226. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275.
227. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339-46.
228. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119(1):60-8.
229. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8.

230. Murchison JT, Wylie L, Stockton DL. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2004;91(1):92-5.
231. Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest*. 2009;27 (1):63-74.
232. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):575-9.
233. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):446-55.
234. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaidis AN, Renney JT, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg*. 1970;120(4):527-30.
235. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010;102 (1):S2-9.
236. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24(3):484-90.
237. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-50.
238. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-64.
239. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8.
240. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, Avritscher EB, Kurtin D, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1653-61.
241. Brown A. Preventing venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer: improving compliance with clinical practice guidelines. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(6):469-81.
242. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(2):109-11.
243. Cohen, S.H., et al., Thrombophlebitis following knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1973; 55(1): 106-12.
244. Hull, R.D. and G.E. Raskob, Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1986; 68(1): 146-50.

245. Collins, R., et al., Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988; 318(18): 1162-73.
246. Paiement, G.D., et al., The Otto Aufranc Award paper. New advances in the prevention, diagnosis, and cost effectiveness of venous thromboembolic disease in patients with total hip replacement. *Hip.*1987: 94-119.
247. Geerts, W.H., et al., Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001;119(1): 132S-175S.
248. Prandoni, P., et al., Prevention of venous thromboembolism in high-risk surgical and medical patients. *Semin Vasc Med.*2001; 1(1): 61-70.
249. Azu, M.C., et al., Venous thromboembolic events in hospitalized trauma patients. *Am Surg.* 2007; 73(12): 1228-31.
250. Rogers, F.B., et al., Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma.*2002; 53(1): 142-64.
251. Paffrath, T., et al., Venous thromboembolism after severe trauma: Incidence, risk factors and outcome. *Injury.*2010; 41(1): 97-101.
252. Knudson, M.M., et al., Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma.* 1992; 32(1):2-11.
253. Knudson, M.M., et al., Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg.* 2004; 240(3): 490-6; discussion 496-8.
254. Shackford, S.R., et al., Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg.* 1990; 159(4):365-9.
255. Geerts, W.H., et al., A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994; 331(24):1601-6.
256. Stawicki, S.P., et al., Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in trauma patients: an overstatement of the problem? *Am Surg.* 2005;71(5): 387-91.
257. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2012;35(3):191-205.
258. Koster T, Small RA, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Intern Med.* 1995;238(1):31-7.
259. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ.* 2001; 323 (7305):131-4.

260. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921.
261. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(4):235-40.
262. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*. 2002;288(7):872-81.
263. Middeldorp S. Epidemiology of hormone-related venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 2:S65-9.
264. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(2):153-68.
265. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):632-7.
266. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):697-706.
267. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366-73.
268. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*. 1995;86(10):3685-3691.
269. Simioni P, Prandoni P, Zanon E, et al. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. *Thromb Haemost*. 1996;76(2):187-189.
270. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J, and the EMET Group. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism—results of the Spanish multicentric study on thrombophilia (EMET-study). *Thromb Haemost*. 1997;77(3):444-451.
271. de Groot PhG, Lutters B, Derksen RHW, Lisman T, Meijers JCM, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(9): 1993-1997.
272. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD: the Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4):1109-1114.
273. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98(6):793-795.

274. Lawson CA, Yan SD, Yan SF, et al. Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a murine model of oxygen deprivation. *J Clin Invest.* 1997; 99(7):1729-1738.
275. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):963-968.
276. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010;375(9715):657-663.
277. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, Najjar R, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):134-138.
278. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis: a systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost.* 2005;94(2):362-365.
279. Kroeger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol.* 2006;17(2):297-303.
280. Luxembourg B, Schmitt J, Humpich M, et al. Cardiovascular risk factors in idiopathic compared to risk-associated venous thromboembolism: a focus on fibrinogen, factor VIII, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). *Thromb Haemost.* 2009;102(4):668-675.
281. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995;86(10):3685-3691.
282. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet.* 2012;379(9812):244-249.
283. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol.* 2008;143(3): 321-335.
284. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1435- 1441.
285. Emerson PA, Marks P. Preventing thromboembolism after myocardial infarction: effect of low-dose heparin or smoking. *Br Med J.* 1977; 1(6052):18-20.
286. Simmons AV, Sheppard MA, Cox AF. Deep venous thrombosis after myocardial infarction: predisposing factors. *Br Heart J.* 1973;35(6):623-625.
287. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004;35(10):2320-2325.
288. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomized comparison. *Lancet.* 2007;369(9570):1347-1355.
289. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Ed). *Chest.* 2012;141(2 Suppl):195S-226S.

290. Anderson, Jr. FA, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg.* 1992; 16(5):707–714.
291. Samama MM. Epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis (DVT) of the lower limbs in community practice: the SIRIUS study. *Thromb Haemost.* 1993; 69(6): 763.
292. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93–102
293. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007;139(2):289–296
294. Lijfering WM, Christiansen SC, Naess IA, et al. The risk of venous thrombosis related to increase in body mass index is mediated by factor VIII induced APC resistance. *Blood.* 2009; 114:453(ASH Annual Meeting Abstracts)
295. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(1):79–84
296. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev.* 2009;10(5):554–563.
297. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33(2):223–233.
298. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24(Suppl 2):S64–S70.
299. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):4–8.
300. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJ, et al; Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND) Study Group. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA.* 2009; 301(17):1790–1797.
301. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1182–1189.
302. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010; 121(17):1896–1903.
303. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism?: a population-based case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(9):1399–1405.
304. Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48(5):1017–1021.

305. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):1914-1918.
306. Dentali F, Squizzato A, Ageno W. The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35(5):451-457.
307. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):746-751
308. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):739-745.
309. Chamberlain AM, Folsom AR, Heckbert SR, Rosamond WD, Cushman M. High-density lipoprotein cholesterol and venous thromboembolism in the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Blood.* 2008;112(7):2675-2680.
310. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 2005;162(10):975-982.
311. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 1994;309(6959):901-911.
312. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2005; 26(17):1765-1773.
313. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 2008;83(2):97-102.
314. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(8):1297-1303.
315. Mahé I, Caulin C, Bergmann JF: Age, an independent risk factor for thrombosis. epidemiologic data. *Presse Med.* 2005; 34(12):878-886.
316. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000; 83(5): 657-660.
317. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232(2): 155-160.
318. Mahé I, Caulin C, Bergmann JE. What explains the increased rate of thromboses among the elderly: Pathophysiological data. *Presse Med.* 2005; 34(12): 887-895.
319. Pottier P, Hardouin JB, Lejeune S, Jolliet P, Gillet B, Planchon B. Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies. *Thromb Res.* 2009; 124(4) :468-476.

320. Isma N, Svensson PJ, Gottsater A, Lindblad B. Prospective analysis of risk factors and distribution of venous thromboembolism in the population-based Malmo Thrombophilia Study (MATS). *Thromb Res.* 2009; 124(6): 663-666.
321. Ouldzein H, Nourredine A, Cherradi R, Rahal N, Mechmeche R, Haouala H. Management of pulmonary embolism in a cardiology department. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2008; 57(1):52-57.
322. Fletcher HM, Wharfe G, Williams NP, Pedican M, Brooks A, Scott P, Gordon-Strachan G. Venous thromboembolism in Jamaican women: experience in a university hospital in Kingston. *West Indian Med J.* 2009; 58(3):243-249.
323. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation.* 2004; 110 (24 Suppl 1): IV4-IV12.
324. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
325. Bulger CM, Jacobs C, Patel NH. Epidemiology of acute deep vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2004; 7(2):50-54.
326. Lindqvist PG, Torsson J, Almqvist A, Björgell O. Postpartum thromboembolism: severe events might be preventable using a new risk score model. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(5):1081-7.
327. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:277-85.
328. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009; 339: b2921.
329. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009; 339: b2890.
330. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2011; 127(suppl3):S30-S34.
331. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost.* 2011; 9(2): 257-266.
332. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ.* 2001; 323 (7305):131-134.
333. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2011; 342:d2139.
334. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ.* 2011; 342:d2151.

335. Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost.* 1997; 78(1) :315-326.
336. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Christella M, Thomassen LG, Nicolaes GA, Meijers JC, Bouma BN, Büller HR, Prins MH, Tans G. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* .1999; 354(9195):2036-2040.
337. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, Rosing J, Prins MH, Büller HR. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000; 84(1):4-8.
338. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, Bouma BN, Büller HR, Rosing J. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost.* 2000; 84(1):15-21.
339. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S, Kirzin JM, Aiach M, Ochat N, Scarabin PY. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(9):1594-1600.
340. van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, Helmerhorst FM. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2008;6(2):346-351.
341. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81(6): 482-490.
342. Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception.* 2003; 67(1):25-32.
343. van Vliet HA, Frolich M, Christella M, Thomassen LG, Doggen CJ, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod.* 2005; 20(2):563-568.
344. Rad M, Kluft C, Ménard J, Burggraaf J, de Kam ML, Meijer P, Sivin I, Sitruk-Ware RL. Comparative effects of a contraceptive vaginal ring delivering a nonandrogenic progestin and continuous ethinyl estradiol and a combined oral contraceptive containing levonorgestrel on hemostasis variables. *Am J Obstet Gynecol* .2006; 195(1): 72-77.
345. van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. Sex hormone-binding globulin: an adequate surrogate marker for venous thromboembolism in women using new hormonal contraceptives. *Contraception.* 2009; 79(4): 328-329.
346. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal F, Rosing J, Ballieux B, VAN Vliet H. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(6):992-7.

347. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002; 162(10): 1182-1189.
348. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA.* 1997; 277 (8): 642-645.
349. Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS. Venous thromboembolism in trauma: A local manifestation of systemic hypercoagulability?. *Journal of Trauma- Injury, Infection and Critical Care.* 2003; 54(2):224-231.
350. Czihal M, Hoffmann U. Upper extremity deep venous thrombosis. *Vasc Med.* 2011; 16(3):191-202.
351. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125(1):1-7.
352. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Lärffars G, Leijd B, Linder O, Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 336(6):393-398.
353. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6):769-774.
354. Reitsma PH. Genetic heterogeneity in hereditary thrombophilia. *Haemostasis.* 2000; 30(2): 1-10.
355. Moll S. Thrombophilias—practical implications and testing caveats. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2006; 21(1): 7–15.
356. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Annals of Internal Medicine.* 2003; 138(2): 128–134.
357. Nicolaides AN, Breddin HK, Carpentier P et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *International Angiology.* 2005; 24(1): 1–26.
358. Nicolaes GAF, Dahlback B. Activated protein C resistance (FVL) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2003;17(1):37–61.
359. Alfirevic Z, Simundic AM, Nikolac N et al. Frequency of factor II G20210A, factor V Leiden, MTHFR C677T and PAI-1 5G/4G polymorphism in patients with venous thromboembolism: Croatian case control study. *Biochemia Medica.* 2010; 20(2):229-235.
360. Şahin S, Benli I, Aydoğan L. Distribution of prothrombin G20210A, factor V Leiden and MTHFR C677T mutations in the middle Black Sea area (Tokat) of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2012;42(6): 1093-1097.

361. Dahlbäck B .Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*.2008; 112(1): 19-27.
362. Akar N, Akar E, Dalgın G, Sözüöz A, Ömürlü K, Cin S . Frequency of Factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost*.1997; 78(6): 1527-1528.
363. Jadaon MM1. Epidemiology of activated protein C resistance and factor v leiden mutation in the mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011; 3: e2011037.
364. Chafa O, Reghis A, Aubert A, Fischer AM. Prevalence of the FVQ506 (factor V Leiden) mutation in the normal and thrombophilic Algerian population. *Br J Haematol*.1997; 97: 688-689.
365. Bourouba R, Houcher B, Djabi F, Egin Y, Akar N. The prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, factor V 1691 G-A, and prothrombin 20210 G-A mutations in healthy populations in Setif, Algeria. *Clin Appl Thromb Hemost*.2009; 15: 529-534.
366. Mathonnet F, Nadifi S, Serazin-Leroy V, Dakouane M, Giudicelli Y. Absence of factor V Leiden mutation and low prothrombin G 20210 A mutation prevalence in a healthy Moroccan population. *Thromb Haemost*.2002; 88: 1073-1074.
367. They-They TP, Hamzi K, Moutawafik MT, Bellayou H, El Messal M, et al. Prevalence of angiotensin-converting enzyme, methylenetetrahydrofolate reductase, Factor V Leiden, prothrombin and apolipoprotein E gene polymorphisms in Morocco. *Ann Hum Biol*.2010; 37:767-777.
368. Frere C, Saut N, Boukef MK, Zili M, Toumi NE. Factor V Leiden G1691A and prothrombin G20210A mutations are common in Tunisia. *J Thromb Haemost*.2003; 1: 2451-2452.
369. Bouaziz L, Hézard N, Touhami M, Potron G, N'siri B, et al. Allelic frequency of the factor V Leiden mutation and of the pro-thrombin gene 20210A mutation in healthy Tunisian population. *Thromb Haemost*.2004; 91: 824-825.
370. Ajem A, Slama A, Slama FB, Mehjoub T. Prevalence of factor V leiden mutation in patients with thrombosis in Tunisia. *East Mediterr Health J*.2009; 15: 1483-1488.
371. Maalej L, Hadjkacem B, Ben Amor I, Smaoui M, Gargouri A, et al. Prevalence of factor V Leiden in south Tunisian blood donors. *J Thromb Thrombolysis*.2011; 32: 116-119.
372. Zammiti W, Mtiraoui N, Mercier E, Abboud N, Saidi S, et al. Association of factor V gene polymorphisms (Leiden; Cambridge; Hong Kong and HR2 haplotype) with recurrent idiopathic pregnancy loss in Tunisia. A case-control study. *Thromb Haemost*.2006; 95: 612-617.
373. Mtiraoui N, Borgi L, Hizem S, Nsiri B, Finan RR, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2005; 119: 164-170.

374. Almawi WY, Keleshian SH, Borgi L, Fawaz NA, Abboud N, et al. Varied prevalence of factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A single nucleotide polymorphisms among Arabs. *J Thromb Thrombolysis*.2005; 20: 163-168.
375. Klai S, Fekih-Mrissa N, Rachdi R, Gritli N. The status of thrombophilic defects and non-O blood group as risk factors for gestational vascular complications among Tunisian women. *Acta Haematol*.2011; 125: 115-120.
376. Bouaziz-Borgi L, Nguyen P, Hezard N, Musharrafieh U, Almawi WY, et al. A case control study of deep venous thrombosis in relation to factor V G1691A (Leiden) and A4070G (HR2 Haplotype) polymorphisms. *Exp Mol Pathol*.2007; 83: 480-483.
377. Bouaziz-Borgi L, Almawi WY, Mtiraoui N, Nsiri B, Keleshian SH, et al. Distinct association of factor V-Leiden and prothrombin G20210A mutations with deep venous thrombosis in Tunisia and Lebanon. *Am J Hematol*.2006; 81: 641-643.
378. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM .A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*.1996; 88(10):3698-3703.
379. Jadaon MM. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region. *Mediterr J Hematol Infect Dis*.2011; 3: e2011054.
380. Helley D, Chafa O, Yaker NL, Reghis A, Fischer AM. Prevalence of the prothrombin gene 20210A mutation in thrombophilic and healthy Algerian subjects. *Thromb Haemost*.1999; 82: 1554-1555.
381. Ameen G, Irani-Hakime N, Fawaz NA, Mahjoub T, Almawi WY . An Arab selective gradient in the distribution of factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T. *J Thromb Haemost*.2005; 3: 2126-2127.
382. Mahjoub T, Mtiraoui N, Tamim H, Hizem S, Finan RR, et al. Association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A genotypes in women with a history of recurrent idiopathic miscarriages. *Am J Hematol*.2005; 80: 12-19.
383. Rosendaal FR, Reitsma PH . Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*.2009; 7 Suppl 1: 301-304.