

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Etude de la Résistance à la protéine C activée au cours des complications vasculoplacentaires « étude cas-témoins » dans une population adressée au CHU Tlemcen

Présenté par : - GUERMOUDI Imane
- NOUAR Zineb

Soutenu le 05 juin 2016

Le Jury

Président :

Professeur MESLI, Naima

Membres :

Professeur BENHABIB, Riad

Docteur BENABADJI, Souad

Docteur ADDA, Fatima

Encadreur :

Professeur TAOULI-ALLAL, Katia

Remerciements

Avant tout, on remercie ALLAH de nous avoir aidé pour réaliser ce travail.

Nous tenons tout particulièrement à remercier chaleureusement notre encadreur Professeur K. ALLAL-TAOULI, qui nous a encadré tout au long de ce mémoire, pour nous avoir accordé l'accès à son service, , pour nous avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail, pour ses conseils précieux et ses orientations scientifiques et surtout pour le plaisir qu'elle a su nous faire découvrir et la patience nécessaire dans la recherche, sans elle rien ne serait là aujourd'hui. Nous lui adressons nos profondes reconnaissances.

A notre présidente de jury, Professeur MESLI. Naima, merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Aux membres jury, merci d'avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail. Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

A Dr Khelil et Dr Chabni merci pour cette fructueuse collaboration

On adresse nos sincères remerciements à tous les résidents et biologistes du laboratoire d'hémobiologie du C.H.U Tlemcen, qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté à nous rencontrer et répondre à nos questions durant nos recherches.

On remercie également toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce mémoire.

Dédicace**GUERMOUDI Imane*****À ma mère,***

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect et la reconnaissance que j'ai pour vous. Votre amour et votre patience m'ont accompagné à chacun de mes pas. J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez dû faire pour me permettre de mener mes études dans les meilleures conditions possibles. Mon admiration pour la femme si courageuse que vous êtes est sans limite.

À mon père,

Merci d'avoir été un père si tendre et si attentionné. J'espère que vous êtes heureux que je sois devenue pharmacienne comme vous le souhaitiez. Vous avoir comme modèle a été pour moi une vraie chance, votre présence sans faille à chaque instant est pour moi d'un grand réconfort.

À mes frères, Omar, Abd El Kader et Younes

Que je remercie pour leur soutien et leurs encouragements, je n'aurais pas pu rêver mieux que vous. Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant le bonheur et le succès.

À mes tantes Saliha, Khadija, Hafida et Salima***À mes chères cousines Ilhem, Amel, Fatima, Souad et Hanane***

Aucun souci n'existe quand vous êtes à mes côtés. Je savoure chaque instant passé à vos côtés et attends déjà le prochain avec impatience.

À mes amies, Amina, Hadjer, Soria, Ikram, Hasna et Safia***À tous ceux ou celles qui me sont chers***

Merci pour tout.

NOUAR Zineb

À mes chers parents

*Sources de mes joies, secrets de ma force
 Vous serez toujours le modèle
 Papa, dans ta détermination, ta force et ton honnêteté
 Maman dans ta bonté, ta patience et ton dévouement pour nous
 Merci pour tous vos sacrifices pour que vos enfants
 Grandissent et prospèrent
 Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie
 au bien être de vos enfants
 Merci d'être tout simplement mes parents
 vos prière et vos bénédiction m'ont été d'un grand secours
 pour mener à bien mes études.
 C'est à vous que je dois cette réussite
 Et je suis fière de vous l'offrir
 Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en
 sorte que jamais je ne vous déçoive.*

À mon très cher frère Ibrahim

*Mon cher frère, Mon ange gardien et mon fidèle accompagnant dans
 les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse les mots
 ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour
 et l'affection que je porte pour vous.*

À mes chères et adorables sœurs

*Nassima, la prunelle de mes yeux, Meriem, la douce, au cœur si grand, Zahira
 l'aimable, que j'aime profondément. En témoignage de mon affection fraternelle,
 de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de
 bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protégé et vous garde.*

À mes chers petits nièces aya, hadil et lila

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie
 et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre
 route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

À tous mes professeurs

*Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect
 et ma loyale considération.*

À tous mes amis et mes collègues

Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie

Sommaire :

Table des Tableaux.....	i
Table des Figures.....	ii
Liste des Annexes.....	iii
Liste des Abréviations	iv
Introduction	1
Rappels bibliographiques	4
I. Physiologie de l'hémostase	5
I.1 Schéma de la coagulation sanguine	6
I.2 Régulation de la coagulation	8
1.2.1 L'Antithrombine	8
1.2.2 La Protéine C.....	9
1.2.3 La protéine S.....	11
1.2.4 Le TFPI	11
II. La résistance à la protéine C activée (RPCa).....	12
II.1 La thrombophilie	12
II.2 Structure du Facteur V	13
II.3 Le facteur V Leiden	14
II.4 La Résistance à la protéine C activée	19
III. Les complications vasculoplacentaires.....	23
III.1 Implantation et placentation.....	23
III.2 Modifications des facteurs de coagulation au cours de la grossesse	23
III.3 La vascularisation utéroplacentaire	25
III.4 Les fausses couches spontanées	27
III.4.1 Les fausses couches précoces (FCP).....	27
III.4.2 Les fausses couches spontanées à répétition (FCSR)	28
III.4.3 Les fausses couches tardives (FCT)	29
III.5 Mort fœtale in utero (MFIU)	30

Partie pratique	32
I. Patients et Matériel	33
I.1 Types d'étude	33
I.2 Population de l'étude	33
I.3 Les critères d'inclusion et de non inclusion	33
I.4 Recueil des données	33
I.5 Prélèvements et étape préanalytique	34
I.6 Analyse statistique	34
II. Méthodes	35
II.1 Principe de la mesure du temps de coagulation	35
II. 2 Bilan d'hémostase de routine	35
II.2.1 Temps de Quick	35
II.2.2 Temps de céphaline et activateur.....	37
II.2.3 Dosage de fibrinogène	38
II.3 Etude de la Résistance à la protéine C activée	38
II.4 Dosage des autres facteurs.....	40
II.5 Dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation	40
II.6 Dosage des anticorps antiphospholipides	41
III. Résultats et Discussion	43
III.1 Etude de la population saine	43
III.1.1 Les valeurs normales	43
III.1.2 Etude de la RPCA dans la population saine.....	44
III.2 Analyse des patientes avec CVP	44
III.2.1 La prévalence de la RPCa.....	44
III.2.2 Manifestations cliniques	46
III.3 Etude de la corrélation clinique – biologique.....	53
III.4 Etude de familles atteintes	56
Conclusion	61
Références bibliographiques	64
Annexes	71

Table des Tableaux



Tableau 1 : Les paramètres de la coagulation pendant la grossesse et le post-partum [39]..... **24**

Tableau 2 : Les modifications de l'hémostase pendant la grossesse [43] **25**

Tableau 3 : La dilution du plasma pour le test de RPCa..... **39**

Tableau 4 : Les volumes des réactifs utilisés pour le test de RPCa..... **40**

Tableau 5 : Les valeurs normales des différents paramètres biologiques dans le groupe témoins **44**

Tableau 6 : Les valeurs de la RPCa chez les femmes témoins **44**

Tableau 7 : La moyenne de la RPCa chez les femmes malades **45**

Tableau 8 : Les résultats du test de la RPCa des cinq cas..... **45**

Tableau 9 : Les caractéristiques cliniques des patientes **48**

Tableau 10 : La prise d'oestroprogestatifs et la RPCa **50**

Tableau 11 : Bilan de routine..... **51**

Tableau 12 : Les résultats de bilan réalisé pour les 5 cas avec RPCa..... **52**

Tableau 13 : Tableau des études similaires..... **54**

Tableau 14 : Taux de bilan d'hémostase, et des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et du RPCa chez la famille 01 **57**

Tableau 15 : Taux de bilan d'hémostase, des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et du RPCa chez la patiente 02..... **58**

Tableau 16 : Taux de bilan d'hémostase, des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et du RPCa chez la patiente 03..... **59**

Tableau 17 : Taux de bilan d'hémostase, des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et du RPCa chez la patiente 04..... **60**

Table des Figures



Figure 1 : Hémostase primaire : Adhésion, Activation et Agrégation plaquettaire. [2] 6

Figure 2 : Schéma de la coagulation [3] 7

Figure 3 : Le mécanisme d’action de l’antithrombine. [6] 9

Figure 4 : La régulation de la coagulation par le système de la Protéine C [7]..... 10

Figure 5 : Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation 12

Figure 6 : La triade de Virchow..... 13

Figure 7 : Structure du facteur V et du facteur Va [7]..... 14

Figure 8 : La mutation du facteur V Leiden 15

Figure 9 : Mécanisme d’inactivation du facteur Va et VIIIa par PCa [26] 17

Figure 10 : Les voies intriquées de l’activation (par la thrombine) et de l’inactivation (par la PCa) du facteur. [27] 19

Figure 11 : La vascularisation utéroplacentaire 26

Figure 12 : Etiologies des fausses couches répétées [50] 28

Figure 13 : Mode opératoire de Temps de Quick 36

Figure 14 : La transformation du TQ en TP (La droite de Thivolle)..... 36

Figure 15 : Les dilutions du plasma..... 37

Figure 16 : Mode opératoire de TCA..... 38

Figure 17 : Mode opératoire de dosage du fibrinogène 38

Figure 18 : Dosage immunoenzymatique des APL IgG ou IgM par la méthode ELISA 42

Figure 19 : Dosage immunoenzymatique des β 2GPI IgG ou IgM par la méthode ELISA 43

Figure 20 : La prévalence de la RPCa chez les patientes 45

Figure 21 : Répartition par types de complications vasculoplacentaires..... 46

Figure 22 : Répartition des types de complications vasculoplacentaires selon âge..... 47

Figure 23 : Corrélation entre l’âge (malade et témoin) et RPCa 48

Figure 24 : Pathologies associées 49

Figure 25 : Fréquence des patientes sous contraceptifs oraux 50

Figure 26 : Traitement prophylactique durant la grossesse 51

Figure 27 : L’arbre généalogique de la famille 01..... 56



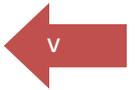
Liste des Annexes

Annexe I : Questionnaire pour patiente 71
Annexe II : Questionnaire pour contrôle 73
Annexe III : STA compact MAX ® 75

Liste des abréviations

- AC** Anticorps
- ACOG** American College of Obstetricians and Gynecologists
- APL** Anticorps antiphospholipides
- Arg** Arginine
- AT** Antithrombine
- β2-GPI** Béta 2 glycoprotéine 1
- C4bBP** C4-binding protein
- CHU** Centre hospitalo universitaire
- CIVD** Coagulation intra vasculaire disséminée
- CMV** Cytomégalovirus
- CVP** Complications vasculoplacentaires
- Cys** Cystéine
- EPCR** Endothelial protein C receptor
- ERO** Espèces réactives d'oxygène
- ESHRE** European Society of Human Reproduction and Embryology
- FC** Fausse couche
- FCP** Fausses couches précoces
- FCS** Fausses couches spontanées
- FCSR** Fausses couches spontanées à répétition
- FCT** Fausses couches tardives
- FT** Facteur tissulaire
- FV** Facteur V
- FVL** Facteur V Leiden
- GAG** Glycosaminoglycanes
- Gln** Glutamine
- HELLP** Hemolysis-elevated liver enzymes- low platelets
- HRP** Hématome rétro placentaire
- HS** Héparane sulfate
- HTA** Hypertension artérielle
- IgG** Immunoglobuline G

IgM Immunoglobuline M
IMC Indice de masse corporelle
LED Lupus érythémateux disséminé
MFIU Mort fœtale in utero
MTEV Maladie thromboembolique veineuse
OMS Organisation Mondiale de la Santé
PC Protéine C
PCa Protéine C activée
PCI Protein C inhibitor
PE Pré-éclampsie
PS Protéine S
RCIU Retard de croissance intra utérine
RPCa Résistance à la protéine C Activée
RR Risque relatif
SA Semaine d'aménorrhée
SAPL Syndrome des antiphospholipides
SOPK Syndrome des ovaires polykystiques
T Thrombine
TCA Temps de céphaline activateur
TCA Temps de céphaline et activateur
TFPI Tissu factor pathway inhibitor
TM Thrombomoduline
TP Taux de prothrombine
TQ Temps de Quick



INTRODUCTION

Introduction :

Les complications vasculoplacentaires (CVP) regroupent certaines pathologies obstétricales liées à une anomalie de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire : la Pré-éclampsie (PE), l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire (HRP) ont des conséquences graves parmi eux la morts fœtale in utero (MFIU) et des retards de croissance intra-utérins (RCIU). Pour qu'une étiologie vasculaire du RCIU ou de la MFIU soit retenue comme probable, il est nécessaire qu'une enquête étiologique bien menée ait été réalisée, permettant d'éliminer les autres causes non vasculaires.

La grossesse normale se caractérise par un état d'hypercoagulabilité dont le rôle est de permettre l'arrêt de l'hémorragie lors de la délivrance. Cette hypercoagulabilité physiologique peut être accentuée par des troubles moléculaires prothrombotiques qui favorisent la thrombose et l'embolie pulmonaire et probablement des fausses couches spontanées (FCS) et PE et même les autres CVP.

Le placenta se comporte comme un organe endothélial et antifibrinolytique. Il est le siège d'une expression trophoblastique exagérée du facteur tissulaire et réduite de son inhibiteur TFPI. Ces modifications de l'hémostase s'intensifient progressivement pendant la grossesse pour atteindre leur maximum avant l'accouchement.

Une thrombophilie acquise et/ou constitutionnelle peut augmenter la susceptibilité aux pertes fœtales récurrentes. Cette tendance thrombotique pourrait se manifester comme des lésions thrombotiques dans le placenta avec une circulation utéro placentaire compromise.

Dans les années 1990, l'hypothèse que ces anomalies de la coagulation entraîneraient aussi des thromboses au niveau de la chambre intervillieuse placentaire, et donc des complications obstétricales à type de CVP a été soulevée, conduisant à de nombreuses études mettant en évidence une possible association entre thrombophilie et pathologie vasculaire placentaire.

La relation entre la thrombophilie et la survenue de complications vasculaires obstétricales reste incertaine.

Les CVP représentent 30% des causes des naissances prématurées et 20% des causes de mortinatalité.

La fausse couche (FC) est parmi les CVP les plus fréquentes (12 à 25% des grossesses).

Dans la population générale 15 à 20 % des femmes ont une fausse couche spontanée (FCS), 4 % 2 FCS successives et 1 % 3 FCS successives ou plus. Le risque de faire une nouvelle

FCS est de 30 % après 2 FCS et de 33 % après 3 FCS chez les femmes n'ayant jamais eu de nouveau-né vivant, ce qui suggère de faire une étude étiologique après 2 FCS.

Néanmoins, en dépit de cette fréquence, il apparaît que la FC n'est pas un événement banal pour les femmes qui y sont confrontées. Car elle représente non seulement la perte d'un futur bébé et de tous les projets dont il était porteur, mais aussi la perte de l'estime de soi, la perte du statut de femme enceinte ou de mère en devenir, avec la crainte de la perte de la capacité à enfanter, et ce, même lorsque la fausse couche est précoce, c'est-à-dire survenue avant 12 semaines d'aménorrhées (SA).

50% des FC n'ont pas de causes identifiées, la thrombophilie joue un rôle dans leur survenue, du fait de modifications vasculaires morphologiques observées au début de grossesse.

Et donc ; l'intérêt pour l'étude de l'implication des facteurs de risque biologiques prothrombotiques génétiques ou acquis de la coagulation dans la survenue de FCS est important ; il découle de plusieurs constants :

- Une circulation sanguine utéroplacentaire normale est nécessaire pour le bon déroulement de la grossesse ; Cette circulation sanguine est perturbée en cas de thrombose.
- 10 à 15 % de la population dite caucasienne présente un facteur de risque génétique de thrombose.

L'implication des anticorps dits antiphospholipides (APL) dans la survenue de thromboses et de pertes fœtales récidivantes a poussé de nombreuses équipes à étudier les autres anomalies de l'hémostase responsables de thrombophilie au cours des pertes fœtales et d'autres complications de la grossesse en particulier celles relatives à la résistance à la protéine C activée (RPCa) et au facteur V Leiden du fait de leur fréquence dans la population générale.

Les objectifs de notre travail sont donc :

- Déterminer la prévalence de la résistance à la protéine C activée dans une série de patientes ayant des complications vasculoplacentaires.
- Etudier la corrélation entre la résistance à la protéine C activée et les complications vasculoplacentaires (étude cas-témoins).

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Physiologie de l'hémostase

Depuis l'antiquité, les médecins ont mis au point des théories sur l'hémostase et la coagulation du sang jusqu'à ce que Paul Morawitz ait donné son premier modèle de l'hémostase, ce premier concept de l'hémostase a été modifiée et étendue au cours des années suivantes après la découverte de plusieurs facteurs de coagulation, cela a abouti à la publication du « Modèle Cascade » par « Macfarlane » et « Davie et Ratnoff » indépendamment en 1964. [1]

Le sang circule sous pression à l'état liquide dans le système vasculaire. En cas de brèche d'un vaisseau, pour arrêter l'hémorragie, les plaquettes obturent la brèche en venant y agréger. Cette première phase est l'HEMOSTASE PRIMAIRE. Mais cet agrégat plaquettaire est instable et perméable ; il doit être consolidé. C'est le rôle de la COAGULATION (la deuxième phase) qui transforme, après une cascade d'activations enzymatiques, le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui vient consolider l'agrégat plaquettaire en le coiffant d'un fin réseau fibrineux. La masse fibrino-plaquettaire qui a obturé la brèche sera résorbée les jours suivants par la troisième phase, la FIBRINOLYSE, après réparation de la paroi du vaisseau.

- **L'hémostase primaire :**

L'hémostase assure la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas d'effraction vasculaire, par la formation d'un **thrombus**.

Elle implique des systèmes cellulaires et plasmatiques dont le fonctionnement doit être coopératif, régulé dans le temps et dans l'espace, afin de maintenir le sang fluide dans les vaisseaux.

Lorsqu'une lésion vasculaire survient, cette brèche doit être rapidement obstruée pour arrêter le saignement et permettre au vaisseau de se réparer.

La lésion vasculaire a détruit un certain nombre de cellules endothéliales, laissant apparaître les constituants du sous-endothélium.

Parmi ces derniers il y a les fibroblastes qui portent à leur surface de façon constitutive le facteur tissulaire qui va initier la coagulation plasmatique par liaison du facteur VII.

Parmi les protéines du sous-endothélium, un certain nombre ont une activité sur l'hémostase primaire en ce sens qu'elles permettent l'adhésion des plaquettes puis leur activation et la formation d'un caillot plaquettaire qui arrêtera le saignement. (Figure 1) [2]

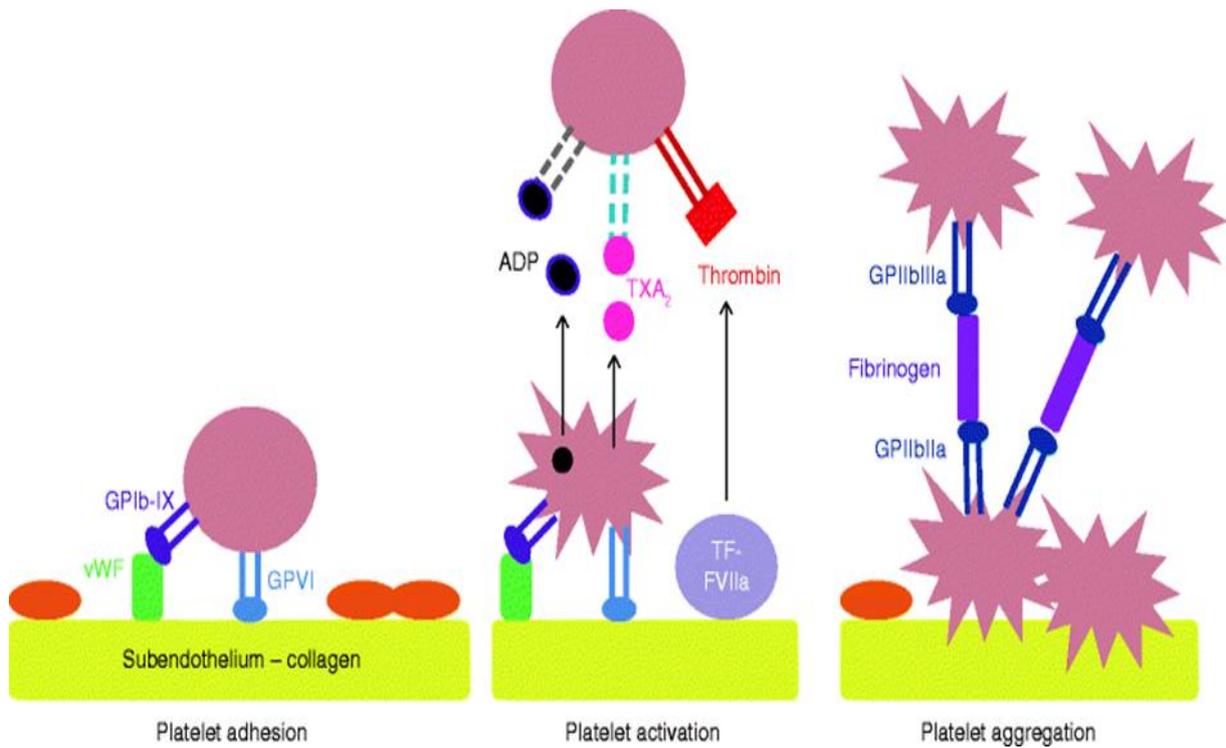


Figure 1 : Hémostase primaire : Adhésion, Activation et Agrégation plaquettaire. [2]

I.1 Schéma de la coagulation sanguine :

L'approche classique de la cascade de coagulation est la voie extrinsèque, initiée par le facteur tissulaire, et la voie intrinsèque, initiée par des facteurs de contact. Plus récemment, un modèle de la coagulation a été proposé comportant : l'initiation, l'amplification et la propagation.

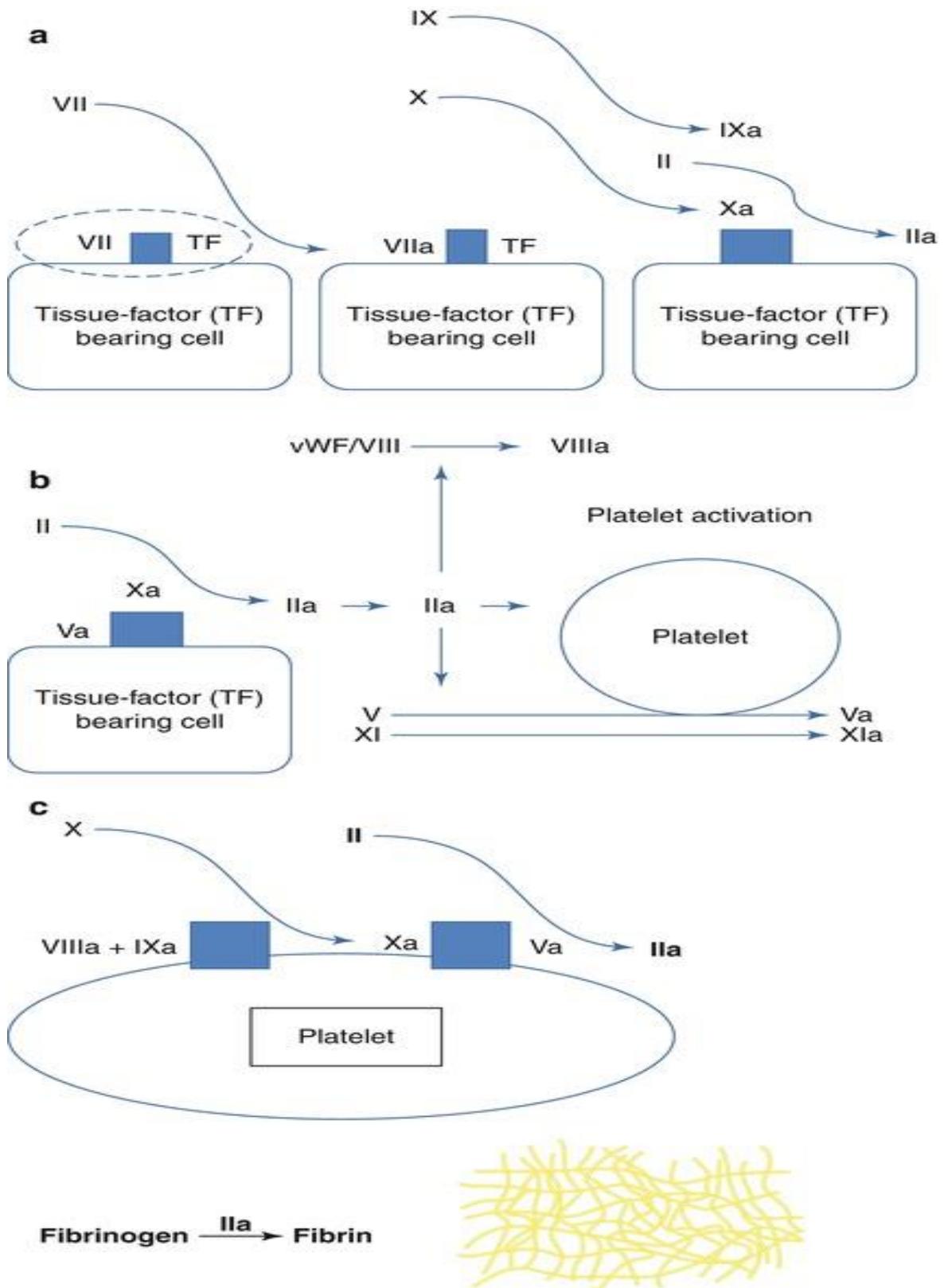


Figure 2 : Schéma de la coagulation [3]

- **La phase d'initiation(a) :**

Le facteur tissulaire (FT) active le facteur VII en facteur VIIa. Le complexe FT-FVIIa active les facteurs IX et X, conduisant à la génération de la thrombine (IIa) par l'intermédiaire du complexe facteur Xa et son cofacteur le facteur Va (activé par le facteur Xa).

- **La phase d'amplification (b):**

La thrombine active les plaquettes, qui présentent alors une surface thrombogène. Sur cette surface catalytique, d'autres facteurs de coagulation tels que V et XI sont activés, et le facteur VIII est libéré par son support, le facteur de von Willebrand. Facteur XIa active le facteur IX. Les Plaquettes activées lient les facteurs Va, VIII, et IX sur leur surface.

- **La phase de propagation(c) :**

Le complexe VIIIa / IXa active le facteur X à la surfaces des plaquettes catalytiques et les facteurs Xa / Va activent la prothrombine (facteur II), il en résulte une production massive de la thrombine (facteur IIa). Cette dernière est capable de convertir le fibrinogène en fibrine et activer le facteur XIII en XIIIa, qui réticule les fibres de fibrine et stabilise le caillot de fibrine. (Figure 2)

La coagulation doit rester localisée à la brèche vasculaire et ne pas être associée à une hypercoagulabilité circulante ou systémique. À cet effet, des mécanismes régulateurs importants sont mis en jeu. [4]

I.2 Régulation de la coagulation

1.2.1 L'Antithrombine (AT)

C'est une serpine qui comporte d'une part un site réactif dans sa partie C terminale qui va se lier aux sérines protéases et, d'autre part, dans sa région N terminale un site de liaison aux héparane sulfates du vaisseau. La liaison aux héparane sulfates entraîne un changement de conformation de l'AT lui permettant ainsi d'inhiber rapidement : thrombine, Xa, IXa, XIa, XIIIa. L'AT n'inhibe pas le VIIa de façon efficace. [5] [6]

L'AT qui est en circulation se lie, à la fois à l'héparane sulfate à la surface de la cellule endothéliale et aux enzymes cibles : il se forme un complexe ternaire (enzyme-AT-héparane-sulfate).

Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible : dans le cas de la thrombine (T), l'héparane sulfate (HS) se lie à la fois à l'AT et à la T, alors que dans le cas du facteur Xa, il n'y a pas d'interaction directe facteur Xa-HS et, seule l'interaction AT-HS conditionne l'inhibition du facteur Xa. (Figure 3)

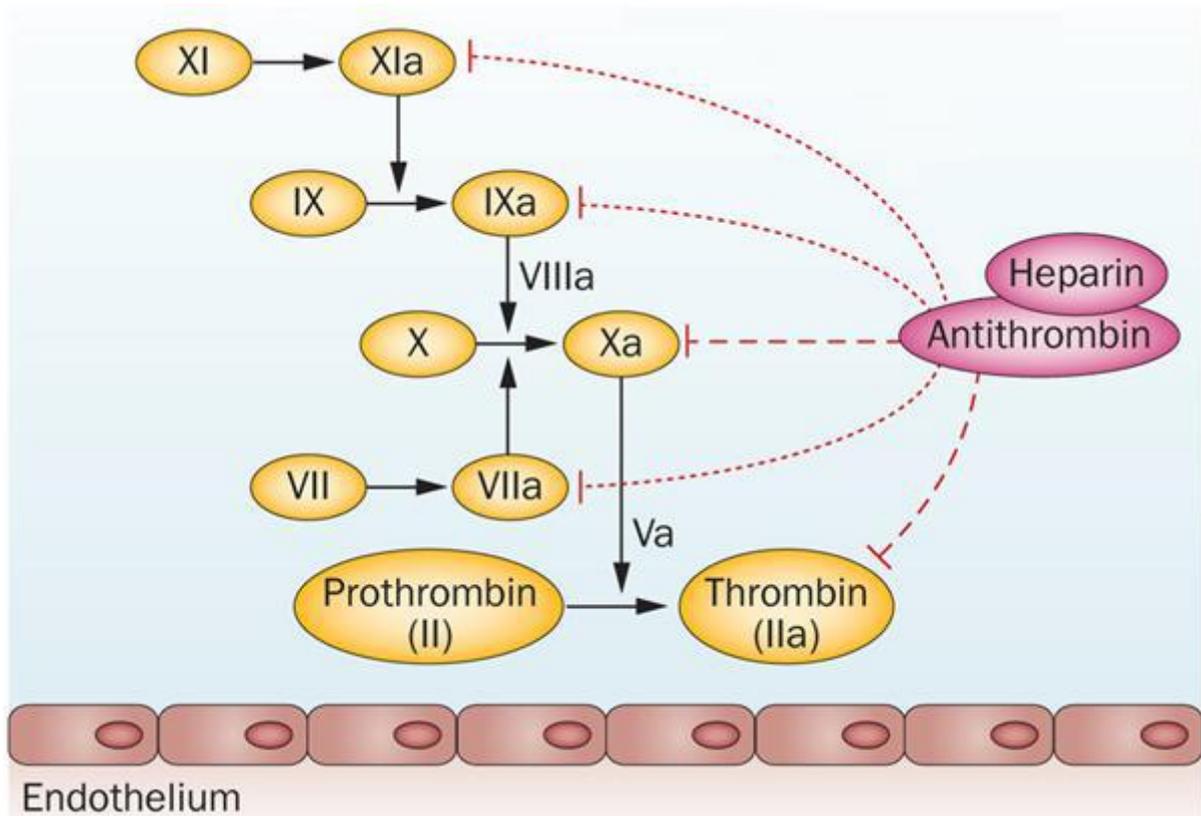


Figure 3 : Le mécanisme d'action de l'antithrombine. [6]

Le complexe (enzyme-AT) est covalent, donc très stable : l'inhibition est irréversible. Le complexe se détache de l'héparane sulfate et va se fixer sur un récepteur de l'hépatocyte pour être internalisé. (Cette internalisation induit probablement la synthèse d'AT). L'héparane sulfate est alors à nouveau disponible.

Cette propriété de l'AT de se lier aux héparane sulfates pour inhiber de façon immédiate les sérines protéases est la base du traitement anticoagulant par un analogue : l'héparine.

Les enzymes de la coagulation échappent au contrôle de l'AT tant qu'elles sont liées aux phospholipides de la membrane plaquettaire mais sont accessibles quand elles diffusent vers la phase liquide.

1.2.2 La Protéine C (PC)

La protéine C (PC) est une protéine plasmatique dont l'activation est régulée par un récepteur membranaire de la cellule endothéliale : la thrombomoduline (TM).

La TM est présente en grande quantité dans la microcirculation. Elle fixe la thrombine (T) et modifie sa spécificité enzymatique en la transformant en activateur de la protéine C et

en la rendant incapable de coaguler le fibrinogène et d'activer les cofacteurs V et VIII ou les plaquettes.

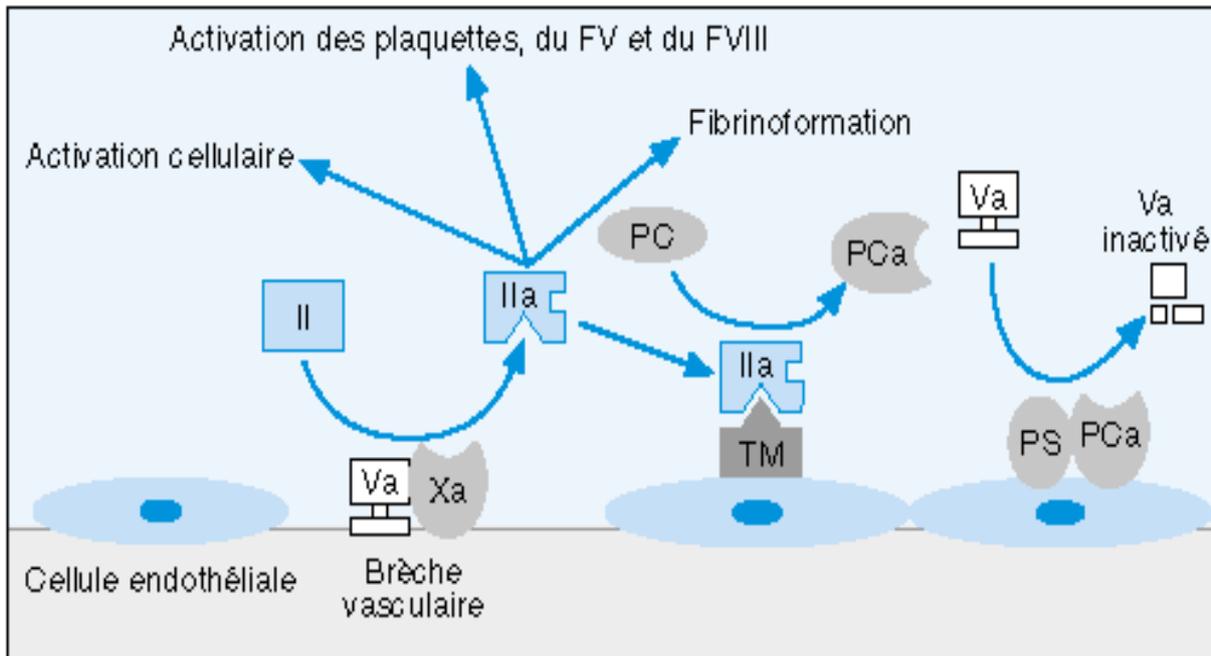


Figure 4 : La régulation de la coagulation par le système de la Protéine C [7]

La thrombine en se fixant à la thrombomoduline perd ses propriétés procoagulantes et acquiert des propriétés anticoagulantes.

Il existe un deuxième récepteur EPCR (endothelial protein C receptor) dont la densité est très élevée dans les gros vaisseaux exemple : l'aorte. Ce récepteur est capable de fixer la PC et d'accélérer son activation par le complexe T-TM. Son rôle pourrait être de concentrer la PC sur des sites où la TM est peu présente (gros vaisseaux).

La protéine C activée (PCa) est une sérine protéase vitamine K dépendante, elle a besoin pour agir d'un cofacteur qui est la protéine S (PS). La PS n'a pas d'activité enzymatique. Elle circule dans le sang lié en partie à une protéine du système du complément, la C4b Binding protéine (C4bBP). Seule la protéine S libre, (soit environ 40 % de la protéine S totale) a une activité cofacteur. [8]

La PCa à l'aide de son cofacteur la PS, fixée sur les phospholipides membranaires va exercer son effet anticoagulant en inactivant par protéolyse le facteur Va et le facteur VIIIa. (Figure 4)

Les complexes d'activation de la prothrombine et du facteur X ne peuvent plus se former efficacement puisque les cofacteurs Va et VIIIa ne sont plus actifs, et la cinétique de production de la thrombine devient très lente.

Le système de la PC est lui-même régulé, on connaît deux inhibiteurs de la PCa : la PCI (Protein C Inhibitor) qui est une serpine très efficace, de concentration faible et l'alpha1 antitrypsine moins efficace mais présente à une concentration élevée.

1.2.3 La protéine S :

La PS est une glycoprotéine à simple chaîne, vitamine K dépendante, de PM : 70 kDa, formé de 635 acides aminés, complexée à 60 % dans le plasma avec la C4BP. La PS est présente dans les granules plaquettaires d'où elle est sécrétée après activation par la thrombine. Chaque plaquette a 400 sites de liaison à la PS.

PS est synthétisée et sécrétée par les cellules endothéliales, et se lie à la surface de ces cellules Par :

- Liaison à la C4bBP :
 - La PS liée à C4bBP (50-60 %) est inactive. [9]
 - La liaison se fait par le domaine SHBG.
- Action de la PS :

La PS est un cofacteur de la PC, est donc un anticoagulant qui a 3 fonctions :

- Cofacteur de l'inactivation du Va et du VIIIa. [9]
- Inhibe l'activité de la prothrombinase par interaction avec Va et Xa.
- Inhibe l'activation du X par interaction avec le VIII.
- Inactivation de PS :

La thrombine clive PS entre Cystéine (Cys) 47 et Cys72, conduisant à une PS à 2 chaînes qui est inactive, elle perd toute sa capacité cofacteur de PCa.

La PS contient 3 sites de clivage par la thrombine : Arginine (Arg) 49, Arg60 et Arg70.

1.2.4 TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

La voie exogène est régulée par un inhibiteur plasmatique produit par la cellule endothéliale, le TFPI. Cet inhibiteur comporte 3 domaines de type Kunitz. Le domaine 2 se lie au facteur Xa, le domaine 1 se lie au complexe FT-VIIa et le domaine 3 se lie aux lipoprotéines et aux glycosaminoglycanes (GAGs). [8]

Le TFPI est présent à la fois dans le sang et fixé sur les GAGs de la paroi vasculaire. Cette fraction est probablement la plus importante. Le rôle du TFPI devient important après la

génération de faibles quantités du facteur Xa sur lequel se fixe le TFPI. Il se forme ensuite un complexe quaternaire (Xa-TFPI-VIIa-FT). [10]

Le complexe VIIa-FT est inhibé bloquant ainsi la production de facteur Xa et facteur IXa. (Figure 5)

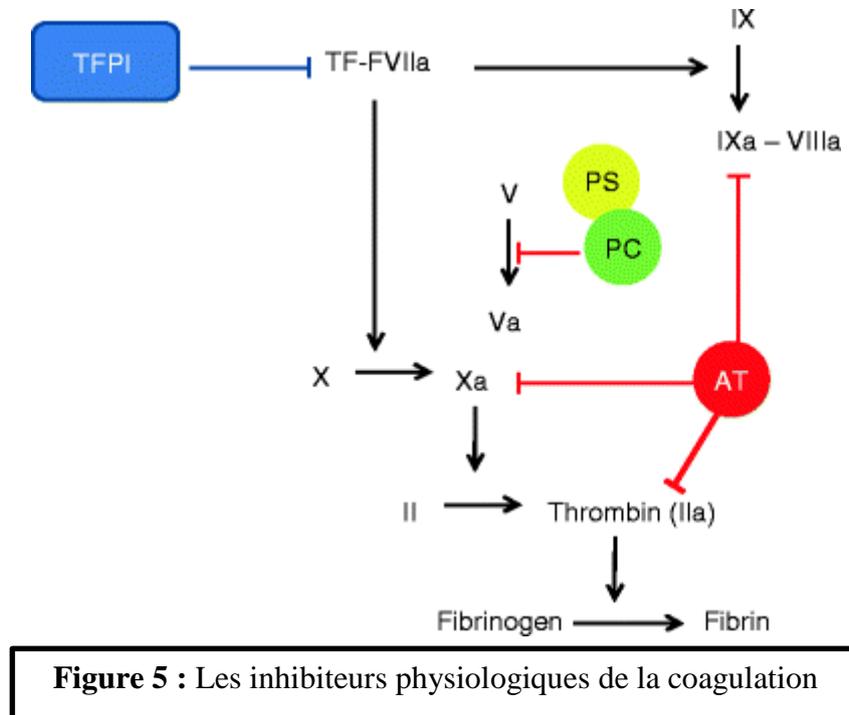


Figure 5 : Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

- **La fibrinolyse**

La fibrinolyse fait référence à la rupture du caillot de fibrine. Le plasminogène est converti en plasmine par l'activateur tissulaire du plasminogène. La plasmine provoque une rupture de la fibrine il en résulte les produits de dégradation de la fibrine. [2]

II. La résistance à la protéine C activée :

II.1 La thrombophilie :

En 1995, l'Organisation mondiale de la santé et la Société internationale de thrombose et de l'hémostase définissent la thrombophilie comme une tendance inhabituelle à la thrombose. [11]

La thrombophilie est définie aussi comme un état de prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses en raison de certaines modifications dans le système de coagulation. [12]

Bien que l'existence de ces modifications augmente le risque de thrombose, beaucoup de gens ont plusieurs facteurs de risque, mais n'ont jamais développé une thrombose, d'autres souffrent de thrombose, mais n'ont aucun facteur. [13] [14]

La formation des thromboses artérielles est habituellement déclenchée par la rupture d'une plaque d'athérosclérose et par la suite les plaquettes se déposent avec la fibrine en formant le « thrombus blanc ». Cependant Virchow a défini l'origine des thromboses veineuses dans son célèbre triade : la stase, l'hypercoagulabilité et la lésion endothéliale. (Figure 6)

Les thrombus veineux sont formés principalement par la fibrine et quelques globules rouges piégés à l'intérieur on parle alors du « thrombus rouge ». [15]

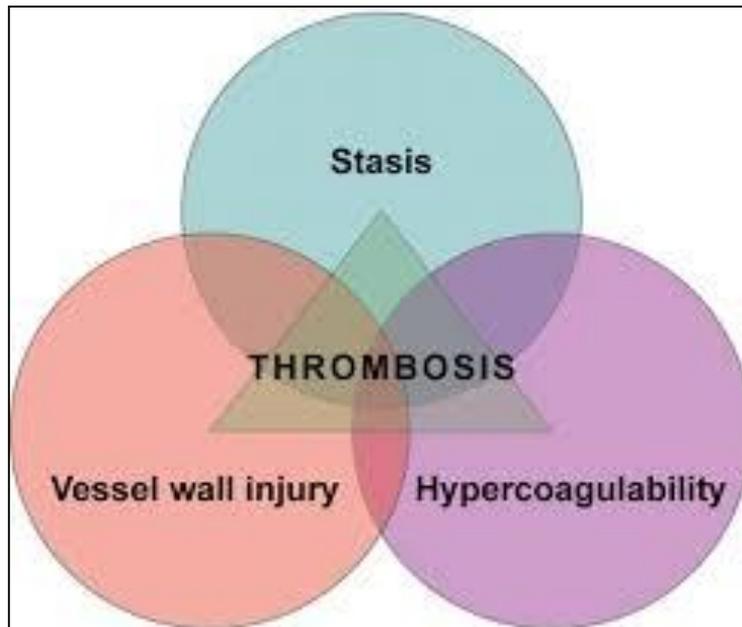


Figure 6 : La triade de virchow

La thrombose veineuse est plus fréquente que la thrombose artérielle, [13] [16] et plus spécifiquement chez les jeunes femmes. [17]

Ceci a amené plusieurs auteurs à suspecter les anomalies constitutionnelles de la coagulation, responsables d'un état de thrombophilie, comme étant une cause possible d'avortement à répétition. [9] Parmi ces anomalies, la résistance du facteur V à la protéine C activée (RPCa), décrite pour la première fois par Dahlbäck et al en 1993, représente la cause la plus fréquente des états thrombotiques familiaux.

II.2 Structure du Facteur V

Le facteur V est une protéine de 330 kD, codée par un gène de plus de 80 kb situé sur le chromosome 1 dans la région 1q 21-25. Il comprend 25 exons codant pour les différents domaines de la protéine mature, celle-ci est formée de 2 196 acides aminés organisés en plusieurs types de domaines répétés (A1 - A2 - B - A3 - C1 - C2). (Figure 7) [18]

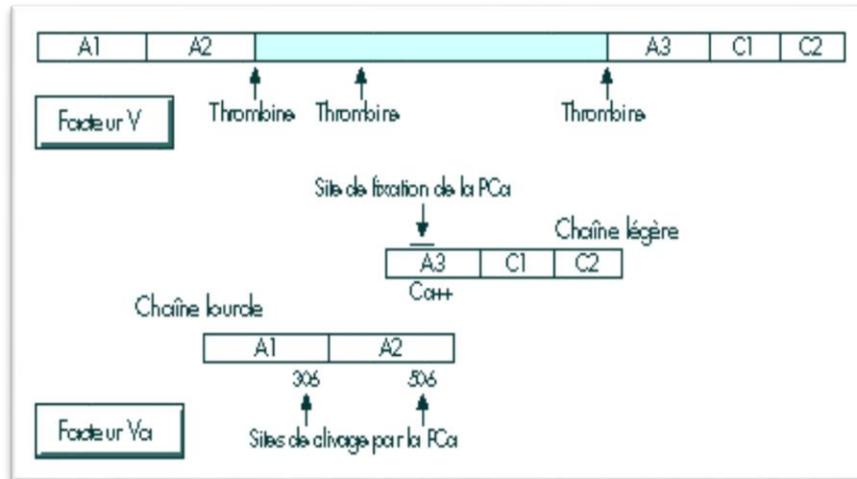


Figure 7 : Structure du facteur V et du facteur Va [7]

Le domaine B, qui comprend 882 acides aminés et 25 des 37 sites potentiels de glycosylation du facteur V, est codé par un seul exon, l'exon 13. Ce domaine, dit de connexion, est libéré lors de l'activation du facteur V après clivage de 3 liaisons peptidiques en l'Arg 709, l'Arg 1018 et l'Arg 1545.

Le facteur Va est formé d'une chaîne lourde de 105 kD (A1 - A2) reliée par des ions calciques à une chaîne légère (A3 - C1 - C2) polymorphe avec deux isoformes de 71 et 74 kD différents par leur degré de glycosylation. (Figure 7)

Le facteur V comporte un certain nombre de tyrosines sulfatées dans le domaine B et la chaîne légère, une modification post-traductionnelle étant indispensable à l'activation du facteur V par la thrombine. La fixation du facteur Va sur les phospholipides membranaires et sa liaison avec le facteur Xa requièrent le domaine C2 de la chaîne légère. Ainsi que le domaine A3, qui comporte également un site de fixation pour la PCa. La PCa clive la chaîne lourde du facteur Va humain après l'Arg 506.

II.3 Le facteur V Leiden

Une nouvelle mutation a été décrite en 1994 par Bertina et coll. dans le gène du facteur V (1q21-25). Il s'agit de la mutation R506Q ou le facteur V Leiden (Bertina, 1994). La molécule du facteur V activé est composée d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère.

L'inactivation de ce facteur V activé est réalisée par la protéine C activée (PCa) qui rompt 3 ponts peptidiques entre les 2 chaînes au niveau des résidus arginine 306, 506 et 679. [19]

Le clivage du pont en position 506 est primordial pour une inactivation rapide au niveau des 2 autres sites. Cette mutation qui correspond au changement de l'arginine par une glutamine (Gln) entraîne une résistance à la protéine C activée (RPCa), [20] anomalie rapportée 1 an auparavant (Dahlbäck, 1993), qui est retrouvée chez 20 à 30 % (voire 50 % selon les études) des patients ayant développé une thrombose veineuse profonde. [21](Figure 8)

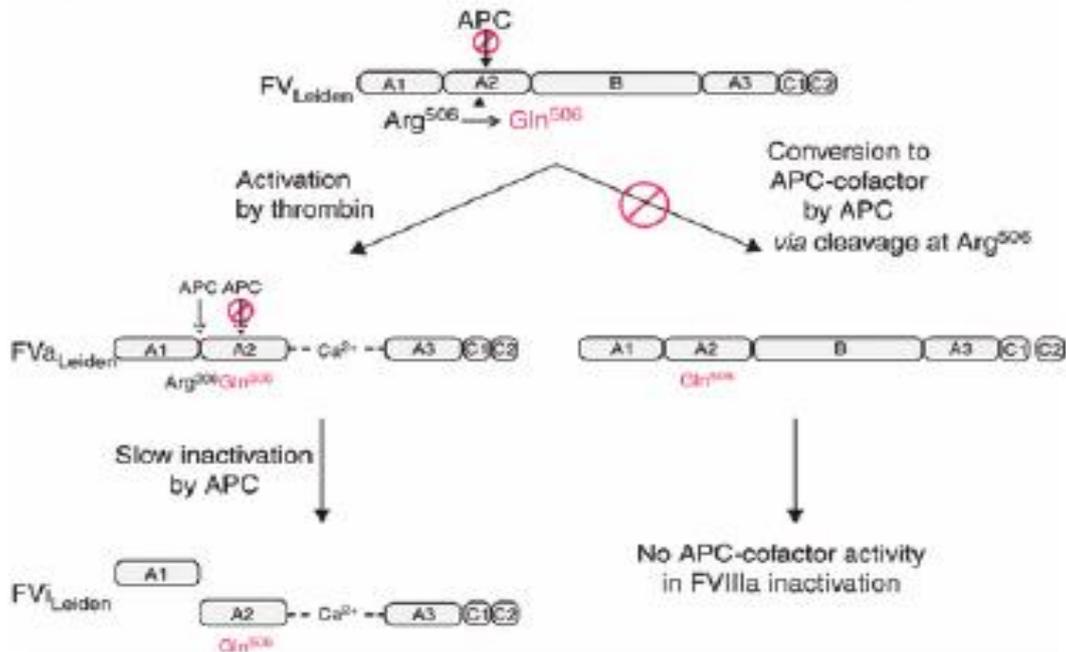


Figure 8: La mutation du facteur V Leiden

- **Epidémiologie :**

La mutation Leiden du facteur V représente 95 % des cas de RPCa héréditaires, les 5 % restant étant généralement dus à d'autres anomalies génétiques. La mutation Leiden du facteur V est fréquente dans les populations caucasiennes (5 %) mais elle est quasiment absente en Afrique, Asie et Australie. [22] [19]

Sa prévalence varie beaucoup d'un pays européen à un autre, et d'une région à une autre : de 2 % en Italie et en Espagne à 10 % en Suède et en Grèce. Cette mutation et le phénotype de RPCa engendré ont fait l'objet de très nombreuses études. [23]

La RPCa est la plus fréquente parmi les mutations touchant les facteurs de la coagulation, avec de fortes variations géographiques : de l'ordre de 5 % de la population dans le nord de l'Europe et aux Etats-Unis, sa fréquence diminue vers le sud de l'Europe, avec des

fréquences de l'ordre de 2% chez les hispaniques, 1 % chez les noirs américains et africains et 0,5 % chez les asiatiques. La fréquence des homozygotes a été évaluée à 0,02 %. [24]

Cette mutation présente une expression semi-dominante, puisque les hétérozygotes comme les homozygotes présentent un risque accru de présenter des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV). Cependant, le risque relatif est moins élevé chez les hétérozygotes (4 à 7) que chez les homozygotes (30 à 80). La sensibilité clinique correspond à la proportion des individus porteurs de l'anomalie qui présentera durant son existence un ou plusieurs MTEV. Elle se situe entre 20 et 50 %. La plupart des patients atteints de FVL passent leur vie sans événements cliniques. Pour ceux qui développent des séquelles cliniques, MTEV est la présentation clinique la plus commune. Les premières observations d'une association avec des complications liées à la grossesse, comme la perte récurrente du fœtus, la pré-éclampsie, et le décollement, sont actuellement remis en question. [25]

- **L'activation du FV en FVa**

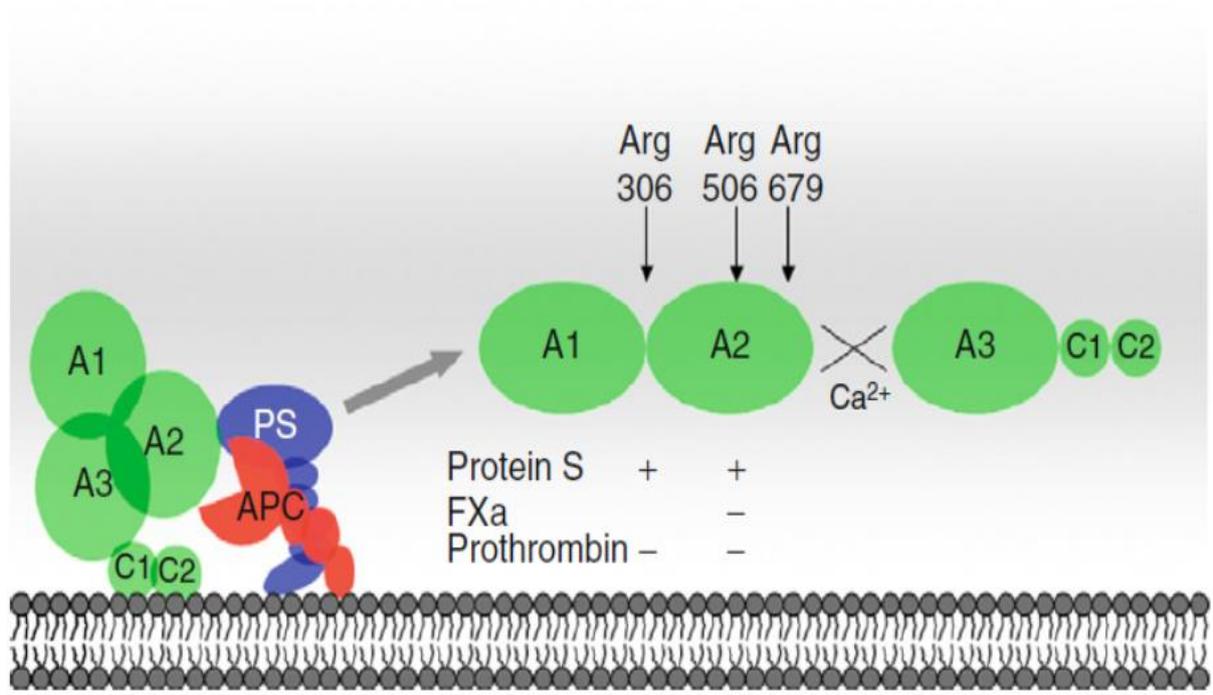
Le FV ne devient un cofacteur efficace du facteur Xa qu'après avoir subi plusieurs coupures de la zone de connexion (B) entre la chaîne lourde (domaines A1 et A2) et la chaîne légère (A3-C2-C3). Ces coupures sont réalisées par la thrombine ou le facteur Xa, et elles entraînent un réarrangement des domaines : la zone de connexion B est dissociée du cofacteur, et la chaîne lourde s'assemble à la chaîne légère par des liaisons non covalentes.

- **L'inactivation du FVa :**

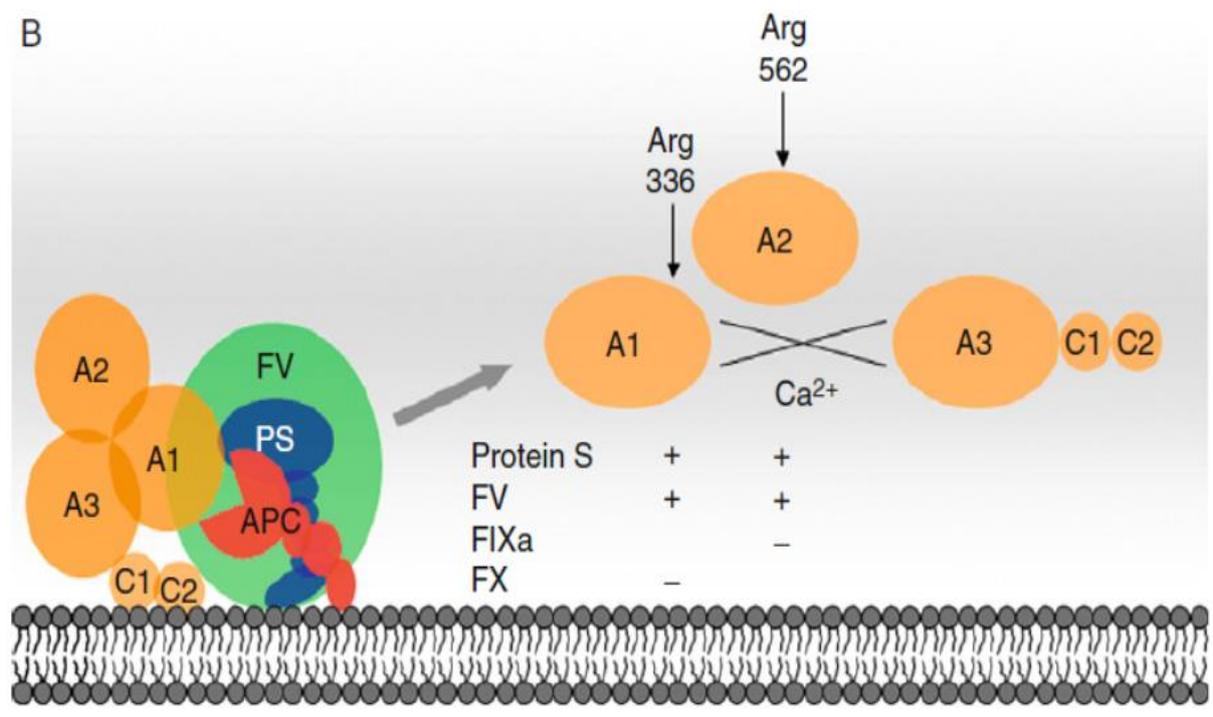
Elle résulte du clivage par la PCa des arginines 306, 506, 679 et 994. L'arginine 506 est la première à être clivée, et la cible préférentielle en cas de concentrations faibles de FVa et de PCa. Cependant, l'inactivation qui en résulte est partielle. Pour être complète, elle nécessite encore la coupure de l'arginine 306 qui est très dépendante de l'activité cofacteur de la protéine S. [26]

Au sein du complexe prothrombinase, le FVa est protégé de l'action de la PCa par ses interactions avec le FXa (protège l'Arg506) et la prothrombine (protège Arg306 et Arg506). La PS abolit ses protections. (Figure 9)

A



B



PCa (rouge), FVa (vert), FVIII (orange) et PS (bleu)

Figure 9 : Mécanisme d'inactivation du facteur Va et VIIIa par PCa [26]

- **L'équilibre entre FV procoagulant et anticoagulant :**

L'activité anticoagulante du FV cofacteur de la PCa pour la dégradation du VIIIa est liée à la partie C terminale du domaine B. Elle nécessite la coupure de l'arginine 506 par la PCa. (Figure 9)

Les états du FV ne se limitent donc pas aux formes basales, activée et inactivée, mais comprennent aussi d'autres états intermédiaires de la molécule. La course de vitesse entre l'action de la PCa et des sérines protéases activatrices (IIa et Xa) peut suivre une autre séquence que le schéma activation/ inactivation, et induire l'apparition de molécules partiellement inactivées (Arg506) qui acquièrent une fonction anticoagulante en tant que cofacteur de la PCa dans sa dégradation du facteur VIIIa. Ce FV anticoagulant peut alors soit subir l'action de la PCa et devenir totalement inactivé par clivage de l'arginine 306, soit rejoindre un état partiellement procoagulant par clivage des arginines 709, 1018 et surtout 1545 (Facteur V activé intermédiaire). De même, le FVa (activé par la thrombine ou le facteur Xa sur les arginines 709, 1018 et 1545), peut soit subir une dégradation partielle par la PCa au niveau de l'arginine 506 qui donnera un FV partiellement procoagulant comme précédemment, soit être totalement dégradé dès que la PCa s'attaque à l'arginine 306. (Figure 10)

C'est donc des concentrations relatives en IIa, Xa et PCa que résulte le devenir de chaque molécule de FV. L'importance du rôle anticoagulant du FVa clivé en 506 est démontrée par le phénotype pseudo-homozygote des patients présentant une double hétérozygotie avec la mutation Leiden sur un allèle et une mutation « nulle » sur l'autre allèle (absence d'ARN détectable) abolissant complètement l'activité du gène. La perte du FV normal fait perdre la fonction FVa et aboutit à une résistance fonctionnelle de type homozygote. [27]

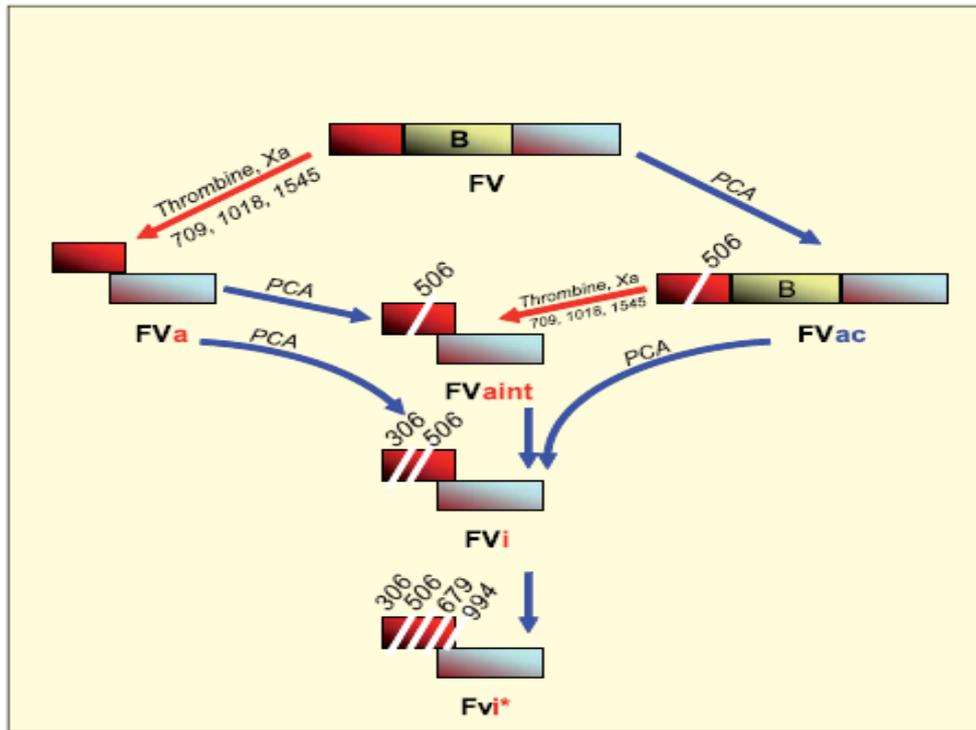


Figure 10 : Les voies intriquées de l'activation (par la thrombine) et de l'inactivation (par la PCa) du facteur. [27]

- **Les autres mutations du FV entraînant une résistance à la PCa :**

Deux autres mutations du FV ont été décrites au même locus, la mutation Cambridge (R306T) et la mutation Hong Kong (R306C). Elles sont rares et leur association avec le risque de MTEV semble faible, avec un phénotype intermédiaire entre le type sauvage et le phénotype R506G hétérozygote. L'allèle R2 est un autre variant qui est retrouvé fréquemment. Il correspond à la mutation du nucléotide 4070 A>G, ou de l'acide aminé H1299R. Il est présent chez 11 à 13 % des populations d'origine caucasienne et asiatique, deux fois moins présent dans les populations noires. Sa présence pourrait augmenter le risque thrombotique, surtout quand il est associé avec la mutation Leiden hétérozygote. N'étant pas présent sur le même haplotype que la mutation Leiden, il n'est pas retrouvé chez les homozygotes Leiden. Il n'est pas étudié en routine dans le cadre des bilans de thrombose. [28]

II.4 La Résistance à la protéine C activée

➤ Méthodes de détection de la RPCa :

Il existe actuellement plusieurs méthodes de détection de la RPCa avec en général une bonne sensibilité pour le FV Leiden et pour certaines une spécificité proche de 98 à 100 %. En cas de positivité du test, la recherche par biologie moléculaire du FV Leiden est indispensable pour établir le caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation. Dans

certaines laboratoires la recherche de la mutation est réalisée d'emblée, sans test RPCa préalable.

➤ **La méthode « globale » :**

Dahlback et al, ont décrit en 1993 un test comparant le Temps de céphaline activée (TCA) de patients ayant une thrombophilie clinique à caractère familial en présence et en absence de PC activée (PCa). La PCa est ajoutée dans la solution de chlorure de calcium qui déclenche la coagulation dans le plasma activée par un mélange céphaline + activateur. Le ratio TCA en présence de PCa/TCA sans PCa est significativement abaissé chez les patients ayant une RPCa. [21] Cette méthode dite globale est toutefois influencée par de nombreux facteurs et sujette à de nombreuses interférences. Ainsi, le test n'est pas interprétable chez les patients sous héparine ou anti vitamines K. De même, une insuffisance hépatique, la présence d'un lupus anticoagulant ou un excès de facteur VIII et de fibrinogène au cours des syndromes inflammatoires peuvent fausser le résultat. Un déficit en PS peut également induire une fausse RPCa. Des RPCa acquises chez les femmes enceintes ou sous contraception orale ont été également rapportées.

La spécificité d'une RPCa détectée par cette technique est d'environ 80 % pour son association avec le FV Leiden. Toutefois, malgré ce manque de spécificité, elle pourrait avoir un intérêt car des études ont permis d'établir que la RPCa non induite par la présence du FV Leiden est aussi un facteur indépendant de risque thrombotique.

➤ **Les méthodes avec prédilution dans du plasma déficient en facteur V :**

La prédilution du plasma à étudier dans un plasma déficient en facteur V permet de rendre le test sensible essentiellement au facteur V comme dans les tests classiquement utilisés pour le dosage coagulométrique des facteurs activateurs de la coagulation. L'influence d'un anticoagulant de type lupique ou d'un excès de facteur VIII est également diminuée. Un excès de prothrombine peut cependant diminuer la sensibilité à la PC activée. Le test est possible chez les patients sous antivitamines K et l'adjonction d'inhibiteurs de l'héparine type polybrène permet de réaliser également ce test chez les patients sous héparine aux doses thérapeutique usuelles. Les RPCa détectées avec ce type de méthodes ont une spécificité souvent voisine de 98 à 100 % pour le FV Leiden. Cependant, une insuffisance hépatique sévère peut diminuer la spécificité du test pour le FV Leiden du fait d'une baisse de synthèse du facteur V. Un déficit quantitatif partiel hétérozygote en facteur V peut donner un résultat similaire à un FV Leiden hétérozygote et, en cas de mutation FV Leiden sur le gène du FV

fonctionnel, faire croire à un statut homozygote pour le FV Leiden. Il existe plusieurs variantes de ce test disponible dans le commerce :

- ❖ Un test basé sur la réalisation d'un TCA avec et sans PCa, dit test de Dahlback modifié. Le rapport $TCA + PCa / TCA \text{ sans PCa}$ est habituellement voisin de deux chez les sujets non « résistants », voisin de 1,5 chez les patients hétérozygotes pour le FV Leiden et très voisin de 1 chez les sujets ayant la mutation à l'état homozygote. Cette méthode permet donc, avec une très forte probabilité d'établir le caractère homozygote ou hétérozygote de la mutation FV Leiden.
- ❖ Un test basé sur l'étude du temps de coagulation du mélange de plasma a étudié plasma déficient en facteur V après adjonction de PCa, de venin de vipère Russell et de calcium. Le résultat n'est pas exprimé sous forme de ratio mais en secondes puisque le mélange n'est pas étudié sans PCa. Ce test développé par Diagnostica Stago permet de détecter les RPCa sans préjuger leur caractère hétérozygote ou homozygote, les valeurs normales étant supérieures à 120 s. La recherche du FV Leiden par biologie moléculaire doit être réalisée en cas de RPCa pour préciser le Caractère homozygote ou hétérozygote de la mutation.
- ❖ D'autres tests d'utilisation moins courante, pour la plupart très sensibles pour le FV Leiden mais de spécificité très variable sont disponibles. L'activation distale de la cascade de la coagulation avec des extraits de venins de serpent permet pour certaines techniques d'éliminer les nombreuses interférences observées avec le TCA, en particulier l'excès de facteur VIII, les lupus anticoagulants, les déficits en facteurs et l'insuffisance hépatique. [29]

➤ **Anomalies génétiques :**

Les tests de dépistage de la RPCa sont des tests phénotypiques qui permettent de sélectionner les patients chez lesquels la recherche de la mutation Leiden du FV doit être effectuée. L'analyse moléculaire est ensuite indispensable : en effet, elle permet d'affirmer la présence du facteur V Leiden, et elle seule permet de préciser s'il s'agit d'un sujet hétérozygote ou homozygote pour la mutation. Cette distinction est très importante car si le risque relatif (RR) de thrombose est de trois à huit en cas d'hétérozygotie pour la mutation, il est de 80 en cas d'homozygotie et le risque de récurrence thrombotique est plus important. [21]

La découverte du facteur V Leiden a conduit à rechercher activement des mutations de l'autre site du clivage du FVa, l'Arg306. En 1998, deux variantes ont ainsi été décrites : FV Hongkong (Arginine 306 Glycine) et FV Cambridge (Arginine 306 Thréonine). Ces variantes

sont rares et montrent une RPCa modérée in vitro. Cela serait dû à la présence de sites de clivage alternatifs qui deviennent opérationnels quand le clivage ne se produit pas normalement en Arg306. Un autre variant rare, le FV Liverpool, est responsable d'une RPCa par un mécanisme qui ne fait pas intervenir les sites de clivage, mais par un encombrement stérique qui empêche l'accès aux sites de clivage.

Ils sont présents chez 11 à 13 % des populations d'origine caucasienne et asiatique, deux fois moins présent dans les populations noires. Sa présence pourrait augmenter le risque thrombotique, surtout quand il est associé avec la mutation Leiden hétérozygote. N'étant pas présent sur le même haplotype que la mutation Leiden, il n'est pas retrouvé chez les homozygotes Leiden. Il n'est pas étudié en routine dans le cadre des bilans de thrombose. [30]

➤ **Indications de la recherche de la RPCa et du facteur V Leiden**

La recherche d'une RPCa et du FV Leiden fait partie du bilan biologique étiologique de thrombose, en particulier en cas : [31]

- Thrombose veineuse avant 50 ans quelles que soient les circonstances
- Thrombose veineuse à un site inhabituel (veines hépatiques, mésentériques, cérébrales...).
- Thrombose veineuse récurrente. [32]
- Thrombose veineuse avec histoire familiale de thrombose. [32]
- Thrombose veineuse lors de la grossesse ou sous contraception orale. [33]
- Apparentés des sujets ayant une mutation Leiden.
- Fausses couches à répétition, pré éclampsie ou retard de croissance intra-utérin.
- Femme enceinte ayant des antécédents personnels et/ou familiaux de thromboses veineuses ou d'embolies pulmonaires, sachant que si la recherche d'une anomalie par génotypage (FV Leiden en particulier) peut être faite à tout moment, les tests phénotypiques (RPCa et PS en particulier) sont modifiés s en cours de grossesse et doivent être différés à distance du postpartum.
- La recherche d'une RPCa et/ou du FV Leiden est souvent réalisée chez la femme ayant des fausses couches à répétition, une pré éclampsie sévère, une maladie placentaire sévère, un retard de croissance intra-utérin ou un enfant mort-né bien que cette indication ne débouche pas pour le moment sur une conduite thérapeutique consensuelle avec un fort niveau de preuve par les experts internationaux.

III. Les complications vasculoplacentaires

III.1 Implantation et placentation

Le processus préparatoire de la grossesse commence par la montée post-ovulatoire du taux de progestérone circulant. Cette poussée inhibe la prolifération de l'épithélium utérin dépendante d'œstrogène et induit une sécrétion des glandes utérines. Par la suite, l'épithélium luminal exprime un répertoire évolutivement conservé des molécules essentielles pour l'interaction stable et l'adhésion de blastocyste qui résulte de la transformation du zygote, permettant ainsi l'implantation. [34]

Le blastocyste adhère à la paroi utérine à la fin de la 1^{ère} semaine et ce contact avec l'endomètre induit la prolifération du trophoblaste au niveau du bouton embryonnaire. Les cellules du trophoblaste situées en regard de l'endomètre vont entrer en prolifération puis perdre leur membrane et se réunir en une masse cytoplasmique unique au sein de laquelle de nombreux noyaux sont dispersés : cette masse prend le nom de Syncytiotrophoblaste. Les cellules du trophoblaste situées en regard de la paroi du blastocyste vont conserver leur membrane et former le Cytotrophoblaste.

Le placenta est donc constitué de tissus maternels (les caduques) et de tissus fœtaux constitué du mésenchyme, du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste. [34]

III.2 Modifications des facteurs de coagulation au cours de la grossesse

Les modifications hormonales majeures de la grossesse entraînent des changements de nombreux paramètres hématologiques. Ces modifications plurifactorielles protègent les femmes d'une hémorragie pouvant être fatale au moment de la délivrance. À l'inverse, elles les prédisposent aux complications thromboemboliques. [35] [36]

Parallèlement à des modifications de l'héмограмme, une hypercoagulabilité apparaît progressivement à terme et dans le post-partum immédiat. [37]

Ces variations physiologiques doivent être connues, pour la prise en charge des grossesses pathologiques, mais aussi pour éviter des prescriptions inutiles. [38]

Une prédominance du versant procoagulant est constatée pendant la grossesse et la plupart des facteurs de la coagulation augmentent en particuliers les facteurs XIII, XII, X, VII et VIII.

Les taux des facteurs V et II ne varient pas pendant la grossesse alors que le facteur XI diminue. (Tableau 1)

Tableau 1 : Les paramètres de la coagulation pendant la grossesse et le post-partum [39]

Paramètres	Semaines de grossesse			Post-partum		
	11-15	26-30	36-40	1 semaine	8 semaines	> 12 semaines
Fibrinogène (g/l)	3,6 (2,6-5,2)	3,8 (2,6-5,4)	4,4 (2,9-6,2)	4,6	2,6	2,7
Facteur VIII (%)	122 (53-283)	188 (67-528)	212 (75-570)	213	86	109
VWF (%)	133 (56-313)	210 (80-492)	376 (133-1064)	351	93	78
Facteur VII (%)	111 (60-206)	158 (75-332)	171 (87-336)	104	94	91
Facteur X (%)	103 (62-169)	126 (74-203)	127 (72-208)	101	91	92
Facteur V (%)	93 (46-188)	82 (34-195)	85 (39-184)	98	80	84
Facteur II (%)	125 (70-224)	120 (73-214)	115 (68-194)	110	106	107

VWF : facteur Willebrand.

On constate en parallèle des modifications du système de régulation :

L'évolution de la protéine C (PC) est variable selon le terme, taux augmenté au deuxième trimestre, suivi d'une diminution au troisième, puis d'une nouvelle augmentation dans le postpartum immédiat. [40]

- Une chute des fractions libres de la protéine S, avec une diminution de 50% environ au premier semestre. [41] (Tableau 2)
- Une majoration de la résistance à la protéine C activée. [40]
- Une augmentation des complexes thrombine-antithrombine permettant la régulation de la cascade de la coagulation.

Il résulte de ces changements une augmentation de la synthèse de thrombine [42] et de la prothrombine ainsi qu'une augmentation de la transformation du fibrinogène en fibrine. [35]

Tableau 2: Les modifications de l'hémostase pendant la grossesse [43]

	Augmentation	Diminution	Stabilité
Modifications hémostatiques			
Générales maternelles :			
-facteurs pro coagulants	I,V,VII,VIII,IX,X	XI	
-facteurs anticoagulants	Thrombomoduline	Protéine S	Protéine C
-protéines d'adhésion	Facteur Willebrand		
-protéine fibrinolytiques	PAI-1, PAI-2	t-PA	TAFI
-microparticules et APL	Microparticules		APL
Modifications hémostatiques			
Locales placentaires			
	TF	TFPI	

III.3 La vascularisation utéroplacentaire

Le placenta est un organe transitoire nutritionnel du fœtus à travers lequel se font les échanges entre la mère et le fœtus, c'est aussi un filtre imparfait laissant passer certaines molécules.

Le placenta est composé de villosités choriales, les espaces entre ces villosités constituent la chambre intervillieuse. Cette chambre intervillieuse est le lieu d'échange entre la mère et le fœtus.

Le sang s'engage dans les espaces intervillieux en formant un jet qui s'étale entre les villosités puis il pénètre dans les veines utéroplacentaires qui s'ouvrent de façon mal systématisé à travers la plaque basale. On comprend que des contractions utérines trop intenses ou trop prolongés puissent arrêter la circulation fœtoplacentaire et provoquer une anoxie fœtale. [44] (Figure 11)

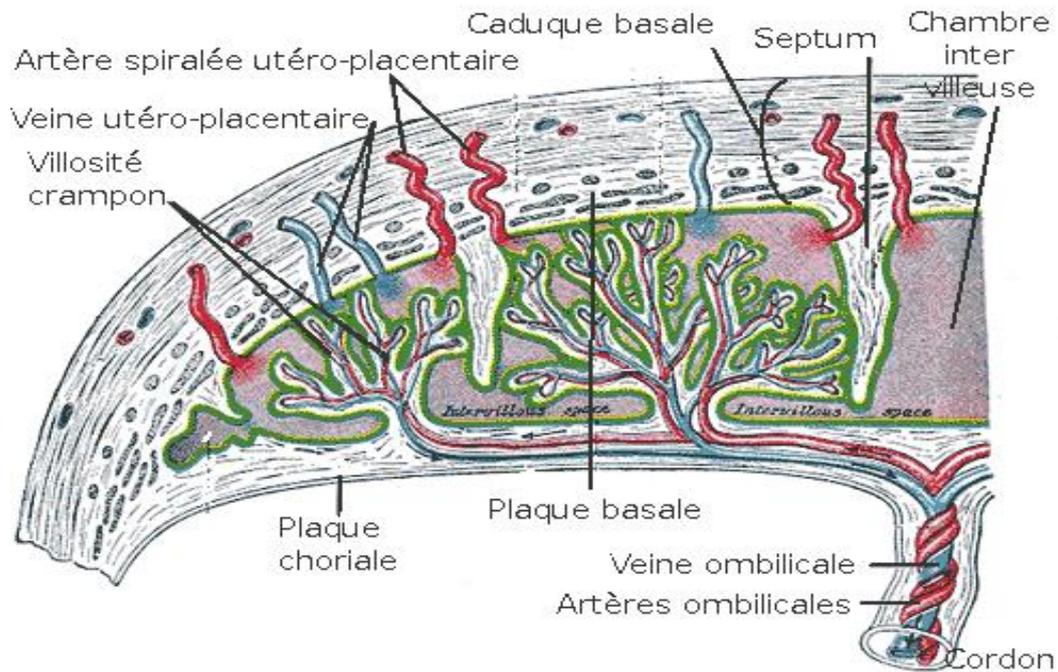


Figure 11 : La vascularisation utéroplacentaire

Les mécanismes de transfert varient en fonction de l'âge de la grossesse. En effet, au premier trimestre des bouchons trophoblastiques (plugs) obstruent les vaisseaux utéroplacentaires ne laissant qu'un léger passage, alors qu'au 3ème trimestre les bouchons trophoblastiques se désagrègent et la circulation se fait librement dans l'espace intervilloux, de la mère au fœtus.

L'embryon est à ce stade dépourvu des moyens de défense enzymatique contre les radicaux libres de l'oxygène, et ces plugs luttent également contre la variabilité tensionnelle maternelle et permettent la mise en route du cœur embryonnaire et l'extraction des déchets embryonnaires vers les premiers lacs intervilloux.

Le problème est qu'en amont de ces plugs. Les éléments figurés du sang stagnent et peuvent conduire à la formation d'un thrombus si la femme présente des facteurs de risque comme une thrombophilie. [45]

Lorsque les plugs doivent commencer à disparaître (à partir de 8 SA), les thrombus restent et la grossesse s'interrompt par défaut de perfusion de l'embryon.

De même, ces thrombus peuvent empêcher la deuxième colonisation trophoblastique des vaisseaux utérins et conduire à la survenue d'une pathologie vasculaire lors de la grossesse.

III.4 Les fausses couches spontanées

La fausse couche est la complication la plus courante de la grossesse. En effet, dans la population générale, 15-20% des grossesses cliniquement reconnues se terminent par une fausse couche. Le risque de perte de grossesse augmente de 30-50% lorsque les situations précliniques de grossesses sont considérées. [46]

« L'Organisation mondiale de la santé OMS définit une fausse couche comme une perte d'un fœtus de moins de 500 g ou de 22 semaines d'aménorrhées (SA) ». [46]

La principale difficulté, lorsqu'on étudie les pertes fœtales, réside dans la définition des pertes fœtales.

En effet, les pertes fœtales regroupent les fausses couches précoces (FCP), fausses couches spontanées à répétition (FCSR), les fausses couches tardives (FCT), et morts fœtales in utero (MFIU). L'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) recommande la limite de 12 semaines d'aménorrhée (SA) pour définir les FCP au-delà et jusqu'à 20 SA cependant il s'agit de FCT.

III.4.1 Les fausses couches précoces (FCP)

La définition de FCP est très variable selon les auteurs, et la fréquence est, bien entendu en fonction de cette définition qui doit tenir compte de la date du diagnostic de grossesse et de la date d'arrêt. La majorité de ces grossesses s'arrêtent lors des trois premières semaines de développement, le plus souvent avant même le retard des règles.

C'est la complication la plus fréquente de la grossesse survenant dans environ 12-24% des grossesses confirmées. [47]

- **L'étiologie :**

- L'incidence augmente avec l'âge > 45 ans soit 93%.
- Anomalies génétiques le plus souvent due à l'aneuploïdie fœtale.
- Anomalies utérines
- Anomalies endocriniennes : Maladie de la thyroïde, le diabète et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) sont associés à un risque plus élevé de FCP.
- Infectieuse : nombreuses infections peuvent entraîner des FCP comme la rubéole, la toxoplasmose, l'herpès, le cytomégalovirus CMV, Listeria, Syphilis, ou toute maladie fébrile.
- Causes iatrogènes : traumatisme, prélèvements trophoblastique, liquide amniotique. [48]

III.4.2 Les fausses couches spontanées à répétition (FCSR)

Les définitions des fausses couches précoces répétées varient ; cependant, la plupart comprennent deux ou plusieurs consécutives pertes de grossesses cliniquement ratées documenté par une échographie ou un examen histopathologique. [34]

Elles concernent approximativement 1 % des couples désirant un enfant. [48]

C'est une tragédie personnelle profonde aux couples qui cherchent la parentalité. [49]

La Réimplantation, la vascularisation, l'invasion, et le stress oxydatif sont parmi les principaux acteurs de la mise au point et la fonction de ces événements. [34]

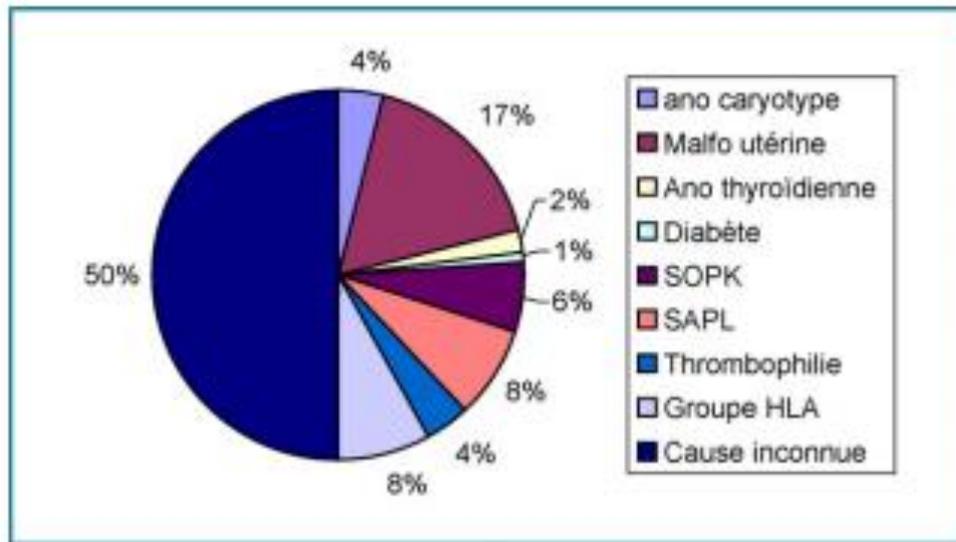


Figure 12 : Etiologies des fausses couches répétées [50]

SAPL : Syndrome des antiphospholipides ; SOPK : syndrome des ovaires poly kystiques

- **L'étiologie :**
 - ❖ **Causes génétiques**

Les anomalies chromosomiques représentent la cause la plus fréquente de FCP et sont retrouvées dans 50 à 70 % des fausses couches spontanées (FCSR) du premier trimestre le plus souvent l'aneuploïdie se produit dans 30-50% [4] avec prédominance de filles. [34]

L'existence d'anomalies chromosomiques équilibrées augmente le risque de FCSR par transmission d'un patrimoine génétique déséquilibré. [34]

- ❖ **Anomalies utérines**

Leur incidence varie de 2 - 40% chez les femmes souffrant FCSR exemple d'utérus cloisonnés. [48] (Figure12)

❖ L'infection

Systémique avec une bactériémie ou la virémie. [48]

❖ La Thrombophilie

Elle a une meilleure corrélation avec les fausses couches à répétitions des hypothèses sur la présence d'un déficit en antithrombine, en protéine C, en protéine S, la mutation du facteur V Leiden ou du facteur II, hyperhomocystéinémie on fait l'objet de plusieurs recherche. Cependant le risque de SAPL en relation avec FCSR a été confirmé. (Figure 12)

Le SAPL obstétrical se définit par l'association :

- de pertes fœtales (FCSR, mort fœtale in utero (MFIU), RCIU sévère, HRP)
- anomalies biologiques (anticardiolipine, anticoagulant circulant, antibêta2-GP1).

Syndrome des antiphospholipides (SAPL) a été décrit pour la première fois chez les patientes atteintes de la morbidité obstétricale, les anticorps anticardiolipine et les anticorps (Ac) anti- bêta2-glycoprotein 1 sont les principales Ac responsables de FCSR. [51]

❖ Maladies auto-immunes

Toutes les maladies inflammatoires auto-immunes (lupus, sclérodermie, Crohn...) font compliquer la grossesse. Cependant le lupus érythémateux disséminé (LED) qui est une maladie auto-immune systémique qui touche principalement les femmes en âge de procréer et il est le plus parmi eux considéré comme un obstacle à la grossesse. [52]

❖ Maladies endocriniennes

L'insuffisance thyroïdienne ou l'hyperthyroïdie, notamment dans le cadre d'une thyroïdite auto-immune, insuffisance lutéale et SOPK sont des facteurs de risque de FCSR. [53] (Figure 12)

❖ Facteurs psychologiques

Les niveaux physiologiques des espèces réactives d'oxygènes ERO la cause de stress oxydatif jouent un rôle important dans la régulation des processus de reproduction, y compris le développement embryonnaire, la réceptivité de l'utérus, l'implantation embryonnaire, les fonctions du développement placentaire. [54]

III.4.3 Les fausses couches tardives (FCT)

Elles se définissent par l'expulsion d'un fœtus vivant au-delà du 1er trimestre et avant 22 semaines d'aménorrhée ou avec un poids fœtal inférieur à 500 g. Elle se caractérise par des phénomènes de survenue très différents de ceux des fausses couches du 1er trimestre, avec la quasi disparition des causes chromosomiques, une nette diminution des causes ovulaires et la

forte augmentation des causes mécaniques utérines (malformations utérines et béance cervicale) ainsi que des causes infectieuses.

III.5 Mort fœtale in utero (MFIU)

Une mort fœtale in utero est l'arrêt spontané de l'activité cardiaque à partir d'un terme de 22 SA ou d'un poids fœtal de plus de 1 000 g, elles surviennent dans près de 2% des grossesses dans le monde et dans 5 pour 1 000 naissances dans les pays à haut revenu.

Les principaux facteurs de risque associés aux MFIU sont :

- L'obésité (IMC > 30 kg/m²)
- L'âge maternel supérieur à 35 ans
- Le niveau d'éducation bas
- Les complications vasculaires maternelles (pré-éclampsie et éclampsie), le retard de croissance intra-utérin, l'hématome rétroplacentaire et l'antécédent de MFIU. [55]

- **L'étiologie :**

- ❖ **Pathologies vasculaires placentaires**

- **L'hématome rétroplacentaire (HRP)**

L'HRP survient lorsqu'un placenta normalement inséré se sépare de la déciduale basale après 20 semaines de grossesse et avant la délivrance, sa fréquence est de 1% des naissances.

C'est une complication grave pour le fœtus qui brusquement privé d'oxygène peut avoir une asphyxie sévère, mourir ou garder des séquelles neurologiques. Et pour la mère qui peut avoir une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), saigner (hémorragie interne ou externe) voire mourir.

On pense cependant qu'un défaut de vascularisation placentaire peut être important

Dans une étude suédoise, il existe une association significative entre HRP et autres pathologies obstétricales. [56]

La mortalité périnatale était multipliée par 20 ; 10,6% au cours des grossesses compliquées d'un HRP.

- **Pré-éclampsie et éclampsie**

La pré-éclampsie est définie selon la terminologie de ACOG l'American College of Obstetricians and Gynecologists par la survenue d'une hypertension artérielle HTA (TA>14/9) induite par la grossesse après 20 SA, associée à une protéinurie >0,3g/24h, et/ou à des œdèmes. La pré-éclampsie est une pathologie qui peut atteindre tous les organes maternels et se compliquer d'éclampsie, de troubles de coagulation notamment HELLP

(hemolysis - elevated liver enzymes -low platelets), d'insuffisance rénale, d'œdème pulmonaire et d'accidents vasculaires cérébraux, voire de mort maternelle. [41]

Elle est responsable d'une augmentation de la mortalité fœtale estimée à 3,5 pour mille entre 24 semaines d'aménorrhée et l'accouchement. [57]

L'éclampsie est définie par la survenue de convulsions en association avec des symptômes de pré-éclampsie, en absence de pathologie neurologique concomitante. L'éclampsie est une des complications les plus graves de la pré-éclampsie. Elle est survenue avant l'accouchement dans 38% des cas, pendant la délivrance dans 18% des cas et en post-partum dans le 44% restants.

L'éclampsie a entraîné une mort maternelle, fœtale in utero et néonatale dans respectivement 1,8%, 2,2% et 3,4% des cas. [57]

❖ **Thrombophilies héréditaires**

Le bon déroulement d'une grossesse nécessite un système vasculaire utéroplacentaire efficace. Sachant que ce système peut être compromis par des troubles de l'hémostase de type thromboembolique, il semble probable que la présence d'une thrombophilie maternelle augmente le risque de pertes fœtales.

Plusieurs études ont prouvé l'augmentation du risque de pertes chez les patientes présentant une thrombophilie. Malgré une hétérogénéité entre les études, il est observé une augmentation du risque de perte fœtale associée à la thrombophilie.

Un déficit en protéine S et C ne pourra donc être affirmé qu'à 2 mois après la grossesse, en absence de traitement oestroprogestatif. Preston et al, trouvent un taux significativement plus élevé de « pertes fœtales » chez les patientes présentant un déficit en protéine C ou S. [58]

❖ **Les troubles endocriniennes**

Le diabète maternel est une cause connue depuis longtemps de MFIU. Il y a deux à cinq fois plus de risque. [59]

PARTIE PRATIQUE

I. Patients et Matériel :

I.1 Types d'étude :

Il s'agit d'une étude cas – témoin prospective monocentrique portant sur une série de 30 patientes présentant des complications vasculoplacentaires (FCS et/ou MFIU) et 30 témoins admis au laboratoire d'hémostase du C.H.U Tlemcen du service gynécologie-obstétrique ou consultation externe de 1 septembre 2015 au 31 mars 2016.

I.2 Population de l'étude

Notre étude comprend deux groupes :

Un groupe de patientes constitué de 30 femmes âgées moins de 45 ans ayant des complications vasculoplacentaires types FCS et/ou MFIU.

Et un groupe témoin qui contient 30 femmes âgées moins de 45 ans qui ont mené à terme au moins une grossesse sans complications vasculoplacentaires et n'ayant aucune pathologie chronique ou traitement en cours.

I.3 Les critères d'inclusion

Toutes les patientes âgées moins de 45 ans adressées au laboratoire d'hémostase du C.H.U Tlemcen entre 1 septembre 2015 et 31 mars 2016 pour un bilan de thrombophilie en raison des complications vasculoplacentaires présentant au moins 2 fausses couches spontanées et/ou une mort fœtale in utero.

- **Les Critères de non inclusion**

- Grossesse en cours
- La présence des pathologies chroniques (HTA, diabète, obésité ...)
- Eclampsie, pré éclampsie, Syndrome HELLP, RCIU.
- La prise d'anticoagulants (Héparine, Antagonistes de la vitamine K...).

I.4 Recueil des données

Les informations ont été recueillies à partir du dossier transmis de la consultation et de l'interrogatoire (Annexe I et II).

I.5 Prélèvements et étape préanalytique

Le prélèvement se fait au niveau de laboratoire d'hémiobiologie du C.H.U Tlemcen selon les recommandations édictées par le guide de bonne exécution des analyses et la norme ISO 15189.

Le prélèvement se fait à distance de la perte fœtale après 12 semaines et pour les témoins à distance de l'accouchement après 6 semaines et en dehors de tout épisode infectieux en évitant la pose d'un garrot trop prolongé.

Le sang total du patient est recueilli dans un tube à prélèvement en plastique ou en verre siliconé qui contient le citrate trisodique 0.109M comme anticoagulant où Le rapport entre le sang entier à l'anticoagulant est d'un volume de citrate de sodium pour neuf volumes de sang total et mélanger doucement les tubes. L'effet anticoagulant de citrate est exercé par chélation du calcium, qui est un cofacteur nécessaire pour la plupart des étapes du processus hémostatique.

Les examens d'hémostase se font dans un plasma pauvre en plaquettes recueilli après double centrifugation pendant 15 minutes à 2500 g. La préparation du plasma doit être réalisée le plus tôt possible après le prélèvement.

Les prélèvements sont stockés pendant 4h à 18-24°C pour les bilans de routine et 3 à 6 mois à -80 C° pour les autres tests (le plasma doit être congelé dans les 2 heures qui suit le prélèvement).

La décongélation se fait à 37 C° au bain-marie thermostaté pendant au moins 15 minutes et est homogénéisé avant toute utilisation.

I.6 Analyse statistique

Les données recueillies ont été transférées dans un logiciel d'analyse statistique « IBM ® SPSS ® Version 23 ».

Une analyse comparative des deux populations a été effectuée en utilisant le test du Khi carré de PEARSON (la différence est significative si $p \leq 0.05$) les graphiques ont été tracés après transfert des données sur Microsoft office Excel 2013.

II. Méthodes

II.1 Principe de la mesure du temps de coagulation

La plupart des tests de coagulation ont pour but de mesurer le temps de formation d'un caillot de fibrine in vitro dans diverses conditions.

- **Méthode chronométrique (mécanique) :**

Le principe consiste à mesurer la variation de l'amplitude d'oscillation de la bille lorsque le fibrinogène se transforme en fibrine, une diminution de l'amplitude correspond à une augmentation de viscosité du milieu et c'est le principe de détection électromagnétique. En effet, le temps de coagulation c'est le temps au bout duquel l'automate perçoit une modification significative de la viscosité plasmatique.

- **Méthode chromogénique (optique) :**

Elle est basée sur le changement d'absorbance de la lumière et le temps de coagulation c'est le temps au bout duquel l'automate perçoit une opacification du milieu réactionnel.

L'ensemble de bilan a été réalisé sur automate STA Compact Max® (annexe III)

II.2 Bilan d'hémostase de routine

II.2.1 Temps de Quick

- **Principe**

Le principe du temps de Prothrombine consiste à comparer en présence de thromboplastine calcique les temps de coagulation d'un plasma à étudier par rapport à un témoin normal servant de référence.

Les thromboplastines sont des préparations réactives riches en phospholipides et facteur tissulaire qui stimulent la formation de caillot, permettant l'exploration de facteurs de la voie extrinsèque VII (proconvertine) et les facteurs de la voie commune : le facteur X (stuart), le facteur V (proaccelerine), le facteur II et fibrinogène.

La réaction se déroule à 37C° comme suite :

plasma citraté pauvre en plaquettes + thromboplastine + Calcium → caillot de fibrine

(Figure 13)

- **Mode opératoire**

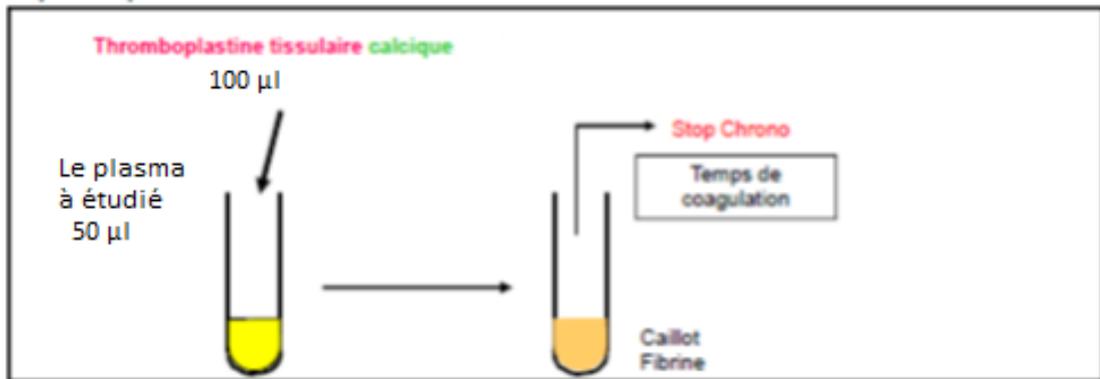


Figure 13 : Mode opératoire de Temps de Quick

- **Expression des résultats :**

Les temps de coagulation sont mesurés à partir du moment de l'addition de calcium jusqu'à la détection du caillot de fibrine.

En pratique courante, le temps de Quick (TQ) est converti en taux de prothrombine (TP) exprimé en pourcentage. (Figure 14)

La conversion du TQ en TP se fait à l'aide d'une droite d'étalonnage ou droite de «Thivolle», établie à partir de plasmas normaux testés en dilution. (Figure 15)

Les valeurs moyennes normales sont comprises entre 70 et 100%.

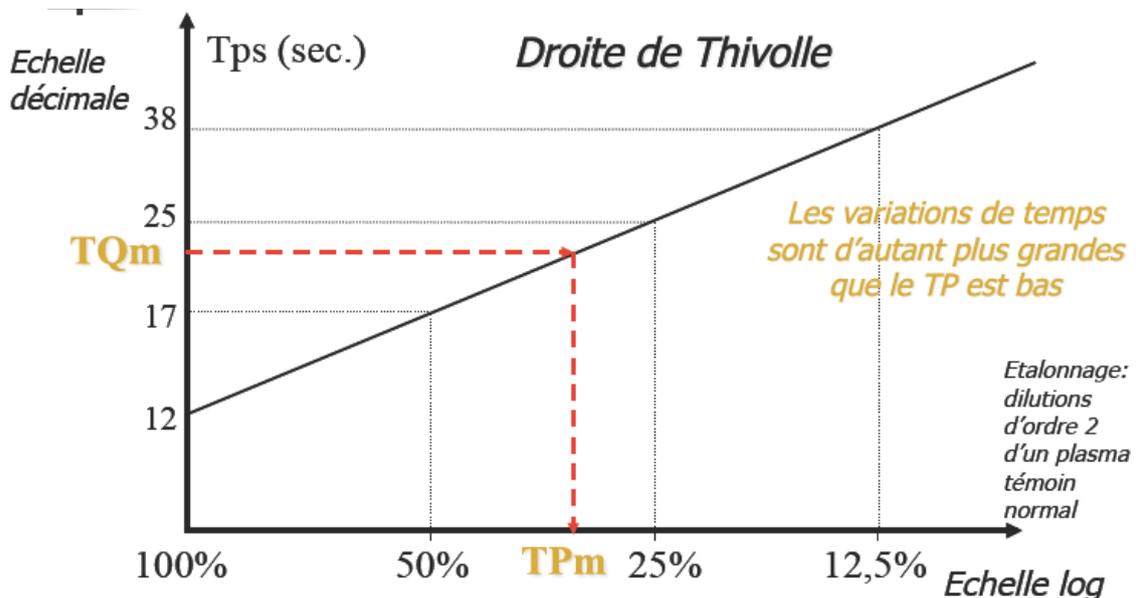


Figure 14 : La transformation du TQ en TP (La droite de Thivolle)

Dilution	T (sec)	%
pur	12	100
1/2	18	50
1/3	24	33
1/4	30	25

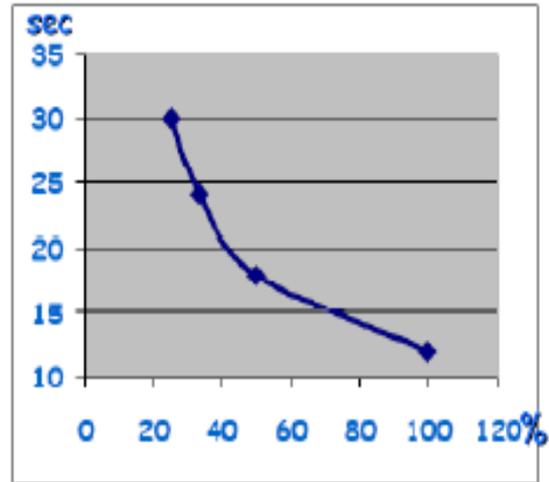


Figure 15 : Les dilutions du plasma

II.2.2 Temps de céphaline et activateur

- **Principe**

C'est le temps de coagulation d'un plasma déplaqueté à 37°C en présence d'un équivalent des phospholipides plaquettaires (la céphaline), de calcium et d'un activateur de la phase de contact Le silice pour TCA et Le kaolin pour le TCK ; le kaolin rend le test sensible aux déficits en facteurs (VIII, IX, XI, XII mais aussi II, V et X...).(Figure 16)

Le TCA évalue les facteurs de la voie intrinsèque y compris (Prékallitréine, kininogène de haut poids moléculaire, XI (Rosenthal), IX (anti hémophilique B) et VIII (anti hémophilique A) et les facteurs de la voie commune.

- **Mode opératoire**

Deux principales méthodes de détection des caillots, mécaniques et optiques, sont utilisées dans les tests de coagulation avec aucun avantage clair pour une méthode sur l'autre

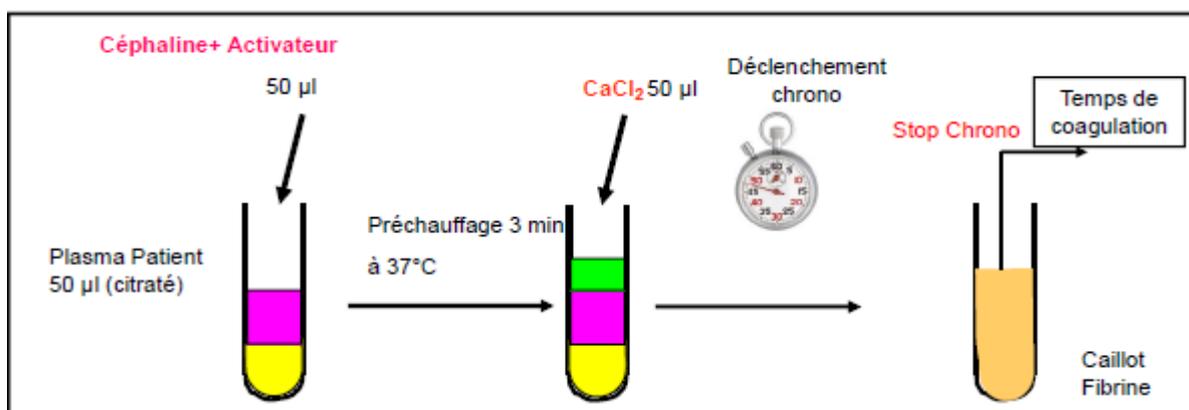


Figure 16 : Mode opératoire de TCA

- **Expression des résultats**

Le temps entre recalcification et la détection d'un caillot de fibrine est rapporté en quelques secondes.

Le temps normal dépend du type de phospholipide utilisé. Il se situe au laboratoire d'hémostase entre 25 et 32 secondes, mais suivant les réactifs et l'appareillage, ces normes peuvent être différentes par exemple entre 20 et 40 secondes.

II.2.3 Dosage de fibrinogène

- **Principe**

Le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, dilué dans des proportions adéquates, mis en présence d'un excès de thrombine à 37°C et en optimum calcique, est directement fonction du taux de fibrinogène fonctionnel plasmatique. (Figure 17)

- **Mode opératoire**

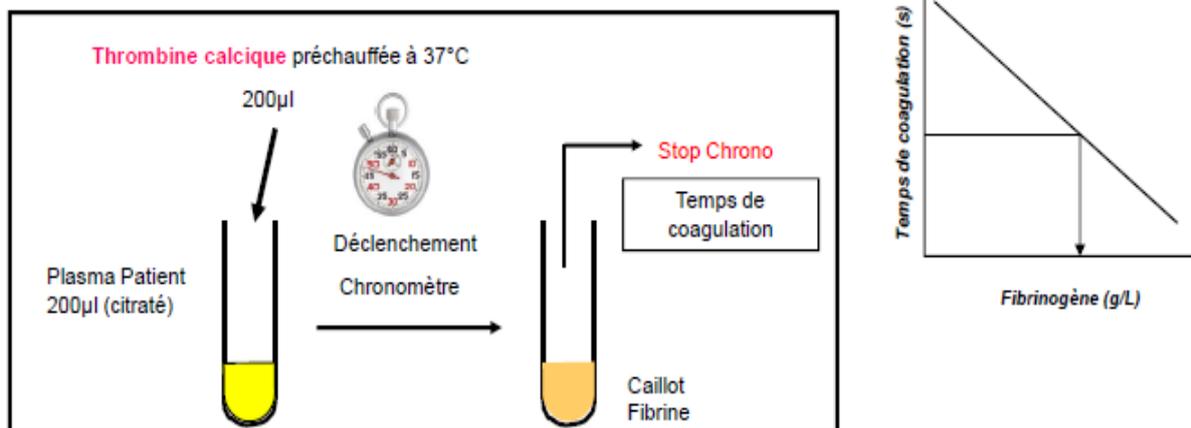


Figure 17 : Mode opératoire de dosage du fibrinogène

- **Expression des résultats**

Les valeurs normales : 2-4 g/l.

II.3 Etude de la Résistance à la protéine C activée

- **Principe**

Le principe de la détection de la résistance à la PCa repose sur un allongement anormalement faible du temps de coagulation du plasma testé en présence de PCa et en milieu calcique. Dans le système STA® - Staclot® APC-R, la coagulation de l'échantillon dilué est réalisée en présence de plasma déficient en facteur V et de venin de *Crotalus viridis helleri*.

Ce venin agissant comme un activateur du facteur X, déclenche la coagulation à ce niveau et élimine l'interaction des facteurs situés en amont.

L'allongement du temps de coagulation d'un plasma normal en présence de PCa résulte de la capacité de la PCa apportée à inactiver le facteur Va du plasma testé.

- **Mode opératoire**

Le coffret STA[®] - Staclot[®] APC-R permet de mesurer l'allongement du temps de coagulation du plasma testé en milieu calcique il s'agit d'une méthode chromométrique.

- L'échantillon est dilué au 1/10 par l'automate. (Tableau 3)
- Ajout de plasma déficient en V et du venin de *Crotalus viridis helleri* préalablement incubé (réactif 2)
- Déclenchement de la réaction par l'ajout de Calcium et la PCa (Tableau 4)

Tableau 3 : La dilution du plasma pour le test de RPCa

Echantillon			Diluant
Volume	Incubation	Dilution	Nom
50µl	0 sec	1/10	Owren-koller

Réactifs

Réactif 1: Plasma humain immunodépleté en FV et enrichi en phospholipides, lyophilisé.

Réactif 2 : Préparation lyophilisée contenant du venin de *crotalus viridis helleri*.

Réactif 3 : Protéine C activée d'origine humaine en milieu calcique, lyophilisé.

Réactif 4 : Plasma humain normal, citraté, lyophilisé utilisé comme contrôle négatif.

Réactif 5 : Plasma humain citraté lyophilisé utilisé comme contrôle positif.

Tableau 4 : Les volumes des réactifs utilisés pour le test de RPCa

Non	Incubation sec	Volume
Plasma déficient en V	0 sec	50 µl
Venin	240 sec	50 µl
PCa	0 sec	50 µl

- **Expression des résultats**

Un temps de coagulation plasmatique (obtenu par le système STA ® Staclot ® APC-R supérieur ou égal à 120 secondes (s) déterminait l'absence de RPCa. A l'inverse, un temps d'inférieur à 120 s était considéré positif pour la RPCa.

II.4 Dosage des autres facteurs

- **Dosage du facteur VIII**

Le principe du dosage consiste à mesurer, en présence de la céphaline et d'activateur, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constant et en excès (apportés par le STA ® - Déficient VIII) à l'exception du facteur VIII apportés successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades.

Les valeurs normales : 60-150%.

- **Dosage du facteur IX**

Le principe du dosage consiste à mesurer, en présence de la céphaline et d'activateur, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constant et en excès (apportés par le STA ® - Déficient IX) à l'exception du facteur IX apportés successivement par les plasmas dilués du témoin et des malades.

Les valeurs normales : 60-150%

II.5 Dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation

- **Dosage de l'antithrombine**

L'antithrombine (AT III) exerce une action antithrombinique puissante et immédiate en présence d'héparine, c'est une méthode chromogénique étudie l'inhibition de la thrombine par l'AT plasmatique en présence d'héparine.

Le dosage se déroule en deux temps :

- Incubation du plasma en présence d'héparine et d'une quantité fixe et en excès de thrombine
- Mesure de la thrombine résiduelle par son activité amidolytique sur le substrat chromogène CBS 61 (la libération de paranitroaniline (PNA dosée à 405 nm)

La quantité de thrombine neutralisée est proportionnelle à la quantité d'AT III présente dans le milieu. Le dosage n'étant pas influencé par l'héparine thérapeutique.

Valeurs normales = 70 à 120%

- **Dosage de la protéine C (STA Stachrom protéine C)**

En présence de l'activateur spécifique le venin d'Agkistrodon contortrix, la protéine C du plasma est transformée en protéine C activée. La quantité d'enzyme ainsi formée est dosée par son activité amidolytique sur le substrat synthétique CBS 42.46.

La libération de paranitroaniline est mesurée à 405 nm, est proportionnelle à la concentration de la protéine C dans le plasma du patient.

Valeurs normales : 70 à 130%

- **Dosage de la Protéine S**

Le principe du dosage chromométrique de la PS, repose sur l'activité cofacteur de la protéine S potentialisant l'effet anticoagulant de la protéine C activée, objectivée par l'allongement du temps de coagulation d'un système enrichi en facteur Va, substrat naturel de cet inhibiteur. L'ajout du facteur V permet de minimiser le rôle du facteur V apporté par le patient et donc de rendre le test moins sensible à une éventuelle résistance à la PCa.

Valeurs normales : 55-140 %

II.6 Dosage des anticorps antiphospholipides

- **Dosage immunoenzymatique et typage des anticorps antiphospholipides (IgG, IgM)**

Il s'agit d'un dosage semi quantitatif des anticorps antiphospholipides (APL) de classe IgG ou IgM par méthode ELISA.

Un support plastique recouvert de phospholipides (cardiolipine, acide phosphatidique et phosphatidylserine) est mis en contact avec une solution stabilisante contenant de la β 2GPI. Cette dernière se fixe sur les anticorps antiphospholipides éventuellement contenus dans le plasma à tester : les APL fixés sont révélés à l'aide d'un immunoconjugué qui se fixe sur les déterminants antigéniques libres, le taux de peroxydase liée est mesuré par son activité sur un substrat, l'intensité de la coloration, après l'arrêt de la réaction par un acide fort est en fonction de la concentration initiale d'anticorps anti-phospholipides présente dans le milieu.(Figure 18)

Le taux d'anticorps est normalement inférieur à la valeur du seuil de positivité, les valeurs seuil données par la littérature des APL IgG et IgM sont respectivement de 23 unités GPL et 9 MPL /ml.

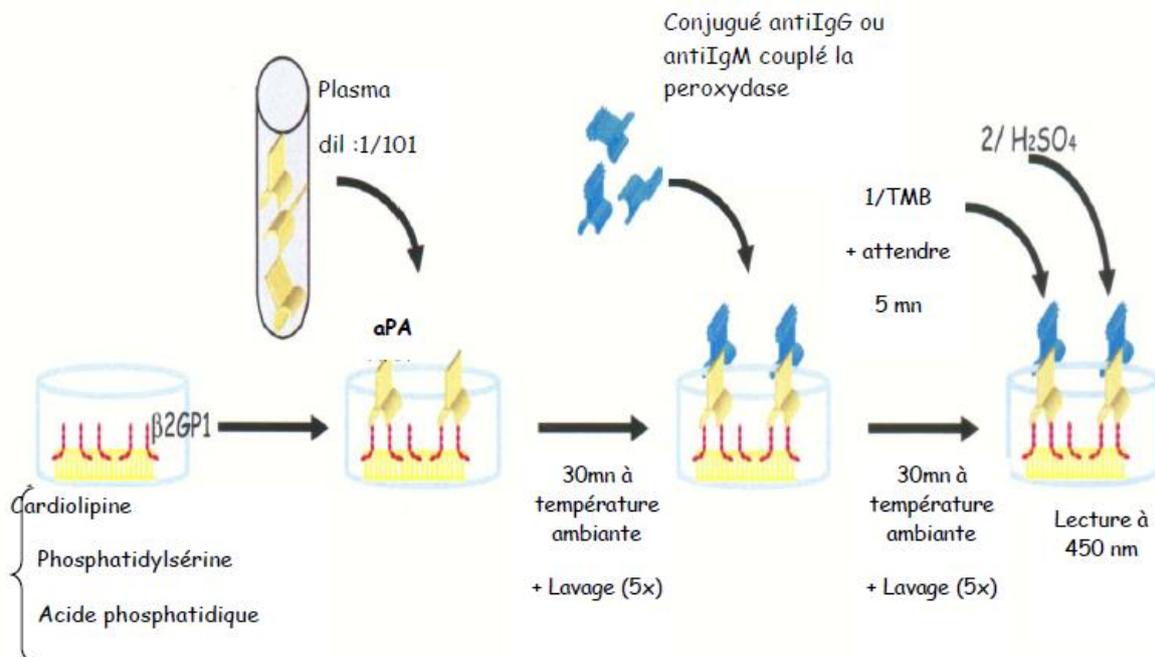


Figure 18 : Dosage immunoenzymatique des APL IgG ou IgM par la méthode ELISA

- **Dosage immuno-enzymatique des anticorps Anti β2GP IgG et IgM : ELISA IgG/IgM**

Le test permet la détection par méthode ELISA des anticorps dirigés contre la β2-glycoprotéine I ou apolipoprotéine H, d'iso type IgG ou IgM. L'antigène (β2-GPI) est adsorbé sur un support solide constitué de 12 barrettes de 8 micropuits en plastique. Dans un premier temps, l'échantillon dilué est distribué dans chacun des puits. S'il contient les auto-anticorps recherchés, ceux-ci vont se fixer à l'antigène, un premier lavage permet d'éliminer les éléments non fixés. On ajoute ensuite un conjugué (anti-IgG ou anti-IgM) humain couplé à la phosphatase alcaline qui se fixe au complexe antigène-anticorps précédemment formé.

Après incubation l'excès de conjugué est éliminé par un second lavage, l'étape de chromogénèse est réalisée en déposant un substrat de l'enzyme. Au cours de celle-ci, se développe une coloration proportionnelle à la quantité d'anticorps antiβ2-GPI présents dans l'échantillon. L'addition de NaOH 1N permet de bloquer la réaction enzymatique. (Figure 19)

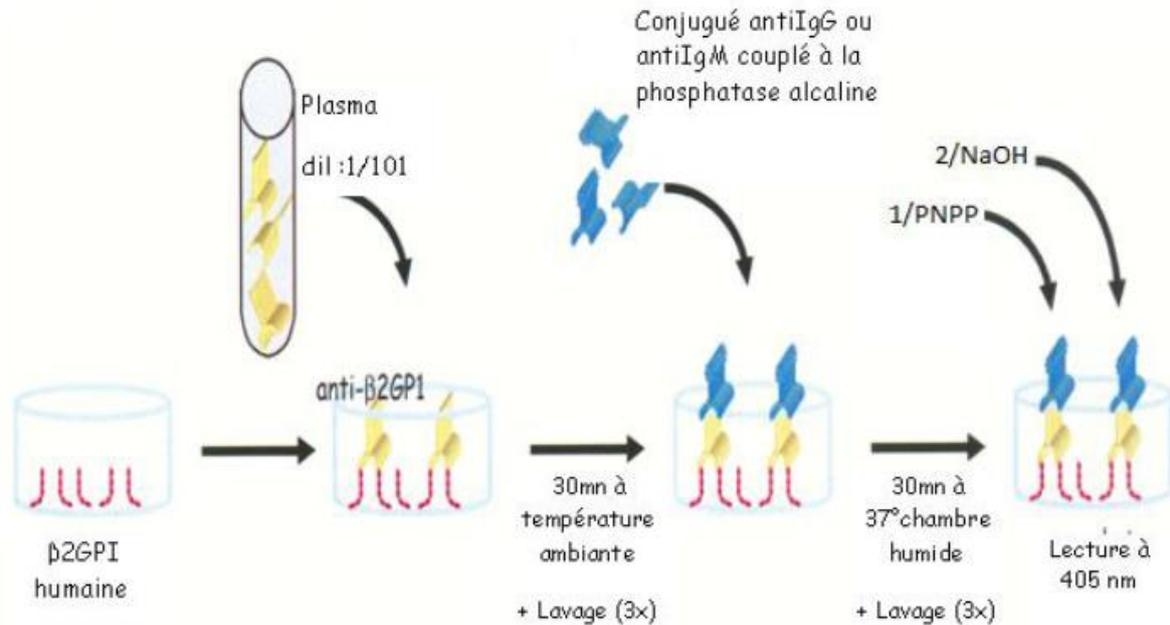


Figure 19 : Dosage immunoenzymatique des β 2GPI IgG ou IgM par la méthode ELISA

III. Résultats et discussion :

III.1 Etude de la population saine

III.1.1 Les valeurs normales

Nous avons testé 30 femmes saines dont l'âge varie entre 21 à 45 ans avec une moyenne de 33.5 ± 5.8 ans.

Les valeurs normales des différents paramètres (Bilan de routine TP, TCA, Fibrinogène) ont été établies comme la moyenne \pm écart-type.

Les résultats sont exposés dans le tableau 5

Tableau 5 : Les valeurs normales des différents paramètres biologiques dans le groupe témoins

Paramètres étudiés	Population saine (n=30)	Valeurs limites
AGE (ans)	33.5 ± 5.8	21- 45
TP (%)	93.6 ± 6.6	78 - 100
TCA « aPTT » (s)	30 ± 2.9	26 - 37
FIBRINOGENE (g/l)	3.4 ± 1.04	1.75 – 4.6

III.1.2 Etude de la RPCa dans la population saine

Notre étude n'a révélé aucun cas positif pour la RPCa dans le groupe contrôle, en effet la moyenne des valeurs obtenue était de 185.6 secondes avec un écart-type de 20.8 s, les valeurs extrêmes étaient de 129.8 à 237.2 s. les résultats sont présentés dans le tableau 6

Tableau 6 : Les valeurs de la RPCa chez les femmes témoins

	Population saine (n=30)	Valeurs limites	Valeurs normales
RPCa (s)	185.6 ± 20.8	129.8 – 237.2	120 - 300

III.2 Analyse des patientes avec CVP

III.2.1 La prévalence de la RPCa

Nous avons étudié 30 patientes ayant présenté un ou plusieurs pertes fœtales dont l'âge moyen est de 33.9 ± 6.3 ans avec des extrêmes de 22 et 45 ans.

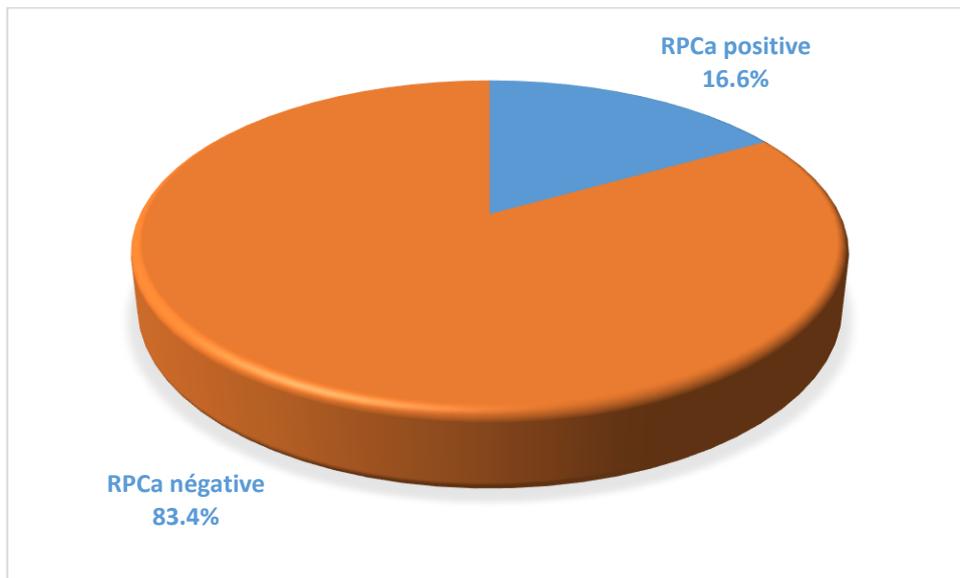
Aucune des patientes n'avait des causes infectieuses ou mécaniques pouvant expliquer ces pertes fœtales.

Les valeurs de RPCa varient de 71.5 à 286 s avec une moyenne de 176.56 ± 55.8 s (Tableau 7)

Tableau 7 : la moyenne de la RPCa chez les femmes malades.

Paramètres étudiés	Population malades (n=30)	Valeurs limites
AGE (ans)	33.9 ± 6.3	22- 45
RPCa (s)	176.56 ± 55.8	71.5 - 286

La prévalence de la RPCa dans la population étudiée était de 16.6%, soit 5 patientes sur 30 (Figure 20). Deux cas ont été confirmés par les enquêtes familiales.

**Figure 20** : La prévalence de la RPCa chez les patientes

Les résultats du test de la RPCa réalisé sur deux prélèvements pour les cinq cas sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Les résultats du test de la RPCa des cinq cas

PATIENTES	RPCa		
	1 ^{er} prélèvement	2 ^{ème} prélèvement	La moyenne
I	107.7	108	107.8
II	75.7	77.9	76.8
III	97.8	70.4	84.1
IV	77.3	78.9	78.1
V	69.3	73.7	71.5

Notre fréquence, par rapport à celles rapportées dans d'autres pays, selon des mêmes critères de sélection des patientes sont comparables à celles trouvées en Inde par Jyotsna et al en 2011 [60] qui était de l'ordre de 16.6% et Sharma et al en 2015 d'ordre 17.4%. [61]

III.2.2 Manifestations cliniques

Le nombre de pertes fœtales varie de 1 à 13 par patiente avec une moyenne à quatre.

13 patientes avaient des FCP soit 43.3%; 5 MFIU (13.3%) ; 2 cas de FCT (6.7%) et 10 patientes avaient des accidents multiples : 4 cas de FCP+MFIU (16.7%) et 6 cas de FCP+FCT (20%). (Figure 21)

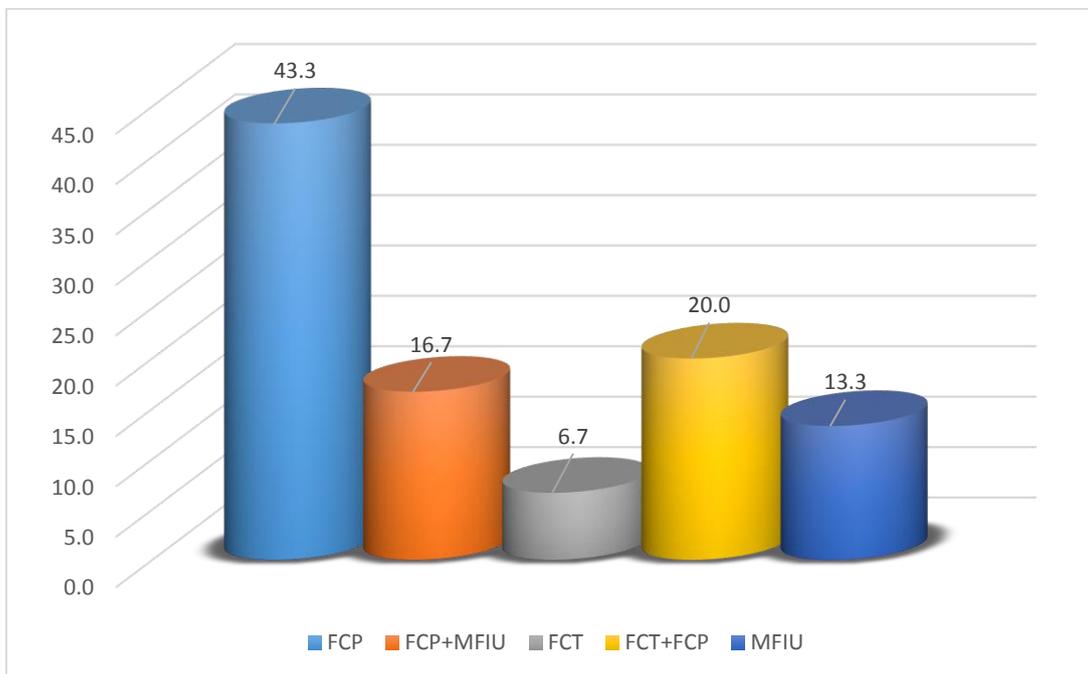


Figure 21 : Répartition par type de complications vasculoplacentaires

Le maximum des cas a été observé chez les femmes dont l'âge varie entre 30 et 40 ans, ceci est mieux illustré dans la figure 22.

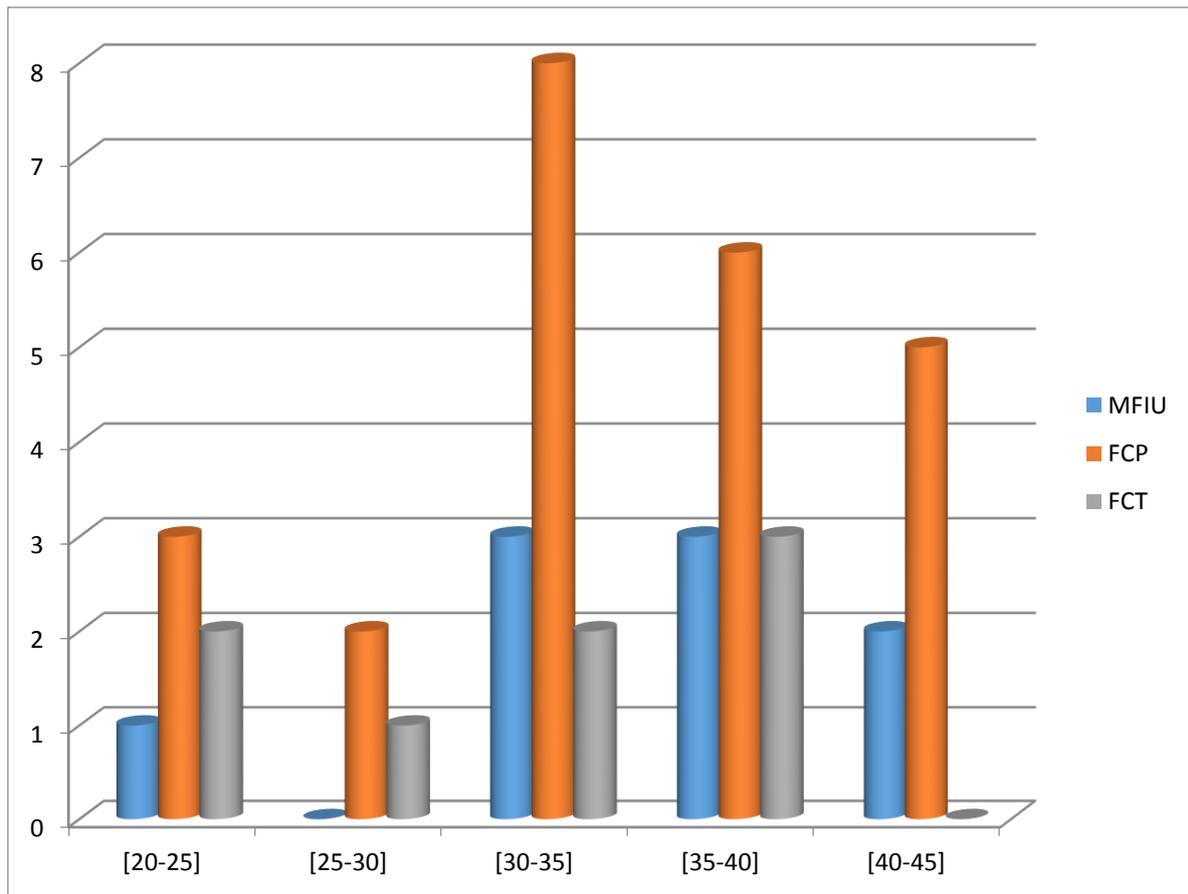


Figure 22 : Répartition des types de complications vasculoplacentaires selon âge

- **Influence de l'âge sur la RPCa**

Il n'existe pas de corrélation entre l'âge et la RPCa pour les malades ni pour les témoins. ($r_t = 0.4$) ($r_m = 0.32$). (Figure 23)

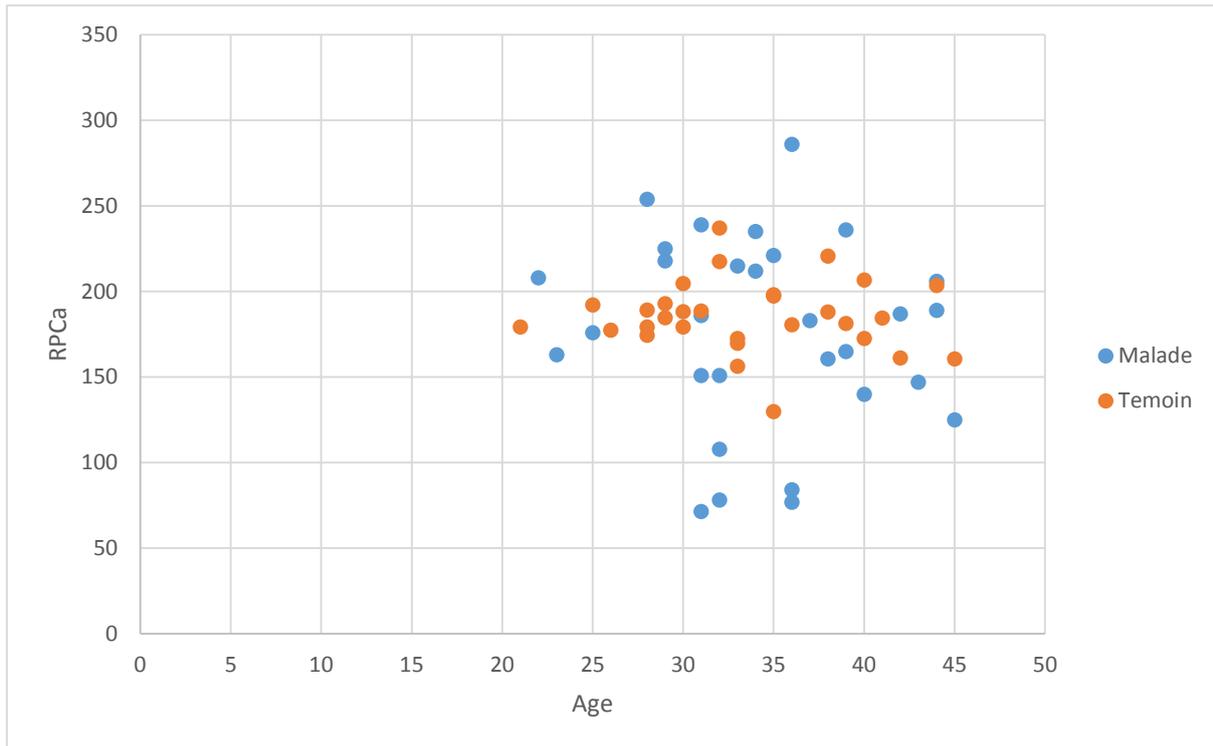


Figure 23 : Corrélation entre l'âge (malade et témoin) et RPCa

- **Les caractéristiques cliniques**

Tableau 9 : Les caractéristiques cliniques des patientes

	Présent n (%)	Absent n (%)
Antécédents personnels de MTEV	4(13.3)	26(86.7)
Antécédents familiaux de CVP	12(40)	18(60)
Consanguinité	9(30)	21(70)

Quatre patientes présentaient des antécédents thromboemboliques et stase veineuse dont deux ont des phlébites superficielles et les deux autres des varices des membres inférieurs.

Des antécédents familiaux de complications vasculopacentaires ont été observés dans 40 %.

La notion de consanguinité était trouvée chez 30% des malades. (Tableau 9)

- **Les pathologies associées**

Dans le groupe des patientes, 8 femmes sur 30 avaient une pathologie associée, cependant les deux pathologies médicales les plus trouvées sont l'hypothyroïdie et la neuropathie périphérique avec une fréquence de 6.7% suivie respectivement d'asthme avec 3.3%.

Par ailleurs, on note un cas d'adénome hypophysaire soit 3.3%, et un cas de lithiase rénale. (Figure 24)

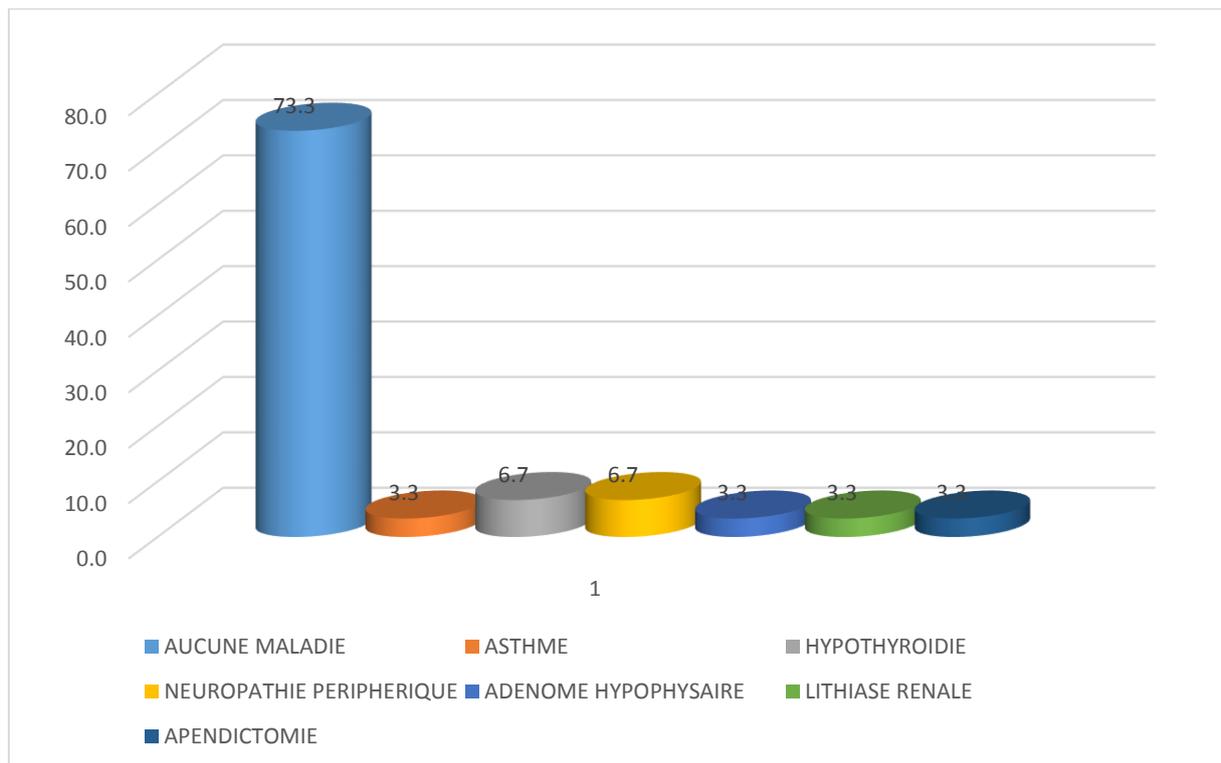


Figure 24 : Pathologies associées

Ces pathologies semblent non liées aux pertes fœtales à l'exception de l'hypothyroïdie qui augmente leur risque de survenue à tous les termes.[62]

- **La contraception orale**

50% des femmes appartenant au groupe de patientes sont sous contraceptifs oraux. (Figure 25)

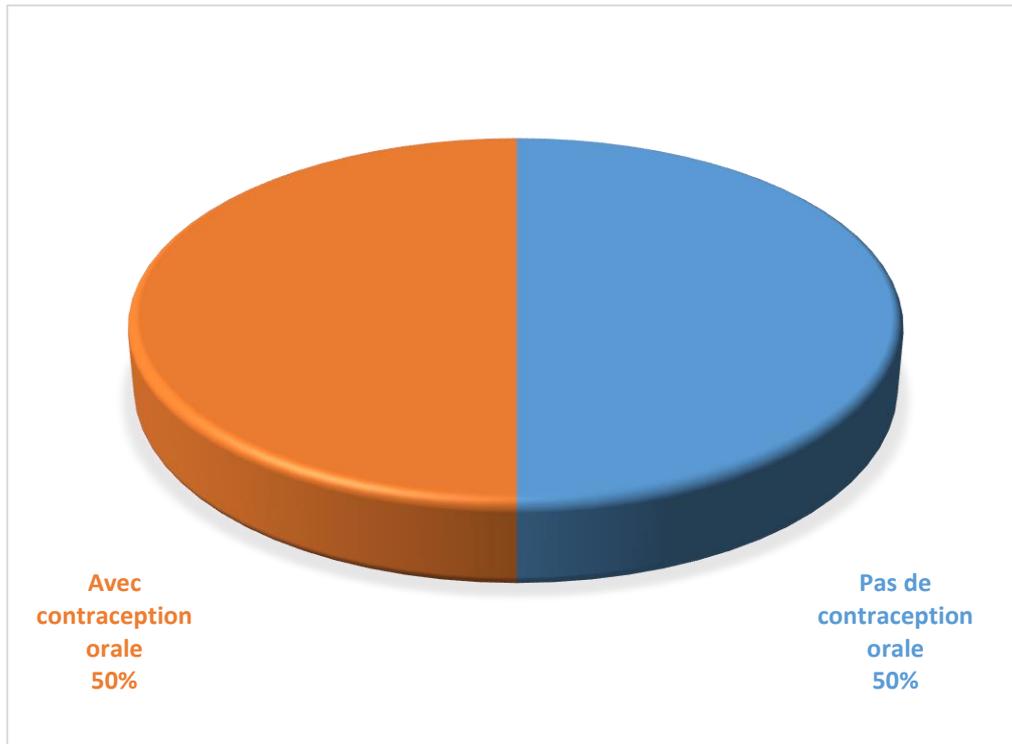


Figure 25 : Fréquence des patientes sous contraceptifs oraux

Tableau 10 : La prise d'oestroprogestatifs et la RPCa

	Prise d'oestroprogestatifs	
	Oui	Non
RPCa (+)	3	2
RPCa (-)	12	13

La relation entre la RPCa et la prise d'oestroprogestatifs est statistiquement non significative. ($P > 0.05$).

- **Le traitement prophylactique durant la grossesse :**

Seulement 36.7 % des malades avaient reçu un traitement prophylactique, dont 30% étaient sous l'Aspégic® «Acétylsalicylate » 100mg seul, et 6.7% associé à Lovenox®

« Enoxaparine sodique » . (Figure 26)

3 patientes sur 5 qui ont la RPCa avaient reçu le traitement « Aspegic 100 mg » mais il n'y pas eu de réponse thérapeutique.

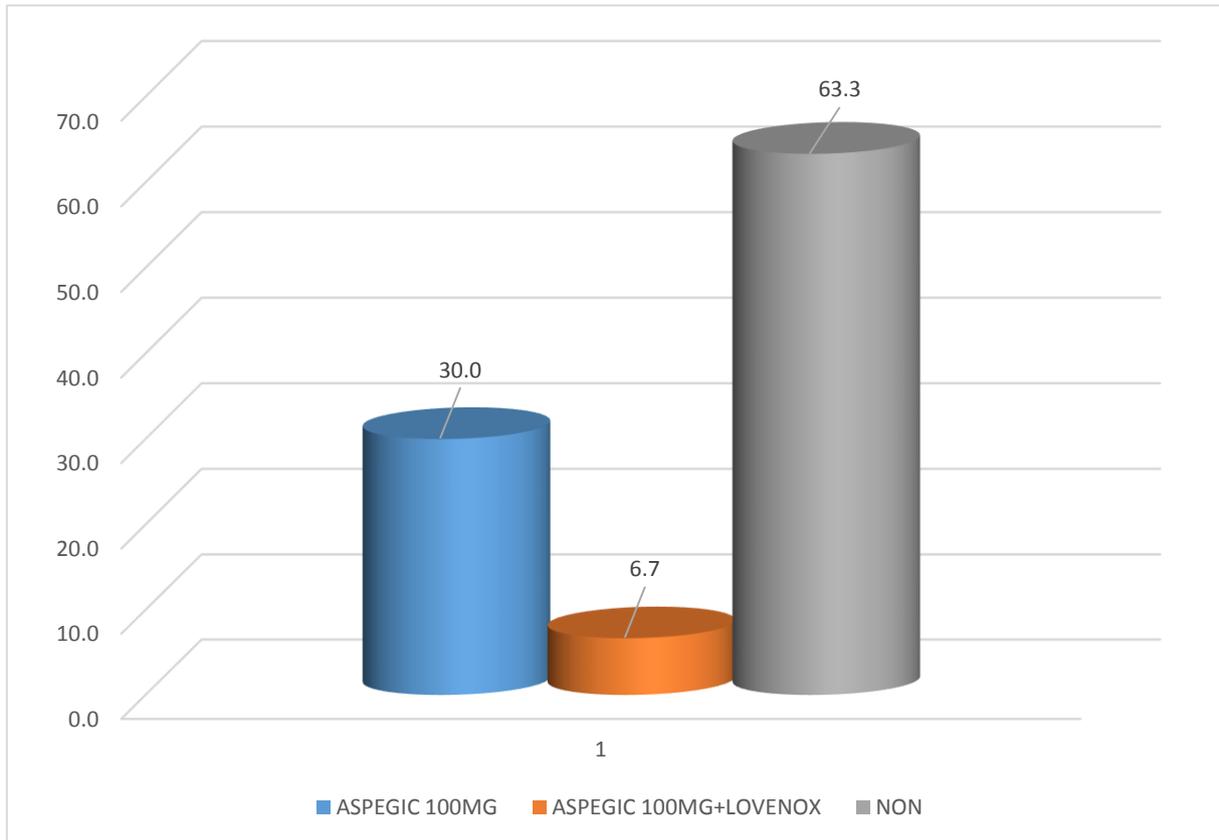


Figure 26 : Traitement prophylactique durant la grossesse

- **Paramètres biologiques**

Les valeurs des différents paramètres de Bilan de routine (TP, TCA, Fibrinogène) pour les patientes ont été établies comme la moyenne \pm écart-type. Les résultats sont exposés dans le tableau 11

Tableau 11 : Bilan de routine

Paramètres étudiés	Population malades (n=30)	Valeurs limites
TP (%)	91.3 \pm 9.2	70 - 100
TCA « aPTT » (s)	29.9 \pm 5.5	20 - 46
FIBRINOGENE (g/l)	3.5 \pm 1.17	2.15 – 6.6

Le bilan de routine d'hémostase est normal pour toutes les patientes.

Les autres paramètres dosés pour les patientes qui ont la RPCa sont exposés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Les résultats de bilan réalisé pour les 5 cas avec RPCa

	Age	TP	TCA	Fg	RPCa	PC Stachrom	PC Staclot	PS Free	APL	F VIII	F IX	AT
I	ans	70-100%	20-40s	2-4g/L	120-300s	70-130%	55-140%	60-14%	-	60-150%	60-150%	80-120%
I	32	99	22	3.5	107.7/108	106	68	128	-			95
II	36	98	20	3.7	75.7/77.9	138	78	140	-			110
III	36	74	37	2.6	97.8/70.4	86		107	-		118	107
IV	32	70	29	3.49	77.3/78.9	70	61	82	-	193	97	108
V	31	98	34.2	3	69.3/73.7	48	101	143	-			101

III.3 Etude de la corrélation clinique – biologique

La recherche de la résistance à la protéine C activée est positive chez 5 patientes sur 30 (16.6 %), cependant aucun cas de résistance n'est présent dans le groupe de témoins (0%).

Le test du Khi-carré de PEARSON a révélé une relation significative entre la RPCa et les pertes fœtales ($P=0.02$) avec un odd ratio (OR) de 2.2 pour un intervalle de confiance (IC) de 95% (1.65- 2.93).

La prévalence de la RPCa est significativement plus élevée chez les femmes qui ont eu des MFIU avec OR : 4.33 ($P\leq 0.001$), Aucune relation n'est observée entre la RPCa et les deux autres complications (FCP et FCT).

Plusieurs études portant sur l'association thrombophilies biologiques et pertes fœtales, en particuliers celles relatives à la RPCa et au facteur V Leiden du fait de leurs fréquences dans la population générale. (Tableau 13) Ces études ont été compilées dans une méta-analyse de Rey et al [63] qui montrent une relation significative entre les pertes fœtales répétées et la résistance à la protéine C activée avec un OR de 3.48 pour un intervalle de confiance de 95% (1.58-7.69). Les résultats de cette méta analyse sont étroitement liés à ceux de l'étude Française (NOHA) de Gris JC et al. Qui est remarquable en tous points. Il s'agit de la plus large étude publiée sur le sujet qui a inclus consécutivement 232 patientes avec un antécédent de perte fœtale inexplicée de plus 22 SA. Chaque patiente malade a été appariée avec deux patientes témoins en prenant compte l'âge et la parité ; soit un total de 464 témoins. Les patientes et leurs conjoints ont été testés pour l'ensemble des anomalies biologiques associées à la thrombose. La RPCa est associée significativement et en analyse multivariée aux morts fœtales in utero avec un OR de 6,9 pour un IC de 95 % (2,5–19) $p = 0,0002$.[64]

La RPCa semble donc être responsable de MFIU ; ceci rejoint nos résultats et ceux rapportés par Rothbart. [65]

Nos résultats sont comparables à celles trouvés dans l'étude de Sharma et al en 2015 portant sur 575 patientes où la prévalence de RPCa était de 17.4% contre 0% dans le groupe de témoins. [61]

Il a été retrouvé une association significative entre le facteur V Leiden et les fausses couches spontanées à répétition (FCSR) dans une étude cas-témoin portant sur 60 malades et

40 témoins, la prévalence de FVL dans le groupe de patientes était de 50 % et de 2.5% chez les témoins.[66]

Dans une étude cas-témoin de Jyotsna et al [60] en 2011 portant sur 30 patientes aucune relation n'est significative entre la RPCa et les fausses couches tardives. En effet la RPCa été observée chez 16.6% des cas et 3.3% des contrôles.

Aucune association n'est retrouvée entre le FVL et les fausses couches spontanées répétées dans deux études de Lund en 2015 et Altintas en 2007 avec la même prévalence de 7.9%.[67] [68]

Tableau 13 : Tableau des études similaires

Etude	Lieu de l'étude	Type ou semaine de FC	Prévalence ou odd ratio (OR)	Type de RPCa	Population de l'étude	Moyenne d'Age de patientes	
Balash et al [69] (1997)	Espagne	FCSR < 12 SA	1.8% M 2.0% T	RPCa	55 M 50 T	31.8 ans	NS
Rothbart et al [65] (1999)	Israël	MFIU	P= 0.013	RPCa	14 M 14 T	30.6 ans	S
Gris et al [64] NOHA (1999)	France	MFIU >22 SA	OR 6.9 (IC 95%: 2.5-19)	RPCa	232 M 464 T	-	S
Younis et al [70] (2000)	Israël	FCSR <12SA 12-18 SA	38% M 8% T	RPCa	78M 139 T	-	NS
Charfeddine et al [71] (2001)	Tunisie	FCSR	11.11%	RPCa	54 M	30 ans	S
Rai et al (2001) [72]	Londres	FCSR <12SA FCT >12 SA	3.3%M 4% T 3.9% M 4% T	RPCa héréditaire	1111 patientes 150 témoins	33 ans	NS
Sarig et al [73] (2002)	Israël	FCSR, FCT, MFIU	39% M 3% T (OR : 18.0 ; IC 95 %, 7,0- 53,6)	RPCa	145 M 145 T	-	S

Rey et al (2003) [63]	Méta-analyse	FCSR <12 SA	(OR : 3,48 ; IC 95 % = 1,58-7,69)	RPCa	-	-	S
Abraitis et al [8] (2004)	Lituanie	FCSR	14.7% M 5% T P<0.05	RPCa	61 cas 80 témoins	28.1 ans	S
Altintas et al (2007) [68]	Turquie	FCSR	7.9% M 7% T	FVL	114 M 185 T	-	NS
Lund et al [67] (2010)	Danemark	FCSR	7.9% M	FVL	363 M	-	NS
Jyotsna et al [60] (2011)	Inde	FCT MFIU	16% M 3.3 T P = 0.195	RPCa	30 M 30 T	24.9 ans	NS
Isaoglu et [66] (2014)	Turquie	FCSR	50% M 2.5% T	FVL	60 M 40 T	-	S
Sergi et al [74] (2015)	Canada	<12 SA	OR 1.68 (95% IC: 1.16-2.44)	FVL	1305 M 842 T	-	S
Sharma et al [61] (2015)	Inde	<22 SA	17.4% M 0% T P<0.05	RPCa	575 cas 575 témoins	27.7 ans	S

M : Malade

T : témoins

NS : Non significative

S : significative

FVL : facteur V leiden

RPCa : résistance à la protéine C

MFIU : Mort fœtal in utero

FCSR : Fausses couches spontanées à répétition

FCT : fausses couches tardives

OR : odd ration

III.4 Etude de familles atteintes

- **FAMILLE 01 :**

Nous rapportons l'étude d'une patiente qui présente une résistance à la protéine C activée associée à des MIFU.

Histoire clinique :

Mme B. Souad âgé de 32ans, G2P0 a eu deux morts fœtales in utéro après 24 semaines d'aménorrhée survenues spontanément. Elle a été traité par ASPEGIC 100mg une fois par jours pendant 06 mois.

Elle nous a été adressée au laboratoire à distance de la perte fœtale en dehors de tout traitement anticoagulant.

On retrouve dans les antécédents familiaux deux sœurs ayant souffert de pertes fœtales, sa sœur II1 (Figure 27), a eu à l'âge de 36 ans une MFIU à 32 semaines d'aménorrhée. Celle-ci n'a reçue aucun traitement prophylactique durant la période de gestation. La sœur II4 âgé de 28ans avait présenté elle aussi une FCP.

La mère de ces 3 sœurs avait 08 pertes fœtales mais elle a pu mener à terme quatre grossesses.

Aucune manifestation thromboembolique n'a été observée chez les membres de la famille. On ne note aucune consanguinité entre la patiente et son mari.

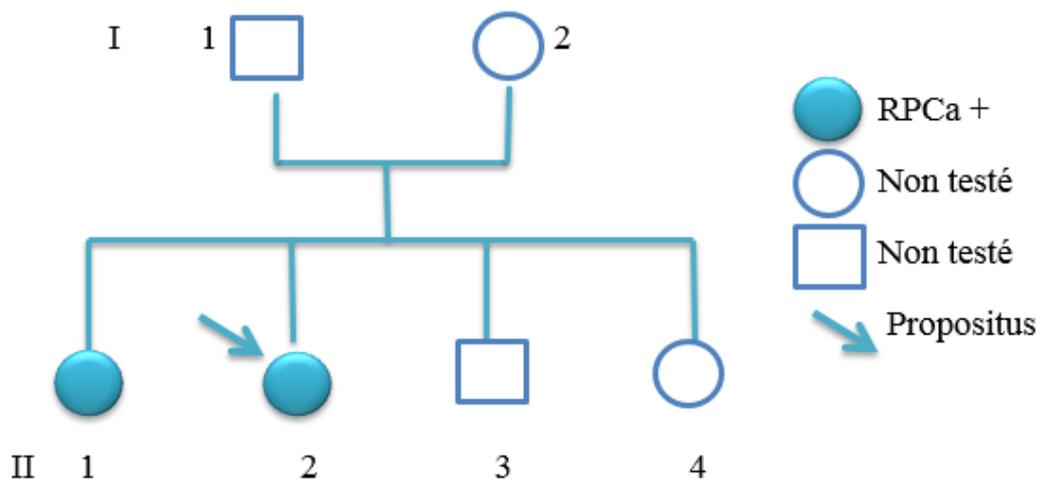


Figure 27 : L'arbre généalogique de la famille 01

Résultats biologiques :

Le bilan global de l'hémostase et les dosages des différents inhibiteurs physiologiques de la coagulation effectués sur le plasma du propositus et sa sœur III1 ont révélé des résultats normaux.

L'étude de la résistance à la PCa effectuée sur 2 prélèvements différents a montré un taux bas chez la propositus et sa sœur III1. Les résultats sont exposés dans le tableau 14

Tableau 14 : Taux de bilan d'hémostase, et des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et du RPCa chez la famille 01.

	TP 70- 100%	TCA 20-40s	Fg 2-4g/l	RPCa 120- 300sec	P C Stachrom 70-130%	P S Staclot 55-140%	PS Free 60-140	APL
B. souad	99	22	3.5	107.7/108	106	68	128	-
B. zahira	98	20	3.7	75.7/77.9	138	78	140	-

Commentaires :

Cette patiente souffre d'une résistance à la PCa, l'enquête familiale n'a permis de tester que la sœur III1 qui a également le test RPCa positif.

Cette anomalie semble constitutionnelle puisqu'elle a été retrouvée chez la sœur III1.

Il serait intéressant d'étudier la mutation de facteur V par les techniques de biologie moléculaire.

- **FAMILLE 02 :**

Nous rapportant le cas d'une patiente présentant une RPCa associée à une augmentation du facteur VIII

Histoire clinique :

Mme T.Nadia âgé de 32ans G5P1, a eu cinq pertes fœtales « FCP et MFIU » et un mort-né malgré un traitement prophylactique à base d'Aspegic 100mg aucune grossesse n'a été réussi

La patiente n'a pas d'antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique, et n'a aucun lien de parité avec son mari.

Résultats biologiques :

Le test RPCa est positif soit 77.3s au 1^{er} prélèvement et 78.9s au 2^{ème}.

Le résultat de dosage du F VIII a donné une valeur élevée égale à 193, le taux de F IX était dans les normes.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 15

Tableau 15 : Taux de bilan d'hémostase, des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et du RPCa chez la patiente 02.

	TP 70-100%	TCA 20-40s	Fg 2-4g/l	RPCa 120-300s	PC Stachrom 70-130%	PS Staclot 55-140%	PS Free 60-140	F VIII 60-150	APL
T.Nadia	70	29	3.49	77.3/78.9	70	61	82	193	-

Commentaires :

Cette patiente a une résistance à la PCa, confirmé sur 2 prélèvements à distance, associé à une élévation du facteur VIII.

Il serait intéressant donc d'effectuer l'étude moléculaire de la mutation du FV pour déterminer le type de la RPCa.

- **FAMILLE 03 : RPCa et PC**

Historique clinique :

Mme Z. Samira âgé de 31ans a présentée 2 MFIU survenues spontanément après 24 SA et 30 SA respectivement, elle été sous ASPEGIC 100mg durant la 1^{ère} grossesse.

On note un lien de parité entre la patiente et son mari d'ordre 2, et aucun antécédent personnel de MTE ou familial de CVP. La propositus n'a pas d'enfant vivant, elle n'a jamais pris de contraceptifs oraux.

Résultats biologiques :

Le bilan de routine de l'hémostase a donné des résultats normaux, les dosages des inhibiteurs de la coagulation ont révélé un taux bas de la PC confirmé sur 2 prélèvements, alors que la PS était dans les normes.

Le test de la RPCa retrouve des taux bas confirmés sur 2 prélèvements à distance soit 69.3s et 73.7s respectivement.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 16

Tableau 16 : Taux de bilan d'hémostase, des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et du RPCa chez la patiente 03.

	TP 70-100%	TCA 20-40sec	Fg 2-4g/l	RPCa 120-300sec	PC Stachrom 70-130%	Prot S Staclot 55-140%	Prot S Free 60-140	APL
Z.Samira	98/86	34.2/24	2.22/3	69.3/73.7	48/59	101	143	-

Commentaires :

Il s'agit d'un cas de RPCa associé à un déficit en PC de type I ou de type IIAM,

IL serait intéressant de compléter par le dosage immunologique de la PC et de faire les dosages chez les autres membres de la famille pour confirmer l'origine constitutionnelle.

L'étude par biologie moléculaire de la mutation du FV est indispensable.

FAMILLE 04 :**Historique clinique :**

Mme B.Latifâ âgé de 36ans a présentée 04 pertes fœtales dont 02 MFIU survenue après 28SA et 24SA respectivement et deux FCP à 08 SA. La patiente a pu mener à terme sa 1ere grossesse.

La propositus n'a aucun antécédent de MTEV, elle n'a jamais pris de contraceptif oral.

Il existe un lien de parité entre la patiente et son mari. Parmi les membres de la famille, sa sœur avait déjà des pertes fœtales.

Résultats biologiques :

Le bilan de routine de l'hémostase, les dosages des inhibiteurs de la coagulation ont donné des résultats normaux.

Le dosage de la RPCa retrouve des taux bas confirmés sur 2 prélèvements à distance soit 97.8s et 70.4s respectivement.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 17

Tableau 17 : Taux de bilan d'hémostase, des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et du RPCa chez la patiente 04.

	TP 70- 100%	TCA 20- 40sec	Fg 2-4g/l	RPCa 120-300sec	PC Stachrom 70-130%	PS Free 60-140	APL
B.Latifa	74	37	2.60	97.8/70.4	86	107	-

Commentaires :

Cette patiente à une résistance à la PCa, confirmé sur 2 prélèvements à distance, sans aucune autre anomalie et donc l'enquête familiale est indispensable pour confirmer la nature de la résistance.

Conclusion

Conclusion :

Bien que la thrombophilie ne fasse pas encore l'objet d'une définition parfaitement consensuelle, on peut considérer qu'elle désigne « un ensemble d'anomalies congénitales ou acquises entraînant un risque accru de thromboses, sachant qu'un nombre important de sujets porteurs de cette anomalie n'en développeront jamais ».

L'association entre la thrombophilie et les problèmes rencontrés pendant la grossesse, notamment les pertes fœtales, est importante puisque 20 % environ des femmes ont fait ou feront une fausse-couche et 5 % d'entre elles ont au moins deux pertes fœtales spontanées, tandis que 30 à 40 % de ces accidents répétés restent inexplicables même après enquête gynécologique, hormonale ou caryotypique.

De nombreuses études ont été publiées décrivant des associations entre FCSR et/ou MFIU et des marqueurs biologiques de thrombophilie.

Il est donc logique de penser que les thrombophilies pourraient représenter un facteur de risque d'insuffisance utéroplacentaire.

L'association RPCa et perte fœtale est très controversée, ceci fait le but de notre étude faite au niveau du laboratoire d'hémo-biologie du C.H.U Tlemcen afin de rechercher une corrélation entre la survenue de complications vasculoplacentaires et la résistance à la PCa.

Les prévalences de la RPCa étaient de 0% dans la population saine, et 16.6% chez les patientes qui présentent des pertes fœtales avec un OR de 2.2 et un IC à 95% =1.65-2.93 ($p \leq 0.05$).

L'association RPCa et MFIU était significative avec OR de 4.33 ($p \leq 0.001$), ces résultats sont concordantes avec celles rapportées par d'autres études.

Durant notre travail, nous avons découvert cinq cas atteints de RPCa, dont deux sont confirmés par l'enquête familiale, un cas associé à un déficit en PC, et l'autre cas avait un taux élevé de facteur VIII.

On a observé qu'il n'avait aucune corrélation entre l'âge et la RPCa.

Il serait intéressant à l'avenir de poursuivre l'étude de la RPCa sur un plus grand échantillon.

Le bilan de thrombophilie est actuellement bien implanté dans notre laboratoire, mais il serait important d'instaurer les techniques de biologie moléculaire permettant la confirmation de la mutation de FVL après amplification génique et digestion enzymatique.

La prise en charge adaptée aux grossesses après la perte fœtale nécessite un suivi standardisé qui permettent d'obtenir des taux de complications et de récurrence relativement faibles.

D'après la conférence de consensus de mars 2003 portant sur la prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires, la prophylaxie thérapeutique de la pathologie vasculoplacentaire actuellement recommandée est basée sur un traitement préventif par l'aspirine à faible dose (100 à 160 mg par jour) prescrit entre 12 et 35 SA chez les patientes ayant un antécédent de CVP, associée à une héparinothérapie.

En résumé, la résistance à la PCa représente, pour certaines patientes seulement, un facteur de risque d'insuffisance utéroplacentaire.

Les recherches futures sur ce sujet semblent essentiellement devoir être orientées vers la relation entre les thrombophilies rares et les pertes fœtales précoces qui sont les plus fréquentes.

Références bibliographiques :

1. Bodnár T, Fasano A, Sequeira A. Mathematical Models for Blood Coagulation. *Fluid Structure Interaction and Biomedical Applications*. 2014. P: 483-569.
2. Bacchus F R, Crowther M. Thrombosis. *Essential Cardiology*. 2013.67-77.
3. Sucker C, Zotz R B. The Cell-Based Coagulation Model. *Perioperative Hemostasis*. 2014. P: 3-11.
4. Chassot P G. Coagulation, anticoagulation et hémostasie. *Précis d'anesthésie cardiaque*. 2015. P : 1- 80
5. Samama M M, Elalamy I, Depasse F, Gerotziapas G, Samama M M. Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique. *Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements*. 2009. P : 3-25.
6. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. Vol. 11. P : 140-156. 2014.
7. Vincenot A, Gaussem P. Physiologie et régulation cellulaire du système de la protéine C. *Annales de Biologie Clinique*, Vol. 55. P : 17-24. 1997.
8. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Critical Care*. Vol. 19. P: 142-144. 2015.
9. Rogers J H, Bakdash S, Nakashima M O. Laboratory Analysis of Coagulation. *The Coagulation Consult*. 2013. P: 1-37.
10. Crawley J T B, Lane D A. The Haemostatic Role of Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. Vol. 28, issue n° 2. P : 233-242. 2008.
11. Pinjala RK, Reddy LRC , Nihar RP et al. Thrombophilia – How Far and How Much to Investigate?. *Indian Journal of Surgery*. Vol. 74, issue n° 2. P : 157-16. 2012.
12. Bilodeau C, Montella KR .Thrombophilia and Thrombosis. *Medical Management of the Pregnant Patient*. 2014. P : 133-148.

13. Piazza G, Hohlfelder B, Goldhaber S Z. Risk Factors for Venous Thromboembolism: Recognizing the Spectrum of Risk and Understanding the Role of Thrombophilia Testing. *Handbook for Venous Thromboembolism*. 2015. P: 7-14.
14. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Vol. 31, issue n° 3. P : 275-281. 2011.
- [15] Lipets E N, Ataulakhanov F I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thrombosis Journal*. Vol. 13, issue n° 4. P : 4-19. 2015.
16. Yokus O, Albayrak M, Balcik OS, Ceran F, Dagdas S, Yilmaz M, Ozet G. Risk factors for thrombophilia in young adults presenting with thrombosis. *International Journal of Hematology*. Vol. 90, issue n° 5. P : 583-590. 2009.
17. DeLoughery T G. Estrogen and thrombosis: Controversies and common sense. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Vol. 12, issue n° 12. P : 77-84. 2011.
18. Nicolaes G A F, Dahlback B. Congenital and acquired protein C resistance. *Seminars in vascular medicine* . Vol. 3. P : 33-46. 2003.
19. Emmerich J. Congenital and Acquired Hypercoagulable States. *Trauma Induced Coagulopathy*. 2016. P : 435-452.
20. Jeanine F, Rampersad R. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies. *Clinics in Laboratory Medicine*. Vol. 30, issue n° 3. P: 747-760. 2010.
21. Ten Cate H. Thrombosis, Venous Factor V Leiden, Resistance against Activated Protein C. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*. 2009. P: 2067-2068.
22. Cai H, Hua B, Wang Q , Wang S , Zhao Y. A novel mutation (G2172C) of factor V gene in a chinese family with activated protein C resistans associated with venous thromboembolism. *Journal thrombophilia and haemostasis*. Vol. 7, issue n° 2. P: 545-548. 2010.
23. Han X M , Ren J F, Hao B, Cao WD, Liu XE, Hou LH, Guo ZP. Analysis of activated protein C resistance. factor V coagulation activity and gene polymorphisms in patients with venous thromboembolism. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. Vol. 15, issue n° 3. P: 612-616. 2007.
24. Abu-Skeen I A, Mohamed A, A Moustafa NN, Badawy ME. Factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutations in women with a history of thrombosis during

- pregnancy. Relation to pregnancy outcomes for mother and fetus. *Saudi Medical Journal*. Vol. 31, issue n° 2. P : 124-129. 2010.
25. Lockwood C, Wendel G. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 118, issue n° 3. P : 730-740. 2011.
26. Segers O, Castoldi E. Factor V leiden and activated protein C resistance. *The Advances In Clinacal Chemistery*. Vol. 49. P : 121-157. 2009.
27. Freyburger G, Labrouche S. Facteur V leiden et résistance à la proteine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. *Dossier Biologie Moléculaire*. Vol. 162. P : 60-74. 2007.
28. Hizem S, Magdoud K, Mahjoub T. La résistance à la protéine C activée est-elle toujours associée à une mutation Leiden du facteur V au cours des thromboses veineuses profondes ?. *Immunoanalyse et biologie spécialisée*. Vol. 23, issue n° 6. P: 389-393. 2008.
29. Guermazi S, Znazen R. Activated protein C resistance and factor V Leiden: Clinical interest. *Pathologie biologie* . Vol. 59. P : 281-285. 2011.
30. Biswas A, Bajaj J, Ranjan R, Meena A, Akhter MS, Yadav BK, Sharma V. Factor V leiden is it: the chief contributor to activated protein C resistance in asian-indian patients with deep vein thrombosis?. *Clinica chimica Acta*. Vol. 392. P : 21-24. 2008.
31. Nicolaes G A, Dahlbäck B. Congenital and Acquired Activated Protein C Resistance. *Seminars In Vascular Medicine*. Vol. 3, issue n° 1. P : 33-46. 2003.
32. DeLoughery T G. Thrombophilia. *Hemostasis and Thrombosis*. 2014. P : 87-90.
33. Stevens S M. Role of thrombophilia testing: con. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Vol. 39, issue n° 3. P : 379-391. 2015.
34. Holcberg G, Segal D, Bashiri A. Implantation, Physiology of Placentation. *Recurrent Pregnancy Loss*. 2016. P : 19-34.
35. Nizarda Jb, Guettrot-Imbertc G, Plu-Bureaud G, Cianguraf C, Jacqueminetg S, Leenhardt L. Pathologies maternelles chroniques et pertes de grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* . Vol. 43. P: 865–882. 2014.
36. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Vol. 29. P: 125-130. 2003.

37. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. Vol. 3. P : 401-413. 2006.
38. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstetrics Gynecology*. vol. 114. P: 1326-1331. 2010.
39. Boyer Neumann C. Haemostasis and pregnancy. *EMC-Hématologie 2*. 2005. P: 132–143.
40. Lijfering W M, Mulder R, Kate MK, Veeger NJ, Mulder AB. Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study. *Blood*. vol. 113. P : 1225-1230. 2009.
41. Bruyère M. Physiologie-généralités. *pathologies maternelles et grossesse*. 2014. P: 1-16.
42. Rosenkranz, Hiden M, Leschnik B, Weiss EC, Schlembach D, Lang U. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. Vol. 99. P: 331-337. 2008.
43. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research*. Vol. 114.P : 409 - 414. 2004.
44. Lansac J. Histoire naturelle de la grossesse. *Obstétrique pour le praticien*. 2013. P : 3-16.
45. Marsden L, Comstock J. Fetal Thrombotic Vasculopathy. *Journal of fetal medicine*. Vol. 2, issue n° 3. P : 121-125. 2015.
46. Boots C E, Stephenson M D. Early Pregnancy in Obese Women. *Obesity and Fertility*. 2015. P : 103-112.
47. Cheng H H, Ou C Y, Tsai CC, Chang SD, Hsiao PY. Chromosome distribution of early miscarriages with present or absent embryos: female predominance. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Vol. 31, issue n° 8. P: 1059-1064. 2014.
48. Kovacs G, Briggs P. Early Pregnancy Loss and Ectopic Pregnancy. *Lectures in Obstetrics, Gynaecology and Women's Health*. 2015. P : 119-124.
49. Brezina P R, Kutteh W H. Recurrent Perte de grossesse précoce. *Reproductive Medicine clinique et chirurgie*. 2013. P : 197-208.

50. Lejeune V. Fausses couches spontanées répétées: bilan étiologique et prise en charge des grossesses ultérieures. *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*. vol. 39. P : 11-16. 2010.
51. Fredi M, Tincani A. Obstetric APS. *Antiphospholipid Antibody Syndrome*. 2014. P: 75-87.
52. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Chantingius S. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. chez *Connective Tissue Disease*. Vol. 15. 2016. P : 147-158.
53. Benshalom-Tirosh N, Tirosh D, Steiner N. Endocrine Abnormalities in RPL. *Recurrent Pregnancy Loss*. 2016. P : 37-51.
54. Aziz N. Recurrent Pregnancy Loss and Oxidative Stress. *Studies on Women's Health*. 2013. P : 131-141.
55. Quibela T, Bulteza J T N et al . Pertes de grossesse Morts fœtales in utero. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Vol. 43, issue n° 110. P : 883-907. 2014.
56. Ananth C V, Kinzler W L, «Placental Abruption,» chez *Bleeding During Pregnancy*, 2011.
57. Merviel P, Carbillon L, Challier J C, Challier JC, Rabreau M, Beaufile M, Uzan S. Pathophysiology of Preeclampsia : links with implantation disorders. *European journal obstetrics gynecology reproductive biology*. Vol. 115. P : 134-147. 2004.
58. Massignon D. Fausses couches spontanées et morts fœtales. *Revue francophone des laboratoires* . Vol. 421. P : 27-33. 2010.
59. Leblanc R M. Pertes de grossesse à répétition : étiologies et bilan, le point de vue du gynécologue obstétricien. *Hémostase et grossesse*. Vol. 26. P : 20-21. 2015.
60. Jyotsna PL, Sharma S, Trivedi SS. Coagulation inhibitors and activated protein C resistance in recurrent pregnancy losses in Indian women. *Indian Journal Pathology and Microbiology*. Vol. 54, issue n° 4. P : 752-755. 2011.
61. Sharma A, Neha S, Mahapatra M, Ranjan R, Kishor K, Saxena R. Factors contributing to APC-resistance in women with recurrent spontaneous miscarriages: indian perspective. *Blood cell, Molecules and diseases*. Vol. 55. P : 213-215. 2015.
62. Nizarda J, Guettrot-Imbert G, Plu-Bureau G, Cianguraf C, Jacqueminet S .Pathologies maternelles chroniques et pertes de grossesse. *Recommandations*

- françaises. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. P : 1-18. 2014.
63. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. Vol. 361, issue n° 9361. P :901-908. 2003.
64. Verspyck E, Marpeau L .Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires. *La revue de médecine interne* Vol.26. P : 103–108. 2005.
65. Rothbart H, Ohel G, Younis J, Lanir N. High Prevalence of Activated Protein C Resistance Due to Factor V Leiden Mutation in Cases of Intrauterine Fetal Death. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*. Vol.8. P :228–230 .1999.
66. Isaoglu U, Ulug P, Delibas IB, Yilmaz M, Kumtepe Y, Dogan H, Tasdemir S. The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women. *Clinical and Experimental Obstetrics Gynecology*. Vol. 41, issue n°2. P :177-81. 2014
67. Lund M, Nielsen HS, Hviid TV, Steffensen R, Nyboe Andersen A, Christiansen OB. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Human Reproduction*. Vol. 25, issue n°12. P :2978-2984. 2010.
68. Altintas A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, Ayyildiz O, Batun S. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. *Annals of Hematology* . Vol. 86, issue n°10 . P :727-731.2007.
69. Balasch J, Reverter JC, Fabregues F et al. First trimester repeated abortion is not associated with activated protein C resistance. *Human Reproduction*. Vol.12. P : 1094–1097.1997.
70. Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. Vol. 43, issue n°1. P :31-5. 2000.
71. Charfeddine B, Maarouf R . Résistance du facteur V à la protéine C activée au cours des avortements répétition Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique. *Immunoanal biol*. P : 378-380 .2001.
72. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L . Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction* . Vol.16, issue n°5. P :961-965.2001.

-
73. Sarig G, Younis JS, Hoffman R. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertility and Sterility* . Vol.77, issue n°2. P : 342-37 .2002.
74. Sergi C1, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Archives of Gynecology and Obstetrics* . Vol. 291. Issue n°3. P :671-679 .2015.

Liste des Annexes :

Annexes I :

Questionnaire pour patiente



Renseignements

Nom :

N° de dossier :

Prénom :

N° D'enregistrement :

Age :

Adresse :

Date :

N° tel :

Antécédents

1. Type de complication vasculoplacentaires :

Fausse couche spontanée :

Terme :

Nombre :

Mort fœtal in utéro

2. Récidive :

Non

Oui

3. Nombre de grossesses vécues :

4. Nombre d'enfants vivants :

5. Consanguinité

Non

Oui
Degré :

6. Antécédents familiaux de complication vasculoplacentaires :

Absence présence

N° d'apparentées atteintes : Degré :

7. Antécédents personnels de maladie thromboembolique :

Absence présence (âge de survenue : ans)

8. Prise d'œstroprogestatifs :

Non Oui

Type :

9. Traitement prophylactique :

Non Oui

Type : Durée :

Observation :

10. Pathologies associées :

Non Oui

Type : Durée :

Traitement pris :

Biologie :

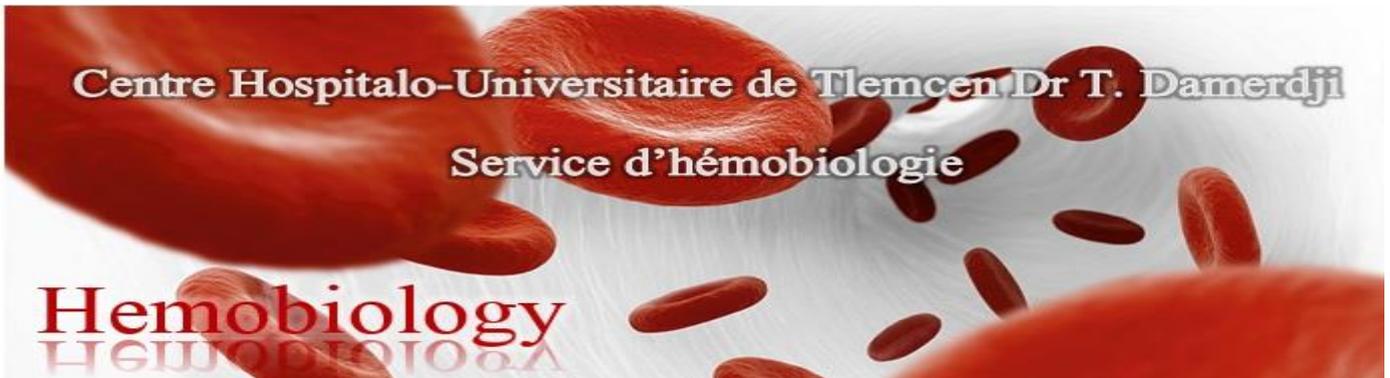
Prot C : Prot S : AT III :

RPCA : TP : TCA :

Fibrinogène : Facteur VIII : Ac antiphospholipides :

Annexe II

Questionnaire pour contrôle



Renseignements

Nom : N° de dossier : Prénom : N° D'enregistrement : Age : Adresse : Date : N° tel :

Control Clinique

1. Type de complication vasculoplacentaires :

 Fausse couche spontanée : Mort fœtal in utéro2. Nombre de grossesses vécues : 3. Nombre d'enfants vivants :

4. Consanguinité

 Non Oui
Degré :

5. Antécédents familiaux de complication vasculoplacentaires :

Absence présence

N° d'apparentées atteintes : Degré :

6. Antécédents personnels de maladie thromboembolique :

Absence présence (âge de survenue : ans)

7. Prise d'œstroprogestatifs :

Non Oui

Type :

8. Pathologies associées :

Non Oui

Type : Durée :

Traitement pris :

Annexe III:

STA compact MAX ®

Le STA Compact est un automate de laboratoire destiné à l'analyse de l'hémostase, il permet de réaliser, des tests de chronométrie afin de mesurer un temps de coagulation.

Le principe du test de chronométrie est le suivant :

- Une dose de réactif est mélangée à une dose de plasma précédemment étuvée dans une cuvette contenant une bille ; l'ensemble est ensuite chauffé alors que la bille est mise en oscillation dans le mélange par un champ magnétique.
 - On mesure l'amplitude de l'oscillation qui diminue sensiblement lors d'une variation de viscosité du mélange.
 - Le temps écoulé jusqu'à la diminution des oscillations donne le temps de coagulation.
- il permet aussi de réaliser des tests photométriques et immunologiques.



Résumé

Les causes d'avortement à répétition sont multiples. Actuellement, les étiologies thrombotiques sont les plus discutées. L'association antiphospholipides et avortements à répétition a été démontrée, mais l'origine thrombotique due à la résistance héréditaire du facteur V à la protéine C activée « RPCa » est encore discutée.

L'objectif dans cette étude est de déterminer la corrélation entre les complications vasculoplacentaires et la résistance à la protéine C activée (RPCa).

30 patientes présentant des complications vasculoplacentaires (fausses couches spontanées « FCS » et/ou mort fœtale in utero « MFIU ») avec un âge moyen de 33.9 ± 6.3 ans et 30 témoins ont été recrutés au cours de cette étude. La résistance à la PC activée a été étudiée par la technique de la coagulation utilisant la méthode chronométrique.

La prévalence de la RPCa a été retrouvée chez cinq patientes parmi les 30 soit 16.6% (OR : 2.2 pour un IC à 95% = 1.65-2.93) et de 0% dans les témoins ($p \leq 0.05$). L'association RPCa et MFIU était significative avec OR de 4.33 ($p \leq 0.001$).

En conclusion, notre étude confirme l'hypothèse que la résistance à la protéine C activée constitue un des facteurs de risque de la perte fœtale, et cela concordant avec les autres études.

Mots clés : La résistance à la protéine C activée, complications vasculoplacentaires, Facteur V Leiden, mort fœtal in utero, fausses couches spontanées.

الملخص

أسباب الإجهاض المتكرر متعددة حالياً. مسببات التخثر هي الأكثر جدلاً. لقد تم تأكيد العلاقة بين الإجهاض المتكرر ومضادات الفوسفوليبيد وبقى علاقته مع مقاومة البروتين سي المنشط الوراثية للعامل الخامس موضوعاً للنقاش.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد العلاقة بين مضاعفات الأوعية الدموية المشيمية ومقاومة البروتين سي المنشط. 30 مريضة يعانين من (الإجهاض التلقائي و/أو وفاة الجنين داخل الرحم) مع متوسط العمر 33.9 ± 6.3 سنوات و30 شاهدة تم استدعائهن في هذه الدراسة. وقد درست مقاومة البروتين سي المنشط بتقنية تجلط الدم باستخدام طريقة كرونومترية.

تم العثور على مقاومة البروتين سي المنشط في خمسة مرضى من بين 30 ما يعادل 16.6% (نسبة الأرجحية 2.2 و مجال الثقة الى 95% = 1.65-2.93). تم تحديد علاقة هامة بين مقاومة البروتين سي المنشط ووفاة الجنين داخل الرحم نسبة الأرجحية 4.33 ($p \leq 0.001$). في الختام دراستنا تؤكد الفرضية القائلة بأن مقاومة البروتين سي المنشط هو أحد عوامل الخطر لفقدان الجنين وهذا ما يتوافق مع دراسات أخرى.

الكلمات المفتاحية: مقاومة البروتين سي المنشط - مضاعفات الأوعية الدموية المشيمية - عامل الخامس ليدين - وفاة الجنين داخل الرحم - الإجهاض التلقائي.

Abstract :

There are many causes of recurrent miscarriages. Currently, thrombotic disorders are the most discussed. The Association between antiphospholipids and recurrent miscarriages has been established. However, thrombophilia due to activated protein C resistance.

The aim of this study is to determine whether there is a correlation between vascular-placental complications and activated protein c resistance (APCR).

30 patients with vascular-placental complications (spontaneous miscarriages and/or intrauterine fetal death IUFD) an average age of 33.9 ± 6.3 years and 30 controls were enrolled in this study.

Activated PC resistance was investigated by the coagulation technique using the chronometric method.

The prevalence of APCR was found in five of the 30 patients or 16.6% (OR: 2.2 to 95% CI = 1.65-2.93) and 0% in controls ($p \leq 0.05$). The association between APCR and IUFD was significant with OR of 4.33 ($p \leq 0.001$).

In conclusion, our study confirms the hypothesis that resistance to activated protein C is a risk factor for fetal loss, and this consistent with other studies.

Keywords: activated protein c resistance, vascular-placental complications, factor V Leiden, intrauterine fetal death, spontaneous miscarriages.