



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



STRATÉGIE D'EXPLORATION FONCTIONNELLE ET DE SUIVI THÉRAPEUTIQUE

La résistance à la protéine C activée est-elle toujours associée à une mutation Leiden du facteur V au cours des thromboses veineuses profondes ?

Is the resistance to activated protein C always associated with factor V Leiden mutation in deep venous thrombosis?

S. Hizem*, K. Magdoud, T. Mahjoub

Laboratoire d'hématologie, hôpital Farhat-Hached, Sousse 4000, Tunisie

Reçu le 2 septembre 2008 ; accepté le 2 octobre 2008

Disponible sur Internet le 18 novembre 2008

KEYWORDS

Deep venous thrombosis;
Resistance to activated protein C;
Factor V Leiden

MOTS CLÉS

Thromboses

Summary Venous thromboembolism is a multi-factorial disease, resulting from the interaction of environmental and inherited risk factors. In 1994, Bertina et al. demonstrated that activated protein C resistance (APCR) is the most frequent risk factor. It has been seen in 20 to 40% of deep venous thrombosis (DVT). The relationship between the phenotype APCR and the mutation in factor V involving the Arg506Gln (Leiden) has been broadly established but other polymorphisms have been reported as associated to inherited APCR cases. The aim of our study is to evaluate the discordance between the APCR phenotype and the factor V Leiden polymorphism in a Tunisian population. The study group is composed of 92 patients with DVT, and 133 control subjects with no thrombosis history. The APCR phenotype has been screened by a coagulation test and the factor V Leiden has been determined by PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP). The APCR has been found in 19% of venous thrombosis and has been associated to factor V Leiden polymorphism in only 73% of cases. Whereas, 27% of patients with APCR do not carry this mutation. For an appropriate treatment, the screening of APCR must be completed by a genetic study researching into factor V Leiden.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Résumé La maladie thromboembolique veineuse est une maladie multifactorielle associant plusieurs facteurs génétiques et environnementaux. En 1994, Bertina et al. ont montré que la résistance à la protéine C activée (RPCa) constitue un facteur de risque majeur, elle est retrouvée dans 20 à 40% des cas de thromboses veineuses profondes. La RPCa est

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : slhizem@yahoo.fr (S. Hizem).

veineuses profondes ;
Résistance à la
protéine C activée ;
Mutation Leiden du
facteur V de la
coagulation (FVL)

généralement associée à une mutation au niveau du gène du facteur V (FV) de la coagulation (mutation Leiden). Il s'agit d'une mutation faux sens du nucléotide 1691 transformant le codon CGA codant pour l'arginine 506 en CAA codant pour une glutamine. Toutefois, plusieurs autres mutations ont été décrites comme responsables d'une RPCa. Dans ce présent travail, nous nous proposons d'étudier la discordance entre le test phénotypique à la recherche d'une RPCa et l'étude génotypique à la recherche d'une mutation Leiden du facteur V de la coagulation (FVL) dans une population tunisienne ayant présenté un épisode de thrombose veineuse profonde. Notre population d'étude est constituée de 92 patients thrombotiques et d'un groupe témoin constitué de 133 sujets n'ayant pas d'antécédents de maladies thrombotiques. L'étude phénotypique à la recherche d'une RPCa a été faite par un test de coagulation et l'étude génotypique a été réalisée par une technique PCR-RFLP. La RPCa a été retrouvée dans 19% des cas de thromboses veineuses. Elle est associée à une FVL dans seulement 73% des cas ; alors que 27% des patients à RPCa positive ne sont pas porteurs de cette mutation. Pour une bonne conduite thérapeutique, la recherche d'une RPCa doit être complétée par une étude génétique à la recherche de la FVL.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les thromboses veineuses sont des affections très fréquentes, leur incidence est estimée dans les pays industrialisés entre 0,5 et 1 sur 1000 habitants [1]. Cette fréquence est en croissance dans notre pays vu le changement de rythme et des conditions de vie. La maladie thromboembolique est multifactorielle, des facteurs génétiques, environnementaux et acquis peuvent être associés chez un même malade [2]. Durant les 30 dernières années, les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation : l'antithrombine (AT), la protéine C (PC), la protéine S (PS) constituaient les causes les plus documentées ; cependant, ils ne sont responsables que de 5 à 10% des maladies thromboemboliques [3,4]. Le concept de la résistance à la protéine C activée (RPCa) a été introduit pour la première fois par Dahlback et al. qui ont identifié une faible réponse à la protéine C activée (PCa), elle constitue actuellement la cause la plus fréquente de thrombose, elle est impliquée dans près de 20% des accidents thrombotiques [5]. En 1994, Bertina et al. ont démontré que 90% des cas de RPCa sont dus à une mutation ponctuelle dite Leiden (FVL) au niveau du gène codant pour le facteur V (FV) de la coagulation entraînant un remplacement d'une arginine en position 506 par une glutamine. Cette position constitue l'un des sites de clivage du FV par la PCa [6]. Nous nous proposons dans ce présent travail d'étudier la discordance de la RPCa et la FVL dans une population tunisienne présentant une thrombose veineuse profonde (TVP).

Matériel et méthodes

Patients

Notre étude a été menée sur un groupe de 95 patients thrombotiques, dont 31 hommes et 64 femmes ayant une moyenne d'âge de 31 ans (extrêmes 15–80), et un groupe témoin.

Nous avons inclus dans cette cohorte tous les patients qui ont présenté un épisode de thrombose veineuse confirmée par phlébographie ou échographie doppler avec au moins

une des caractéristiques suivantes : une thrombose récidivante, de siège inhabituel (membre supérieur, veine de territoire porte ou sus-hépatique, veine rénale...) et une notion d'antécédent familial de TVP. Nous avons exclu tous les patients qui ont présenté une thrombose postchirurgicale ou secondaire à un cancer ou à une maladie auto-immune.

Les témoins (100 hommes et 33 femmes) ont été recrutés parmi les donneurs de sang volontaires et sains. Le groupe témoin avait une moyenne d'âge de 36 ans (extrêmes 17–82).

Nous avons exclu les sujets ayant un antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ou sous traitement ainsi que les femmes enceintes ou sous contraceptifs oraux.

Méthodes

Pour chaque sujet, nous avons effectué un test phénotypique à la recherche d'une RPCa et une étude génotypique à la recherche de la FVL. Le prélèvement sanguin a été réalisé par une ponction veineuse franche au pli du coude sur deux tubes différents :

le premier contenant du citrate de sodium (0,129M), le plasma est obtenu par une double centrifugation à 3500 tours par minute pendant 15 minutes puis conservé à -80°C pour une recherche ultérieure de la recherche d'une PCa. Le second contenant de l'EDTA servira pour l'extraction de l'ADN génomique. La recherche de la RPCa a été réalisée par un test de coagulation fonctionnel à base de venin de vipère de Russel Dad Behring ProcC[®] AcR. L'extraction de l'ADN a été réalisée par la technique de relargage salin (*salting out*). La détection du polymorphisme G1691A a été réalisée par une technique PCR/RFLP. Pour cela, nous avons utilisé un couple d'amorces sens 5'-ACC CAC AgA AAA TgA TgC CCA g-3' et antisens 5'-TgC CCC ATT ATT TAG CCA ggA g-3' permettant d'amplifier une séquence de 223 pb entourant le nucléotide 1691. Les produits PCR ont été digérés par une enzyme de restriction MnlI pendant une nuit à 37°C , puis analysés sur un gel d'agarose à 3%. Les bandes observées pour l'allèle normal sont 82, 37 et 104 pb. Celles observées pour l'allèle muté sont 81 et 141 pb.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8471731>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8471731>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)