

ARTICLE ORIGINAL

Profil génétique de la thrombose pédiatrique et adulte : Etude monocentrique tunisienne

Genetic profile of pediatric and adult thrombosis : A Tunisian single-center study

Rihem Mezrigui¹
Saoussen Chouchene¹
Anis Krifa²
Achref Chammakhi²
Rania Elaissi¹
Mouna Sassi³
Linda Khefacha³
Mohsen Hassine¹

¹ Laboratoire d'hématologie -
Banque du sang, CHU Fattouma
Bourguiba, Monastir, Tunisie

² Faculté de pharmacie de Monastir,
université de Monastir, Monastir,
Tunisie

³ Laboratoire de biologie médicale,
Centre de Maternité et de
néonatalogie, Monastir, Tunisie

Auteur correspondant :

Rihem Mezrigui,
Laboratoire d'hématologie -
Banque du sang,
CHU Fattouma Bourguiba, Monastir,
Tunisie.

Adresse courriel :

rihem_mez@yahoo.fr.

Résumé

Introduction : La thrombose, une cause majeure de morbi-mortalité, résulte de divers facteurs. Parmi eux, les facteurs de risque génétiques jouent un rôle prépondérant, incluant les mutations du facteur V Leiden, G20210A de la prothrombine et C677T de la méthylène-tétrahydrofolate réductase.

Objectifs : Examiner ces mutations chez une population ayant subi un événement thrombotique, en évaluant leur fréquence et leur coexistence ainsi que leur impact sur le risque thrombotique.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective analytique menée au sein du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire sur une période d'un an et demi. Le génotypage des mutations a été effectué par réaction de polymérisation en chaîne en temps réel. L'analyse des données a été réalisée via le logiciel IBM Statistics version 26.

Résultats : Sur les 50 patients étudiés, 18% présentaient la mutation du facteur V Leiden, associée significativement à la thrombose veineuse profonde ($p=0,004$). La mutation G20210A de la prothrombine a été détectée chez 6% des patients, principalement lors de thrombose veineuse profonde. Quant à la mutation C677T de la méthylène-tétrahydrofolate réductase, elle était présente chez 60% des patients, sans association significative avec un siège particulier de thrombose. La présence concomitante des trois mutations a été notée chez 2% des patients.

Conclusion : Cette étude souligne l'importance de la recherche des facteurs génétiques dans la thrombose. Une meilleure compréhension de ces mutations pourrait améliorer la prise en charge et la prévention des événements thrombotiques chez les patients à risque.

Mots-clés : Thrombose, mutation, facteur V de Leiden, méthylène-tétrahydrofolate réductase, prothrombine.

Abstract

Introduction : Thrombosis, a major cause of morbidity and mortality, is influenced by various factors. Among them, genetic risk factors play a significant role, including mutations in factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T.

Objectives : This study aimed to examine the frequency, coexistence, and impact on thrombotic risk of these mutations in a population that had experienced a thrombotic event.

Materials and Methods : This was a retrospective analytical study conducted in the hematology laboratory of a university hospital over a period of one and a half years. Genotyping of the mutations was performed using real-time polymerase chain reaction. Data analysis was conducted using IBM Statistics version 26.

Results : Among the 50 patients studied, 18% carried the factor V Leiden mutation, which was significantly associated with deep vein thrombosis ($p=0.004$). The prothrombin G20210A mutation was detected in 6% of patients, mainly in those with deep vein thrombosis. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation was present in 60% of patients, without a significant association with a particular type of thrombosis. The coexistence of all three mutations was observed in 2% of patients.

Conclusion : This study highlights the importance of genetic factors in thrombosis. A better understanding of these mutations could improve the management and prevention of thrombotic events in at-risk patients.

Keywords : Thrombosis, Mutation, factor V Leiden, Methylenetetrahydrofolate Reductase, Prothrombin

INTRODUCTION

La thrombose est une cause importante de morbidité et de mortalité, et sa pathogenèse est multifactorielle, incluant à la fois des facteurs acquis et génétiques avec une incidence de 1 à 2 par 1000 personnes (1).

Les facteurs de risque génétiques ont été identifiés comme des déterminants majeurs de la thrombose précoce, parmi lesquels les mutations du facteur V Leiden, de la prothrombine et de la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) émergent comme des acteurs significatifs.

Chez les porteurs de la mutation du facteur V Leiden, l'inactivation de FVa par la protéine C activée (APC) est altérée, ce qui entraîne un état prothrombotique. Le risque de thrombose est multiplié par cinq avec les mutations hétérozygotes et de 50 à 100 fois avec les mutations homozygotes (2).

La mutation G20210A du prothrombine (PT) augmente le risque de thrombose veineuse en augmentant les niveaux de PT (3). La MTHFR est une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'homocystéine et une augmentation des niveaux d'homocystéine a été retrouvée comme un facteur de risque de thrombose veineuse et d'accident vasculaire cérébral. Les mutations FV G1691A, MTHFR C677T et PTG20210A sont toutes considérées comme des facteurs de thrombose veineuse, leur rôle dans la thrombose artérielle n'est pas encore établi (4).

Notre recherche, qui repose sur une analyse minutieuse de ces mutations chez des patients ayant des antécédents de thrombose, vise à élucider les subtilités de leur impact respectif. En étudiant la fréquence, la coexistence et l'association de ces mutations avec des événements thrombotiques spécifiques, nous cherchons à fournir des éclaircissements essentiels sur la prédisposition génétique à la thrombose.

PATIENS ET MÉTHODES

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée analytique menée au sein du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Fattouma Bourguiba de Monastir sur une période d'un an et demi allant de 1^{er} mars 2022 au 30 septembre 2023.

Population d'étude

L'étude a inclus les patients de moins de 65 ans ayant présenté au moins un épisode thrombotique et dont l'étude génétique à la recherche des mutations prédisposant à la thrombose (mutation facteur V Leiden (FVL), mutation G20210A de la prothrombine, mutation C677 T de la MTHFR) a été réalisée au sein de notre laboratoire pendant la période d'étude, après un consentement éclairé.

MÉTHODES

Recueil des données

Pour chaque sujet inclus dans cette étude, les renseignements (l'âge, le sexe, type et localisation de l'évènement thrombotique) ont été recueillis à partir des demandes de prescriptions et transcrits sur une fiche de renseignement préétablie.

Prélèvement

Chaque patient a bénéficié d'un prélèvement sanguin veineux sur tube contenant l'anticoagulant EDTA Ethylène Diamine Tétra-Acétique) dans des conditions stériles.

Les échantillons ont été ensuite conservés à - 80°C pour l'étude moléculaire.

Analyse moléculaire

L'extraction de l'acide désoxyribonucléique (ADN) a été pratiquée moyennant le kit d'extraction «QIAamp DNA Blood Mini Kit» (Qiagen®, Allemagne) en suivant les recommandations du fabricant.

La technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) en temps réel avec sondes TaqMan a été utilisée pour détecter et quantifier spécifiquement les allèles étudiés.

Le mélange réactionnel optimisé contenait tous les réactifs nécessaires à la PCR : une ADN polymérase thermostable, des dNTP, des amorces spécifiques, des sondes TaqMan marquées et un tampon réactionnel. Un profil thermique rigoureux a été établi pour garantir l'efficacité et la spécificité de l'amplification.

La validation de la méthode a été réalisée en utilisant des contrôles positifs et négatifs. L'interprétation des résultats tenait compte de la présence et/ou l'absence des allèles sauvage et muté, définissant ainsi trois profils : génotype sauvage homozygote, génotype muté homozygote ou muté hétérozygote.

Analyse Statistique

Les données sont saisies et analysées à l'aide le logiciel SPSS 26. Pour les variables quantitatives, la normalité a été évaluée par le test Kolmogorov-Smirnov. Ces variables sont alors exprimées par leurs moyennes \pm écarts type ou en médiane avec des extrêmes (minimum-maximum) selon la normalité.

Concernant les variables qualitatives, les résultats sont exprimés en nombre (N) et en pourcentages. Le test Khi-deux ou le test exact de Fisher ont été appliqués pour comparer les populations. Le seuil de significativité était fixé à $p \leq 0,05$.

RÉSULTATS

Caractéristiques épidémiologiques et motifs de prescription

Notre population était représentée par 50 patients. La médiane d'âge était de 40 ans (8 mois - 64 ans) avec un sex-ratio H/F égal à un.

Quarante-trois malades (86%) ont présenté des thromboses veineuses (TV) dont les formes étaient différentes. La thrombose veineuse profonde (TVP), présente chez 23 patients (46%), était la forme la plus répandue, suivie de la TV digestive chez 13 patients (26%) et d'embolie

pulmonaire chez neuf patients (18%). La TV cérébrale était présente chez cinq patients (10%). D'autre part, sept patients de notre population (14%) avaient des thromboses artérielles. L'accident vasculaire cérébral (AVC) a représenté 10% (N=5) des motifs de prescription suivi de l'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) présente chez 4% (N=2) des malades.

Une variabilité des motifs de prescription selon la tranche d'âge a été notée (tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des motifs de prescriptions entre les différentes tranches d'âge

		0-15 ans	15-40 ans	> 40 ans	<i>p</i>
		(N)	(N)	(N)	
Thromboses veineuses	TVP	1	12	10	0,006
	EP	1	2	6	0,541
	TV digestive	3	2	8	0,327
	TV cérébrale	4	0	1	0,001
Total		9	16	25	
Thromboses artérielles	AVC	0	2	3	0,543
	OACR	0	1	1	0,746
	Total	0	3	4	

TVP: thrombose veineuse profonde; EP: Embolie pulmonaire; TV: thrombose veineuse; AVC: accident vasculaire cérébrale; OACR: occlusion de l'artère centrale de la rétine; N: nombre

En effet, une différence significative entre les catégories d'âge en termes de localisations des thromboses a été retrouvée pour les cas de TVP ($p=0,006$) et de TV cérébrale ($p=0,001$).

Etude des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des mutations

Dans notre étude, 30 malades (60%) présentaient la mutation du gène de la MTHFR C677T dont uniquement trois d'entre eux (6%) l'avaient à l'état homozygote avec une fréquence allélique de 33%. En outre, neuf patients (18%) avaient la mutation du FVL G1691A dont deux (4%) étaient à l'état homozygote avec une fréquence allélique de 11%. Seulement trois patients (6%) avaient la mutation du gène de prothrombine G20210A, tous à l'état hétérozygote avec une fréquence allélique de 3%.

Dans notre série, les patients dont le résultat de recherche de la mutation FVL, est rendu positif avaient une moyenne d'âge de $37,4 \pm 9,4$ ans. De plus, la mutation du gène de la MTHFR C677T était présente dans toutes les tranches d'âge avec une moyenne d'âge égale à $34,8 \pm 20,3$ ans. Une différence statistique significative ($p = 0,035$) entre les différentes tranches d'âge a été notée seulement chez les sujets porteurs de la mutation FVL.

Aucune influence significative du sexe sur les résultats de la recherche de la mutation C677T du gène de la MTHFR, du FVL G1691A et du Facteur II G20210A. Le tableau 2 illustre la prévalence des trois mutations MTHFR C677T, FVL G1691A et le facteur II G20210A en fonction des caractéristiques épidémiologiques dans notre série.

Tableau 2 : Distribution des patients porteurs de mutations selon les données épidémiologiques

		Facteur V Leiden G1691A		Facteur II G20210A		MTHFR C677T	
		N (%)	<i>p</i>	N (%)	<i>p</i>	N (%)	<i>p</i>
Intervalle d'âge	0-15 ans	0 (0)		0 (0)		7 (23,3)	
	15-40 ans	6 (66,7)	0,035	1 (33,3)	0,686	8 (26,7)	0,396
	> 40 ans	3 (33,3)		2 (66,7)		15 (50)	
Sexe	Masculin	4 (44,4)	0,713	2 (66,7)	0,552	15 (50)	1,000
	Féminin	5 (55,5)		1 (33,3)		15 (50)	

N : Nombre

Aucune différence significative en terme de motif clinique n'a été retrouvée pour la mutation du Facteur II G20210A et la MTHFR C677T, tandis qu'une association significative entre la présence de la mutation V Leiden et l'évènement clinique suspect n'était observée

que chez les patients consultant pour une TVP avec $p=0,004$.

Le tableau 3 détaille les caractéristiques cliniques chez les patients en fonction de la mutation trouvée.

Tableau 3 : Motifs de prescription chez les patients porteurs de mutations

Motif de prescription	FVL G1691A			F II G20210A			MTHFR C677T		
	+	-	<i>p</i>	+	-	<i>p</i>	+	-	<i>p</i>
TVP	8	15	0,004	3	20	0,053	14	9	0,908
EP	3	6	0,186	1	8	0,476	8	1	0,051
TV digestive	1	12	0,261	0	13	0,290	7	6	0,599
TV cérébrale	0	5	0,269	0	5	0,552	4	1	0,336
AVC	0	5	0,269	0	5	0,552	1	4	0,051
OACR	0	2	0,499	0	2	0,715	1	1	0,768

FVL : Facteur V Leiden ; F II : Facteur II ; + : positive ; - : négative ; TVP: thrombose veineuse profonde; EP: Embolie pulmonaire; TV: thrombose veineuse; AVC: accident vasculaire cérébrale; OACR: occlusion de l'artère centrale de la rétine.

Prévalence de l'association des mutations facteur V G1691A, facteur II G20210A et MTHFR C677T

L'association la plus retrouvée était entre la mutation du FVL et la mutation du gène de la MTHFR C677T chez trois patients dont deux étaient doubles hétérozygotes alors qu'un patient avait la mutation du FVL à l'état homozygote associée à la mutation du gène de la MTHFR C677T à l'état hétérozygote.

Deux patients avaient les mutations du FVL et du gène de la prothrombine G20210A à l'état hétérozygote alors qu'un seul cas présentait une association des trois mutations tous à l'état hétérozygote. Aucun patient n'avait une association entre la mutation du gène de la prothrombine G20210A et la mutation C677T du gène de la MTHFR.

DISCUSSION

La thrombose représente un défi clinique et une préoccupation de santé publique. Elle se caractérise par la formation anormale de caillots sanguins à l'intérieur des vaisseaux, pouvant entraîner des complications graves telles que l'embolie pulmonaire voire le décès (2).

Plusieurs facteurs de risque prédisposent aux thromboses, tels que les mutations génétiques favorisant une hypercoagulabilité sanguine.

Nous nous sommes intéressés à ces trois mutations génétiques spécifiques qui ont émergé comme des candidats potentiels influençant la thrombose. En premier lieu, le FVL, une altération génétique qui conduit à une résistance accrue à l'action anticoagulante de la protéine C, favorise la formation de thrombi dans les vaisseaux sanguins. Deuxièmement, la mutation du facteur II G20210A est associée à une augmentation de la production de thrombine, qui peut entraîner une hypercoagulabilité, augmentant ainsi le risque thrombotique (3). Enfin, la mutation du gène de la MTHFR, bien qu'initialement reconnue pour son rôle dans le métabolisme de l'homocystéine, a également été associée à des perturbations du système de coagulation. Cette mutation peut entraîner une élévation des niveaux d'homocystéine, favorisant ainsi la thrombose en endommageant la paroi vasculaire et en augmentant la tendance à la formation de caillots (4).

Age moyen de survenue des thromboses

Une étude tunisienne réalisée par Baccouche *et al.*, en 2022 (5) a montré que l'âge moyen de la survenue d'un événement thrombotique était de $39,4 \pm 12,5$ ans avec un sex-ratio de 0,61. De même, une étude algérienne publiée par El Horri *et al.* en 2019 (6) à propos d'une population thrombotique a mis en évidence que l'âge moyen de la survenue de thrombose était de $39,3 \pm 10,2$ ans avec un sex-ratio H/F égal à 0,8. Ces résultats concordent avec notre étude en termes de moyennes d'âge, mais une prédominance féminine de la thrombose était présente.

La moitié de notre population avait plus de 40 ans. Ceci concorde avec la littérature qui a montré que l'âge est un facteur de risque indépendant de la thrombose et que l'incidence des manifestations thrombo-emboliques augmente avec l'âge (7).

Motifs des demandes de recherche de mutations génétiques

Les thromboses veineuses étaient la cause la plus fréquente des demandes de recherche des mutations génétiques (86%), concordant ainsi avec plusieurs études (8-10).

Concernant les thromboses artérielles, elles étaient dominées par l'AVC suivi des OACR dans notre étude. Nos résultats étaient similaires à ceux trouvés dans une étude brésilienne réalisée par de Paula Sabino *et al.* (11) en 2006 qui a porté sur 53 patients atteints de thromboses artérielles et où l'AVC et l'OACR ont été présents chez 33 et huit patients, respectivement.

Mutation du facteur V G1691A

La mutation du facteur V G1691A représente la cause héréditaire la plus fréquente de thrombose veineuse. La prévalence de la mutation du facteur V Leiden dans la population générale varie de 0% à 15% selon l'ethnie et la répartition géographique (12,13). Elle est relativement élevée aux États-Unis (5%) et plus élevée dans les populations méditerranéennes (13,6% en Syrie, 12,3% en Jordanie et 13,4% en Grèce). Cependant, elle est faible dans les populations africaines, asiatiques et sud-européennes (1% à 3%).

Une étude tunisienne réalisée en 2004 (14) a montré une prévalence de la mutation du facteur V Leiden de 6% et une fréquence allélique de 3,25%.

Dans notre population, neuf patients (18%) avaient la mutation du FVL G1691A dont sept (14%) d'entre eux avaient cette mutation à l'état hétérozygote et deux (4%) à l'état homozygote avec une fréquence allélique de 11%. Nos résultats étaient clairement plus élevés en les comparant aux autres études. En effet, une étude réalisée par El Otaiby *et al.* (15), en Arabie Saoudite en 2021 a montré, dans une population de 482 patients ayant une manifestation thrombotique ou obstétricale, une prévalence de 4,4% (21 cas) de la mutation du facteur V Leiden dont 20 patients étaient hétérozygotes et un patient était homozygote avec une fréquence allélique de 2,2%.

Une étude publiée en 2018 par Syed Shafia *et al.* a dévoilé une prévalence de 6,8% avec une fréquence allélique de 3,8% dans la population indienne de 250 patients (16). De même, la prévalence dans la population grecque était de 7,5% avec une fréquence allélique de 4% (17).

Cependant, une étude tunisienne publiée en 2009 par Ajem *et al.*, a dévoilé une fréquence de la mutation du FVL plus élevée que celle trouvée dans notre série (20,3%) avec une fréquence allélique de 14,1% dans une

population de 128 patients atteints de thrombose dont l'âge moyen était de 37 ans (8).

Les différents résultats obtenus peuvent être expliqués par la divergence dans la taille des échantillons des études et l'origine ethniques et géographiques des populations.

Dans notre étude, les patients dont le résultat de recherche de la mutation V Leiden est rendu positif avaient une moyenne d'âge de $37,44 \pm 9,42$ ans. La majorité d'entre eux (six cas) étaient des patients dont l'âge variait entre 15 et 40 ans avec une légère prédominance féminine (55,55%). En effet, Takhviji *et al.* (18), ont constaté que tous les symptômes sont survenus à un jeune âge et que la plage interquartile ou la dispersion d'âge moyenne des symptômes était faible pour les patients porteurs de la mutation du FVL et se situait entre 30 et 50 ans pour tous les symptômes.

Nos résultats étaient proches de ceux obtenus dans une étude menée à l'Arabie Saoudite en 2021 qui a mis en évidence que la moyenne d'âge des patients ayant la mutation du FVL était de 37,48 avec un minimum de 8 ans et un maximum de 61 ans avec une prédominance du sexe féminin (57,1%) (15). Dans une étude australienne menée en 2019 par Favalaro (19), l'âge de détection maximale de la mutation FVL était de 34,5 ans. Dans cette même étude, il n'y avait pas une association significative entre le FVL et les caractères épidémiologiques des patients tels que l'âge, contrairement à nos résultats. D'autre part, une étude publiée par Ridker a mis en évidence que le risque de thrombose veineuse chez les porteurs hétérozygotes de la mutation du FVL augmente avec l'âge (20).

Dans notre étude, neuf patients parmi les 43 patients qui ont consulté pour une thrombose veineuse, soit 20,9%, avaient la mutation du facteur V Leiden. Le tableau clinique était dominé par la TVP (88,9%) suivi des EP et un patient avait une thrombose digestive.

De même, Press *et al.* (21) ont démontré que la thrombose veineuse se manifeste le plus fréquemment sous la forme de TVP, que d'autres localisations telles qu'au niveau des veines cérébrales, rétinienes, portales hépatiques, ovariennes et rénales surviennent également de manière moins fréquente et que l'embolie pulmonaire a été observée moins fréquemment que la TVP chez les individus porteurs de la mutation FVL.

Nous avons pu mettre en évidence une association significative entre la présence de la mutation FVL et la survenue d'une TVP ($p=0,004$), s'alignant ainsi avec les résultats d'un travail réalisé en Lybie ($p=0,03$) par Msalati *et al.* (22) en 2021.

Dans notre population, la mutation FVL était absente dans les cas de thrombose veineuse cérébrale. De même, un travail indien mené en 2018 par Shafia *et al.* a révélé que la mutation FVL était absente chez tous les patients atteints de thrombose veineuse cérébrale (16).

Dans notre série, aucun patient porteur de la mutation du

FVL n'a présenté de thrombose artérielle. En effet, un travail tunisien réalisé par Ajem *et al* (8) a dévoilé que la mutation FVL n'est pas incriminée dans la survenue des thromboses artérielles. Cependant, les résultats d'autres études concernant la relation entre la présence de la mutation FVL et la survenue d'une thrombose artérielle restent controversés (10).

Mutation G20210 A

La mutation génétique G20210A du facteur II est la deuxième cause de thrombophilie héréditaire la plus courante après le FVL (23). Sa prévalence mondiale diffère au sein de différents groupes ethniques de 0% à 15,9%. En effet, elle est rare (0 - 0,3%) en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud et parmi les populations non caucasiennes d'Amérique du Nord (24). Cependant, sa forme hétérozygote a une prévalence de 2 à 3 % dans la population caucasienne, une prévalence qui augmente jusqu'à 6 à 8 % chez les patients atteints de thromboembolie veineuse. L'homozygotie est rare et survient chez moins de 1 % des patients atteints de thromboembolie veineuse (25).

Dans notre travail, trois patients (6%) avaient la mutation du gène de prothrombine FII G20210A, tous à l'état hétérozygote avec une fréquence allélique de 3%, étant plus élevé par rapport à l'étude de Borgi *et al.* (3,2%) (26), de Bouaziz *et al* (2,5%) (14) et celle de Raptopoulou *et al* (4,5%) (17).

Dans notre travail, les patients ayant la mutation du gène de la prothrombine G20120A étaient des adultes dont deux étaient âgés de plus de 40 ans et un patient dont l'âge était compris entre 15 et 40 ans avec une prédominance de sexe masculin. Une étude réalisée par Chudej *et al.* (9) a révélé que les signes cliniques de cette mutation se manifestent le plus souvent au cours de la troisième et de la quatrième décennie de la vie, cependant une prédominance féminine a été notée. De plus, les manifestations cliniques en rapport avec cette mutation étaient essentiellement TVP, suivie de l'embolie pulmonaire et rarement une thrombose artérielle, ce qui concorde avec nos résultats. Ainsi, chez nos patients, la TVP était la localisation prédominante suivie de l'EP mais aucun patient n'a présenté une thrombose artérielle.

Mutation du gène de la MTHFR C677 T

La prévalence de la mutation du gène de la MTHFR C677T varie selon l'origine ethnique. La prévalence s'est avérée élevée en Europe tandis qu'elle est significativement plus faible dans les populations africaines et afro-américaines (3 %) que dans d'autres groupes ethniques (27).

Dans notre population, 30 malades (60%) avaient une recherche positive de la mutation du gène de la MTHFR C677T dont 27 parmi eux (54%) l'avaient à l'état hétérozygote tandis qu'elle était présente à l'état homozygote chez seulement trois patients (6%), rappelant les

résultats de Raptopoulou *et al.* (17) qui a dévoilé une prévalence de 64,1%.

Cependant, nos résultats étaient nettement plus élevés en les comparant à ceux obtenus dans un travail tunisien publié en 2012 par Ben Salem-Berrabah *et al.* (28) qui a montré une prévalence de 23,1% et une fréquence allélique de 11,5%, chez une série de patients présentant uniquement un AVC comme évènement thromboembolique. D'autre part, une étude chinoise (29) chez des patients atteints de thrombose veineuse profonde a montré une prévalence de 77,4% dont 58,5% des patients avaient cette mutation à l'état hétérozygote avec une fréquence allélique de 48,1%.

Une étude menée en Turquie par Egin *et al.* (30) publiée en 2023 chez des patients ayant subi un épisode de thrombose veineuse a montré la présence de cette mutation dans 37,2% des cas à l'état hétérozygote et dans 7,6% à l'état homozygote.

Dans notre série, la mutation du gène de la MTHFR C677T était présente dans toutes les tranches d'âge avec une moyenne d'âge égale à $34,8 \pm 20,3$ ans avec un sexe ratio H/F égale à un. Il est à noter que la mutation à l'état homozygote était deux fois plus fréquente chez les hommes. Une étude réalisée en 2021 par Gogu *et al.* (31) a montré que la moyenne d'âge des patients porteurs de la mutation MTHFR C677T était de $35,1 \pm 8,48$ ans. Cependant, une nette prédominance féminine (63,34%) a été démontrée.

La TVP était la localisation la plus répandue chez nos patients porteurs de la mutation MTHFR C677T suivie de l'EP. Il est à noter aussi que chez 60,8% des patients qui ont consulté pour une TVP, la recherche de la mutation du gène de la MTHFR était positive. Ce résultat était nettement plus élevé par rapport à celui trouvé par Senol *et al.* (32) qui a montré une prévalence de 37,4% de cette mutation chez des patients présentant une TVP. Cependant, aucune corrélation entre la présence de cette mutation et la survenue d'une TVP a été prouvée, rejoignant ainsi les résultats de Teofilov *et al.* (1).

Une méta-analyse publiée par Gao *et al.* (33) en 2020 ciblant la mise en évidence de la présence ou non d'une relation entre la mutation du gène de la MTHFR et la survenue d'une thrombose veineuse a montré que le polymorphisme MTHFR C677T peut augmenter la susceptibilité à la TV chez les Asiatiques, mais pas chez les Caucasiens.

Association de mutations

Dans notre série, l'association entre les mutations recherchées la plus retrouvée était entre la mutation du FVL et la mutation du gène de la MTHFR C677T dans 6% des cas (trois patients). La triple association était notée chez 2% de la population étudiée. Raptopoulou *et al.* ont mentionné la présence de la mutation du FVL associée à la mutation du gène de la MTHFR dans 3,5%

des patients étudiés mais aucun cas portant les trois mutations n'a été rapporté (17).

Une méta-analyse a mis en évidence une augmentation significative du risque de TV chez les patients doublement hétérozygotes pour la mutation FVL et F II G20210A que chez les patients porteurs d'une seule mutation. En outre, il a également été rapporté que les doubles hétérozygotes développent une thrombose à un âge beaucoup plus précoce que les autres (16).

Vu le nombre limité des patients ayant des associations des mutations génétiques, l'analyse statistique de la dispersion de l'âge d'apparition des manifestations thrombotiques n'a pas été réalisée. D'une autre part, la MTHFR C677T ne constitue pas un risque significatif de thrombose, à moins qu'elle ne soit combinée à la mutation FVL ou la mutation du gène de la prothrombine (34).

CONCLUSION

La thrombose constitue une condition médicale grave avec des implications cliniques importantes. Le FVL, la mutation du gène de la prothrombine G20210A, et la mutation C677T du gène de la MTHFR ont émergé comme des déterminants majeurs de la thrombophilie héréditaire.

Ces mutations génétiques ont été largement étudiées pour leur association avec la thrombose et ont démontré une prévalence significative dans diverses populations à travers le monde. Leur rôle dans la pathogenèse de la thrombose, en particulier de la thrombose veineuse, est bien documenté, soulignant ainsi leur importance dans la pratique clinique.

Notre étude met ainsi en lumière l'importance du dépistage précoce de ces mutations, en particulier chez les patients à risque ou avec des antécédents de thrombose veineuse. L'intégration de tests génétiques systématiques pour ces mutations peut constituer un outil diagnostique supplémentaire précieux pour les patients souffrant de thrombose. Ces tests pourraient influencer les décisions thérapeutiques. De plus, le dépistage familial des membres non affectés des patients porteurs de ces mutations pourrait aider à évaluer le risque de thrombophilie héréditaire et à fournir un conseil adapté sur les signes et symptômes nécessitant une attention immédiate.

Ainsi, des études futures pourraient bénéficier d'un échantillonnage plus large et d'une approche plus exhaustive de l'évaluation des facteurs de risque thrombotique, notamment en intégrant des dosages complémentaires tels que le dosage de l'homocystéine. De plus, la comparaison avec une population témoin pourrait renforcer la solidité de nos conclusions et permettre une meilleure appréciation du rôle des mutations génétiques étudiées dans la thrombose.

REFERENCES

1. Teofilov S, Magic Z, Miljanovic O, Ostojic T, Bulatovic M. Association of prothrombin, FV Leiden and MTHFR gene polymorphisms in the Montenegrin patients with venous thromboembolism. *Vojnosanit Pregl.* 2021; 78:415-20. DOI: 10.2298/VSP190402086T.
2. Brill A. Multiple facets of venous thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:3853. DOI: 10.3390/ijms22083853.
3. Padda J, Khalid K, Mohan A, Pokhriyal S, Batra N, Hitawala G, et al. Factor V Leiden G1691A and prothrombin gene G20210A mutations on pregnancy outcome. *Cureus.* 2021;13: e17185. DOI: 10.7759/cureus.17185.
4. Cirstoveanu C, Calin N, Heriseanu C, Filip C, Vasile CM, Margarint I, et al. Consistent correlation between MTHFR and vascular thrombosis in neonates: case series and clinical considerations. *J Clin Med.* 2023; 12:4856. DOI:10.3390/jcm12144856.
5. Baccouche H, Belhadj M, Said F, Naceur I, Chakroun A, Houman H, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism: Impact and therapeutic consequences of inherited thrombophilia. *J Med Vasc.* 2022;47: 125-32. DOI:10.1016/j.jdmv.2022.08.001.
6. El Horri M, Kachaa B, Baghdadi M, Kherroubi M. Fréquence des états de thrombophilie biologique dans la maladie thromboembolique veineuse inexplicée. *J Alg Pharm.* 2019; 1(2): 18-23.
7. Chalal N, Demmouche A. Maladie thromboembolique veineuse dans la région de Sidi Bel Abbes, Algérie: fréquence et facteurs de risque. *Pan Afr Med J.* 2013;16:45. DOI : 10.11604/pamj.2013.16.45.2620.
8. Ajem A., Slama A., Ben Hadj Slama F, Mehjoub T. Prevalence of factor V Leiden mutation in patients with thrombosis in Tunisia. *East Mediterr Health J.* 2009; 15:1483-8. https://applications.emro.who.int/emhj/1506/15_6_2009_1483_1488.pdf
9. Chudej J, Plameňová I. Prothrombin gene 20210A mutation in Slovak population. *Vnitr Lek.* 2016 ;62 : 281-6. https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/en/artkey/vnl-201604-0010_prothrombin-gene-20210a-mutation-in-slovak-population.php
10. Yıldız E, Türkmen FM. Factor V Leiden mutation frequency and geographical distribution in Turkish population. *J Transl Intern Med.* 2020; 8:268-73. DOI: 10.2478/jtim-2020-0040.
11. de Paula Sabino A, Ribeiro DD, Carvalho Md, Cardoso J, Dusse LM, Fernandes AP. Factor V Leiden and increased risk for arterial thrombotic disease in young Brazilian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006; 17:271-5. DOI: 10.1097/01.mbc.0000224846.35001.64.
12. Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC, Lippi G. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29:489-96. DOI: 10.1007/s11239-009-0365-8.
13. Kreidy R. Factor V-Leiden mutation: a common risk factor for venous thrombosis among Lebanese patients. *Thrombosis.* 2012; 2012:1-4. DOI: 10.1155/2012/380681.
14. Bouaziz L Hézard N, Mahjoub T, Potron G, N'siri B, Nguyen P. Allelic frequency of the factor V Leiden mutation and of the Prothrombin gene 20210A mutation in healthy Tunisian population. *Thromb Haemost* 2004; 91:824-5. DOI: 10.1055/s-0037-1614271
15. Al-Otaiby M, Althnayan R, Binmethem A, AlEnezy RB, Alhadlg MA, Alaqeel A, et al. The prevalence of Factor V Leiden (Arg506Gln) mutation in King Khalid University Hospital patients, 2017-2019. *Nagoya J Med Sci.* 2021 ;83:407-17. DOI : 10.18999/nagjms.83.3.407.
16. Shafia S, Zargar MH, Khan N, Ahmad R, Shah ZA, Asimi R. High prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20101A mutations in Kashmiri patients with venous thromboembolism. *Gene.* 2018; 654:1-9. DOI: 10.1016/j.gene.2018.02.031.
17. Raptopoulou A, Michou V, Mourtzi N, Papageorgiou EG, Voyiatzaki C, Tsilivakos V, et al. Large-scale screening for factor V Leiden (G1691A), prothrombin (G20210A), and MTHFR (C677T) mutations in Greek population. *Health Sci Rep.* 2022 ;5:e457. DOI : 10.1002/hsr2.457.
18. Takhviji V, Zibara K, Maleki A, Azizi E, Hommayoun S, Tabatabaei M, et al. A case-control study on factor V Leiden: an independent, gender-dependent risk factor for venous thromboembolism. *Thromb J.* 2021; 19:74. DOI: 10.1186/s12959-021-00328-0.
19. Favaloro EJ. Genetic testing for thrombophilia-related genes: observations of testing patterns for factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene "mutation" (G20210A). *Semin Thromb Hemost.* 2019 ;45 :730-42. DOI : 10.1055/s-0039-1694772.
20. Ridker PM. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med.* 1997; 126:528. DOI: 10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00005.
21. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126:1304-18. DOI: 10.5858/2002-126-1304-CUOFVL.
22. Msalati A, Bashein A, Ghrew M, Khalil I, Sedaa K, Ali A, et al. Association of venous thromboembolism

and myocardial infarction with Factor V Leiden and Factor II gene mutations among Libyan patients. *Libyan J Med.* 2021; 16:1857525. DOI: 10.1080/19932820.2020.1857525.

23. Elkattawy S, Alyacoub R, Singh KS, Fichadiya H, Kessler W. Prothrombin G20210A gene mutation-induced recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: case report and literature review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022; 10:1-8. DOI: 10.1177/23247096211058486.

24. Padda J, Khalid K, Mohan A, Pokhriyal S, Batra N, Hitawala G, et al. Factor V Leiden G1691A and prothrombin gene G20210A mutations on pregnancy outcome. *Cureus.* 2021;13: e17185. DOI: 10.7759/cureus.17185.

25. Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie.* 2019; 39:49-61. DOI: 10.1055/s-0039-16778

26. Bouaziz-Borgi L, Almawi WY, Mtiraoui N, Nsiri B, Keleshian SH, Kreidy R, et al. Distinct association of factor V-Leiden and prothrombin G20210A mutations with deep venous thrombosis in Tunisia and Lebanon. *Am J Hematol.* 2006; 81:641-3. DOI: 10.1002/ajh.20582.

27. Wilcken B. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet.* 2003; 40:619-25. DOI: 10.1136/jmg.40.8.619.

28. Ben Salem-Berrabah O, Fekih-Mrissa N, N'Siri B, Ben Hamida A, Benammar-Elgaaied A, Gritli N, et al. Thrombophilic polymorphisms - factor V Leiden

G1691A, prothrombin G20210A and MTHFR C677T - in Tunisian patients with cerebral venous thrombosis. *J Clin Neurosci.* 2012; 19:1326-7. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.11.029.

29. Zheng Y, Tong J, Do X, Pu X, Zhou B. Prevalence of methylene-tetrahydrofolate reductase C677T and its association with arterial and venous thrombosis in the Chinese population. *Br J Haematol.* 2000; 109:870-4. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02112.x.

30. Egin ME, Çelik ZB, Kervan Ü, Karahan M, Tatar A. Investigation of the frequency of thrombophilic gene mutations in patients with venous thromboembolism in eastern Turkey. *Genel Tıp Derg.* 2023; 33:268-73. DOI: 10.54005/geneltip.1196430.

31. Gogu AE, Jianu DC, Dumitrascu V, Ples H, Stroe AZ, Docu Axelerad D, et al. MTHFR gene polymorphisms and cardiovascular risk factors, clinical-imagistic features and outcome in cerebral venous sinus thrombosis. *Brain Sci.* 2020; 11:23.

32. Şenol S. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in acute deep vein thrombosis. *Turk J Vasc Surg.* 2019; 28:69-72. DOI: 10.3390/brainsci11010023.

33. Gao M, Feng N, Zhang M, Ti X, Zuo X. Meta-analysis of the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and venous thromboembolism in the Caucasian and Asian. *Biosci Rep.* 2020;40: BSR20200860. DOI: 10.1042/BSR20200860.

34. Şişli E, Oto Ö. The influence of thrombophilic gene mutation on recurrence of venous thromboembolism: a retrospective cross-sectional study. *Osman J Med.* 2019; 41:72-80. DOI: 10.20515/otd.435819.