

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Etude de l'association du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et les anticoagulants chez les femmes enceintes

Présentée et soutenue par : BOUKERBOUA Roukia
RABHI Soumeya

Le 01/07/2018

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila (Professeur - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadreur : DAOUI Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna 2).
Co- encadreur : DAOUI Haoua (MAA – Université de Médecine Salah Boubendir, Constantine 3).
Examineur : ZIADA Hadia (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2017 - 2018**

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des photographies

Introduction..... 1

Etude bibliographique

I. Hémostase physiologique de la grossesse..... 3

1. Hémostase primaire..... 3

2. Coagulation..... 4

2.1. Facteurs de coagulation..... 4

2.2. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation..... 4

3. Fibrinolyse..... 5

II. Pathologies de l'hémostase pendant la grossesse..... 5

1. Maladie thromboembolique veineuse..... 5

1.1. Incidence..... 6

1.2. Facteurs de risque..... 6

1.2.1. Facteurs cliniques..... 7

1.2.2. Facteurs biologiques..... 8

1.2.3. Facteur environnemental : Tabac..... 8

1.3. Diagnostic..... 8

1.3.1. Diagnostic clinique..... 8

1.3.2. Diagnostic para-clinique..... 9

2. Syndrome des antiphospholipides..... 10

2.1. Définition..... 10

2.2. Epidémiologie..... 10

2.3. Conséquences du SAPL sur la grossesse..... 11

2.3.1. Complications maternelles..... 11

2.3.2. Complications obstétricales..... 11

2.3.3. Complications fœtales..... 12

2.4. Diagnostic du SAPL pendant la grossesse..... 12

2.5. Prise en charge..... 13

III. Génétique des maladies thromboemboliques veineuses.....	13
1. Gène du facteur V Leiden (FVL).....	14
1.1. Fonction de la protéine.....	14
1.2. Mutation du gène FVL.....	15
2. Gène de la prothrombine (Facteur II).....	15
3. Gène de la protéine S.....	16
3.1. Structure du gène PS et expression protéique.....	16
3.2. Déficiences en protéine S.....	17
4. Gène de la protéine C.....	18
4.1. Structure du gène et expression protéique.....	18
4.2. Déficiences en protéine C et risque de thrombose.....	18
5. Gène de l'antithrombine III (ATIII).....	19
5.1. Structure du gène et protéine synthétisée.....	19
5.2. Déficiences en antithrombine III.....	19
6. Gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase.....	20
6.1. Structure du gène MTHFR.....	20
6.2. Protéine.....	20
6.3. Polymorphisme C677T de la MTHFR et risque de thrombose.....	21
IV. Thérapie anticoagulant pendant la grossesse.....	22
1. Type des anticoagulants.....	23
1.1. Antagonistes de la vitamine K (AVK).....	23
1.2. Héparine.....	23
1.3. Fondaparinux.....	23
1.4. Les inhibiteurs directs de la thrombine.....	23
1.5. Les anticoagulants oraux spécifiques à la cible.....	24
2. Anticoagulants et leurs effets indésirables chez la femme enceinte.....	24
Patients et méthodes	
I. Patients et témoins.....	26
1. Recrutement des sujets.....	26
2. Recrutement des témoins.....	26
3. Recueil des données.....	27
4. Prélèvement sanguin.....	27
II. Méthodes.....	27

1. Extraction d'ADN génomique.....	27
2. Quantification et contrôle de la pureté de l'ADN.....	28
3. Génotypage de polymorphisme C677T de la MTHFR.....	28
3.1. PCR.....	28
4. Etude statistique.....	34

Résultats et discussion

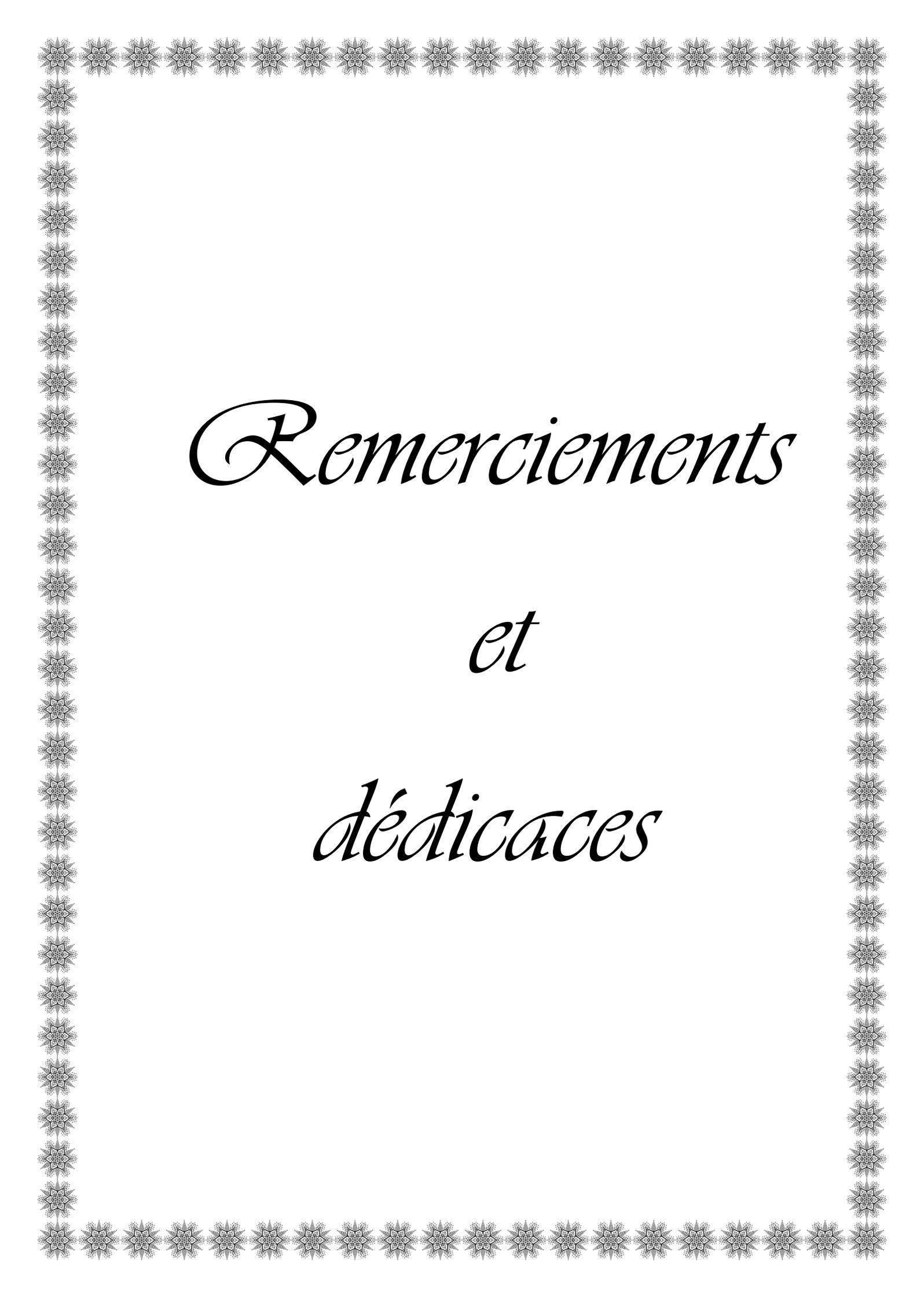
I. Fréquence globale.....	36
II. Profil clinique.....	36
III. Aspects cliniques.....	44
IV. Profil obstétrical.....	46
V. Données para-cliniques.....	49
VI. Antécédents familiaux.....	51
VII. Cas particulier : grossesse induit par FIV.....	51
VIII. Etude analytique cas-témoins des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR.....	53
1. Etude génétique dans la population témoin.....	53
2. Etude analytique cas-témoins des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR.....	55
3. Analyse de l'association du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et facteurs de risque.....	60
4. Corrélation du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et le phénotype.....	63
Conclusion et perspectives.....	66
Références bibliographiques.....	67

Annexes

Résumé en français

Résumé en anglais

Résumé en arabe



Remerciements

et

dédicaces

*Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le
Très Miséricordieux*

Au terme de ce travail de recherche, nous remercions
aujourd'hui et jusqu'à l'éternité **ALLAH** le tout puissant de
nous avoir accordé la foi, la santé, le courage et son soutien
pour poursuivre nos études.

اللهم انفعني بما علمتني. و علمني ما ينفعني. و زدني علما



Remerciement

Notre reconnaissance et nos remerciements vont en premier lieu à notre encadreur Madame **DAOUI. Z**, Maitre de conférences B à l'Université Mostefa Ben Boulaïd Batna, pour ses précieux conseils scientifiques, son aide, sa générosité, sa disponibilité, sa gentillesse et surtout sa patience pendant la rédaction de ce travail sans elle, nous n'aurons pu mener à bien investigation.

Nos vifs remerciements vont également à Madame **DAOUI. H**, Maitre Assistante de Faculté de Médecine Salah Boubendir Constantine 3 et Madame **HANACHI. S**, Maitre de Conférence de Faculté de Médecine CHU Constantine, on vous remercie pour votre précieuse aide lors du recrutement des malades.

Nous remercions Madame **SATTA. D**, Professeur à l'Université des frères Mentouri Constantine, responsable de la filière de génétique, pour sa générosité, sa bonté, son dévouement et ses encouragements durant notre parcours, et pour avoir accepté de juger ce travail et nous honorer par sa présidence du jury.

Nous remercions Madame **ZIADA. H**, Maitre de Conférences B à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour avoir accepté d'examiner notre travail et avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance.

Nous avons remercie Monsieur **REZGOUNE. M**, Maitre de Conférence A à l'université des frères Mentouri Constantine, pour le soutien que vous avez apporté durant toutes ces trois années.

Je suis **BOUKERBOUA. R**, je cite particulièrement Monsieur **MERAIHIA. D**, Vice doyen à l'Université des frères Mentouri Constantine 1, pour m'avoir orienté vers la génétique dont je ne vais pas le regretter.

Nos remerciements à tout les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, on remercie toutes les personnes qui ont participés de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire de Master.

MERAO



Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire :

*A mon père **MOHAMED**, à l'homme que j'aime, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est sacrifié toute sa vie pour me voir réussir. Sans toi ce jour n'aurais pas existé. Merci d'être mon père, je t'aime.*

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

*A mon grand frère **ABDELLAH**, malgré la longue distance entre nous, mais vous ne renoncez jamais à mon soutien, merci pour votre présence. Et je demande à Dieu de te protéger ainsi que ta femme et ta précieuse fille **ALAA**.*

*A ma chère sœur **KELTOUM**, merci d'être toujours à mes côtés, de m'avoir aimé et de votre intérêt pour tout ce qui me concerne malgré ta responsabilités familiales. Priez Dieu de te garder pour ton mari **MOHAMED**, que je considère comme mon grand frère, et tes enfants qui sont l'amour de ma vie **DJOUH HADJER** et **YAHYA**.*

***ABDELWAHEB**, mon cher frère, les mots et les pages ne suffisent pas pour te remercier. Merci pour ta compréhension, ton soutien, ta tendresse. Que tu trouves ici l'expression de mon amour et ma profonde admiration, de tout mon cœur, je t'aime. Que Dieu te protège et te prête la paix et mille souhaits pour les jours à venir.*

*Mon petit frère **AMAR**, merci pour tous les moments heureux que nous ayons vécus. Que Dieu te protège et t'aider dans tes études et ta vie future.*

A tous mes collègues, mes amies : en souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

*Mon binôme **SOUMEYA**, pour la sœur agréable qu'elle était et pour son esprit d'équipe. Je remercie tous ceux qui m'aiment et tous ceux que j'aime.*

*A toute la famille **BOUKERBOUA** et **KORICHY**.*

ROUBA



Dédicace

Je dédie ce modeste mémoire :

A ma mère, ta prière et ta bénédiction n'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études, MERCI Mama.

A papa, vous avez toujours été pour moi un exemple du parfait père, quelques lignes ne suffisent pas à faire une longue et belle phrase digne de toi alors juste MERCI ; pour tout.

Je vous dédie chers parents ce travail comme modeste témoignage de mon profond amour et mon respect. En ce jour j'espère réaliser l'un de vos rêves.

*A celui que j'aime beaucoup et m'a soutenu tout au long de ce projet : mon fiancé **NADIR** et bien sûr à ma belle famille.*

A mes très chères sœurs et mon cher frère :

***RACHIDA, RAMLA, SARA, KARIMA et YACINE** pour votre aide et votre soutien moral.*

Je vous souhaite beaucoup de succès dans votre vie et surtout beaucoup de joie et de bonheur.

*A mon binôme **ROUKIA** qui restera toujours mon amie préférée.*

Je remercie tous ceux qui m'aiment et tous ceux que j'aime.

*A toute la famille **RABHI et BENGUIDOUM.***

BOUMERFA

Liste des abréviations

aCL :	Anticorps anticardiolipines.
AMP	Assistance Médicale à la Procréation.
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.
Angio-TDM :	Angiographie par tomodensitométrie.
aPL :	Anticorps antiphospholipides.
aPTT :	Temps de thromboplastine partielle activée.
AT :	Antithrombine.
ATCD	Antécédents.
AVK :	Antagonistes de la vitamine K.
B2GP1 :	Beta 2 glycoprotéine 1.
BBP :	Bleu de Bromophénol.
BET :	Bromure d'Ethidium.
BFP :	Biological false positiv.
BSA :	Bovine Serum Albumine.
C4BP :	Protéine C4 Binding Protein.
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire.
dRVVT :	Temps de Venin Russell Viper dilué.
EDTA :	Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid.
ELISA :	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay.
EP :	Embolie Pulmonaire.
FAD :	Flavine Adénine Dinucléotide.
FC :	Fausses couches.
FIV :	Fécondation In Vitro.
FVL :	Facteur V Leiden.
FXa :	Facteur X activé.
GHR :	Grossesse à haut risque.
GPL :	IgG phospholipides unit.
HB	Hémoglobine.
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire.
HBS :	Site de liaison à l'héparine.
HC :	Homocystéine.
HELLP :	Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelet.

HHCh :	Hyperhomocystéinémie.
Hinf I :	Haemophilus influenzae I.
HNF :	Héparine non fractionnée.
HTA :	Hypertension Artérielle.
IC :	Intervalle de confiance.
IMC	Indice de Masse Corporelle.
LA :	Anticoagulant de type lupique.
LES :	Lupus érythémateux systémique.
MFIU :	Mort fœtale in utéro.
MPL :	IgM phospholipides unit.
MTEV :	Maladie Thromboembolique Veineuse.
MTHFR :	Méthylène-tétrahydrofolate réductase.
NADPH :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.
OMS	Organisation Mondiale de Santé.
OR :	Odds Ratio.
PC :	Protéine C.
PCa :	Protéine C activée.
PE :	Pré-éclampsie.
PMA :	Procréation Médicale Assistée.
PCR :	Polymerase Chain Reaction.
PCR/RFLP :	Polymerase Chain Reaction / Restriction Fragment Length Polymorphism.
PS :	Protéine S.
PSa :	Protéine.
PSD :	Déficit en protéine S.
RCIU :	Retard de croissance in utéro.
RS :	Site realix.
SA :	Semaine d'aménorrhée.
SAPL :	Syndrome des antiphospholipides.
SAPLC :	Syndrome des antiphospholipides catastrophiques.
SDS :	Sodium Dodécyle Sulfate.
TBE :	Tris Borate EDTA.
TCA :	Temps de céphaline activée.
TQ :	Temps Quick.

TVP : Thrombose Veineuse Profonde.
UTR : Untranslated Transcribed Region.
vWF : Von Willebrand Facteur.

Liste des figures

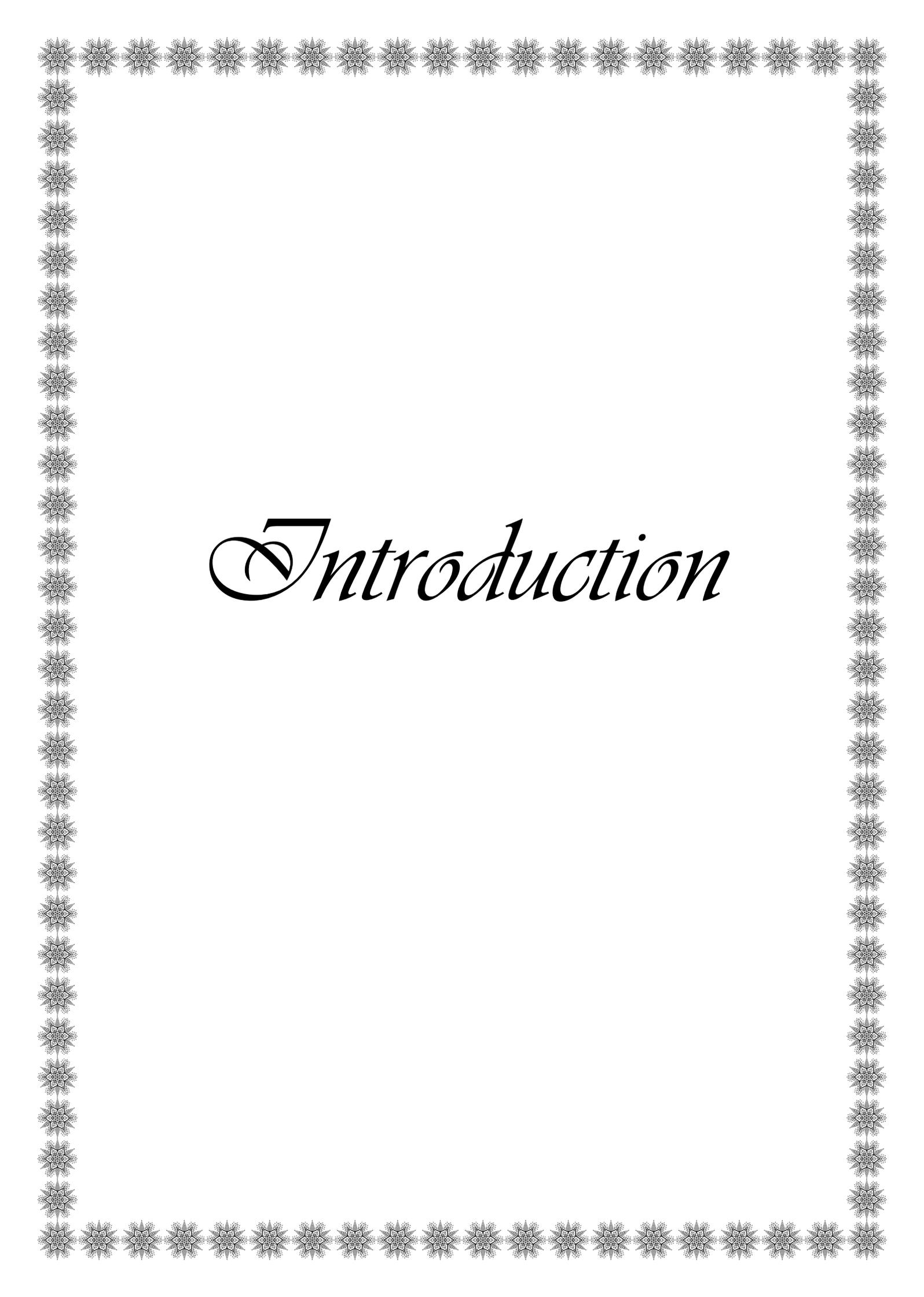
Figure 1 :	Hémodilution et grossesse.	3
Figure 2 :	Représentation schématique du gène de facteur V.	14
Figure 3 :	Mutation du facteur V associées à une diminution de la réponse plasmatique à la PCa.	15
Figure 4 :	Structure du facteur II.	16
Figure 5 :	Structure de la PS et de son gène <i>PROCI</i> .	17
Figure 6 :	Localisation du gène <i>PROC</i> sur le chromosome 2	18
Figure 7 :	La position du gène de l'antithrombine III sur le chromosome 1.	19
Figure 8 :	Localisation du gène MTHFR sur le chromosome 1q36.3.	20
Figure 9 :	Structure tridimensionnel et biochimique de la protéine de la MTHFR.	21
Figure 10 :	Cibles pharmacologiques des anticoagulants.	24
Figure 11 :	Site de restriction de l'enzyme <i>Hinf I</i> .	33
Figure 12 :	Répartition des patientes selon les tranches d'âge.	36
Figure 13 :	Répartition des patientes selon leurs origines.	37
Figure 14 :	Répartition des patientes selon les phénotypes sanguins.	38
Figure 15 :	Histogramme de répartition des malades selon les ATCD personnels médicaux.	39
Figure 16 :	Répartition des patientes selon la présence ou non d'ATCD d'avortement.	41
Figure 17 :	Répartition des patientes en fonction d'IMC.	43
Figure 18 :	Répartition des patientes selon la parité.	46
Figure 19 :	Répartition des patientes selon l'âge gestationnel.	46
Figure 20 :	Répartition des patientes selon la voie d'accouchement.	47
Figure 21 :	Répartition des patientes étudiées selon les ATCD familiaux.	50
Figure 22 :	Carte des fréquences des homozygotes 677TT dans le monde.	53
Figure 23 :	Fréquence génotypiques de C677T du gène de la MTHFR des patientes et des témoins.	56
Figure 24 :	Fréquence alléliques de C677T du gène de la MTHFR des patientes et des témoins.	57

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Incidence de la MTEV pendant la grossesse dans quelque pays au monde.	6
Tableau 2 :	Composants du mélange réactionnel de PCR (mix) pour la <i>MTHFR</i> .	30
Tableau 3 :	Programme d'amplification PCR du gène de la <i>MTHFR</i> .	30
Tableau 4 :	Composants du mélange de la digestion (mix de digestion).	32
Tableau 5 :	Tableau de contingence.	34
Tableau 6 :	Répartition des patientes selon les villes d'Algérie.	37
Tableau 7 :	Répartition des patientes selon le nombre d'avortements.	41
Tableau 8 :	Répartition des patientes selon la présence ou non d'ATCD de césarienne.	42
Tableau 9 :	Répartition des patientes selon les caractéristiques cliniques.	43
Tableau 10 :	Répartition des patientes selon les indications de césarienne.	46
Tableau 11 :	Les résultats de l'analyse de taux des plaquettes chez nos patientes.	47
Tableau 12 :	Fréquence génotypiques de la mutation C677T du gène de la <i>MTHFR</i> dans la population témoins.	51
Tableau 13 :	répartition des patientes selon leurs génotypes.	54
Tableau 14 :	Répartition des fréquences génotypiques du polymorphisme C677T du <i>MTHFR</i> .	55
Tableau 15 :	Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme C677T du <i>MTHFR</i> .	56
Tableau 16 :	Corrélation du polymorphisme C667T/ <i>MTHFR</i> et l'âge.	58
Tableau 17 :	Corrélation du polymorphisme C677T/ <i>MTHFR</i> et l'obésité.	58
Tableau 18 :	Corrélation du polymorphisme C677T/ <i>MTHFR</i> et le système ABO.	59
Tableau 19 :	Corrélation du polymorphisme C677T/ <i>MTHFR</i> et Le diabète.	59
Tableau 20 :	Corrélation du polymorphisme C677T/ <i>MTHFR</i> et l'HTA.	59
Tableau 21 :	Corrélation du polymorphisme C677T/ <i>MTHFR</i> et le SAPL.	60
Tableau 22 :	Corrélation entre polymorphisme C677T/ <i>MTHFR</i> et les antécédents familiaux.	60
Tableau 23 :	Corrélation entre le polymorphisme C677T/ <i>MTHFR</i> et les caractéristiques cliniques.	62

Liste des photographies

- Photographie 1 :** Profil électrophorétique des fragments amplifiés (198 pb) par PCR du gène de la MTHFR sur gel d'agarose 2%. **31**
- Photographie 2 :** Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3%) des fragments après digestion par l'enzyme *Hinf I*. **53**
- Photographie 3 :** Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3%) des fragments après digestion par *Hinf I* pour les patientes 5 et 6. **54**



Introduction

La grossesse est une circonstance classique de survenue d'accidents thromboemboliques. En effet au cours de la grossesse, apparaît un état d'hypercoagulabilité liée à un déséquilibre entre système de coagulation et de fibrinolyse (Boyer-Neumann, 2005).

Les pathologies à risque thrombotique comprennent la thrombophilie héréditaire (déficit en inhibiteurs de coagulation, mutation du facteur V Leiden et du facteur II) et la thrombophilie acquise représentée par le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL).

Le SAPL est caractérisé par la présence dans le sang d'anticorps qui reconnaissent et attaquent les protéines qui se lient aux phospholipides, plutôt que les phospholipides eux-mêmes. Les complications cliniques de cette maladie comprennent la thrombose vasculaire et les complications de la grossesse, en particulier les avortements spontanés récurrents et moins fréquemment, les thromboses maternelles (Di Prima *et al.*, 2011).

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est l'une des principales complications de la grossesse et la deuxième cause directe de mortalité maternelle. Elle est composée de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de sa complication principale l'embolie pulmonaire (EP). L'incidence de cette maladie chez les femmes enceintes varie considérablement, elle est estimée entre 0,5 et 2 cas pour 1000 grossesses, soit une multiplication veineuse par 4 environ du risque thromboembolique par rapport aux femmes non enceintes. Cette pathologie reste la première cause de mortalité au Royaume-Uni et aux Etats-Unis pendant la grossesse, et la quatrième en France (Le Gal, 2012 ; Olié *et al.*, 2016).

Le risque thromboembolique est encore majoré par l'âge, les antécédents personnels ou familiaux de MTEV, l'obésité, la multiparité, une grossesse gémellaire, et sur le plan obstétrical, un accouchement par césarienne (surtout en urgence), la pré-éclampsie (Le Gal, 2012).

Il est actuellement établi que les patientes ayant un antécédent de thrombose doivent bénéficier d'une prophylaxie anticoagulante. Les anticoagulants, type vitamine K ont un effet délétère connu pour le fœtus car ils passent la barrière placentaire donc leur indication est restreinte. L'héparine quelque soit sa forme ne passe pas le placenta et représente de ce fait le traitement anticoagulant de choix de la grossesse (Boyer-Neumann, 2005).

La MTEV reste une pathologie multifactorielle, dû à des altérations de plusieurs gènes et variantes polymorphes. L'étude de l'association du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et la MTEV constaté l'existence des résultats contradictoires dans différentes études à l'échelle mondiale. Alors que dans plusieurs études, ce polymorphisme a des effets significatifs sur la survenue de la MTEV (Fujimura *et al.*, 2000 ; Den Heijer *et al.*, 2005).

Et certains, montrent qu'il n'y a pas une corrélation significative entre le polymorphisme étudié et la MTEV (Lin *et al.*, 2000 ; Bezemer *et al.*, 2007).

Objectifs de notre travail :

- réaliser une enquête prospective auprès du service de gynéco-obstétrique afin de recruter les patientes diagnostiquées pour une MTEV ou SAPL.
- classer les patientes selon des critères phénotypiques, biologiques et obstétricaux.
- analyser les résultats statistiques de notre enquête personnelle et familiale.
- étudier les facteurs de risque liés à la prise des anticoagulants chez les femmes enceintes.
- réaliser l'analyse moléculaire du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR.



Etude
bibliographique

I. Hémostase physiologique de la grossesse

Une grossesse normale associée à des modifications hémostatiques majeures, allant dans le sens d'un état d'hypercoagulabilité acquis. L'hypercoagulabilité est liée à une augmentation des facteurs de coagulation d'une part, et à une diminution de l'activité fibrinolytique et des inhibiteurs naturels de la coagulation d'autre part.

Ces modifications plurifactorielles protègent les femmes d'une hémorragie pouvant être fœtale au moment de la délivrance. A l'inverse, elles les prédisposent aux complications thromboemboliques (Boyer-Neumann, 2005).

La grossesse est un état physiologique particulier qui s'associe à des variations hormonales aboutissant à des changements dans nombreux paramètres biologiques. Une anémie physiologique secondaire aux variations inégales et indépendantes du volume plasmatique et du volume globulaire, dont le volume globulaire total augmente de façon retardée et moins importante (+20 à 25%) que l'expansion du volume plasmatique (+30 à 45%), il en résulte une baisse d'hématocrite et le taux d'hémoglobine par hémodilution. Elle protège en partie la femme enceinte et le fœtus d'une éventuelle hypotension en cas d'hémorragie (Jallades *et al.*, 2010) (Figure 1).

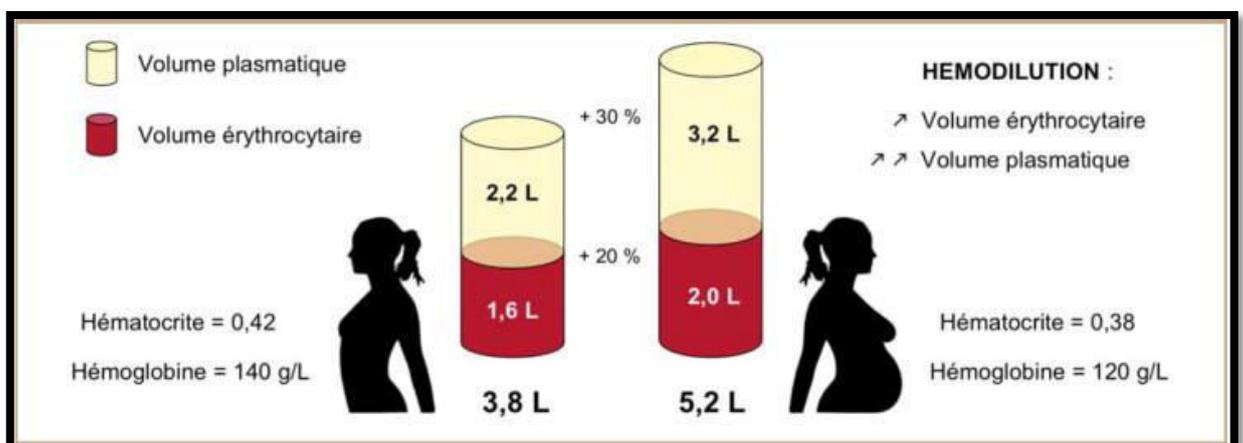


Figure 1 : Hémodilution et grossesse (Jallades *et al.*, 2010).

1. Hémostase primaire

Une modification modérée du chiffre des plaquettes est l'anomalie la plus communément observée. Cette diminution physiologique, varie de 8% à 15% entre le cinquième mois et le terme, sans complication hémorragique (Boyer-Neumann, 2005).

Dans la plupart des cas, il s'agit d'une thrombopénie gestationnelle, avec une correction spontanée après l'accouchement. Les raisons sont multiples : dilution par augmentation du volume plasmatique et activation plaquettaire. Cette activation entraîne une destruction

plaquettaire, en partie compensée par une production accrue, d'où l'augmentation du volume des plaquettes (Boyer-Neumann, 2005).

2. Coagulation

2.1. Facteurs de coagulation

La plupart des facteurs de coagulation augmentent pendant la grossesse, le taux de facteur VIII, VII et X augmente progressivement au cours de la grossesse, et qui peut atteindre 100% à 180% ce qui explique un raccourcissement du temps de quick (TQ) à mi-grossesse et ce jusqu'au terme. En revanche, le taux du facteur XI diminue en moyenne de 20% à 30%, alors que les facteurs V et II ne varient pas. Concernant le facteur XIII, qui stabilise la fibrine, il reste stable ou augmente au début de la grossesse, ensuite il est diminué, atteignant 50% à terme (Boyer-Neumann, 2005).

Le facteur von Willebrand (vWF) est une glycoprotéine intervenant dans le cadre de processus de l'hémostase primaire et la coagulation sanguine. Dans cette dernière, le vWF permet l'interaction entre la paroi du vaisseau endommagé et les plaquettes. Il joue également un rôle majeur dans le transport de facteur VIII. Pendant la grossesse, le taux du facteur de Von Willebrand (vWF) s'élève très précocement, dès la dixième ou onzième semaine de gestation (Ewodo *et al.*, 2014).

2.2. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

- **L'antithrombine (AT)** : n'est pas modifiée par les hormones, cependant une baisse environ de 15% d'AT est observable dans les dernières semaines de la grossesse. Cette diminution est le témoin d'une activation de la coagulation, avec formation physiologique de thromboses inter-villeuses placentaires.
- **La protéine C (PC)** : présente un taux augmente au deuxième trimestre de la grossesse, puis diminuée dans le troisième et enfin nouvelle augmentation en post-partum immédiat.
- **La protéine S (PS)** : existe sous deux formes, une forme active qui participe dans la régulation de la coagulation, et une forme inactive complexe à la protéine C4BP (protéine augmente en cas d'une inflammation et pendant la grossesse). La PS va être diminuée de façon progressive et importante, voisine de 50% à terme. Le déficit en PS associée à l'augmentation des facteurs VIII, IX et X est responsable d'une résistance à la PC activée (PCa) acquise de la grossesse (Boyer-Neumann, 2005).

3. Fibrinolyse

Au cours de la grossesse une diminution progressive de la capacité fibrinolytique, elle est minimale au troisième trimestre. Cette hypofibrinolyse contribuant à la prévention de l'hémorragie au moment de la séparation du placenta. De façon paradoxale le taux de D-dimères plasmatique augmente progressivement tout au long de la grossesse jusqu'à 1000-1200 ng/ml au terme (le taux normal est inférieur à 500 ng/ml). Cette augmentation est en fait le témoin d'une augmentation de la génération de thrombine, avec formation excessive de caillots de fibrine, entraînant à son tour une fibrinolyse réactionnelle. La production accrue de la thrombine est maximale de la délivrance. Elle est associée à une augmentation progressive et significative des marqueurs d'activation de la coagulation comme : le complexe thrombine-antithrombine, D-dimères, etc (Boyer-Neumann, 2005).

II. Pathologie de l'hémostase pendant la grossesse

Pendant la grossesse, les changements de l'hémostase sont très importants, reliant une hyperthyroïdie acquise à un état d'inflammation. L'hyperthyroïdie est associée à une hypercoagulabilité et une hypofibrinolyse des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (Boyer-Neumann, 2005).

1. Maladies thromboemboliques veineuses

La MTEV correspond à une anomalie constitutionnelle et/ou acquise de la coagulation à risque de thrombose. Rudolph Virchow, dès le XIXe siècle, décrit sous la forme d'une triade (Annexe 1) la physiopathologie de la thrombose : état d'hypercoagulabilité, stase veineuse (surcharge pondérale, varices, compression veineuse par utérus gravide par exemple) et lésion pariétale veineuse (Schmitt *et al.*, 2010).

La grossesse expose à un risque accru de MTEV, de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP), qui sont des affections complexes, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risques génétiques et environnementaux, vont constituer une prédisposition individuelle aux événement thrombotiques. Le risque de la MTEV est élevé pendant toute la grossesse, mais il est plus grand au dernier trimestre (Pernod *et al.*, 2009 ; Le Gal, 2012).

- La TVP est une affection médicale multifactorielle et fréquente. Elle se produit lorsqu'un thrombus se forme dans une veine profonde ou superficielle. Habituellement, cette pathologie se forme dans les membres inférieurs, et rarement

dans les membres supérieurs. La thrombose a des signes cliniques différents à des degrés divers : une douleur spontanée, un œdème de la jambe, une dilatation des veines superficielles, etc (Massas *et al.*, 2016).

- L'EP est l'oblitération totale ou partielle du réseau artériel pulmonaire par un corps étranger circulant (thrombus). C'est une maladie fréquente, grave, multifactorielle, dont l'incidence augmente avec l'âge. Cette pathologie constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic de l'EP est particulièrement difficile en raison de son polymorphisme clinique. L'examen de confirmation diagnostique de référence actuelle est l'angioscanner thoracique. Le traitement curatif de l'EP se fait par des anticoagulants, il est long et non dénué de risque (Pessinaba *et al.*, 2017).

1.1. Incidence

La MTEV est une complication rare, elle est la première cause de mortalité pendant la grossesse et le post-partum au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, et la quatrième cause en France. L'incidence de cette maladie chez les femmes enceintes varie considérablement, des études antérieures ont rapporté des taux d'incidence allant de 18 à 95 événements pour 100 000 années-femmes pendant la grossesse (Le Gal, 2012).

L'incidence de la MTEV varie selon différents facteurs : ethniques, raciaux, génétique, physiologique et/ou clinique (White et Keenan, 2009).

Tableau 1 : Incidence de la MTEV pendant la grossesse dans quelque pays au monde.

Pays	Auteurs	Année	Incidence (‰ grossesse)
Italie	Martinelli et al	2002	0,7-1,03
USA	Heit et al	2005	1,9
Norvège	Jacobsen et al	2008	0,6-2
Bretagne	Delluc et al	2011	0,2-1,83
Canada	Chan et al	2014	0,2-2
Danemark	Horellou et al	2015	1,07
France	Olié et al	2016	1,51

1.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de MTEV pendant la grossesse peuvent être d'ordre clinique et biologique (Horellou *et al.*, 2015).

1.2.1. Facteurs cliniques

La combinaison de plusieurs facteurs de risque joue un rôle essentiel dans la survenue de la MTEV pendant la grossesse, les plus importants sont les antécédents personnels de MTEV, surtout en l'absence d'un facteur déclenchant (Horellou *et al.*, 2015).

- **Age** : supérieur à 35 ans est un facteur de risque très important, significatif indépendant de MTEV. Pendant la grossesse, l'incidence de la maladie est augmentée après l'âge de 35 ans (Heit *et al.*, 2005).
- **Obésité** : le risque de thrombose veineuse et d'EP est plus élevé chez les femmes obèses. En effet le surpoids et l'obésité abdominale associent une série d'anomalies cliniques et biologiques qui contribuent à majorer la prévalence et l'incidence des événements thrombotiques artériels et veineux (Morgane, 2013).
- **Diabète** : chez la femme enceinte, diabète est responsable d'une mortalité et morbidité prénatales importantes, liées à une majoration du nombre de malformations fœtales, d'accidents obstétricaux, de stress respiratoires et de troubles métaboliques néonataux (Raqbi et Lenoir, 2000).
- **Système ABO** : il existe des informations controversées sur l'association potentielle entre le groupe sanguin ABO et les issues défavorables de la grossesse, y compris la pré-éclampsie, la MTEV, hémorragie post-partum et le diabète gestationnel. L'association du système de groupe sanguin ABO maternel et la thrombose artérielle ou veineuse est presque complètement expliquée par les taux de facteur de von Willebrand (FVW), de facteur VIII (FVIII), de cholestérol et de plusieurs cytokines inflammatoires. Il est maintenant bien reconnu que les individus de groupe sanguin non-O (A+B+AB) présentent un risque environ deux fois plus élevé de développer une MTEV que les sujets de type O (Franchini *et al.*, 2016).
- **Hypertension artérielle (HTA).**
- **Césarienne** : surtout en urgence.
- **Pré-éclampsie (PE).**
- **Présence des varices.**
- **Procréation médicale assistée (AMP).**
- **Fécondation in vitro (FIV).**

1.2.2. Facteurs biologiques

Il s'agit de l'ensemble des anomalies de l'hémostase prédisposant à des thromboses veineuses, constitutionnelles (déficit en antithrombine, protéine C et S, présence d'une

résistance à la PCa, facteurs V Leiden (FVL), facteur II G20210A) ou acquises (syndrome des antiphospholipides (SAPL), hyperhomocystéinémie par carence en vitamine B12 et B6) (Horellou *et al.*, 2015).

- **Déficit en antithrombine** : est rare, il peut être quantitatif par diminution de la synthèse d'une protéine normale ou qualitatif par production d'une protéine inactive. la grossesse, l'accouchement ou une intervention chirurgicale peuvent favoriser le risque de thrombose dans les déficits quantitatifs.
- **Déficit en protéine C** : des valeurs de 50% dans le déficit constitutionnel en PC constituent un facteur de risque de thrombose veineuse.
- **Déficit en protéine S** : des thromboses peuvent se voir lors des déficits en PS et particulièrement graves (Le Gal, 2012).
- **Hyperhomocystéinémie (HHCh)** : L'homocystéine (HC) se produit lors d'une transméthylation de la méthionine en présence de trois enzymes essentielles et des cofacteurs vitaminiques (B6, B9 et B12). La maladie génétique de ces enzymes ou la déficience de ces vitamines conduisant à la HHCh. La réduction de l'HC au cours du premier trimestre de la grossesse est minime au cours du deuxième trimestre et augmente légèrement en fin de grossesse. La recherche de HHCh pendant la grossesse est donc difficile (Aubard *et al.*, 2000).

1.2.3. Facteur environnemental : Tabac

C'est un facteur de risque établi de la maladie artérielle mais pourrait aussi contribuer à la MTEV. Dans l'étude de santé des infirmières (Nurses Health Study), l'exposition au tabac chez les femmes était indépendamment associée à la survenue d'EP. Le tabac est associé à une augmentation modérée du risque de MTEV mais avec un possible effet-dose du nombre de cigarettes sur le risque thromboembolique (Delluc *et al.*, 2012).

1.3. Diagnostic

Au cours de la grossesse, la gravité potentielle de la MTEV, les implications à moyen et à long terme d'un diagnostic de MTEV, mais aussi les effets délétères potentiels du traitement anticoagulant imposent un diagnostic de certitude (Le Gal, 2012).

1.3.1. Diagnostic clinique

Durant la grossesse, l'identification de patientes suspectée de TVP ou d'EP qui sont deux manifestations différentes d'une MTEV est une tâche difficile. En fait, il existe de nombreux

symptômes de la MTEV lors de la grossesse non compliquées en raison de changements anatomiques et physiologiques majeurs, en particulier au troisième trimestre.

Les signes cliniques de MTEV n'ont pas une bonne sensibilité et une bonne spécificité, et cela est plus vrai chez les femmes enceintes qui présentent des symptômes compatibles avec la MTEV (dyspnée, rythme cardiaque irrégulier, œdème des membres inférieurs). En revanche, la TVP et l'EP peuvent entraîner des symptômes atypiques chez les patientes : douleurs abdominales basse, lombalgie ou douleurs neurologiques, palpitation, douleurs thoraciques qui s'aggravent avec le mouvement (Robert-Ebadi *et al.*, 2011 ; Le Gal, 2012).

1.3.2. Diagnostic para-clinique

- L'échographie doppler occupe une place incontournable dans la prise en charge de l'EP. Elle est utile pour le diagnostic et la recherche d'une TVP associée en cas d'EP avérée. L'échographie doppler est un examen de première intention en cas de suspicion d'EP chez une femme enceinte, en cas de contre indication à l'injection de produit iode, en cas de doute après un examen scintigraphique ou encore lorsque l'accessibilité à cet examen est immédiate (Constans *et al.*, 2015).
- La place centrale revient aujourd'hui à l'angio-TDM (angioscanner) ou en deuxième intention à la scintigraphie de ventilation/perfusion mais l'échographie doppler est un examen très utile. Lorsqu'il met en évidence une TVP proximale (Constans *et al.*, 2015).
- Le dosage des D-dimères est utilisé pour exclure le diagnostic de MTEV, du fait de sa grande sensibilité et donc de sa grande valeur prédictive négative. Les D-dimères augmentent de façon régulière au cours de la grossesse. Bien que des abaques aient pu être réalisés, la valeur diagnostique d'un dosage dont le seuil de négativité serait modifié en fonction du trimestre de grossesse n'a pas été évaluée. Même si la probabilité d'avoir un résultat de D-dimères négatif -autrement dit l'utilité clinique de test- diminue au fur et à mesure que la grossesse avance, au seul habituel du test, les performances d'exclusion sont a priori conservées, et les D-dimères sont particulièrement intéressants, car, s'ils sont négatifs chez une femme dont la probabilité clinique d'EP est jugée non forte, les examens irradiants peuvent être évités (Le Gal, 2012).

2. Syndrome des antiphospholipides

2.1. Définition

Le SAPL est individualisé depuis plus de 20 ans comme l'association de manifestations thrombotiques et/ou d'avortements répétés à la présence durable d'anticorps dirigés contre les phospholipides (aPL), anticoagulant de type lupique (LA) et/ou anticorps anticardiolipines (aCL), ou leur cofacteur protéique principalement la $\beta 2$ glycoprotéine 1 ($\beta 2$ GP1) (Arnaud *et al.*, 2011).

On distingue plusieurs situations cliniques dans lesquelles peuvent se rencontrer ces aPL :

- SAPL primaire : désignant un spectre de manifestations cliniques dues à des anticorps dirigés contre les phospholipides, principalement des événements thromboemboliques veineux ou artériels.

- SAPL secondaire ou plutôt associé à d'autres maladies auto-immunes, le plus souvent à un lupus érythémateux systémique (LES) (Di Prima *et al.*, 2011).

Le syndrome des antiphospholipides catastrophiques (SAPLC) représente la fin grave du spectre avec de multiples thromboses d'organes dans une période de temps rapide. Le spectre clinique de ce syndrome s'est élargi, avec des avancées importantes dans la connaissance de sa pathogénèse et de la prise en charge clinique réalisées au cours des dernières années (Di Prima *et al.*, 2011).

2.2. Epidémiologie

La prévalence de SAPL est très difficile à évaluer, et serait de l'ordre de 0,5% de la population générale. Une étude réalisée par Cervera *et al.* au cours d'un suivi de 5 ans (de 1999 à 2004) décrit les principales manifestations cliniques liées à ce syndrome dans une cohorte européenne de 1000 patients, essentiellement caucasiens (98,5%) dont 82% de femmes SAPL (Marchetti, 2015).

Une large étude prospective française multicentrique, mise en place en mai 2014. Les chercheurs dans cette étude ont analysés l'ensemble des grossesses signalées jusqu'à fin de décembre 2016. Sur 170 grossesses, 155 ont été analysées. La pathologie sous-jacente était un SAPL (n = 55) et un lupus systémique LS (n =81) ou une association des deux (n = 19) (Imbert *et al.*, 2017).

Au Etats-Unis, un total de 264 grossesses a été inclus dans une étude réalisé par Yelnik *et al.*, dont 51% des grossesses, les patientes avaient une forme thrombotique de SAPL et dans 25% des cas, les patientes avaient un LES associé. 86% des grossesses ont donné naissance à un enfant vivant, sans aucun décès maternel. Les complications obstétricales du SAPL ont été

observées dans 32% des cas, principalement au cours du deuxième trimestre de grossesse : 11% de MFIU, 11% RCIU et 18% de pré-éclampsie/HELLP/prématurité (Yelnik *et al.*, 2016).

2.3. Conséquences du SAPL sur la grossesse

Les aPL favorisent l'activation des cellules endothéliales, des monocytes et des plaquettes, provoquant une surproduction de facteur tissulaire et de thromboxane A2. Les facteurs associés au changement typique du système hémostatique pendant la grossesse normale, entraînent un état d'hypercoagulabilité. Ce ci est responsable de la thrombose qui provoque de nombreuses complications de la grossesse associées à SAPL (Di Prima *et al.*, 2011).

2.3.1. Complications maternelles

➤ Accidents thromboemboliques

Il ne semble pas enregistrer de modification significative de la fréquence des thromboses au cours de la grossesse chez les patientes ayant un SAPL. Mais il est nécessaire de distinguer les patientes préalablement ne présentent pas des symptômes (asymptomatiques) de celles ayant des antécédents thromboemboliques. Dans ce dernier cas, le risque de récurrence est très important du fait de l'état d'hypercoagulabilité que présente la grossesse (Carbonne *et al.*, 2002).

➤ Thrombopénie

La thrombopénie maternelle est une constatation fréquente chez les femmes enceintes ayant un SAPL. Elle est rarement très profonde et régresse habituellement et spontanément au décours de la grossesse (Carbonne *et al.*, 2002).

2.3.2. Complications obstétricales

Les complications obstétricales du SAPL représentées par l'accouchement prématuré, l'oligoamnios, la PE/éclampsie et le syndrome HELLP. La thrombose veineuse ou artérielle et l'insuffisance placentaire sont les complications les plus graves associées au SAPL chez la femme enceinte. Les causes de survenue de ces thromboses restent incertaines. Mais cependant, de récents travaux suggèrent le rôle important de cofacteur des phospholipides notamment l'annexine V. A l'état normal, la présence d'annexine V dans la circulation sanguine protège l'interaction de la couche phospholipidique anionique des cellules endothéliales du trophoblaste avec les facteurs de coagulation et d'opposer la formation de la thrombine. Mais à la présence des APL, ceux-ci se lient aux phospholipides membranaires, déplacent l'annexine V et permettent donc l'interaction phospholipidique-facteurs de

coagulation et donc la formation de la fibrine (Carbonne *et al.*, 2002 ; Di Prima *et al.*, 2011) (Annexe 2).

2.3.3. Complications fœtales

En dehors des mécanismes thrombotiques, les aPL altèrent la production de l' HCG, la formation de syncytiotrophoblastique, la différenciation et l'invasion trophoblastique et induiraient un profil pro-inflammatoire des cellules déciduales, tous ces éléments peuvent être à l'origine d'une perte fœtale. Les complications fœtales associées à ces anticorps sont les fausses couches (FC), la mort fœtale in utéro (MFIU), retard de croissance intra utérin (RCIU), thrombose fœtale ou néonatale et une naissance prématurée (Guettrot-Imbret *et al.*, 2015).

2.4. Diagnostic du SAPL pendant la grossesse

En 1998, les critères de classification préliminaire du SAPL ont été proposés par Sapporo au Japon et ont été révisés en 2006. Pour poser le diagnostic de ce syndrome nécessite la présence d'au moins un critère clinique et un critère biologique (Di Prima *et al.*, 2011) (Annexe 3).

- Le test biologique faussement positif (BFP) (biological false positiv) de Syphilis est le premier test qui identifie cette pathologie. Il est indiqué la reconnaissance des anticorps des protéines liant les phospholipides, essentiellement le 2GPI.
- Un second test de diagnostic conduit à des tests qui interfèrent avec les réactions de coagulation des phospholipides, entraînant à de longues période de coagulation (qui doivent être confirmées par des études de mélange avec du plasma normal ou avec un test de neutralisation des plaquettes) avec l'un des tests suivants : temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), temps de venin Russell Viper dilué (dRVVT), Kaolin temps de coagulation, temps de coagulation du plasma (Di Prima *et al.*, 2011).
- Le test ELISA permettant de détecter de façon plus sensible les anticorps anticardiolipines (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM. Les résultats sont exprimés en unités GPL (IgG phospholipides unit) et MPL (IgM phospholipides unit) ou en µg/ml (Di Prima *et al.*, 2011).

La présence de plus d'une classe d'aPL augmente le risque de thrombose. Les patients positifs pour les trois tests essentiels : aCL positif, anti-phospholipides élevés, anticorps anti 2GPI

élevés (triple positivité) présentent un risque accru de thrombose et de complications pendant la grossesse (Di Prima *et al.*, 2011).

2.5. Prise en charge

La prise en charge du SAPL primaire ou secondaire passe par la programmation de la grossesse et la recherche de contre indications, HTA sévère ou non contrôlée, insuffisance rénale sévère, valvulopathie mal tolérée, HTA pulmonaire.

- Sur le plan thérapeutique, une seule étude a montré l'efficacité de l'association aspirine-héparine non fractionnée (HNF) avec une réduction des pertes fœtales de 54% chez des patientes porteuses d'un aPL ou d'un LA.
- Les études réalisées avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en association à l'aspirine donnent des résultats contradictoires. L'utilisation de la HBPM du fait de leur simplicité d'utilisation, de la durée du traitement (9 mois) et de la perception qu'elle pourrait avoir d'effet sur la densité minérale osseuse.
- En dehors de la grossesse, un traitement préventif adéquat par les antagonistes de la vitamine K (AVK) diminue les complications maternelle (Empson *et al.*, 2005).

Les différentes prises en charge proposées en fonction des antécédents de la patiente sont résumées dans l'annexe 4 (Guettrot-Imbert *et al.*, 2015).

III. Génétique des maladies thromboemboliques veineuse

Le caractère multifactoriel de la MTEV faisant intervenir des facteurs de prédisposition génétique et des facteurs circonstanciels. Savoir quel est le poids de chacun de ces facteurs pour évaluer chez un patient donné le risque de récurrence est une question essentielle qui mérite d'être posée en termes de recherche clinique pour permettre d'établir les prophylaxies les mieux adaptées.

La découverte en 1965 d'un déficit en antithrombine, inhibiteur clé de l'hémostase, coségrégant avec l'épisode thrombotique chez les membres d'une famille norvégienne, a fait naître le concept de thrombophilie héréditaire ou susceptibilité génétique à la thrombose veineuse. En 1993, les travaux de Miletich et d'Allart suggèrent que la MTEV résulte de la combinaison de plusieurs anomalies des gènes de protéines de la coagulation.

A l'heure actuelle, des anomalies constitutionnelles majeurs de l'hémostase favorisant la MTEV : les déficits en inhibiteurs naturels de la coagulation : antithrombine (AT), protéine C (PC) et protéine S (PS), la présence d'un facteur V Leiden (FVL) ou du facteur II G20210A et

le polymorphisme C677T du gène de la 5-10 méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) qui se transmettent sur le mode autosomique dominant (Morgan *et al.*, 2010).

1. Gène du facteur V Leiden (FVL)

Le gène du FV est localisé sur le chromosome 1 dans la région 1q23, et s'étend sur 80 Kb. Il comporte 25 exons et 24 introns avec un ARNm de 7 Kb qui code pour une protéine de 2224 acides aminés (Figure 2) (Jadli *et al.*, 2015).

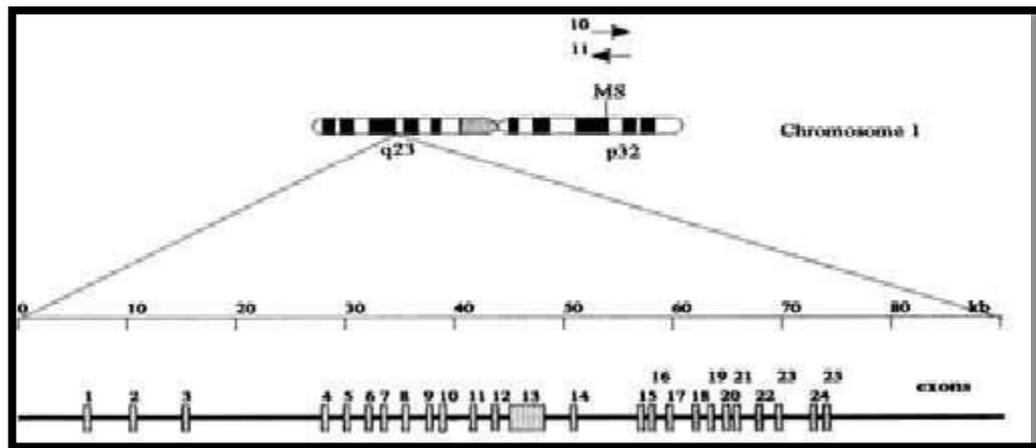


Figure 2 : Représentation schématique du gène de facteur V (Patrushev *et al.*, 1998).

1.1. Fonction de la protéine

Le FVL est une glycoprotéine impliquée dans la cascade de la coagulation. Il est synthétisé au niveau des hépatocytes et des mégacaryocytes, sous forme d'un polypeptide monocaténaire de 330 KDa, il circule sous forme libre dans la circulation sanguine, avec une organisation de plusieurs types de domaines répétés (A1-A2-B-A3-C1-C2). Le domaine B est codé par un seul exon, qui correspond à l'exon 13. Ce domaine comprend 882 acides aminés et des sites de glycosylation de FVL (Vinciguerra *et al.*, 2007)

Le FV activé est ainsi produit après la libération du domaine B, et est formé d'une chaîne lourde de 105 KDa (A1-A2) et une chaîne légère (A3-C1-C2) qui sont reliées entre eux par des ions calciques (Ca^{2+}): c'est une modification indispensable à l'activation du FV par la thrombine. La fixation du FV activé sur les phospholipides membranaires et de liaison avec le facteur X activé (FXa) requièrent le domaine C2 de la chaîne légère, ainsi que le domaine A3 qui comporte également un site de fixation pour la PCa (Aiach, 1995).

1.2. Mutations du gène FVL

Il s'agit d'une mutation ponctuelle de type substitution G > A (mutation faux-sens) au niveau de nucléotide 1691 du gène de FV. En conséquence sur la protéine, l'Arginine (R) en position 506 est remplacée par une Glutamine (Q). Cette mutation est située au niveau de site de clivage du FV par la PCa. A l'état physiologique la PC activée dégrade les facteurs Va et VIIIa ce qui limite la génération de thrombine (protéine procoagulante). L'état prothrombotique est supposé être dû à l'incapacité de la PCa à inactiver le FV muté conduisant à une résistance à la PCa. La déficience en FVL est une maladie génétique de transmission autosomique récessive et elle reste la première cause génétique de thrombophilie (Moussalem *et al.*, 2001).

De nombreuses mutations, autre de FVL, ont été décrites au niveau du gène codant le FV comme : l'haplotype *HR2*, les mutations *Hong Kong*, *Cambridge* et *Liverpool* (Figure 3).

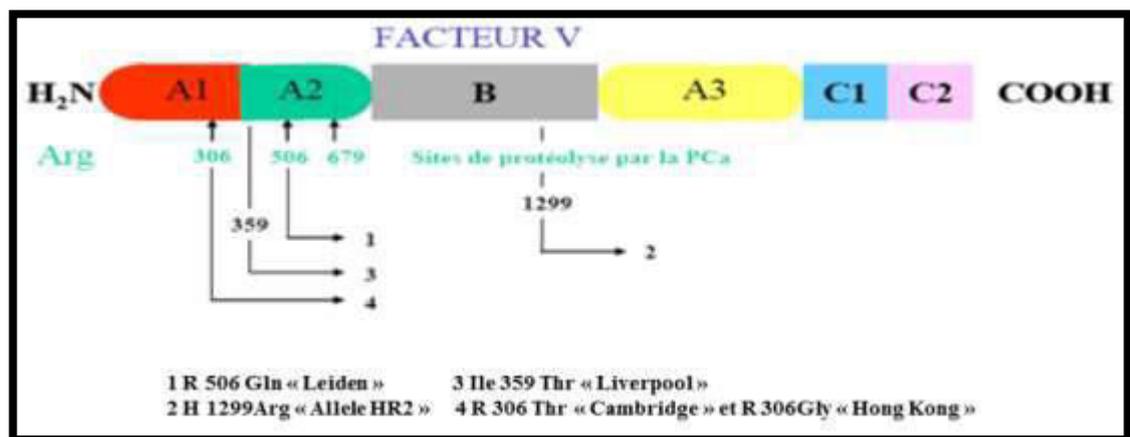


Figure 3 : Mutations du facteur V associées à une diminution de la réponse plasmatique à la PCa (Bouaziz Borji, 2006).

2. Gène de la prothrombine (Facteur II)

Le gène du facteur II est situé sur le chromosome 11 en position p11-q12. Il couvre 21 Kb organisé en 14 exons, chevauchée par 12 introns (Mercier *et al.*, 2001).

Le gène du facteur II code pour une glycoprotéine de 72 KDa à chaîne unique, synthétisée dans le foie en présence de vitamine K. Elle est la sérine protéase de la phase finale de la coagulation. Elle est transformée par la prothrombinase en thrombine qui par la suite transforme le fibrinogène en fibrine et exerce un grand nombre d'autres fonctions régulatrices. La concentration de prothrombine est avec l'antithrombine, l'un des deux déterminants majeurs de la génération de thrombine (Freyburger et Labrouche, 2007).

Le facteur II (FII) est une glycoprotéine monocaténaire de 579 résidus qui donne naissance à des fragments sous l'action de l'activateur physiologique (FXa) : fragment 1 (F1), fragment 2 (F2), un petit peptide de 13 résidus (F3) et la thrombine, protéine bi-caténaire composée des chaînes A (TA) et B (TB). Le FII est composé de plusieurs domaines fonctionnels : un domaine Gla, deux domaines Kringle et un domaine sérine protéase, codés respectivement par les exons 2, 5-6, 7 et 9-14 (Bezeaud *et al.*, 2005) (Figure 4).

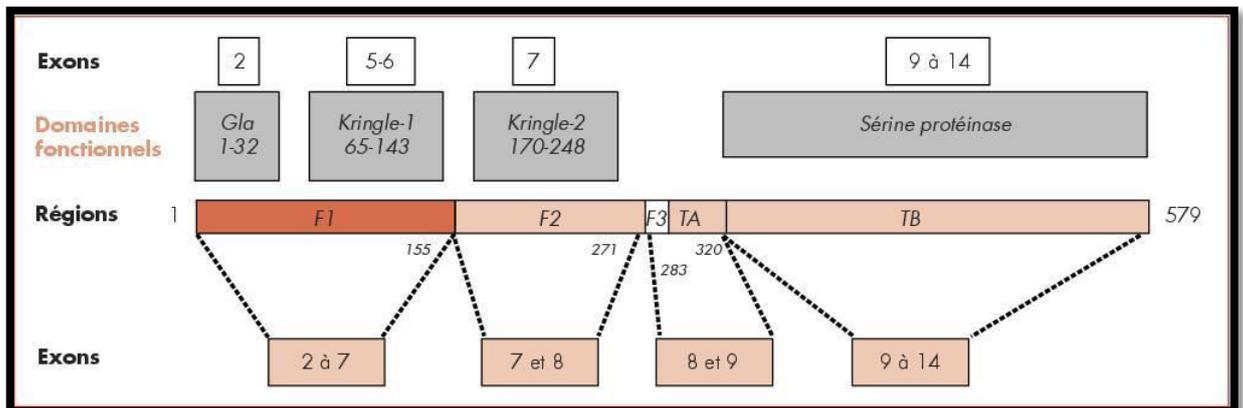


Figure 4 : Structure du facteur II (Bezeaud *et al.*, 2005).

La mutation G20210A du gène de la prothrombine a été identifiée en 1996. Elle est le second polymorphisme important impliqué dans la thrombose veineuse. Elle résulte de la transition de guanine-adénine à la position 20210 dans la région 3' non traduite du gène, les porteurs de cette mutation ont des taux plasmatique élevés de prothrombine. D'autre polymorphisme de ce gène ont été décrits, ils donnent lieu des substitutions silencieuses qui ne modifient pas la séquence de la protéine mature. Ainsi, quelque anomalies génétiques responsables d'hypoprothrombinémie et de disprothrombinémie ont été décrites et qui sont associées à des hypocoagulabilités (Mercier *et al.*, 2001 ; Janssen *et al.*, 2000).

3. Gène de la protéine S

3.1. Structure du gène PS et expression protéique

Le gène de la PS (*PROS1*) est localisé sur le bras court près du centromère de chromosome 3 en position 3p11.2, il est de 80 Kb et se compose de 15 exons et 14 introns. Ce gène est associé avec un pseudogène *PROS2* inactif, 96.5% d'homologie à PSa qui est situé sur 3p11.1 (Suleiman *et al.*, 2013).

La PS est une glycoprotéine plasmatique dépendante de la vitamine K, de 635 acides aminés dont le poids moléculaire est 69 KDa (Figure 5). Elle est synthétisée essentiellement dans le

foie et également dans les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les cellules de Leiding du testicule. La PS fonctionne dans multiples processus biologiques, dont la coagulation, l'apoptose, l'athérosclérose, l'angiogenèse, vascularisation et la progression du cancer. La PS a un rôle anticoagulant mais pas d'activité enzymatique, car elle interagit avec les composants du plasma qui fonctionnent dans l'hémostase et l'inflammation (Suleiman *et al.*, 2013).

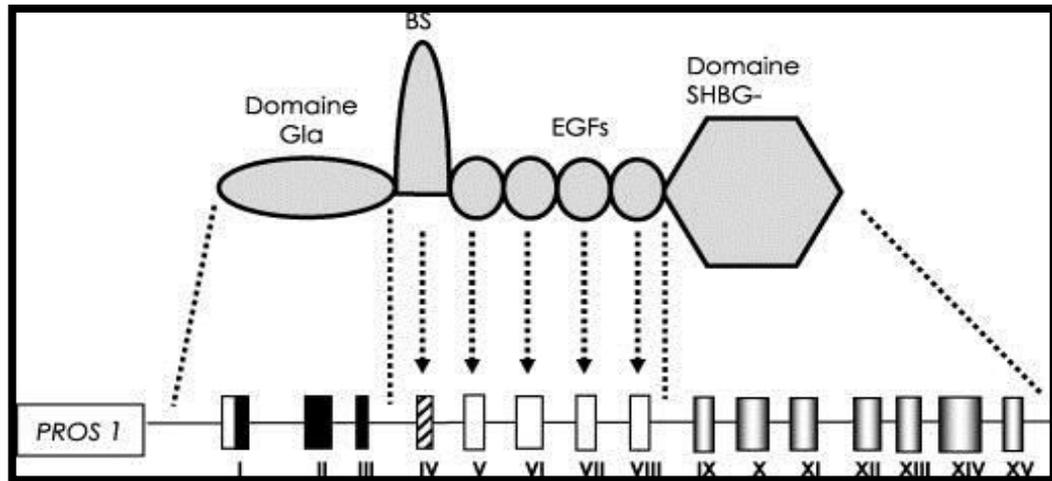


Figure 5: Structure de la PS et de son gène *PROS1* (Borgel *et al.*, 2007).

3.2. Déficiences en protéine S

La PS circule dans le sang sous deux formes, 30 à 40% de la protéine sous forme libre biologiquement active, et 60 à 70% sous forme liée à une protéine de transport du système du complément, la C4bBP inactive (Fall, 2016).

Le déficit en PS (PSD) a été le plus difficile à étudier, il est héréditaire en tant que trouble autosomique dominant associé à la MTEV, sa prévalence est estimée avec moins de 0.5% dans la population européenne. Près de 200 mutations ont été caractérisées dans *PROS1*. D'après Maruyama et al, l'identification d'une mutation de type faux-sens 586 A>G appelée mutation PS Tokushima et se modifiée l'acide aminé Lys 196 en Glu (K196E), cette mutation est un facteur de risque de MTEV spécifique pour les sujets japonais (Wypasek et Undas, 2013 ; Maruyama *et al.*, 2015).

Les pathogènes de la carence en PS ont trouvé deux grands cadres nosologiques, les déficiences constitutionnelles et acquises. Les déficiences quantitatives (type I) sont les plus fréquemment observées et sont caractérisées par une diminution parallèle de l'antigène libre et de l'activité. Les déficiences congénitales qualitatives (type II) sont rares (Fall, 2016).

4. Gène de la protéine C

4.1. Structure du gène et expression protéique

Le gène *PROC* est situé sur le chromosome 2 dans la région q13-14, il est d'environ 11Kb, et composé de 9 exons et 8 introns (Figure 6). Ce gène code pour une glycoprotéine de synthèse hépatique, vitamine K dépendante et zymogène d'une sérine protéase. Elle est de 62 KDa.

La PC est clivée en sa forme activée PCa par le complexe thrombine-thrombomoduline. Cette forme active contient un domaine sérine protéase et fonctionne dans la dégradation des formes activées des facteurs de coagulation V et VIII (Griffin *et al.*, 2007).

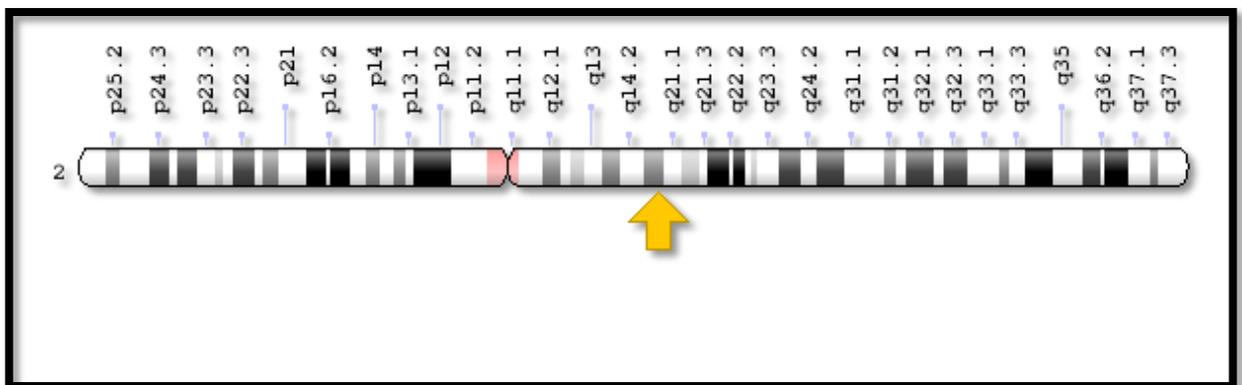


Figure 6 : Localisation du gène *PROC* sur le chromosome 2 (Griffin *et al.*, 2007).

4.2. Déficiences en protéine C et risque de thrombose

La protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle est sous forme inactive dans le plasma et pour être active nécessite les actions de la thrombine et la thrombomoduline (Gandrille, 2012).

Les déficiences en PC décrites quelques années plus tard. Ces déficiences congénitales constitutionnelles en PC se transmettent selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable relativement faible (avec une incidence de MTEV de 0,5% /patient-année), mais il existe une forme à transmission récessive beaucoup plus sévère et précoce.

L'analyse de gène *PROC* a permis d'identifier de nombreuses mutations, en générale ponctuelles. Beaucoup de mutations faux-sens ne suppriment pas totalement l'expression du gène et leur caractère délétère est difficile à prouver compte tenu de la pénétrance faible. D'autre déficit acquis peut apparaitre dans certaines situations cliniques telles que les syndromes de coagulation intra-vasculaire disséminée, les traitements par les antagonistes de

la vitamine K (AVK) et d'autres. Dans le cas signalé, aucune de ces raisons n'a été trouvée pour expliquer le déficit observé (Aiach *et al.*, 2006).

5. Gène de l'antithrombine III (AT III)

5.1. Structure du gène et protéine synthétisée

Le gène AT III est situé sur le chromosome 1 dans la région q23-25 (Figure 7), a une longueur de 13.5 Kb. Il est constitué de 7 exons et 13 480 pb et code pour un précurseur de 464 acides aminés (Su *et al.*, 2016).

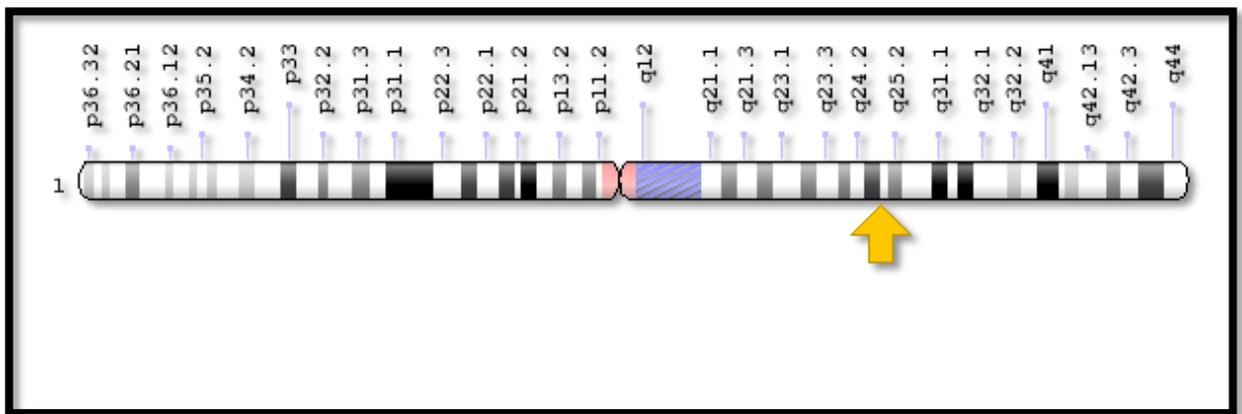


Figure 7 : La position du gène de l'antithrombine III sur le chromosome 1

L'AT III est une α glycoprotéine plasmatique. C'est l'inhibiteur le plus important pour la thrombine et les facteurs de coagulation activés Xa, IXa et VIIa. Il se trouve dans le plasma sous deux formes : α AT et β AT.

L'AT comprend deux régions distinctes d'importance fonctionnelle, l'une impliquée dans la liaison à son cofacteur (l'héparine) et l'autre contient le site actif (Gaman et Gaman, 2014).

5.2. Déficit en antithrombine III

L'AT III est l'inhibiteur naturel plasmatique le plus important pour les facteurs de coagulation activés, sa déficience représente un facteur de risque de MTEV. L'incidence de la déficience génétique est relativement rare (1/10 000) par contre les déficiences acquises sont fréquentes (Gaman et Gaman, 2014).

En 1965, le premier cas de déficit en AT III a été décrit selon le mode autosomique dominant. Il existe deux types hérités de défauts AT III et sont :

- Le type I de déficience est quantitative, la concentration et l'activité de l'AT III est diminuée, elle est le résultat d'une réduction de la synthèse de molécules biologiquement inhibitrices normale.

- Le type II de déficience est qualitatif, conduisant à une déficience fonctionnelle du facteur. Il est produit par un défaut moléculaire distinct sans l'inhibiteur de la protéase.

Le deuxième type est classé en plusieurs variantes :

- RS (site realixe) comprenait des mutations qui affectent les acides aminés de la zone de clivage de l'AT III par la thrombine (entre Arg 393 et Ser 394) ou certains aminoacides adjacents.
- HBS (site de liaison à l'héparine) est indépendante de l'interaction AT III héparine.
- PE (effet pléiotropique) de multiples mutations entraînent des anomalies du site réactif ainsi que des sites de liaison (Gaman et Gaman, 2014).

6. Gène de la méthylènetétrahydrofolate réductase

6.1. Structure du gène *MTHFR*

Le gène *MTHFR* est localisé sur le chromosome 1, il a été cartographié à la région chromosomique 1q36.3. Il comprend 11 exons et s'étend sur une longueur de 2,2 Kb (102 à 432 Pb).

La zone promotrice contient de nombreux sites de liaison pour les facteurs de transcriptions mais n'a pas de séquence TATA box sur l'exon 1 du gène, il existe un site d'épissage alternatif. La région UTR de ce gène est longue, montrant la complexité dans la régulation de ce gène (Gaughan *et al.*, 2000) (Figure 8).

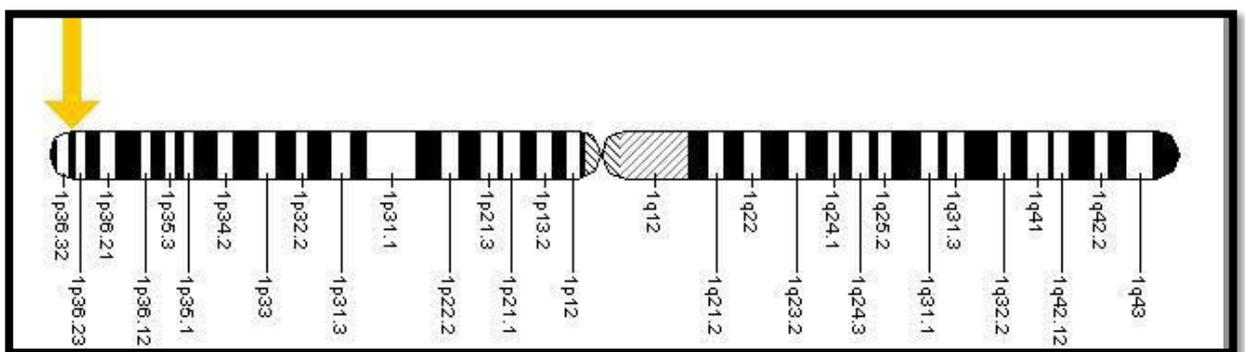


Figure 8: Localisation du gène *MTHFR* sur le chromosome 1q36.3 (Saffroy *et al.*, 2005).

6.2. Protéine

La flavoprotéine dimérique 5-10 méthylènetétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) est une enzyme NADPH dépendante, enzyme clé du métabolisme des folates (les folates jouent un rôle essentiel dans les régulations épigénétiques de l'expression des gènes) et le principale donneur de carbone dans la biosynthèse nucléotidique en 5-MTHFR, et le donneur du radical

méthyle dans la réaction de la reméthylation de l'homocystéine en méthionine (Berrut *et al.*, 2003).

La MTHFR possède deux domaines, un domaine catalytique représenté par l'extrémité N-terminale de PM 40 KDa, liant la FAD (cofacteur), le NADPH (donneur d'électrons) et le MTHFR, et l'autre de régulation à l'extrémité C-terminale de PM de 37 KDa (Gos et Szepech-Potocka, 2002) (Figure 9).

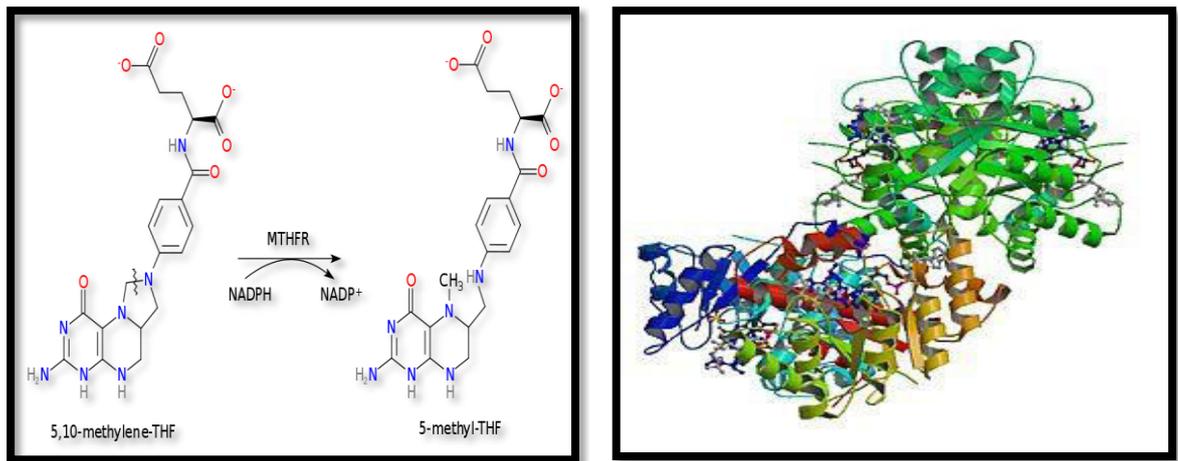


Figure 9 : Structure tridimensionnelle et biochimique de la protéine de la MTHFR (Gos et Szepech-Potocka, 2002).

6.3. Polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et risque de thrombose

Des déficiences graves et légères ont été rapportées dans la *MTHFR*, et un large spectre de symptômes cliniques a été signalé. En cas de déficit sévère en *MTHFR*, d'HHCh, neuropathie périphérique, un retard de croissance, une hypotension, thrombose et d'autre (Goyette *et al.*, 1998).

La diminution de l'activité de MTHFR causée par des malformations congénitales et/ou des incapacités est associée à des taux sanguins élevés dans l'homocystéine. Quinze mutations ont été identifiées dans le gène de la MTHFR : 14 mutations rares associées à une déficience enzymatique aiguë et 1 variant commun associé à une déficience plus légère.

Le polymorphisme *MTHFR* le plus courant est le C677T. Il s'agit d'une substitution de la cytosine par une thymidine au niveau de la 677^{ème} paire de base dans le quatrième exon, aboutit à un remplacement d'une Alanine par une Valine dans la séquence protéique. Cette mutation entraîne une réduction de l'activité enzymatique de 30% chez les hétérozygotes (CT) et de 80% chez les homozygotes (TT) (Goyette *et al.*, 1998 ; El Hajj Chehadeh *et al.*, 2016).

D'autre variant A1298C de la *MTHFR* est une transition de l'adénine à la cytosine au niveau du nucléotide 1298 résultant en une substitution du glutamate en alanine, entraînant une diminution de l'activité enzymatique à 40 par rapport à l'enzyme sauvage (El Hajj Chehadeh *et al.*, 2016).

Le polymorphisme C677T est commun dans la population générale. Sa fréquence à l'état homozygote varie entre 5-15% avec une distribution hétérogène significative parmi les différents groupes ethniques. 12% parmi les Caucasiens, 10% chez les Asiatiques. Alors quelle est de l'ordre de 1,45% chez les noirs Africains. En Europe, la fréquence de l'allèle muté varie géographiquement entre 6-10% dans les pays nordique. Dans les pays méditerranéens, les résultats ont montré une fréquence allélique de 17,8% en Tunisie, et 34,3% en Algérie (Berrut *et al.*, 2003).

Le gène de la *MTHFR* n'est pas un gène de la coagulation mais d'après des études et des résultats de recherches il figure dans la liste des gènes candidats responsables de thrombose pour plusieurs raisons telle que l'augmentation de l'homocystéine qui en favorisant l'accumulation des radicaux libres après l'altération de la cellule endothéliale, et en diminuant l'expression d'héparan sulfate, modifierait l'activation de la PC, diminuerait la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de prostacycline et induirait l'expression de facteur tissulaire par la cellule endothéliale (Arnaud *et al.*, 2000).

IV. Thérapie anticoagulants pendant la grossesse

Les anticoagulants sont la principale stratégie de prévention et de traitement de la thrombose. Bien que les anticoagulants soient couramment utilisés comme une substance qui empêche la coagulation du sang, leur utilisation est souvent associée à des événements indésirables liés aux médicaments et à des taux de réadmission accrus (O'Donnell, 2012 ; Alquwaizani *et al.*, 2016).

Pendant près de 70 ans, les héparines (héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire) et les antagonistes de la vitamine K ont été principales options thérapeutiques pour le traitement et la prévention des troubles thromboemboliques.

Cependant au cours des 15 dernières années, une nouvelle classe d'anticoagulants oraux a été développée et est maintenant disponible dans le commerce. Cette classe cible spécifiquement le facteur X activé et la thrombine (Franchini *et al.*, 2016).

1. Types des anticoagulants

1.1. Antagonistes de la vitamine K (AVK)

Parmi les antagonistes de la vitamine K, la Warfarine bloquant la vitamine K-époxyde réductase pour empêcher la formation de la forme active des facteurs de coagulation dépendants de la VK.

Les AVK ont un effet prothrombotique initial, en bloquant initialement les PC et PS, suivi d'un effet antithrombotique retardés, par l'inhibition des facteurs de coagulation II, VII, IV et X. la Warafine est administrée par la voie orale (Harter *et al.*, 2015).

1.2. Héparines

Les HNF et HBPM sont des anticoagulants augmente la fonction d'antithrombine III qui inhibe plusieurs facteurs de coagulation activés. A la suite de cette inhibition, HNF et HBPM inhibent finalement l'activation de la thrombine (Harter *et al.*, 2015).

- **Héparine non fractionnée (HNF)** : Se lie à l'AT III et augmente son activité en induisant un changement dans la conformation du facteur Xa et IIa. HNF a également une certaine inhibition sur les facteurs IXa, XIa et XIIa. Cet anticoagulant est administré par une voie parentérale (sous cutanée et intraveineuse).
- **Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)** : Se lie également à l'AT III, est plus petite et possède un impact proportionnel plus élevé sur FXa, contre FIIa. HBPM est administré par une voie parentérale, à une dose fixe en fonction du poids corporel total, et ne nécessite pas de surveillance et réglementation strictes, comme il est indiqué avec la Warfarine et l'HNF (Harter *et al.*, 2015).

1.3. Fondaparinux

Fondaparinux, inhibe sélectivement le facteur Xa d'une manière dépendante de l'AT en raison de sa petite taille. Le médicament est actuellement autorisé pour prophylaxie et le traitement de la MTEV. Il est administré une fois par jour grâce à sa biodisponibilité complète après injection sous cutanée et à une demi-vie plasmatique d'environ 17 heures (Alquwaizani *et al.*, 2013).

1.4. Les inhibiteurs directs de la thrombine

Les inhibiteurs directs de la thrombine ne nécessitent pas l'AT pour l'inhibition car ils inactivent directement la thrombine libre ou liée à la fibrine. Ils sont administrés par une voie parentérale (Alquwaizani *et al.*, 2013) (Figure 10).

1.5. Les anticoagulants oraux spécifiques à la cible

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont de nouveaux anticoagulants oraux qui offrent des avantages majeurs par rapport aux agents actuels.

Ils ont une réponse anticoagulante plus prévisible qui élimine le besoin de surveillance. Des essais cliniques ont été réalisés les trois agents dans la prévention et le traitement des trois causes principales de décès cardiovasculaire : infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et la MTEV (Alquwaizani et al., 2013) (Figure 10).

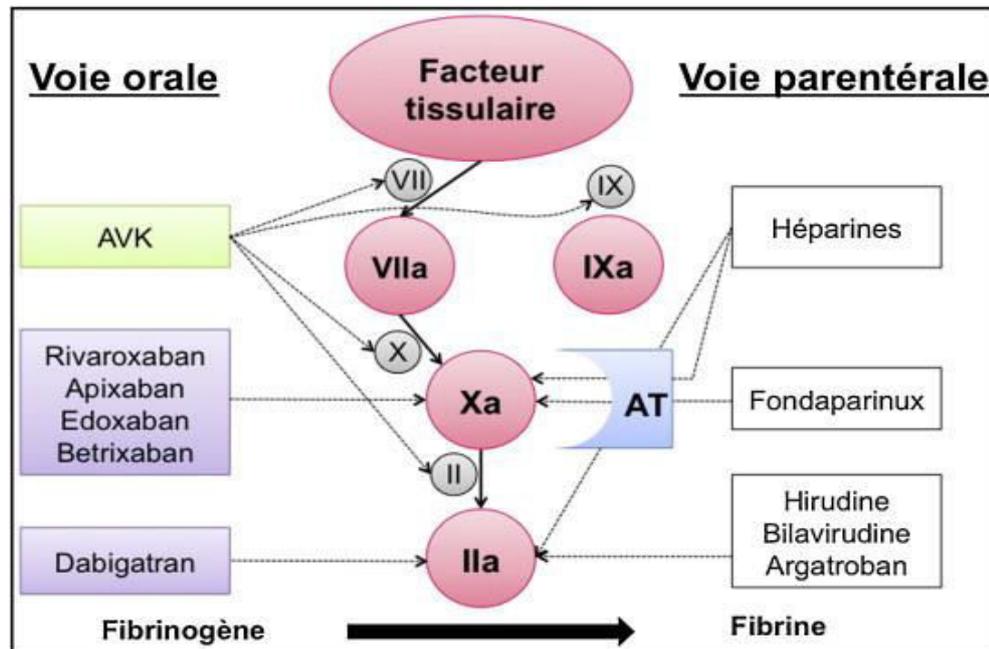


Figure 10 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants (Delavenne, 2013).

2. Anticoagulants et leur effets indésirables chez la femme enceinte

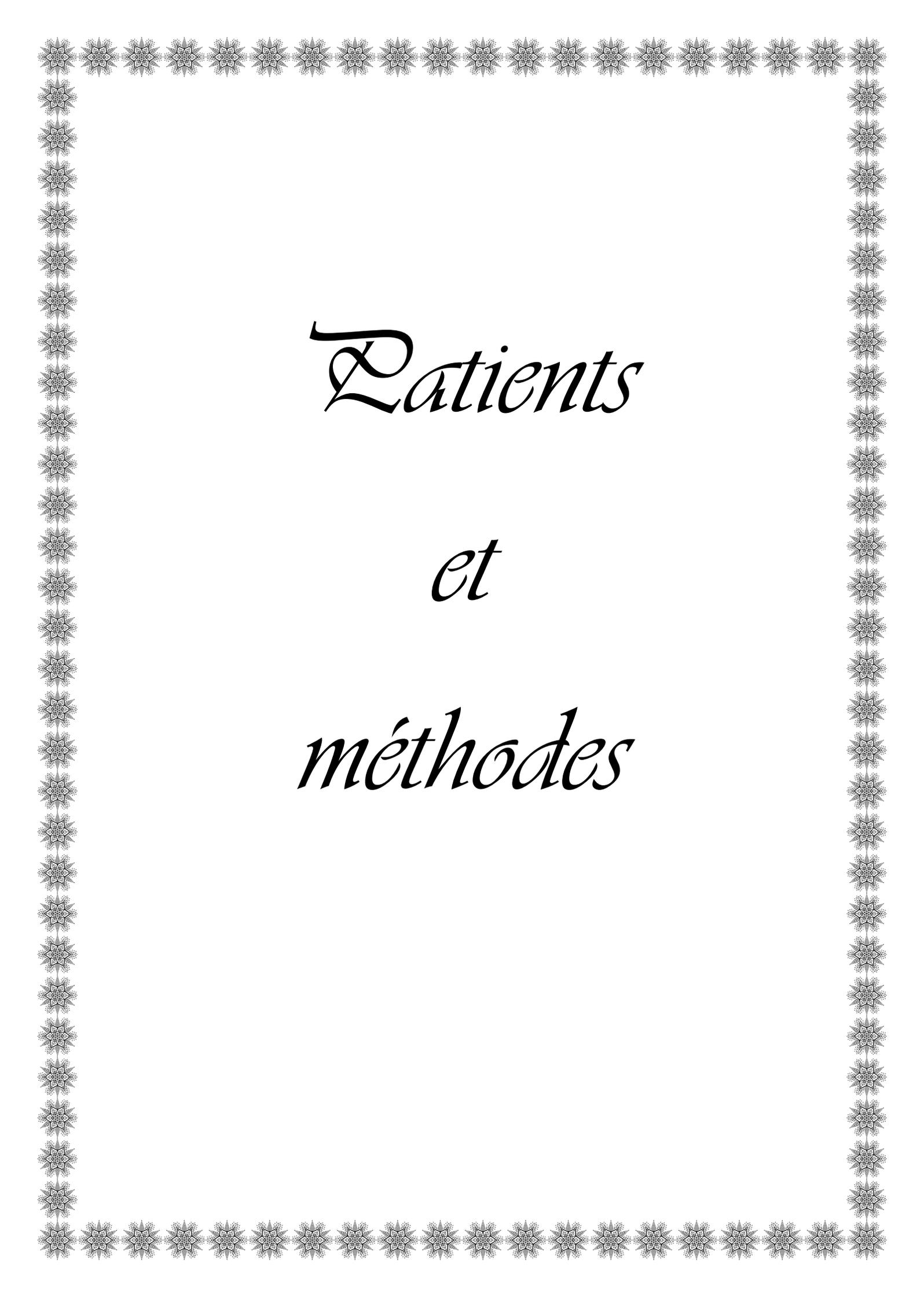
L'utilisation d'HNF n'est pas dénuée d'inconvénients : 2, voire 3 injections quotidiennes sont indispensables, une surveillance rapprochée de son efficacité par le temps de céphaline activée (TCA) et des adaptations de doses fréquentes sont nécessaires. Les HNF induisent thrombopénie responsable de récives thromboemboliques veineuses ou artérielles, ostéopénie, avec un risque de fracture vertébrale.

HBPM présentent une efficacité au moins équivalente à celle de HNF et ont un certain nombre d'avantages par rapport à celle-ci (Le Gal, 2012).

Pendant la grossesse, la demi-vie des HBPM étant plus courte, il est préférable que sa administration sera deux fois par jour au moins début du traitement (Bates *et al.*, 2004).

En théorie, les AVK sont utilisés pendant la grossesse uniquement au cours du deuxième trimestre, ce qui limite leur intérêt. Lorsque les AVK sont données entre sixième et douzième

semaine peuvent traverser la barrière placentaire et entraîner donc des embryopathies. Au troisième trimestre c'est le risque hémorragique aux cours de l'accouchement qui contre leur utilisation. Les nouveaux anticoagulants n'ont pas été évalués chez la femme enceinte et ne doivent pas être utilisés dans cette indication (Le Gal, 2012).



Patients
et
méthodes

I. Patients et témoins

L'étude entreprise est transversale de type cas-témoins. Elle est réalisée au niveau de laboratoire de biologie et génétique moléculaire du CHU Ibn Badis Constantine 3.

1. Recrutement des sujets

Notre étude a inclus 7 patientes, sont des femmes enceintes hospitalisées au niveau de l'unité de GHR (grossesse a haut risque) du service du gynéco-obstétrique du CHU Ibn Badis de Constantine. Le recrutement des patientes est basé sur le diagnostic positif qui est réalisé par le médecin traitant, ce diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologique et biologiques.

Notre étude s'est étendue du mois de Mars à Mai 2018, la sélection de ces patientes a été faite en respectant des critères bien définis.

➤ Critère d'inclusion

Les patients incluent dans notre étude sont des femmes enceintes qui prennent des anticoagulants comme un traitement curatif ou préventif pour :

- MTEV que ce soit sous forme de TVP ou EP.
- SAPL.
- Prévenir une complication obstétricale chez une patiente à risque (antécédents personnels de MTEV et thrombophilie).

➤ Critère d'exclusion

Les femmes enceintes qui prennent des anticoagulants pour des problèmes cardiovasculaires.

2. Recrutement des témoins

Les témoins sont recrutés à partir d'une population prise au hasard, supposée saine, leurs âges s'échelonne de 30 à 40 ans, leurs ADN constituent un pool stocké au sein du laboratoire. Nous avons recruté 14 femmes qui n'ont pas des antécédents personnels ou familiaux du SAPL et MTEV.

3. Recueil des données

Un questionnaire a été réalisé pour chaque patiente accompagné d'un consentement éclairé (Annexe 5) afin d'enregistrer toutes les informations nécessaires à notre étude, avec la malade lui-même et par la consultation de son dossier médical.

4. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin a été réalisé pour chaque patiente à partir du sang veineux au pli du coude, sous des conditions stériles et est recueilli dans des tubes vacutainer contenant l'anticoagulant EDTA (*Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid*) qui est un inhibiteur de l'action des enzymes DNase ou nucléases, préservant ainsi l'intégrité moléculaire.

Pour chaque femme enceinte, le prélèvement sanguin est réalisé dans deux tubes de 5ml, conservés ensuite dans un réfrigérateur pendant 10 jours au maximum, dont le but d'obtenir une bonne quantité d'ADN.

II. Méthodes

1. Extraction d'ADN génomique

L'extraction et la purification des acides nucléiques sont les premières étapes dans la plupart des études de biologie moléculaire.

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de l'ADN pur des leucocytes sanguins de chaque individu. Il existe plusieurs méthodes d'extraction et de purification d'ADN utilisant :

- Des solvants organiques comme le phénol-chloroforme et le chlorure de guanidium,
- Des solvants non organiques comme le NaCl,
- Des microcolonnes de résines échangeuses d'ions.

Au cours de cette étude, la méthode d'extraction au NaCl a été entreprise (Annexe 6) dont le principe est le suivant :

- **Lyse** : une lyse cellulaire est réalisée en présence de solution de lyse (Annexe 6), de protéinase K et de détergent SDS (*Sodium Dodécyle Sulfate*). Les éléments figurés du sang, dont les leucocytes sont lysés.
- **Extraction** : l'ADN nucléaire est libéré dans le lysat et les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl.
- **Lavage** : la pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. L'ADN est ensuite solubilisé en phase aqueuse (eau distillée stérile).

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

Le contrôle de la pureté de l'ADN est réalisé par le spectrophotomètre, puisque le maximum d'absorbance des acides nucléiques (l'ADN et l'ARN) se situe à 260 nm, par contre celui des protéines se situe à 280 nm. La pureté de l'ADN extrait est déterminée en calculant le rapport $R = DO\ 260/DO\ 280\text{ nm}$. Si

- $1,6 < R < 2$: l'ADN est pur,
- $R < 1,6$: l'ADN est contaminé par les protéines,
- $R > 2$: l'ADN est contaminé par des ARN.

La pureté de l'ADN est essentielle pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées par la suite. Dans le cas où l'ADN est contaminé, on n'aboutira pas à des résultats fiables dans les étapes suivantes de son analyse par PCR. Il est donc indispensable de procéder à la réextraction de la pelote afin d'obtenir la pureté souhaitée.

N.B : *les ADN purs sont conservés à + 4°C jusqu'à leur utilisation.*

La quantification de l'ADN est effectuée à 260 nm, sachant qu'une unité d'absorbance correspond à 50µg/ml. La concentration de l'ADN extrait est déterminée par la formule suivante :

$$[\text{ADN}] \mu\text{g/ml} = \text{DO } 260 \times 50 \times \text{facteur de dilution}$$

3. Génotypage de polymorphisme C677T du gène de la MTHFR

Le génotypage du variant allélique 677 C>T du gène de la MTHFR a été réalisé par une PCR/RFLP (*Polymerase Chain Reaction / Restriction Fragment Length Polymorphism*) en utilisant l'enzyme de restriction *Hinf I* (*Haemophilus influenzae I*). Plusieurs étapes successives sont nécessaires afin d'obtenir le profil de la digestion :

- PCR et contrôle de PCR sur gel d'agarose,
- digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction *Hinf I*,
- séparation des produits de digestion par migration électrophorétique sur gel d'agarose,
- visualisation des produits de digestion par trans-illumination sous UV.

3.1.-PCR

La PCR est une méthode de biologie moléculaire permettant d'amplifier des séquences d'ADN cibles et définies (l'Amplicon) en plusieurs million d'exemplaires, en utilisant un

mélange réactionnel (mix) contenant tous les réactifs nécessaires. L'ensemble est soumis à une série de cycles de température afin d'obtenir une quantité suffisante de la séquence d'ADN désirée. Un cycle d'amplification est composé de trois étapes : dénaturation, hybridation et élongation.

3.1.1. Préparation du milieu réactionnel (mix)

Pour préparer le milieu réactionnel, multiplier la quantité de chaque composant par le nombre de tubes voulu + un, c'est le tube témoin négatif dans lequel on met uniquement le mélange sans ADN. Pour cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR doivent d'abord être dilués selon la formule suivante :

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

Sachant que :

C1 : concentration initiale de chaque réactif (mentionnée sur le tube).

V1 : volume initial nécessaire à la dilution (inconnu).

C2 : concentration finale (mentionnée dans le protocole utilisé).

V2 : volume final 'selon le nombre de tubes).

Donc :

$$V1 = C2 \times V2 / C1$$

Une fois le volume initial (V1) est connu, le volume de l'eau distillée nécessaire pour la dilution de chaque réactif est calculé comme suit :

$$V2 - V1 = \text{Veau distillée}$$

L'amplification du variant allélique 677 C >T du *MTHFR* nécessite les réactifs indiqués dans le tableau ci- dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Composants du mélange réactionnel de PCR (mix) pour la *MTHFR*.

Réactifs	Volumes nécessaires pour un échantillon (µl)
H2O	316,80
MgCl2 à 1.5 final (50mM)	27
Amorce sens (oligo F) (100 ng/µl)	1,8
Amorce anti-sens (oligo R) (100 ng/µl)	1,8
Tampon PCR 10X	45
Taq DNA 5U/µl	3,6
dNTP 0.2mM	45
DNA 20ng/µl à 50ng/µl	2

Les oligo-nucléotides du gène de la *MTHFR* utilisées sont :

- **Oligo F (forward primer):** 5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3'
- **Oligo R (reverse primer):** 5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3'

Après avoir préparé le mix, 49µl de ce mélange ont été additionnés à 2µl d'ADN dans un tube à PCR pour chaque échantillon.

3.1.2. Déroulement des cycles de la PCR

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par le thermocycleur (Techne Genius) et les conditions d'amplification étaient dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Programme d'amplification PCR du gène de la *MTHFR*

	Température (°C)	Temps (min)
Dénaturation initiale	95	5
	30 cycles	
	Température (°C)	Temps (sec)
Dénaturation	94	30
Hybridation	65	30
Elongation	72	40
	Température (°C)	Temps (min)
Elongation	72	10

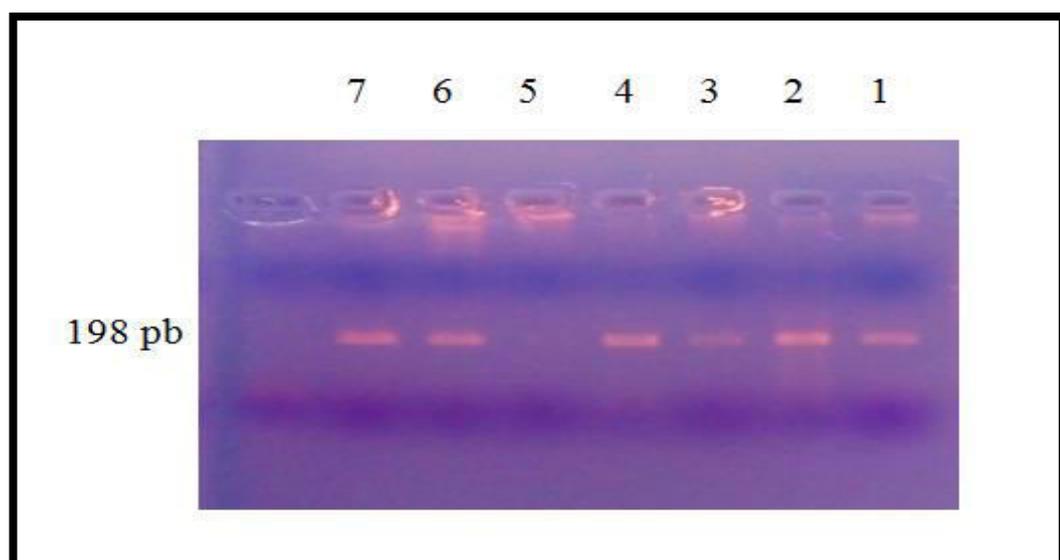
3.1.3. Contrôle des produits de PCR

Le contrôle de PCR s'effectue par une électrophorèse. Cette méthode permet la séparation de particules chargées sous l'action d'un champ électrique uniforme. La migration d'une molécule d'ADN dépend de sa taille et de la concentration du gel d'agarose, mais le voltage et la force ionique du tampon interviennent également.

Dans notre étude, le gel d'agarose 2% (2g d'agarose + 100ml de TBE (Tris Borate EDTA) à 1X) additionné 10 μ l de BET (Bromure d'Ethidium), ce dernier est un réactif intercalant qui se fixe entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice et qui rendra les ADN fluorescents par exposition aux UV. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale.

Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 μ l d'amplificat en présence de 3 μ l du colorant Bleu de Bromophénol (BBP) qui permet de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de control négatif (témoin négatif). Le dépôt se fait du coté cathode et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant une heure.

Après la migration, le gel est soumit au rayon UV. Les molécules de Bromure d'Ethidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes de même taille (Photographie 1). Ce contrôle permet aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.



Photographie 1 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés (198 pb) par PCR du gène de la MTHFR sur gel d'agarose 2%.

1-7 : patientes.

3.1.4. Digestion des produits de PCR

L'ADN est soumis à une digestion enzymatique clivant la molécule à des endroits précis appelés sites de restriction par l'endonucléase de restriction *Hinf I*. pour cela nous préparons une quantité d'un mix pour digestion selon le nombre des amplificats à être digérés + un. Ce mix contient un tampon, H₂O, l'enzyme de restriction *Hinf I* et la BSA (Bovine Serum Albumine) (Tableau 4).

Tableau 4 : Composants du mélange de la digestion (mix de digestion).

Mix	Vol (µl)/tube de digestion
H ₂ O	40
Tampon	40
<i>Hinf I</i>	8
BSA	1,6

Nous prenons 10µl du mix de digestion et 30µl du produit de PCR. Les tubes de digestion sont incubés dans l'étuve à 37°C pendant une nuit, 20 minutes 65°C.

3.1.6. Electrophorèse des produits de digestion

La migration et la visualisation des fragments de restriction obtenus ont été effectuées dans les mêmes conditions que celles des produits PCR par électrophorèse. Cependant, la petite taille de ces fragments, a nécessité la préparation d'un gel d'agarose plus résolutif à 3% (3g d'agarose dans 100ml de TBE à 1X). Dans chaque puits du gel, 10µl du produit digéré et une goutte de BBP (3µl) sont déposés. La migration s'effectue sous un courant de 50 volts pendant une heure puis 100 volts pendant une heure. Lorsqu'on obtient une séparation nette des différents fragments, le gel est photographié après tans-illumination aux UV.

➤ Profils RFLP obtenus

L'enzyme de restriction *Hinf I* (de *Haemophilus influenzae Rf*) reconnaît et clive la séquence **5'-G A N T C-3'** (Figure 11), alors que la séquence mutée n'est pas reconnue par l'enzyme ni coupée à ce niveau. Les génotypes du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* sont déterminés selon les bandes obtenues. Le génotype homozygote normal (CC677) est représenté par une seule bande de 198 pb, le génotype homozygote muté caractérisé par la transition C > T sur les deux allèles, est représenté par deux bandes de 175 et 23 pb et le génotype hétérozygote CT est caractérisé par deux bandes de 198 et de 175 pb. La bande de

23 pb pour le génotype homozygote muté n'est pas visible sur le gel d'agarose à cause de sa petite taille et ainsi on ne visionne qu'une seule bande de 175 pb.



Figure 11: Site de restriction de l'enzyme *Hinf I*.

4. Etude statistique

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi que tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel Epi info version 6.0. Dans ce travail, différentes méthodes, ainsi que différents test ont été utilisés afin de déterminer l'existence ou l'absence d'une association significative entre plusieurs facteurs (l'âge, l'obésité, le polymorphisme C677T du *MTHFR*, etc.) et la maladie thromboembolique veineuse.

L'étude statistique est basée sur l'OR (Odds Ratio) et la *p-value* dans le but de déterminer s'il existe une association entre le polymorphisme étudié et la MTEV.

4.1. Moyenne et écart type

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne \pm l'écart type, suivant les formules ci-dessous :

$$\bar{X} = \sum ni xi / N - 1$$

Sachant que :

\bar{X} : moyenne

xi : variable

ni: effectif

N : effectif total

$$V = \sum (xi - \bar{X})^2 / N - 1 ; \sigma = \sqrt{V}$$

Sachant que :

V : variance

Ó : écart type

4.2. Odds ratio

L'odds ratio (OR) est utilisé dans les enquêtes de cohorte et dans les enquêtes de type cas/témoins marquées par impossibilité de mesurer les risques de la maladie chez les sujets

exposés et non-exposés. Pour calculer l'OR nous avons établi le tableau 5 de contingence suivant :

Tableau 5: Tableau de contingence.

	Patients	Témoins	Total
Exposé	A	B	a+b
Non exposé	C	D	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

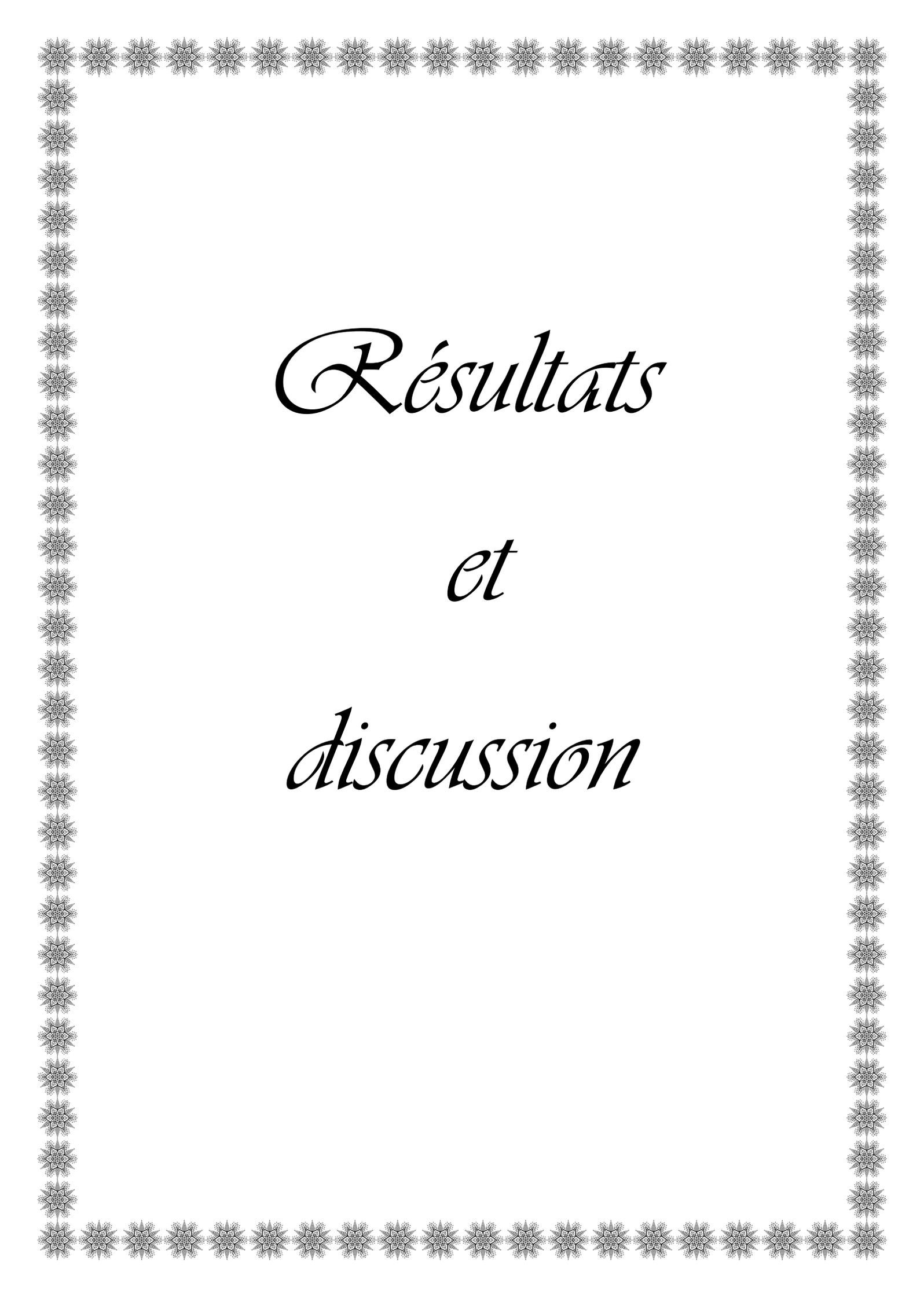
Afin de mesurer l'association entre un facteur et une pathologie, l'OR est calculé comme suit :

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

4.3. *p-value*

L'OR est suivi par le calcul de la *p-value*. Cette dernière, nécessite la détermination d'un intervalle de confiance (IC) indiquant le degré de certitude des résultats d'une recherche ; cet intervalle fournit fourchette de valeurs, situées de part et d'autre de l'estimation, où l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle.

Le choix de la *p-value*, ou la probabilité d'être dans l'erreur est donc de 0.05 (risque α). Si la valeur de *p-value* calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats.



Résultats
et
discussion

Une étude transversale des critères familiaux, personnels, cliniques et biologiques des femmes enceintes qui ont des problèmes dans le système hémostatique, ainsi qu'une étude analytique des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR de 7 patientes et 14 témoins ont été entreprises.

I. Fréquence globale

1. MTEV

Sur un nombre total de 865 d'accouchement, au cours des deux mois de 5 Mars à 3 Mai, nous avons recueilli 7 femmes qui prennent des anticoagulants et qui ont été hospitalisées au niveau de l'unité de GHR, soit une fréquence de 0,80%.

Dans notre étude, parmi ces 7 patientes, nous avons inclus 3 cas avec une MTEV, soit une fréquence de 0,34%. Les mêmes résultats sont trouvés dans différents pays du monde, comme les pays européens (France, Italie et Bretagne) où la fréquence de la MTEV est entre 0.2 et 1,83% (Martinelli *et al.*, 2002 ; Delluc *et al.*, 2011 ; Olié *et al.*, 2016). Dans les pays américains, la fréquence de cette maladie atteinte 2% (Chan *et al.*, 2014).

2. SAPL

D'après le nombre total (865 cas) des patientes accouchées dans le service de gynécobstétrique, nous avons enregistré 4 femmes ayant un SAPL, soit une fréquence de 0,46%.

La fréquence du SAPL est très difficile à évaluer. Une étude a été réalisé en Suisse a révélée une fréquence (0,5%) proche de nos résultats. Alors que dans d'autres populations du monde, en particulier caucasiennes, la fréquence du SAPL est notée chez 8,2% des femmes enceinte (Cervera *et al.*, 2004).

II. Profil clinique

1. Age maternel

La moyenne d'âge de nos patientes est de $31,28 \pm 4,53$ ans avec des extrêmes allant de 23 à 37 ans (Figure 12).

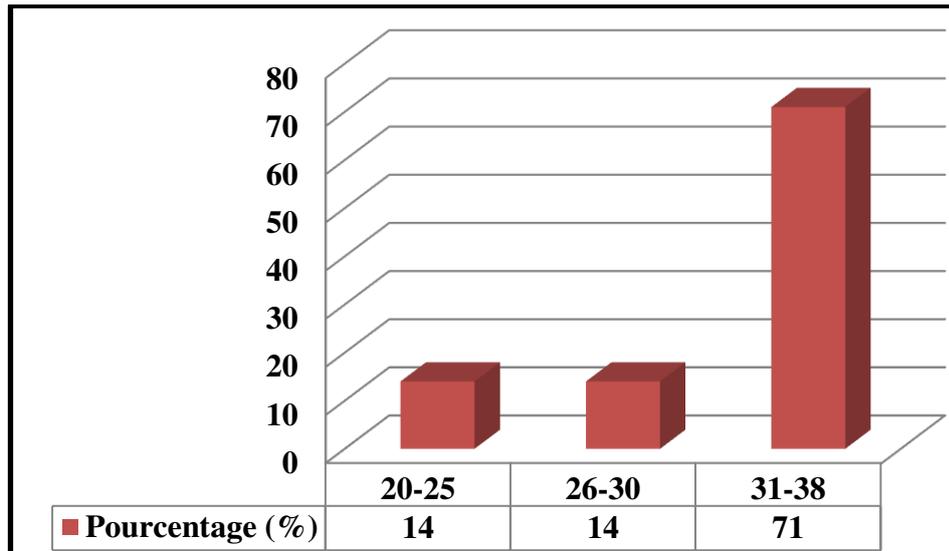


Figure 12: Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

La figure ci-dessus représente la répartition des cas par différentes tranches d'âge. La fréquence la plus élevée des sujets recrutés est observée entre 31 et 38 ans. D'après notre étude, nous avons constaté que l'âge élevé (> 31 ans) est un facteur de risque pour développer une MTEV.

Nos résultats sont en accord avec d'autres études ayant affirmé que l'âge est considéré comme un risque de thrombose pour la femme enceinte. Les résultats d'une expérience réalisée en France, ont montré que l'âge supérieur à 35 ans était associé à une augmentation du risque thromboembolique (Olié *et al.*, 2016).

Selon la MEGA study (*The ME/CFS Epidemiology and Genomics Alliance*), le risque de la MTEV chez les femmes enceintes augmente avec l'âge (3,1 pour les femmes de moins de 30 ans [0,37 versus 0,12/1 000 par an], 5 pour les femmes de 30 à 40 ans [1 versus 0,2/1 000 par an] et 5,8 pour les femmes entre 40 et 50 ans [1,33 versus 0,23/1 000 par an]) (Delluc *et al.*, 2011).

Cependant, le facteur de risque lié à l'âge n'est pas retrouvé dans la population norvégienne (Jacobsen *et al.*, 2008).

2. Ethnie et origine géographique

Les patientes qui ont été incluses dans cette étude proviennent de trois villes de l'Est d'Algérie. Selon cette répartition, nous avons observé que la majorité des patientes résident à Constantine (Tableau 6).

Tableau 6: Répartition des patientes selon les villes d’Algérie.

Ville	Effectifs (n)
Constantine	5
Khanchla	1
Mila	1

Dans notre série, nous avons notés une nette prédominance des femmes qui prennent des anticoagulants dans le milieu urbain avec une fréquence de 71,42% contre 28,57% pour le milieu rural (Figure 13).

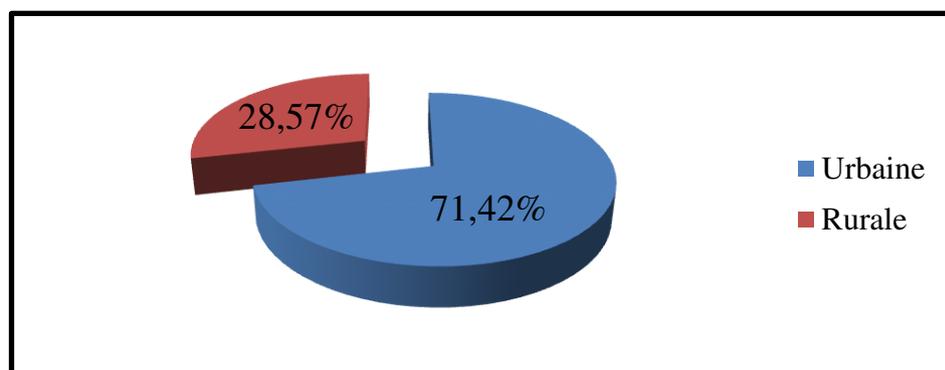


Figure 13: Répartition des patientes selon leurs origines.

Les études menées à travers le monde se sont intéressés à l’analyse par région et ethnies, comme le montre l’étude de White et al. (2004), selon laquelle le risque de la TVP est multiplié par 1,3 chez les américains d’origine africaine, par 0,6 chez les hispaniques et par 0,3 chez les personnes d’origine asiatique ou issu des îles du pacifique en comparativement avec des sujets de race blanche.

3. Statue tabagique

Le tabac est reconnu comme étant le facteur environnemental le plus incriminé dans la MTEV, aussi bien au niveau de la prévalence que de la sévérité. Nous avons trouvé que toutes nos patientes ne sont pas tabagismes. En effet, dans notre société le tabac étant une habitude toxique plutôt masculine, son effet ne peut être prospecté correctement sur les femmes algériennes. Cela peut représenter un biais dans notre enquête.

D’après Delluc et al. (2012), le tabac est un facteur de risque établi dans les maladies artérielles principalement la MTEV. En revanche dans la MEGA study et une étude de population, une faible association est retrouvée avec un effet dose. Dans une expérience de population norvégienne, le risque au tabac semble plus modéré avec un OR à 2,1 (IC 95% =

1,3-1,4) en prénatal et un OR à 3,4 (IC 95% = 2,0-5,5) en postnatal pour les femmes fumant plus de dix cigarettes par jour, le risque augment avec l'importance du tabagisme en prénatal (Delluc *et al.*, 2011).

4. Groupe sanguin ABO

Nous avons réparti les malades en quatre groupes du système sanguin ABO (Figure 14).

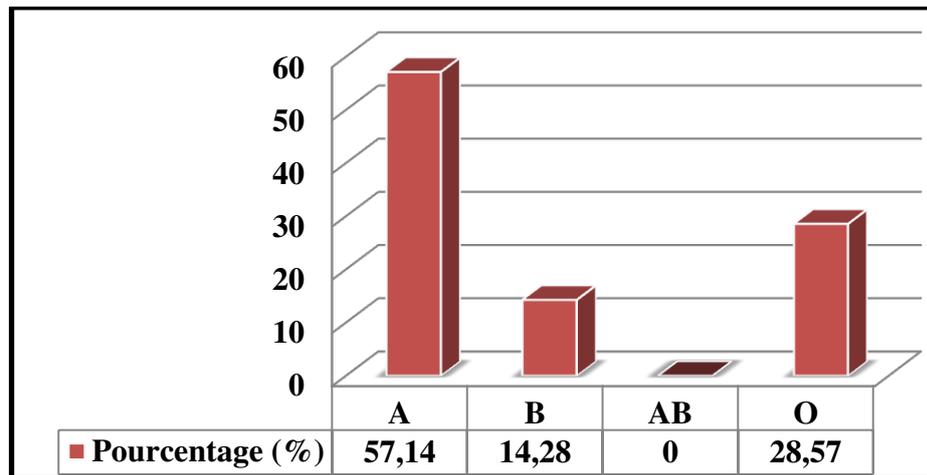


Figure 14: Répartition des patientes selon les phénotypes sanguins.

La quasi-totalité de nos patientes étaient de groupe sanguin « A », suivi du groupe sanguin « O », et du groupe sanguin « B », alors que le groupe sanguin « AB » est absent dans notre échantillon.

Pour comparer nos résultats avec les études qui ont été publiées dans ce domaine, nous avons obligé de classer les patientes en deux groupes :

- groupe « O » : 2 cas soit une fréquence de 28,57%.
- groupe « Non-O » : 5 cas soit une fréquence de 71,42%.

Selon cette classification, nous avons observé une prédominance du groupe sanguin « non-O ». Ainsi une étude effectuée par Franchini et al (2016), a montré que les individus de groupe sanguin « non-O » présentent un risque environ deux fois plus élevé de développer une MTEV que les sujets de type O. En revanche, les individus ayant un groupe sanguin « O » présentent des taux plasmatiques de vWF inférieurs de 25 à 35% à ceux des individus « non-O », ce qui montre un risque légèrement accru d'hémorragie. En 1969, la première observation a été faite par Jick et ses collègues, ont rapporté un risque relatif de MTEV de 2,1% chez des femmes du Royaume-Uni, de Suède et des Etats-Unis. Une étude similaire réalisée en 1970 par Talbot et al révéla un risque relatif de 1,7% pour un groupe de femmes enceintes britanniques. Des estimations plus élevées du risque de MTEV chez les femmes

enceintes des groupes sanguins « A » et « AB » dans une étude cas-témoins nichée au Danemark par Larsen et al (Franchini *et al.*, 2016).

5. Antécédents personnels

5.1. Antécédents médicaux

Nous avons cherché la présence des ATCD médicaux chez toutes les patientes recrutées dans notre étude. Le SAPL est considéré comme le premier et le plus fréquent avec une fréquence de 29%, suivie par les cas d'HTA (21%) et le diabète (14%), alors que les autres pathologies se réparties de façon égale (7%) (Figure 15).

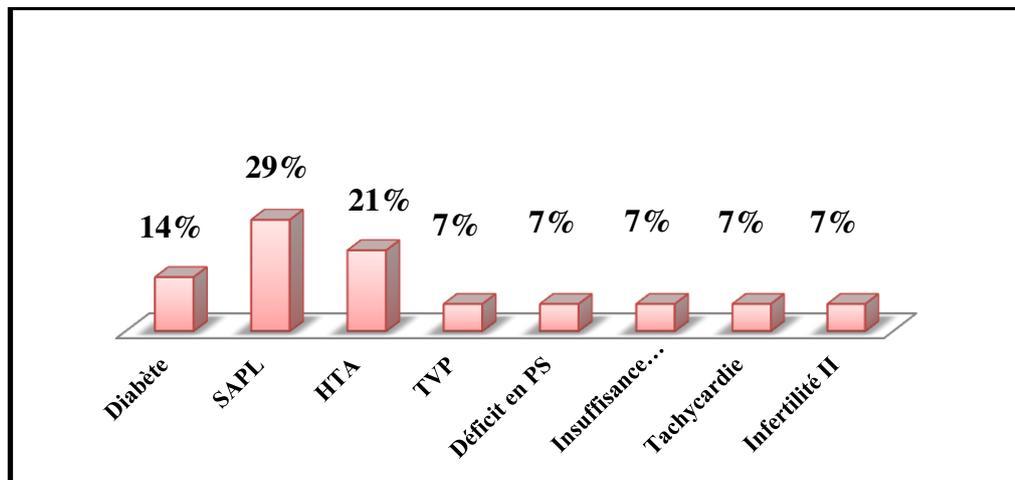


Figure 15: Histogramme de répartition des malades selon les ATCD personnels médicaux.

Le SAPL est caractérisé sur le plan pathologique par la survenue d'une thrombose dans un vaisseau, veineux ou artériel. D'après l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), le SAPL est fortement corrélé à un risque de pertes fœtales précoces à répétition ou d'insuffisance vasculo-placentaire grave. Elle établie une augmentation de perte fœtale après 12 SA (environ 1/3 des cas), de RCIU, de PE et de MFIU (Jacob *et al.*, 2003).

Pour la plupart des auteurs, les ATCD personnel de la MTEV ou SAPL augmentent le risque de récurrence avec une incidence d'évènement clinique estimé entre 0 et 20%. Cette incidence très variable pourrait être influencée par au moins 2 facteurs intriqués : l'existence d'anomalies biologiques thrombophiliques et le caractère temporaire (ou non) de la présence d'un facteur de risque lors d'un premier évènement thromboembolique. Cependant, le rôle précis de ces deux phénomènes reste incertain, voire contradictoire. Il est cependant admis qu'en cas de présence d'un facteur temporaire de risque thromboembolique lors de l'épisode antérieur, le risque de récurrence est moins important que si le facteur de risque est permanent.

Par ailleurs, dans notre échantillon de 7 patientes, 34 grossesses ont été estimés. Parmi ce nombre de grossesses, nous avons 17,64% enfants vivants (Benhamou *et al.*, 2005).

Dans la littérature, une étude rétrospective réalisée entre 1998 et 2009 portant sur 23 patientes ayant eu 83 grossesses. Le syndrome était diagnostiqué selon les critères de Sapporo de 2006. Parmi ces grossesses, 31 se sont déroulées avant le diagnostic, donnant naissance à 22% d'enfants vivants, dont 26% étaient hypotrophes. Dans 26% des cas, une mort fœtale est survenue. Les grossesses ont été divisées en 2 groupes selon l'accident à l'origine de sa découvert : obstétrical ou thrombotique. Cette classification a permis d'adapter le traitement aspirine-héparine à dose curative lors d'accident thrombotique, à dose préventive lors d'accident obstétrical. Lorsque le traitement était bien conduit, aucune mort fœtale à été constatée. Malgré le traitement, 20% des grossesses de la forme obstétricale ont de retard de croissance et seulement 38% des enfants sont nés vivants. Plus de 87% des grossesses de la forme thrombotique traitée ne sont pas compliquées et aboutissant à la naissance d'un enfant vivant (Delesalle *et al.*, 2015).

5.2. Antécédents personnels obstétricaux

5.2.1. Avortements

5 patientes sur le totale sont déjà fait des avortements, soit un taux de 71% (Figure 16).

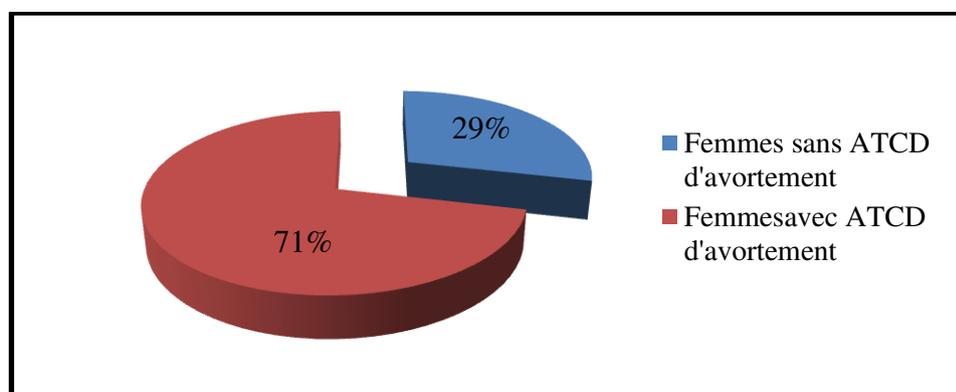


Figure 16: Répartition des patientes selon la présence ou non d'ATCD d'avortement.

Nos résultats sont similaires à ceux d'une étude marocaine réalisée sur les hémorragies du premier trimestre de grossesse à la Maternité universitaire Souissi de Rabat. Cette étude a enregistré 94 avortement spontanés sur le totale de 126 patientes (74,60%) (Bahij, 2016). Le tableau suivant représente le nombre d'avortement pour chaque femme enceinte recrutée dans ce travail (Tableau 7).

Tableau 7: Répartition des patientes selon le nombre d'avortements.

Patientes	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7
Nombre d'avortements	5	0	8	2	0	3	3

Dans la majorité des patientes, nous avons observé que les pertes fœtales sont en corrélation avec le SAPL, comprennent les MFIU inexplicables surtout dans un contexte de retard de croissance intra-utérine, ou d'une PE.

On comparant nos données avec celles de la littérature, les pertes fœtales allant jusqu'à 60% dans le SAPL contre 8% dans un groupe témoin (Guettrot-Imbret *et al.*, 2015).

Ainsi, Les fausses couches spontanées précoces sont beaucoup moins rares que les MFIU plus tardives, par contre, les chances de naissance vivante au cours de la grossesse suivante semblent beaucoup plus grandes en cas d'antécédents de fausses couches spontanées précoce seulement qu'en cas d'antécédents de MFIU (80 % versus 55 % respectivement) (Backos *et al.*, 1999).

5.2.2. MFIU et RCIU

A partir de notre enquête, nous avons trouvés que la fréquence de la MFIU est de 71,42% et celle de la RCIU est de 57,14%.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la MFIU se définit par tout décès fœtal survenant à partir de 22 SA ou de 500 g si le terme est imprécis. Cette pathologie constitue d'une part un problème de santé publique, de par sa fréquence, et d'autre part une source de traumatisme psychologique pour le couple et pour l'équipe médicale. Le taux de MFIU est très variable d'un pays à l'autre, mais également d'une région à l'autre. L'incidence mondiale était évaluée à 18,9‰ en 2009 avec une répartition inégale : entre 0,6‰ et 8,28‰ dans les pays européens, 6,2‰ au Etats-Unis et 6,10‰ en Arabie Saoudite. En Afrique, le taux de MFIU est évalué entre 6,46 et 19% (Andriamandimbison *et al.*, 2013).

Dans l'étude cas-témoin d'Andriamandimbison *et al.* (2013), le taux de MFIU est de 5,22%. Plusieurs facteurs de risque étaient vérifiés statistiquement, tels qu'un âge maternel de plus de 34 ans, une parité au-delà de quatre, la prématurité, un nombre de consultations prénatales inférieur à quatre, un antécédent de MFIU ou d'HTA et un métier agricole ou commercial. Les étiologies sont représentées par les pathologies hypertensives (20,66%), les hémorragies ante-partum (18,18%), le RCIU (14,87%), la rupture prématurée des membranes (14,05%), les conditions maternelles (3,30%), les anomalies congénitales (3,30%) et les conditions prénatales spécifiques (1,65%).

La RCIU (l'hypotrophie fœtale) est estimée lorsque le poids de fœtus est anormal (bas par rapport aux courbes de référence pour l'âge gestationnel). Le poids fœtal est déterminé grâce à des paramètres biométriques échographiques. La cause principale mais non exclusive de l'hypotrophie fœtale et néonatale est la pathologie vasculaire placentaire (PVP), d'autres causes notamment malformative, génétiques et infectieuses sont possibles.

Contrairement à nos résultats, l'étude menée en France a rapporté que le pourcentage de la RCIU et l'hypotrophie néonatale est de 3 à 10% (Jacob *et al.*, 2003).

5.2.3. Antécédents de césarienne

Pour l'ensemble de nos patientes, nous avons relevé l'existence d'antécédents de césarienne chez 5 parturientes, soit une fréquence de 71,42% (Tableau 8).

Tableau 8: Répartition des malades selon la présence ou non d'ATCD de césarienne.

ATCD de césarienne	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Des femmes avec ATCD de césarienne	5	71,42
Des femmes sans ATCD de césarienne	2	28,57

Il n'existe que peu d'études ayant évalué le taux de survenue de MTEV après césarienne. La césarienne est associée à des lésions de la paroi vasculaire plus importantes qu'un accouchement par voie basse, d'autant plus si celle-ci est réalisée en urgence (Olié *et al.*, 2016). D'après Delluc *et al.* (2011), l'incidence de la MTEV est de 0,7/1000 après césarienne programmée et de 2,2/1000 après césarienne en urgence.

III. Aspects cliniques

1. Poids maternelle

Dans notre cohorte, nous avons pris le poids de chaque patientes qui varie entre 64 kg et 128 Kg avec une moyenne de $85,33 \pm 22,08$. Parmi ces parturientes, 5 patientes avaient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m^2 soit 71,42% alors que 2 patientes avaient un IMC entre 22 et 30 kg/m^2 soit 28,57% (Figure 17).

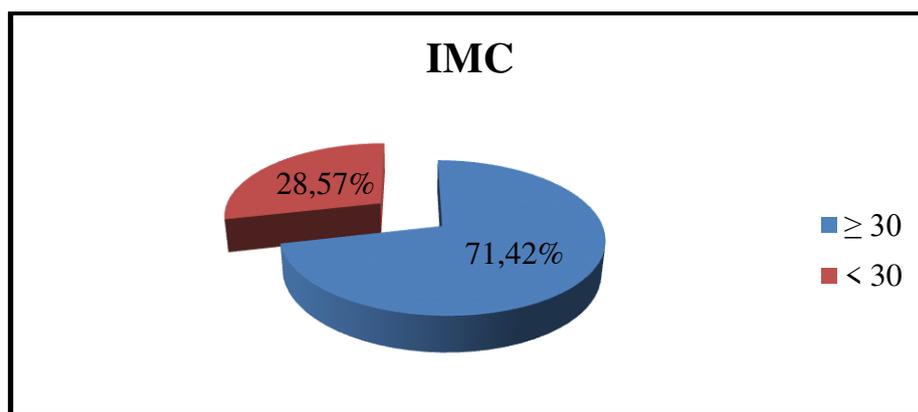


Figure 17: Répartition des patientes en fonction d'IMC.

L'obésité est l'un des premiers facteurs de risque de la MTEV. En 2008, près de 20% des femmes d'Europe de l'Ouest étaient obèses. Entre 1980 et 2008, l'IMC des femmes européennes a augmenté de 0,2 à 0,4 kg/m² par décennie. Le risque de MTEV associé à l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) est estimé à 2,33. Chez les femmes de 18 à 39 ans, le risque de MTEV est estimé à 2,5 pour le surpoids (25 ≤ IMC < 30 kg/m²) et 3,0 pour l'obésité (Delluc *et al.*, 2011).

2. Manifestations cliniques

Nous avons classé nos patientes selon les signes cliniques observés au cours de la consultation du médecin traitant. Le tableau suivant représente les différentes caractéristiques cliniques (Tableau 9).

Tableau 9: Répartition des patientes selon les caractéristiques cliniques.

Les caractéristiques cliniques	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Douleurs du pli inguinal	3	42,85
Douleur de la fesse	3	42,85
Douleurs abdominales	4	57,14
Œdème	2	28,57
Crampe	3	42,85
Dilatation veineuse	2	28,57
Lombalgie basse	1	14,28

Dans la majorité des cas, le principal symptôme est une douleur abdominale (57.14%), alors que la douleur des fesses, du pli inguinal et de la crampe sont représentés avec la même fréquence (42,85%). L'œdème et la dilatation veineuse sont notés chez deux patientes au niveau des membres inférieurs. Une seule patiente présente une lombalgie basse (14,28%).

Les signes cliniques de la MTEV ne sont ni constants ni spécifiques. Le problème est encore plus difficile chez la femme enceinte, qui présente volontiers des symptômes au niveau des membres inférieurs qui ne sont pas en rapport avec une thrombose veineuse profonde (douleur, œdème, crampe, dilatation veineuse). En revanche, une TVP peut donner une symptomatologie atypique chez les femmes enceintes : douleur abdominal basse, lombalgie basse, sciatgie ou cruralgie par exemple (Le Gal, 2012).

IV. Profil obstétrical

1. Suivi de grossesse

En 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations sur le suivi des femmes enceintes en fonction des risques :

- **suivi A** : lorsque la grossesse se déroule sans situations à risque ou lorsque ces situations relèvent d'un faible niveau de risque, le suivi régulier peut être assuré par une sage-femme ou un médecin (généraliste, gynécologue médicale ou gynécologue-obstétricien) selon le choix de la femme.
- **avis A1** : l'avis d'un gynécologue-obstétricien et/ou d'un autre spécialiste est conseillé.
- **avis A2** : l'avis d'un gynécologue-obstétricien est nécessaire. L'avis complémentaire d'un autre spécialiste peut également être nécessaire.
- **suivi B** : lorsque les situations à risque détectées permettent de statuer sur un niveau de risque élevé, le suivi régulier doit être assuré par un gynécologue obstétricien.

Dans notre étude, la totalité des parturientes étaient suivies (suivi B) par une gynécologue obstétricienne en ambulatoire sur le plan obstétrical où le médecin demande un bilan standard (Glycémie, Urée, Créat, Prot de 24h et Plq, FNS).

2. Parité

Nous avons classés nos patientes selon la parité en quatre groupes :

- nullipares : 0 accouchement
- primipares : 1 accouchement
- paucipares : 2 ou 3 accouchements

- multipares : 3 accouchements ou plus

L'étude de ce paramètre nous a permis de relever les données suivantes (Figure 18) :

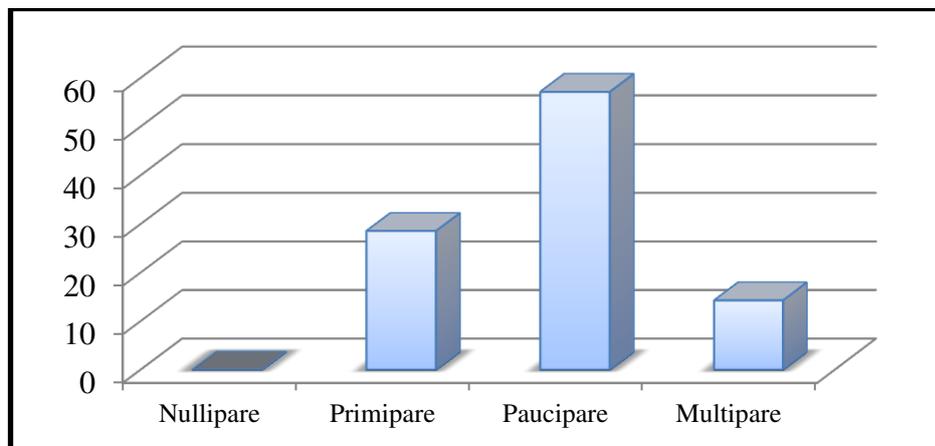


Figure 18: Répartition des patientes selon la parité.

Dans notre série, l'étude de la parité révèle que la majorité de nos patientes étaient des paucipares avec une fréquence de 57,14%. 28,57% sont des primipares et 14,28% sont des multipares, alors qu'aucune femme nullipare n'a été trouvée.

La classification de l'ANAES est regroupée les paucipares avec les multipares. Une étude a été publiée en 2003, a constaté que la parité (troisième grossesse et au-delà) est multipliée par deux le risque de MTEV du post-partum par rapport à une deuxième grossesse (Jacob *et al.*, 2003).

3. Age gestationnel

Nous avons réparti les patientes en trois groupes. Le taux le plus élevé se situe entre 33 SA et 36 SA avec un effectif de 4 cas sur 7, soit 57,14% (Figure 19).

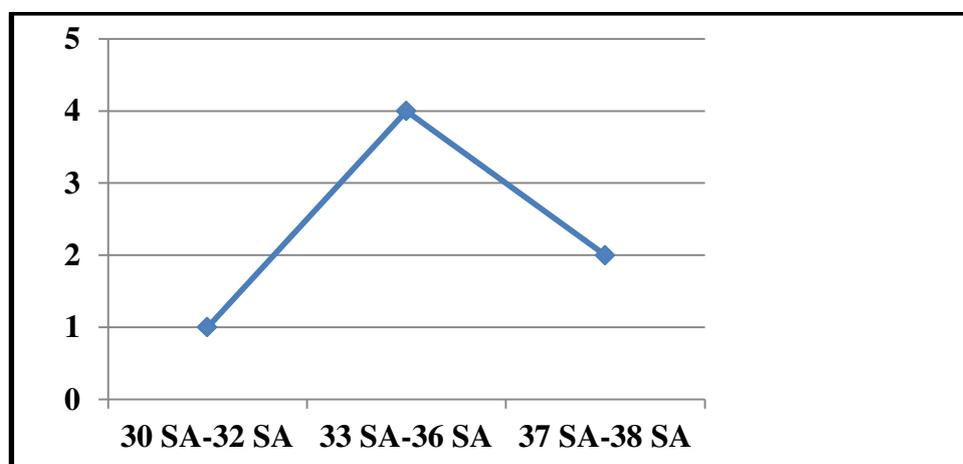


Figure 19: Répartition des patientes selon l'âge gestationnel.

Les résultats obtenus dans notre travail concordent avec ceux de l'étude de Parnas et al, qui ont été trouvés une fréquence des patientes thromboliques plus élevée dans la tranche d'âge gestationnel < 37 SA (Parnas *et al.*, 2006).

4. Mode d'accouchement

D'après notre échantillon d'étude, 6 patientes soit 85,71% ont accouché par césarienne, alors que la voie basse n'a été pratiquée que chez une seule femme (14,28%) (Figure 20).

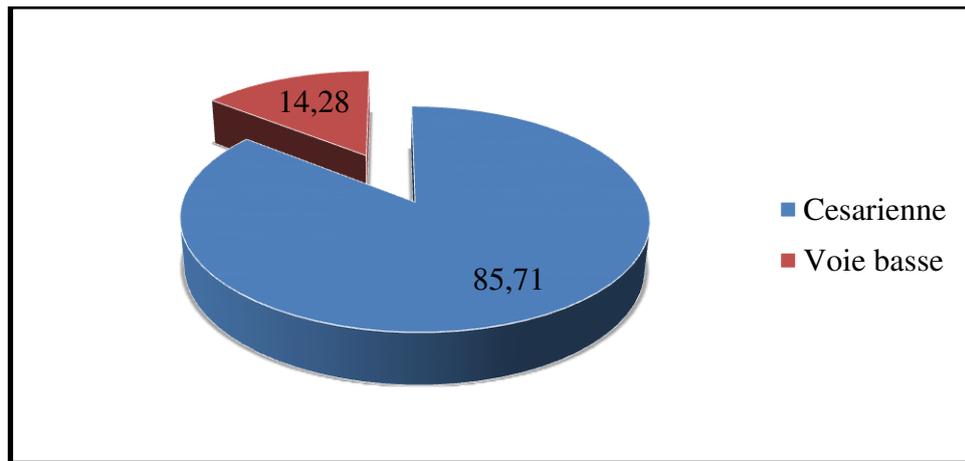


Figure 20: Répartition des patientes selon la voie d'accouchement.

La césarienne a été indiquée chez la majorité de nos patientes accouchées. L'âge avancé, le diabète et l'HTA sont constitués les premières indications de la voie haute chez nos parturientes (Tableau 10).

Tableau 10: Répartition des patientes selon les indications de la césarienne.

Patients	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6
Indications	Déficit en protéine S = risque de thrombogène	HTA + infertilité secondaire	TVP + diabète + insuffisance respiratoire	Diabète + HTA	Infertilité secondaire	HTA

Selon notre discussion avec Dr.DAOUI H (Médecin spécialiste en gynéco-obstétrique, CHU Constantine), nous pouvons noter que les indications de la césarienne sont spécifiques par la nature et les habitudes de service, où le manque du matériels, pour suivre la femme et son bébé et éviter la souffrance fœtale, représente la première cause du césarienne.

Dans notre échantillon, le SAPL, qui est caractérisé par l'infertilité primaire ou secondaire, est considéré comme la première indication de la césarienne surtout si il est accompagné par une autre pathologie comme le diabète et l'HTA.

IV. Données biologiques

La majorité de nos patientes ont été admises à la maternité à terme, les explorations para-cliniques n'ont pas pu être pratiquées dans tous les cas, néanmoins, certaines parturientes ont pu bénéficier d'un certain nombre d'examens dont voici les résultats.

1. Glycémie

Le dosage de la glycémie chez les femmes enceinte à jeun permet de révéler la présence d'un seul cas avec une glycémie supérieur à 0,95 g/l, alors que les autres patientes avec une concentration de glycémie dans les valeurs normales (0,75-0,95 g/l).

2. Plaquettes

Le taux des plaquettes est utile chez toute patiente enceinte prenne les anticoagulants comme un traitement curative ou préventif. Dans notre série, toutes les patientes ont un taux normal de plaquettes sanguines qui se situe entre $120.10^3 \mu\text{l}$ - $450.10^3 \mu\text{l}$ (Tableau 11).

Tableau 11: Les résultats de l'analyse de taux des plaquettes chez nos patientes.

Patientes	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7
Taux des plaquettes ($10^3 \mu\text{l}$)	400	387	164	167	432	156	277

3. Hémoglobine (HB)

Lors d'une grossesse, le taux du plasma sanguin (liquide du sang) provoque une chute normale du taux d'hémoglobine. Une femme enceinte devrait avoir un taux d'HB se situant au-dessus de 115 g/l vers la vingt-deuxième semaine. Le taux sous les 100 g/l signifie une anémie.

A travers cette étude, nous avons trouvé que le taux d'HB chez 4 patientes est compris entre (99 g/l-115 g/l), donc ça se signifie que ces malades ayant une anémie pendant leur grossesse. Alors que les autres n'ont aucune information dans leur dossier sur le taux d'HB.

4. Protéinurie de 24 heures (Prot 24h)

Une protéinurie correspond à la présence de protéines dans les uréines. Le dosage de la protéinurie sur la diurèse des 24 h est utile chez toutes les femmes enceintes ayant 2 ou plus de croix au labstix. Les résultats de la protéinurie physiologiques doivent se situer entre 50 à 100 mg/24h.

Pendant la grossesse, cette analyse est nécessaire pour le but de dépister la pré-éclampsie (PE). Cette complication de la grossesse due à un mauvais fonctionnement du placenta, elle survient le plus souvent au dernier trimestre dont la concentration de la protéinurie de 24h est supérieure à 500 mg/24h (nous avons adopté les critères de définition de collège national de gynécologue et obstétriciens français et la HAS, publiés en 2013, pour définir la PE).

Dans notre échantillon, ce dosage a été pratiqué chez l'ensemble de nos patientes, le taux de protéinurie révélé est inférieur à 500 mg/24h. Donc, nous avons conclu que dans notre série aucune patiente atteinte de PE.

5. Bilan hépatique

L'étude du bilan hépatique est basée essentiellement sur le dosage des transaminases (SGOT, SGPT), mais leurs augmentations ou diminution ne reflète pas forcément une anomalie. Il est nécessaire d'effectuer un autre dosage le plus la bilirubine totale.

Ce dosage a été réalisé chez 2 parturientes soit 28,57% de l'ensemble de nos patientes. Une femme enceinte par FIV et l'autre avec SAPL. Les résultats obtenus, montre que la première femme possède un taux très élevé (SGOT=58UI/l, SGPT=90UI/l), alors que la deuxième femme a un bilan hépatique normal (SGOT=23UI/l, SGPT=15UI/l).

Il faut noter que le taux de SGOT et de SGPT chez la femme saine est situé entre 6 et 25 UI/l. Le bilan hépatique n'a pas été réalisé chez toutes nos parturientes à cause soit de la sortie des patientes avant la réalisation du bilan complet, soit aux problèmes de laboratoire du CHU (manque de réactif, matériels en panne...).

V. Antécédents familiaux

Dans notre cohorte, 6 patientes avaient au moins un antécédent familial soit une fréquence de 85,71%. Parmi lesquelles, nous avons enregistré que les patientes ayant un antécédent de diabète prédominants avec une fréquence de 50% par rapport aux autres antécédents qui sont représentés de façon égales (16,66%) (Figure 21)

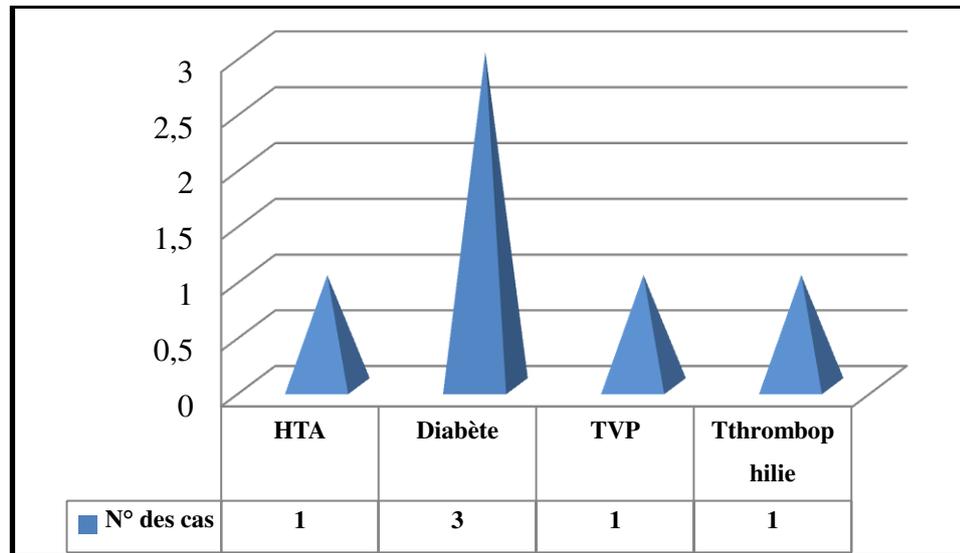


Figure 21: Répartition des patientes étudiées selon les ATCD familiaux.

Dans la littérature, le risque de survenue d'une thrombose pourrait atteindre 50% lorsque l'événement familial est associé à une thrombophilie biologique. Mais indépendamment de toute thrombophilie. Les antécédents familiaux constituent un risque qui se situe entre 2,5 et 7,6 mais il s'agit de données qui n'ont pas été recueillies chez les femmes enceintes (Chauleur *et al.*, 2012).

VI. Cas particulier : grossesse induite par FIV

La fécondation in vitro, c'est une technique de procréation assistée qui consiste à faire se rencontrer les ovocytes prélevés sur l'ovaire de la femme et des spermatozoïdes dans éprouvette du fait de la stérilité. L'œuf obtenu est réimplanté deux jours plus tard dans l'utérus de la femme.

Les médecins et les spécialistes en gynécologie proposent la FIV dans les cas suivants :

- la femme a les trompes de Fallope obstruées ou abîmées.
- l'homme présente une qualité de sperme insuffisante.
- la femme est atteinte d'endométriose.

- le couple essaye d'avoir un enfant depuis plus d'un an et ne présente aucune anomalie (absence de grossesse inexplicée).
- un des membres du couple a été stérilisé.
- plusieurs tentatives d'insémination avec le sperme du conjoint ou d'un donneur n'ont pas permis d'aboutir à une grossesse (Delluc *et al.*, 2011).

Il existe différentes techniques utilisés dans le cas de FIV. Une stimulation hormonale est mise en place pour la femme, avant prélèvement des ovocytes dans les ovaires. Les ovocytes sont ensuite fécondés avec le sperme du conjoint, puis réimplantés dans l'utérus. Dans certains cas, l'utilisation de techniques annexes peut s'avérer nécessaire :

- ICSI : injection d'un spermatozoïde directement dans l'ovocyte (pratiquée lorsque le sperme est de qualité médiocre).
- TESA : intervention consistant à extraire le sperme des testicules (utilisée lorsque l'homme a subi une vasectomie).
- TEC : réimplantation d'ovocytes fécondés congelés dans l'utérus, après décongélation.
- culture de blastocystes : les ovocytes fécondés sont cultivés *in vitro* jusqu'à cinq jours, au lieu des deux habituels (Delluc *et al.*, 2011).

Un travail biculturel, se fait entre deux pays, Algérie et la France se destine à repérer les particularités que représente le vécu de l'infertilité et de l'assistance médicale à la procréation chez des femmes algériennes. Cette étude se situe au croisement de plusieurs disciplines (psychanalyse, médecine, anthropologie et sociologie) et partant d'un matériel clinique recueilli par le biais d'entretiens cliniques semi-directifs avec des femmes algériennes en cours de processus d'AMP.

A travers cette recherche 3 questions ont été traitées :

- les motivations psychiques de l'exil au non du désir d'enfant, une réflexion constituée à partir de la recherche de couples algériens venus en France pour faire des FIV.
- le lien entre la féminité et la maternité, toujours à partir des propres de femmes infertiles et en s'appuyant sur différentes théories psychanalytiques.
- la troisième hypothèse s'intéresse au lien fait par les couples algériens entre la conception par FIV et la problématique de l'enfant adopté avec les fantasmes autour d'un doute sur la paternité et d'une peur d'inceste que ce lien sous-tend (Sellahi, 2010).

Des thromboses veineuses et artérielles ont été rapportées au cours des FIV, mais leur incidence est mal connue. En France, il a été signalé, dans le cadre du dispositif AMP vigilance de l'Agence de Biomédecine, 41 cas d'accident thromboembolique dans un contexte d'AMP entre février 2007 et juin 2013. Dans la littérature, on retrouve seulement une centaine de cas publiés (Rova *et al.*, 2012). Pour cette raison nous avons recruté un cas d'une femme enceinte par FIV et prenne des anticoagulants. Cette parturiente souffre d'une HTA et d'une infertilité secondaire.

VII. Etude analytique cas-témoin des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR

La découverte récente de facteurs de risque biologiques et de polymorphismes génétiques fréquents qui prédisposent à la MTEV bouleverse la prise en charge des thromboses. Dans ce travail, nous avons recherché chez des femmes enceintes porteuses d'une MTEV la mutation C677T du gène de la MTHFR.

L'étude génétique de la mutation C677T du gène de la MTHFR a concerné 7 femmes enceintes malades et 14 témoins.

1. Etude génétique dans la population témoin

Dans ce travail, nous avons étudié le polymorphisme C677T dans une population de 14 femmes apparemment saines sélectionnées de façon aléatoire.

Cette étude nous a permis d'estimer la fréquence de l'homozygote TT à 7,14% (Tableau 12).

Tableau 12: Fréquence génotypiques de la mutation C677T du gène de la MTHFR dans la population témoin.

	Nombre	Pourcentage (%)
CC	5	35,71
CT	8	57,14
TT	1	7,14
Total	14	100

Le tableau 12 montre qu'une seule patiente (7,14%) est homozygote TT, 8 (57,14%) sont hétérozygotes CT et les 5 restants (35,71%) sont homozygotes normaux CC.

Les résultats obtenus par notre étude sont similaires à ceux trouvés dans la majorité des pays du monde. En Tunisie, la fréquence de l'allèle T estimé dans l'échantillon de 100 femmes

était égale à 17,8%, 5,4% étaient homozygote TT, 24,9% étaient hétérozygotes CT et les 69,7% restants étaient homozygotes sauvages CC (Jerbi *et al.*, 2005).

Au Maroc, une étude réalisée entre 2007 et 2008 sur une population de 182 sujets sains. Les résultats de la fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T de la MTHFR sont suivants : 6% des personnes sont homozygotes TT, 40,7% hétérozygotes CT et 53,3% homozygotes sauvages CC (Paluku Thierry *et al.*, 2009).

La distribution mondiale du polymorphisme C677T est très hétérogène et correspond géographiquement à une répartition croissante Nord-Sud, notamment en Europe et en Amérique du Nord (Figure 22).

En Europe, la fréquence du génotype TT est faible au nord, elle est de 4 à 7% en Finlande et en Russie, intermédiaire au centre de 8 à 10% en France et 12 à 15% en Espagne et au nord de l'Italie, et élevée au sud de 20 à 26% en Sicile.

Un gradient similaire a été trouvé en Amérique du Nord, où la fréquence du génotype TT est faible au Canada (Alberta 6%), intermédiaire à Atlanta (11%) et atteint son pic au Mexique (32%) (Jerbi *et al.*, 2005).

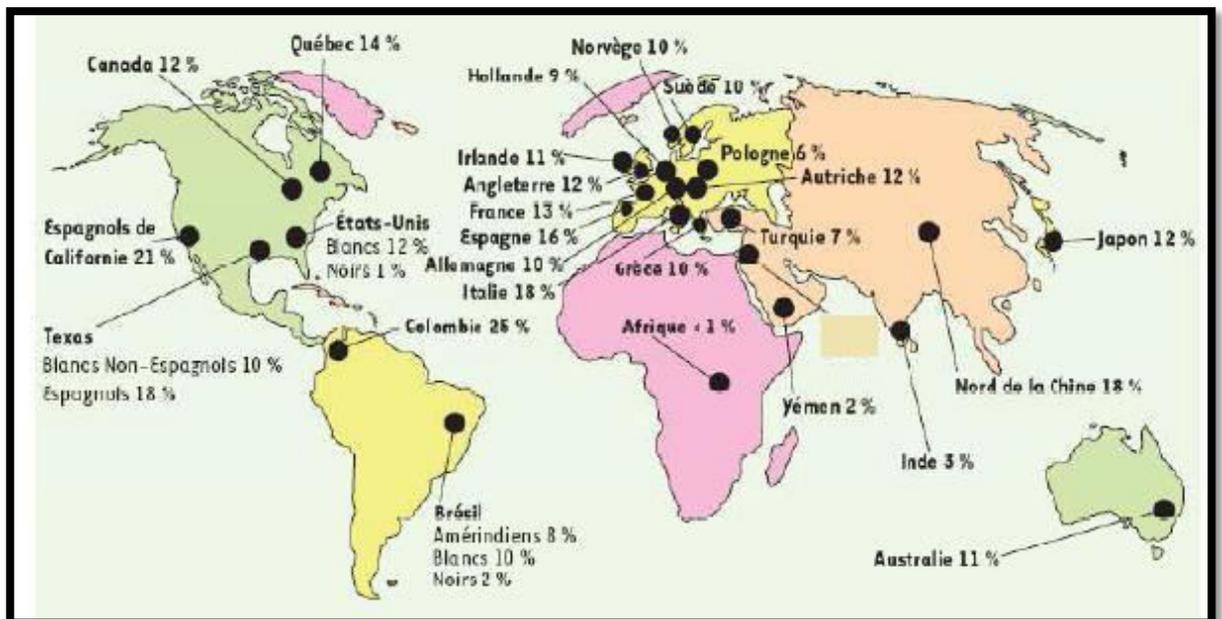


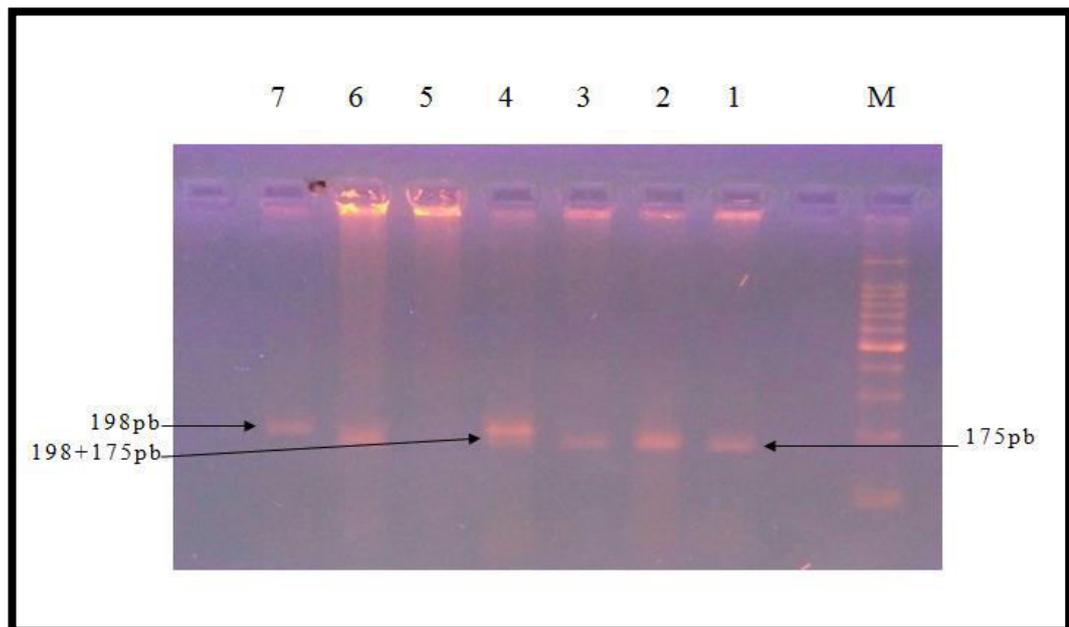
Figure 22: Carte des fréquences des homozygotes 677TT dans le monde (Leclerc et Rozen, 2007).

NB : La majorité des études publiées ne spécifie pas la composition des échantillons selon le sexe et ne donne pas d'information suffisante sur les différences des fréquences de génotype selon le sexe. Une étude trouvée que le génotype 677TT est significativement lié au sexe féminin (Yuan *et al.*, 2001).

2. Etude analytique cas-témoins des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR

Après digestion de nos amplicons, les bandes observées sur les gels d'électrophorèse montrent la présence de trois génotypes différents : le génotype homozygote sauvage, le génotype homozygote muté et le génotype hétérozygote (Photographie 2).

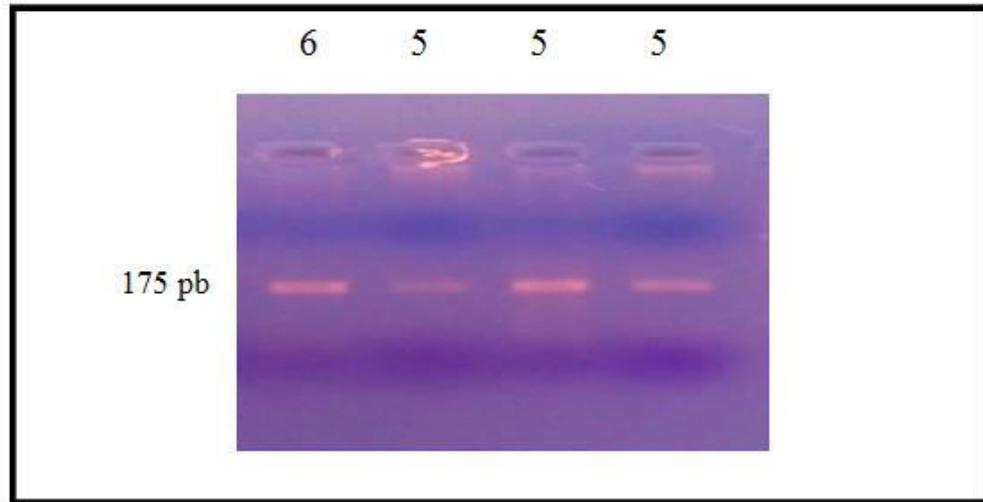
- L'homozygote sauvage « CC » est caractérisé par la présence d'une seule bande de 198 pb.
- L'hétérozygote « CT » est précisé par la présence de deux bandes de 198 pb et 175 pb.
- L'homozygote muté « TT » est définie par la présence de deux bandes de 175 pb et une petite bande n'est pas apparue dans le profil de 23 pb.



Photographie 2: Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3%) des fragments après digestion par l'enzyme *Hinf I*

M : marqueur ; 1-7 : patientes

Nous avons refaire la PCR seulement pour la patiente 5 et 6 car les bandes de ces patientes ne sont pas apparus dans le profil électrophorétique. Nous avons préparés 3 tubes de PCR pour la patiente 5. Les résultats sont représentés dans la photographie suivante :



Photographie 3: Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3%) des fragments après digestion par *Hinf I* pour les patientes 5 et 6.

La lecture des profils d'électrophorèses nous a permis de reconnaître tous les génotypes des patientes. La répartition des différents génotypes pour nos patientes, est mentionnée dans le tableau suivant :

Tableau 13: Répartition des patientes selon leurs génotypes.

Patients	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7
Génotypes	TT	TT	TT	CT	TT	TT	CC

Les fréquences génotypiques et alléliques des différentes formes ont été calculées pour les sujets malades et les témoins (7 patientes et 14 témoins) (Tableau 14 et 15, Figure 23 et 24).

Tableau 14: Répartition des fréquences génotypiques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR.

	Patientes		Témoins		OR (95% IC)	<i>p-value</i>
	N°	%	N°	%		
677 CC	1	14,28	5	35,71	/	/
677 CT	1	14,28	8	57,14	0,63 (0,01-30,32)	0,75
677 TT	5	71,42	1	7,14	25 (0,77-4389,55)	0,02

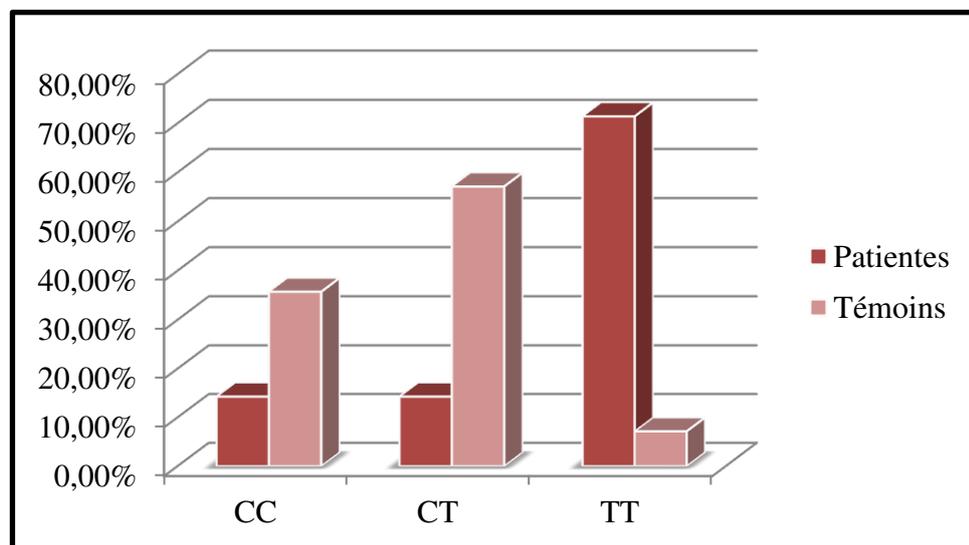


Figure 23: Fréquence génotypiques de C677T du gène de la MTHFR des patientes et des témoins.

La distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans notre échantillon montre que le génotype homozygote muté (TT) est le prédominant dans la population malades avec une fréquence de 71,42%, par contre dans la population témoins ce génotype est rare avec une fréquence de 7,14%. Cependant, le génotype hétérozygote (CT) et l’homozygote sauvage (CC) sont plus fréquents chez les témoins avec des fréquences génotypiques respectivement 57,14% et 35,71%, mais chez nos patientes ces génotypes sont retrouvés avec des fréquences égales (14,28%).

Le calcul de l'OR et de la *p-value* suggèrent que le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR est impliqué dans la survenue de la maladie thromboembolique veineuse chez les femmes enceintes (Tableau 14).

Tableau 15: Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme C677T du *MTHFR*.

		Patientes		Témoins		OR	<i>p-value</i>
		N°	%	N°	%		
Fréquences alléliques	C	3	0,21	18	0,64	6,60 (1,25-39,36)	0,008
	T	11	0,78	10	0,35		

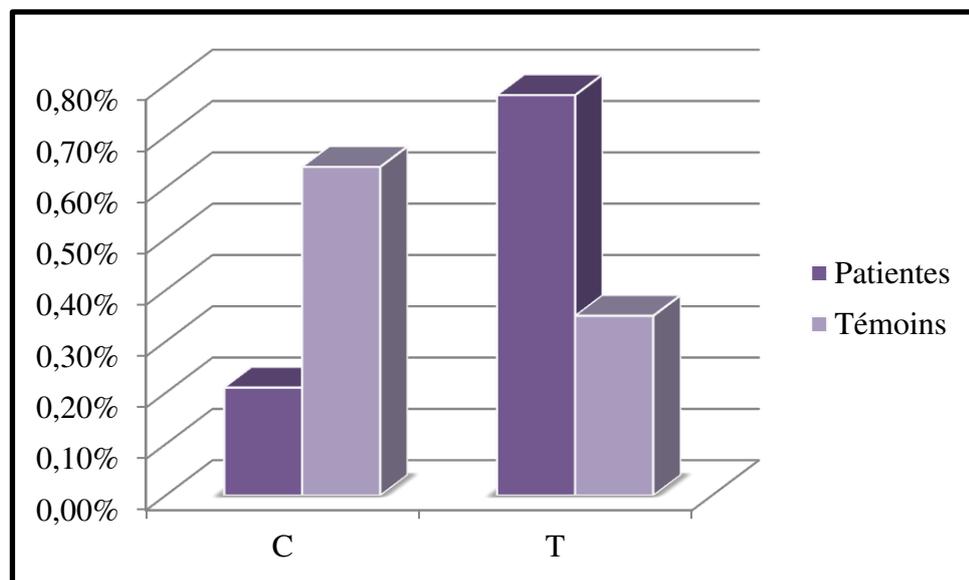


Figure 24: Fréquence alléliques de C677T du *MTHFR* des patientes et des témoins.

La répartition des fréquences alléliques du C677T du *MTHFR*, indique que l'allèle T est retrouvé dans la majorité des patientes avec une fréquence allélique de 0,78 ; tandis que chez les témoins, l'allèle C est prédominant avec une fréquence allélique de 0,64.

Le calcul de l'OR et de la *p-value* montre qu'il y a une corrélation entre le polymorphisme C677T du *MTHFR* et la maladie thromboembolique veineuse chez les femmes enceintes (Tableau 15).

Le polymorphisme Alanine/Valine du gène de la *MTHFR*, l'un des principales enzymes catalysant la reméthylation de l'homocystéine, a été rapporté et le génotype TT est associé à une augmentation des taux plasmatique d'homocystéine.

Bien que, des études antérieures aient suggéré que le génotype TT est un facteur de risque de maladie artérielle occlusive, la question de savoir si le génotype TT est un facteur de risque de MTEV est encore controversée (Fujimura *et al.*, 2000).

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études. En effet, Fujimura *et al.* (2000), dans une étude menée au Japon et portant sur 72 patients japonais atteints de TVP et 85 témoins sains, montrent que 13,9% des patients et 7% pour les témoins étaient homozygotes pour le génotype TT. Ils ont constatés que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* est un facteur de risque pour la TVP seulement lorsqu'il est combiné avec la prédisposition de la thrombophilie. De même, une étude Italienne effectuée par Cattaneo *et al.* (1997), qui a porté sur 77 patients atteints de TVP et 154 témoins. Ils ont évalué la fréquence de la coexistence de C677T/*MTHFR* avec le facteur V mutant (un facteur de risque commun de TVP). 20,8% des patients et 22,7% des témoins étaient homozygotes pour la mutation C677T/*MTHFR*. 20,8% des patients et 2,6% des témoins avaient le facteur V. Ils ont montré que la mutation homozygote 677TT du *MTHFR* en soi n'est pas un facteur de TVP mais augmente le risque associé au facteur V muté. Une méta-analyse de 53 études (8364 patients) de génotype 677TT du *MTHFR* a été réalisée pour évaluer l'association de ce polymorphisme avec la thrombose veineuse. Les résultats sont constatés que le génotype 677TT était associé à un risque accru de thrombose veineuse de 20% (IC 95% : 8-32) par rapport au génotype 677CC (Den Heijer *et al.*, 2005).

Néanmoins, de nombreuses études divergent avec nos résultats : Margaglione *et al.* (1998) ont constaté que le génotype TT du *MTHFR* est indépendamment associé à la MTEV, principalement chez les individus présentant un profil de risque élevé.

Par ailleurs, Lin *et al.* (2000), ont rapportés que chez les 112 patients taiwanais, le polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* est une mutation génétique courante, mais le génotype homozygote TT n'est pas un facteur de risque significatif de MTEV. Même est noté résultat est dans la population chinoise (Lin *et al.*, 2000).

D'après Bezemer *et al.* (2007), dans une seule grande étude, le polymorphisme C677T du *MTHFR* n'était pas associé au risque de MTEV

Alors que, dans notre série, une association significative entre le polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* et les maladies thromboemboliques veineuse a été rapporté. Ces résultats ne peuvent être concluants que si la taille de la population d'étude sera plus importante.

3. Analyse de l'association du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et facteurs de risque

3.1. Age maternel

Dans notre échantillon, une seule patiente avec un âge supérieur à 35 ans et porte l'allèle muté « T ». Statistiquement, l'âge maternel n'est pas un facteur de risque chez les femmes enceintes qui portent le polymorphisme C677T du *MTHFR* (Tableau 16).

Tableau 16: Corrélation du polymorphisme C677T/*MTHFR* et l'âge.

Age	Effectifs (n)			Pourcentage (%)			OR	p-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
≥ 35	1	0	0	100	0	0	0,00 (0,00-76,65)	0,49
< 35	5	1	1	71,42	14,28	14,28		

3.2. Obésité

L'obésité est observé chez 4 patientes qui portent l'allèle muté « T », mais la p-value qui a été calculé est supérieurs à 0,05, donc nous avons conclue qu'il n'y a pas une association significative entre la présence de la mutation C677T du *MTHFR* et l'obésité chez les femmes enceintes atteintes de la MTEV (Tableau 17).

Tableau 17: Corrélation du polymorphisme C677T/*MTHFR* et l'obésité.

Obésité	Effectifs (n)			Pourcentage (%)			OR	p-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
≥ 30 kg/m ²	3	1	1	60	20	20	0 (0-60,98)	0,43
< 30 kg/m ²	2	0	0	100	0	0		

3.3. Système ABO

Dans notre série, les groupes sanguins A, B et AB sont trouvés chez 4 patientes qui portent l'allèle muté « T ». Les calcules statistiques montrent qu'il n'y a pas une association significative entre le groupe sanguin et la présence du polymorphisme C677T du *MTHFR* et la MTEV chez la femme enceinte (Tableau 18).

Tableau 18: Corrélacion du polymorphisme C677T/*MTHFR* et le système ABO.

Système ABO	Effectifs (n)			Pourcentage (%)			OR	p-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Non-O	4	0	1	80	0	20	0,00 (0,00-32,06)	0,34
O	1	1	0	50	50	0		

3.4. Diabète

Parmi les 6 patientes qui portent l'allèle muté TT, nous avons 2 diabétiques. La p-value calculé montre que la corrélation entre le diabète et le polymorphisme C677T du *MTHFR* n'a pas un rôle significative dans l'apparition de la MTEV chez la femme enceinte (Tableau 19).

Tableau 19: Corrélacion du polymorphisme C677/*MTHFR* et le diabète.

Diabète	Effectifs (n)			Pourcentage (%)			OR	p-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Oui	2	0	0	100	0	0	/	0,49
Non	3	1	1	60	20	20		

3.5. HTA

L'HTA représente l'un des facteurs de risque de la MTEV. Nous avons trouvé dans notre série 3 femmes souffrent d'une HTA, parmi ces patientes nous avons 2 portent l'allèle muté T, alors que la troisième femme a un génotype homozygote sauvage CC. D'après les calculs statistique, nous avons conclue qu'il n'y a pas une association significative entre la présence de la mutation C677T et l'HTA dans l'apparition de la MTEV chez les femmes enceintes (Tableau 20).

Tableau 20: Corrélacion du polymorphisme C677/*MTHFR* et l'HTA

HTA	Effectifs (n)			Pourcentage (%)			OR	p-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Oui	2	0	1	66,66	0	33,33	0,00 (0,00-16,16)	0,21
Non	4	1	0	80	20	0		

3.6. SAPL

A travers cette étude, le SAPL a été observé chez 2 patientes homozygote TT, 1 patiente hétérozygote CT. Après l'estimation de la *p-value*, nous avons constaté que le SAPL n'est pas associé significativement avec le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR (Tableau 21).

Tableau 21: Corrélation du polymorphisme C677T/MTHFR et le SAPL.

SAPL	Effectifs (n)			Pourcentage (%)			OR	<i>p-value</i>
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Oui	2	1	1	50	25	25	0,00 (0,00-32,06)	0,34
Non	3	0	0	100	0	0		

3.7. Prédisposition familial

Dans notre échantillon, 6 patientes présentent un ou plus d'un apparenté au 1^{er} ou 2^{ème} degré atteints de la MTEV. Cependant, la plupart de ces malades portent l'allèle muté « T » du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR, un seul patiente porte l'allèle normal « C » (Tableau 22).

Tableau 22: Corrélation entre le polymorphisme C677T/MTHFR et les antécédents familiaux.

Antécédents Familiaux	Effectifs (n)			Pourcentage (%)			OR	<i>p-value</i>
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Oui	4	1	1	66,66	16,66	16,66	/	0,01
Non	1	0	0	100	0	0		

On constate à travers ce résultat que dans cette cohorte le facteur héréditaire apparait. Il ya une corrélation significative entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et cet aspect héréditaire (*p-value*= 0,01). Les mêmes observations ont été pareillement notées dans une population française (Plu-Bureau, 2018).

Discussion générale

La MTEV n'est pas une maladie génétique. Les thrombophiles d'origine génétiques ne constituent que des facteurs de risque, affectés d'un risque relatif concernant la pathologie.

Malgré l'amélioration des connaissances sur les anomalies génétiques responsables de thrombophilie, l'ensemble des facteurs de risque identifiés à ce jour n'explique qu'environ 30% des cas de MTEV (Bezemer *et al.*, 2009 ; Pernod, 2015).

Le risque de la MTEV est fortement influencé par le contexte environnemental et également par d'autres caractéristiques intrinsèques des individus, tel que le groupe sanguin ABO (les porteurs d'un groupe sanguin « non-O » présentent un risque de MTEV deux à quatre fois supérieur à ceux du groupe O), le poids (supérieurs à 30 kg/m²), la tension artérielle et l'âge avancé (supérieur à 35 ans chez les femmes enceintes) (Pernod, 2015).

L'histoire familiale de la MTEV reste d'ailleurs un facteur de risque important de MTEV après ajustement par les facteurs de risque génétique connus (Morange *et al.*, 2010).

4. Corrélation du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et le phénotype

Nous avons étudié la corrélation entre la présence de l'allèle muté « T » du gène de la MTHFR et l'apparition des caractéristiques cliniques chez nos patientes.

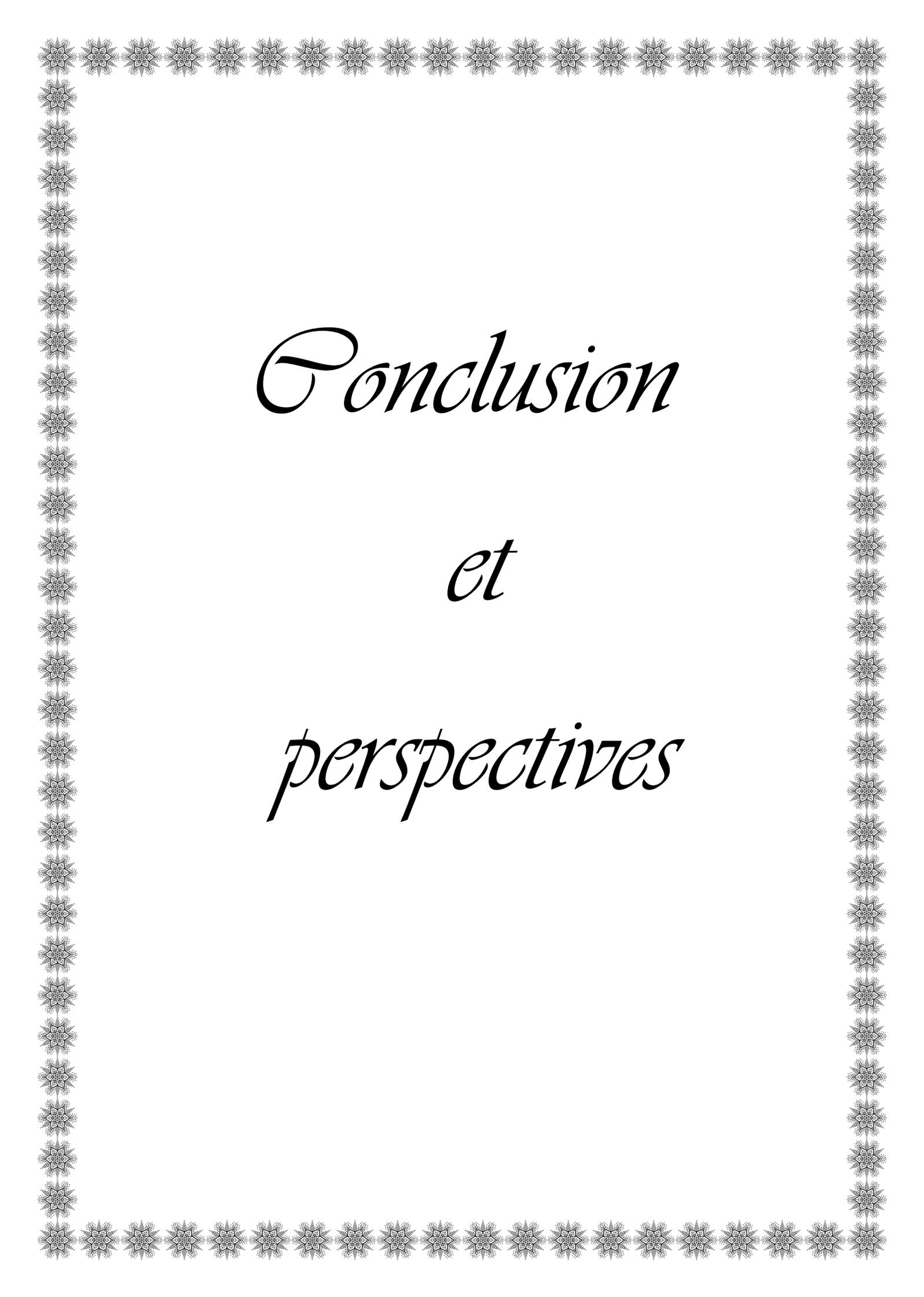
Selon le tableau 24, nous n'avons observé aucune association significative entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et ses signes (Tableau 23).

Tableau 23: Corrélation entre le polymorphisme C677T/*MTHFR* et les caractéristiques cliniques.

Caractéristiques cliniques	Effectifs (n)			Pourcentage (%)			OR	p-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Douleurs du pli inguinal	2	0	1	66,66	0	33,33	0(0-16,16)	0,21
Douleur de la fesse	3	0	0	100	0	0	/	0,34
Douleurs abdominal	4	0	0	100	0	0	/	0,21
Œdème	1	0	1	50	0	50	/	0,42
Crampe	3	0	0	100	0	0	/	0,34
Dilatation veineuse	2	0	0	100	0	0	0(0-16.16)	0,21

De nombreux symptômes de MTEV sont présents au cours d'une grossesse sans complication en raison de modifications anatomiques et physiologiques majeures, en particulier au troisième trimestre. Au niveau des membres inférieurs (MI), la douleur, l'œdème, la lourdeur et la dilatation du réseau veineux superficiel sont fréquents, d'autant plus que la grossesse est avancée. De même, une dyspnée d'effort augmentant progressivement avec les semaines gestationnelles, une tachycardie et une tachypnée peuvent être observées physiologiquement au cours de la grossesse. A l'inverse, une lombalgie, une douleur au niveau de la fesse ou du pli inguinal, ainsi que des douleurs abdominales n'évoquant pas a priori une MTEV peuvent être en lien avec une TVP ou de la veine cave inférieure pendant la grossesse (Robert-Ebadi et Righini, 2011).

D'après Le Gal (2012), les signes cliniques de la MTEV n'ont ni une bonne sensibilité ni une bonne spécificité, et cela est encore plus vrai chez les femmes enceintes, qui présentent volontiers des symptômes compatibles avec une MTEV (tels que l'œdème des membres inférieurs). A l'inverse, une TVP peut donner une symptomatologie atypique chez la femme enceinte : douleur abdominale basse, lombalgie ou cruralgie.



Conclusion

et

perspectives

La MTEV est une pathologie liée principalement à un déséquilibre du système de coagulation sanguine. C'est une maladie multifactorielle résulte de l'interaction de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Bien que, beaucoup de gènes prédisposant ont été identifiés, le risque relatif d'induire la pathologie reste limité.

La MTEV représente l'une des causes majeures de mortalité maternelle pendant la grossesse. Au cours des dernières années, les progrès apportés aux techniques de génotypage à large échelle, la meilleure connaissance de l'architecture du génome humain réalisées par des études de larges cohortes de malades atteints de la MTEV ont permis d'identifier plusieurs gènes associés à cette maladie.

Notre étude a permis d'identifier des facteurs de risque impliqués dans la survenue de la MTEV, tels que l'âge avancée (31 ans et plus), l'obésité, la présence d'antécédents familiaux et les antécédents obstétricaux (parité, avortement, césarienne).

Les résultats obtenus par l'étude des caractéristiques épidémiologiques concordent avec ce qui rapporté dans la littérature.

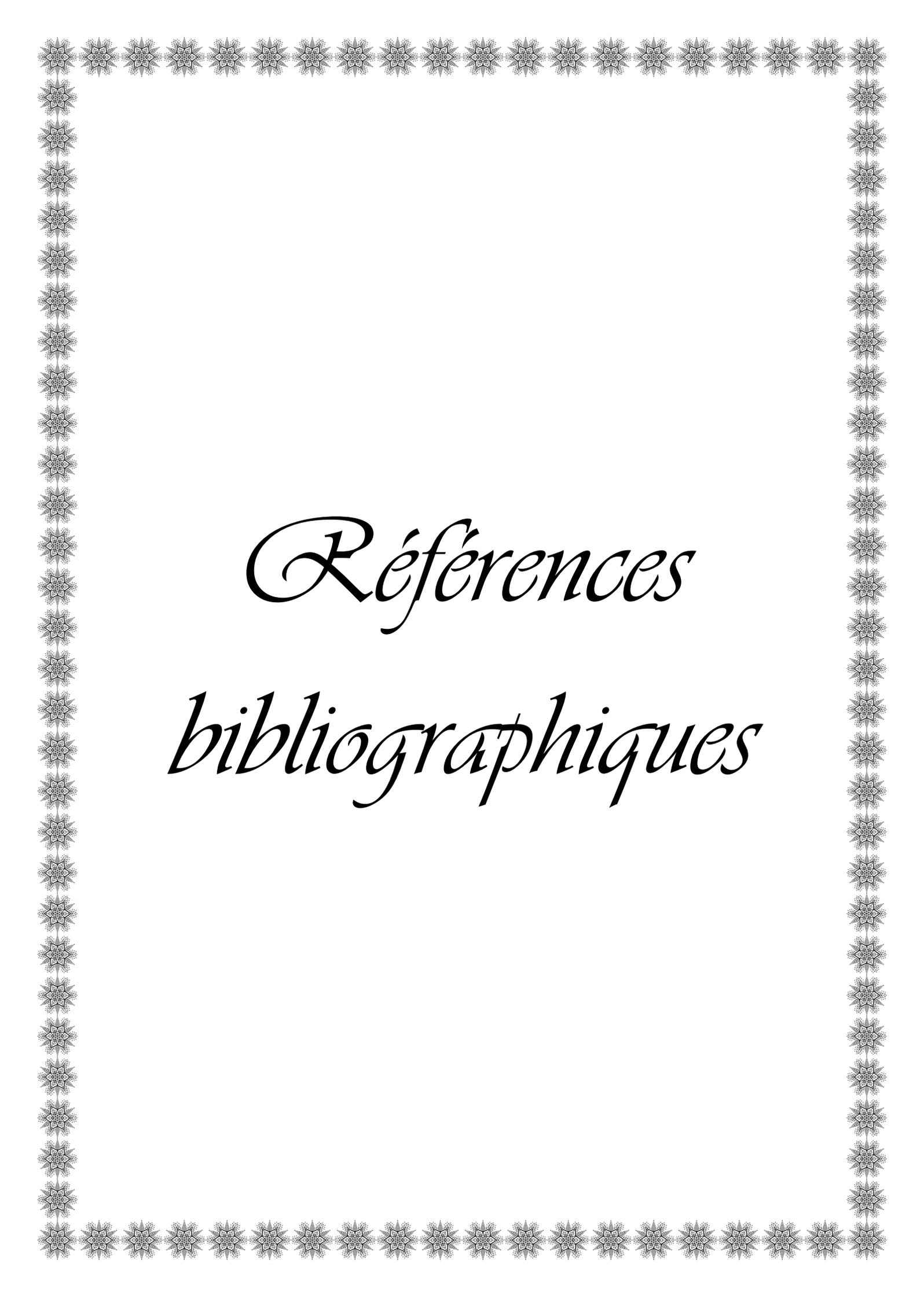
Dans notre série, l'étude génétique avait révélé une association significative entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et le risque de la MTEV chez les femmes enceintes. Ce résultat ne diffère pas à d'autres séries mondiales.

Concernant l'étude de corrélation génotype-facteurs de risque et génotype-phénotype, le polymorphisme C677T n'est pas associé à aucun phénotype, facteur de risque. Mais le facteur d'antécédents familiaux est considéré comme un facteur de risque significatif.

Néanmoins, l'effectif de notre population est faible, ce qui ne permet pas d'apporter des résultats formellement concluants.

Cependant, les résultats obtenus, laissent entrevoir de nombreuses perspectives, il serait donc intéressant de pouvoir continuer ce travail par :

- élargir la taille de l'échantillon à fin d'augmenter la puissance statistique et de confirmer l'association du polymorphisme C677T de *MTHFR* et la MTEV.
- étudiez les corrélations génotype-phénotype et génotype-facteurs de risque chez les femmes enceintes, prenant en considération les facteurs environnementaux, géographiques et ethniques.
- analyser les autres gènes qui sont impliqués dans le système de l'hémostase et qui ont une relation avec la MTEV, tels que la FVL, FII, l'ATIII, PC et PS.



*Références
bibliographiques*

- Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J.** Anticoagulants: a review of the pharmacology, dosing, and complications. *Current emergency and hospital medicine reports*. 2013;1(2):83-97.
- Andriamandimbi Z, Randriambololona D, Rasoanandrianina BS, et Hery RA.** Causes of in utero fetal deaths:225 cases at Befelatanana Hospital, Madagascar. *Médecine et Santé Tropicales*. 2013;23(1):78-82.
- Aiach M.** Facteur V et risque thrombotique. *Hématologie*. 1995;1(1):9-12.
- Aiach M, Alhenc-Gelas M, Borgel D, Emmerich J, Gandrille S, Picard V.** Mutations des protéines de la coagulation et thromboses. *médecine/sciences*. 2006;22(11):985-9.
- Arnaud L, Mathian A, Huong DL, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z.** Syndrome des antiphospholipides et grossesse. *La Revue de médecine interne*. 2011;32:S26-30.
- Arnaud E, Reny JL, Emmerich J, Aiach M.** Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hémostase. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2000;12(7):426-32.
- Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M, Aubard V, Diallo D, Teissier MP.** Hyperhomocystéinémie et grossesse: une association dangereuse. *Journal Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2000;29:363-72.
- Bahij Y.** Les hémorragies du premier trimestre de la grossesse à la Maternité Universitaire Souissi du Rabat. Thèse numéro M1222016. 2016.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS.** Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):627S-44S.
- Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant JF, Bonnin M, Chauleur C, Deruelle P, Ducloy AS, Edelman P, Rigouzzo A, Riu B.** Maladie thromboembolique préopératoire et obstétricale. Pathologie gynécologique et obstétricale. *Analyse française d'anesthésie et de réanimation*. 2005 ; 24(8) :911-920.
- Berrut G, Ghali A, Quere I, Ternisien C, Gallois I, Roy PM, Marre M, Fressinaud P.** La mutation C677T du gène de la 5, 10 méthyltétrahydrofolate réductase est associée aux thromboses veineuses idiopathiques. *La Revue de médecine interne*. 2003;24(9):569-76.

- Bezeaud A, Vidaud D, Guillin MC.** Les déficits constitutionnels en prothrombine et les informations qu'ils peuvent nous apporter sur la structure et les fonctions de la prothrombine. *Hématologie*. 2005;11(6):397-407.
- Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, et Rosendaal FR.** No association between the common MTHFR 677C→T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Archives of internal medicine*. 2007; 167(5) : 497-501.
- Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM.** The Value of Family History as a Risk Indicator for Venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009; 169:610-5
- Borgel D, Alhenc-Gelas M, Aiach M, Gandrille S.** Diagnostic du déficit en protéine S. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2007;22(6):366-72.
- Bouaziz Borji L.** Les gènes de prédisposition à la maladie thromboembolique veineuse dans une population tunisienne. 2006 (Doctoral dissertation, Reims).
- Boyer-Neumann C.** Hémostase et grossesse. *EMC-Hématologie*. 2005;2(2):132-43
- Carbonne B, Lejeune V, Bats AS, Cynober E.** Syndrome des antiphospholipides primitif et grossesse. *La Revue du praticien. Gynécologie et obstétrique*. 2002 ; (67):36-40.
- Cattaneo M, Tsai M Y, Bucciarelli P, Taioli E, Zighetti M L, Bignell M, et Mannucci P M.** A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V: Q506). *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997; 17(9) : 1662-1666.
- Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE.** Thromboembolie veineuse et traitement antithrombotique pendant la grossesse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(6):554-8.
- Chauleur C, Gris JC, Seffert P, Mismetti P.** Actualités sur les facteurs de risque et la prévention des complications thrombotiques de la grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012 ; 40(5) : 301-307.
- Constans J, Doutrelon C, Skopinski S et Boulon C.** Faut-il réaliser un écho-doppler veineux en cas d'embolie pulmonaire symptomatique et en l'absence de symptômes aux membres inférieurs ? le pour. *Journal Mal Vasc*. 2015; 40(2): 98.

- De Frutos PG, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N.** Molecular basis of protein S deficiency. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(03):543-56.
- Degen SJ, Davie EW.** Nucleotide sequence of the gene for human prothrombin. *Biochemistry*. 1987;26(19):6165-77.
- Delavenne X.** Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux. *La presse médicale*. 2013 ;42 (9) : 1206-1212.
- Delesalle C, de Vienne C, Le Hello C, Verspyck E, Dreyfus M.** Syndrome des anticorps antiphospholipides et grossesse : pronostic obstétrical selon le type de SAPL. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2015 ; 44(5) : 463-470.
- Delluc A, Le Moigne E, Mottier D.** Risque de maladie veineuse thromboembolique chez la femme en âge de procréer. *Médecine thérapeutique*. 2011 ; 17 (3) : 213-233.
- Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G.** Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev Mal Respir*. 2012; 29: 254-266.
- Diallo N.** Crises de migraines révélant un cas de syndrome des anticorps antiphospholipides. *Research fr*. 2017.
- Den Heijer M, Lewington S, et Clarke R.** Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(2): 292-299.
- Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, De Domenico R, Monte S.** Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of prenatal medicine*. 2011;5(2):41.
- El Amraoui M, Bounnyit H, Zemmez Y, Bouhamidi A, Hassam B, Senouci K.** Nécroses cutanées multiples et extensives révélant un syndrome des anticorps anti phospholipids. *The Pan African Medical Journal*. 2016;25.
- El Hajj Chehadeh SW, Jelinek HF, Al Mahmeed WA, Tay GK, Odama UO, Elghazali GEB, and Al Safar HS.** Relationship between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and complications of type 2 diabetes mellitus in an Emirati population. *Meta Gene*. 2016; 9, 70-75.

- Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR.** Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *The Cochrane Library*. 2005 18.
- Eon B, Aknin P, Brun JP, Saux P, Gouin F.** Déficit en protéine C et thrombose veineuse cérébrale au cours de la grossesse. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. Elsevier Masson*.1989; 8(2) : 137-139.
- Ewodo S, Nguetack CT, Adiogo D, Etong, E M R, Beyiha G et Belley P E.** Variations de la concentration du facteur Von Willeband au cours de la grossesse. *Annales de Biologie Clinique*. 2014 ; 72 (3) : 292-6.
- Fall M.** Thrombose veineuse cérébrale en tout début de grossesse avec déficit en protéine S: une association assez rarement diagnostiquée en zone tropicale: à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal*. 2016;23(1).
- Franchini M.** Hemostatic changes in thyroid diseases. *Hématology*. 2006;11(3):203-8.
- Franchini M, Mengoli C, Lippi G.** Relationship between ABO blood group and pregnancy complications: a systematic literature analysis. *Blood Transfusion*. 2016 ; 14(5): 441-448.
- Freyburger G, Labrousche S.** Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G> A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. *Spectra Biol*. 2007;162:60-74.
- Fujimura H, Kawasaki T, Sakata T, Ariyoshi H, Kato H, Monden M, et Miyata T.** Common C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene increases the risk for deep vein thrombosis in patients with predisposition of thrombophilia. *Thrombosis research*. 2000; 98(1): 1-8.
- Gaman AM, Gaman GD.** Deficiency Of Antithrombin III (AT III)-Case Report and Review of the Literature. *Current health sciences journal*. 2014;40(2):141.
- Gandrille S.** Protéine C activée: de la relation structure/activité à la conception de molécules à propriétés thérapeutiques ciblées. *Hématology*. 2012;18(2):96-108.

- Gaughan DJ, Barbaux S, Kluijtmans LA, Whitehead AS.** The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes: genomic organization, mRNA structure and linkage to the CLCN6 gene. *Gene*. 2000; 257(2):279-89.
- Gos M, Szpecht-Potocka A.** Genetic basis of neural tube defects. II. Genes correlated with folate and methionine metabolism. *Journal of applied genetics*. 2002;43(4):511-24.
- Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, Chan M, Rozen R.** Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*. 1998;9(8):652-6.
- Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ, Mosnier LO.** Activated protein C. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(1):73-80.
- Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, Piette JC, Costedoat-Chalumeau N.** Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides: comment prendre en charge la grossesse?. *La Revue de médecine interne*. 2015 ;36(3):173-81.
- Harter K, Levine M, Henderson SO.** Anticoagulation drug therapy: a review. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2015;16(1):11.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ.** Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal medicine*. 2005;143(10):697-706.
- Horellou MH, Plu-Bureau G, Lepercq J.** Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. *La Revue de Médecine Interne*. 2015;36(3):219-24.
- Imbret G, Guettrot, Le Guern V, Le Besnerais M, Limal N, Hachulla E, Diot E, Berezne A, Orquevaux P, Chauvet E, Goulenok T, Deroux A, Costedoat-Chalumeau N.** Etude prospective de la grossesse au cours du lupus systémique et/ou du syndrome des antiphospholipides : résultats préliminaires de l'étude du GR2. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 ; 38 : A77.
- Jacob D, Clément D, Bretelle F, Bonnin M, Rigouzzo A, Foucher K, Imber B.** Thrombophilie et grossesse-prévention des risques thromboemboliques maternels et placentaires. *Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé*. 2003; 31 : 876-85.

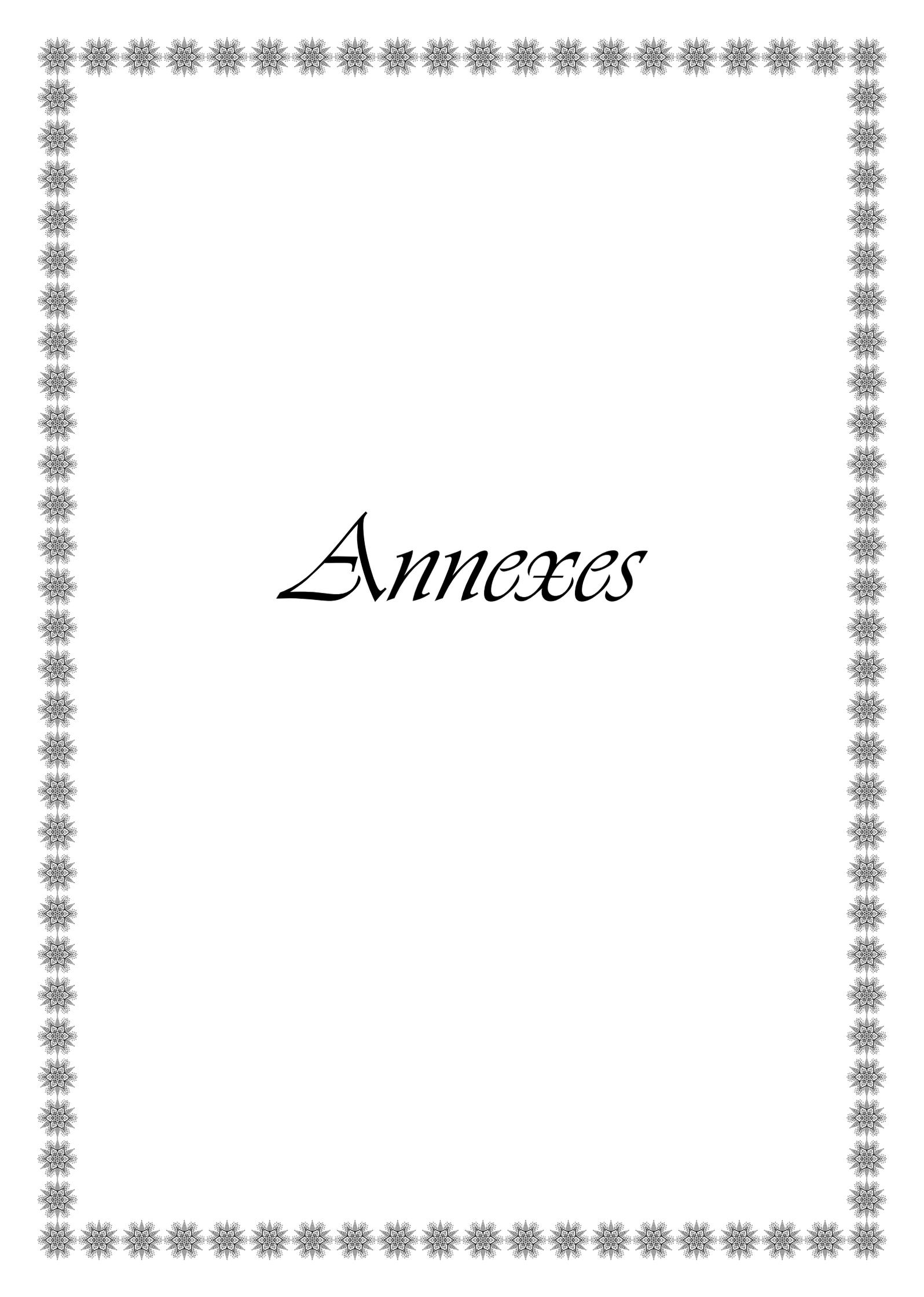
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM.** Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium a register-based case-control study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008;198(2):233.
- Jadli A, Kulkarni B, Ghosh K, Shetty S.** High heterozygosity frequency of three exonic SNPs of factor V gene (F5): implications for genetic diagnosis. *The Indian journal of medical research*. 2015;142(1):85.
- Jallades L, Dupuis O, Magaud JP.** Hémogramme et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2010;2010(421):33-42.
- James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER.** Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006;194(5):1311-5.
- Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van der Meer FJ, van Hattum J, Chamuleau RA, Adang RP, Vandenbroucke JP, van Hoek B.** Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood*. 2000;96(7):2364-8.
- Jerbi Z, Abdennebi M, Douik H, Romdhane H B, Harzallah L, Guemira F, et Ghanem A.** Étude du polymorphisme C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase dans la population tunisienne. *In Annales de Biologie Clinique*. 2005; 63 (5): 487-491.
- Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, Mann KG.** Characterization of the Molecular Defect in Factor VR506A. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(8):4053-7.
- Leclerc D, Rozen R.** Molecular genetics of MTHFR polymorphisme are not all benign. *Médecine Science (Paris)*. 2007 ; 23 (3) : 297-302
- Le Gal G.** La maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte. *La Lettre du Cardiologue*. 2012;458:25-8.
- Lin J S, Shen M C, Tsai W, et Lin B.** The prevalence of C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and its association with venous thrombophilia in Taiwanese Chinese. *Thrombosis research*. 2000; 97(3) : 89-94.

- Marchetti T.** Antiphospholipid antibodies in obstetrics: from the pathogenicity to the clinical and therapeutical implications (Doctoral dissertation, University of Geneva).2015.
- Margaglione M, D'Andrea G, d'Addeda M, Giuliani N, Cappucci G, Iannaccone L, Vecchione G, Grandone E, Brancaccio V et Di Minno G.** The Methylenetetrahydrofolate Reductase TT677 Genotype Is Associated with Venous Thrombosis Independently of the Coexistence of the FV Leiden and the Prothrombin. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 79(05) : 907-911.
- Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Pier MM.** Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(05):791-5.
- Maruyama K, Akiyama M, Kokame K, Sekiya A, Morishita E, Miyata T.** ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. *PloS one*. 2015;10(7):e0133196.
- Messas E, Wahl D, Pernod G.** Collège des enseignants de médecine vasculaire. Prise en charge de la thrombose veineuse profonde en 2015. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2016;41(1):42-50.
- Morange PE.** Syndrome métabolique, obésité et thrombose: mécanismes physiopathologiques. *Journal Maladies Vasculaires*. 2013; 38: 101.
- Morange PE, Emmerich J, Tregouet DA.** Les facteurs de risque génétique de la thrombose veineuse : où en sommes-nous ?. *Sang thrombose vaisseaux*. 2010 ; 22 (8) : 421-427.
- Moussalem M, Sacy R, Hakime N, Sfer N, Schvedjf JF.** Thrombose post-varicelle et mutation du facteur V Leiden. *Archives de pédiatrie*. 2001;8(9):961-4.
- O'Donnell J.** Anticoagulants: therapeutics, risks, and toxicity—special emphasis on heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Journal of pharmacy practice*. 2012;25(1):22-9.
- Olié V, Moutengou E, Barry Y, Deneux-Tharaux C, Pessione F, Plu-Bureau G.** Maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum, France, 2009-2014. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(7-8):139-47.

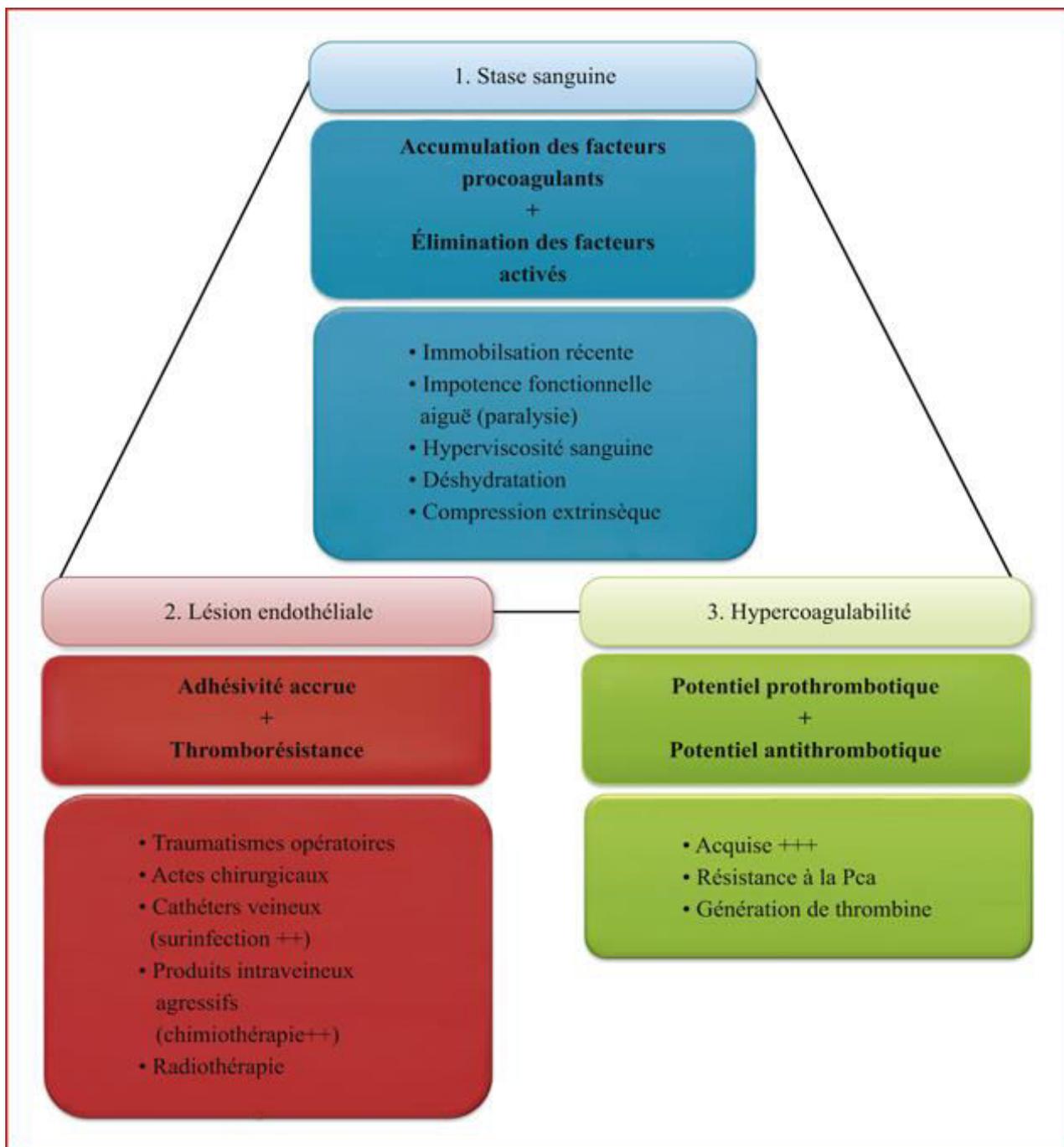
- Paluku Thierry TT, Nadifi S, Mazabraud A, et Hamzi K.** Fréquence du polymorphisme C677T du gene de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) dans les population arabes et berbère du Maroc. *Antropo*. 2009 ; 20 :11-7.
- Patrushev LI, Zykova ES, Kayushin AL, Korosteleva MD, Miroshnikov AI, Bokarew IN, Leont'ev SG, Koshkin VM, Severin ES.** New DNA diagnostic system for detection of factor V Leiden. *Thrombosis research*. 1998;92(6):251-9.
- Pernas M, Sheiner E, Shohan-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, Holcberg G, Yerushalmi R.** Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;128(1):163-168.
- Pernod G.** Bilan de thrombophilie en 2015 : pour qui, par qui et à quel cout ?. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2015 ; 40(2) :114.
- Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, Drouet L, Jude B, Lecompte T, Le Gal G, Trillot N.** Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse: applications cliniques. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2009;21(2):5-11.
- Pessinaba S, Atti YD, Baragou S, Pio M, Afassinou Y, Kpélafia M, Goeh-Akué E, Damorou F.** L'embolie pulmonaire au centre hospitalier universitaire Campus de Lomé (Togo): étude rétrospective à propos de 51 cas. *Pan African Medical Journal*. 2017;27(129).
- Raqbi F, Lenoir G.** le nouveau-né de mère diabétique. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2000 ;13 (5) : 296-301.
- Robert-Ebadi H, Righini M.** Diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse. *Revue Medicale Suisse*. 2011 ;9(281):345.
- Rova K, Passmark H, et Lindqvist PG.** Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization : an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertility and sterility*. 2002;97(1):95-100.
- Schmitt C, Debord M P, Grang C, Cheikh A B, Krauth J P, Dupuis O et Raudrant D.** Thrombose veineuse surrénalienne en cours de grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010; 39 (1) :68-71.

- Saffroy R, Lemoière A, Debuire B.** MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2005.
- Sellahi S.** Réflexion psychopathologique sur le vécu de l'infertilité et de l'assistance médicale à la procréation chez des femmes algériennes. *Agence bibliographie de l'enseignement supérieur.* 2010.
- Su J, Shu L, Zhang Z, Cai L, Zhang X, Zhai Y et Liu J.** A small deletion in SPERPINC1 cause type I antithrombin deficiency by promoting endoplasmic reticulum stress. *Oncotarget.* 2016 ;7(47):76882-76890.
- Suleiman L, Négrier C, Boukerche H.** Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. *Critical Reviews in oncology/hematology.* 2013;88(3):637-54.
- Tapon-Bretonnière J.** Bilan biologique de la maladie thromboembolique veineuse. *Transfusion clinique et biologique.* 2000;7(6):549-52.
- Vinciguerra C, Durand B, Rugeri L.** Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation: ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2007;22(1):41-7.
- White RH, Keenan CR.** Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thrombosis research.* 2009;123:S11-7.
- White RH, Zhou H, Romano PS.** Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med.* 2004;128:737-40.
- Wypasek E, Undas A.** Protein C and protein S deficiency-practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22(4):459-67.
- Yelnik C, Lambert M, Le Guern V, Bacri JL, Guerra MM, Morel N, Imbert GGuettrt, Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Salmon JE, Costedoat-Chalumeau N.** Benefice et risqué du traitement antithrombotique au cours de 264 grossesses évolutives chez des patientes atteintes d'un syndrome des antiphospholipides. *Le Revue de Médecine Interne.* 2016 ; 37 : A130.

Yuan W, Miyo T, et Kimiaki S. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: Sex Difference in Japanese. *Kobe Journal Medecine Science*. 2001; 47: 255-262

A decorative border consisting of a repeating pattern of intricate, multi-pointed snowflake or star-like motifs. The border runs along all four edges of the page, framing the central text.

Annexes

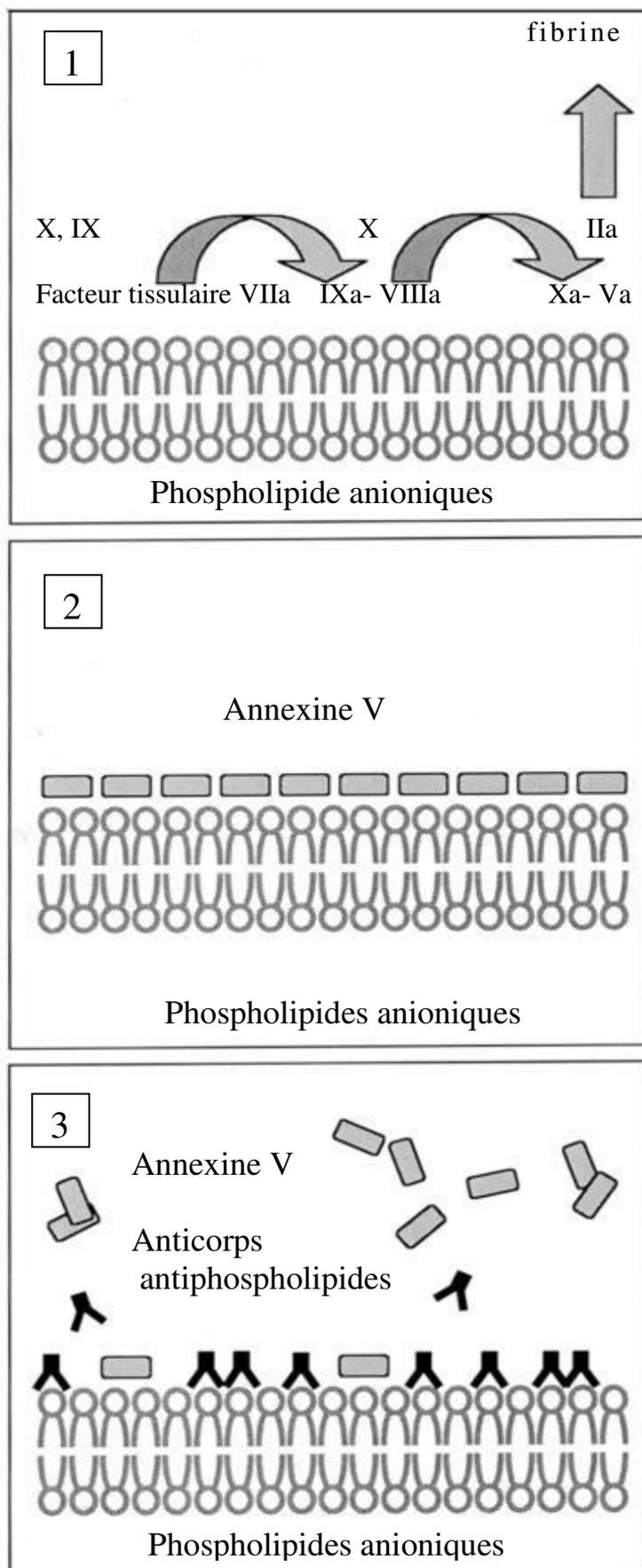
Annexe N°1 : La triade de Virchow (Schmitt *et al.*, 2010).

Annexe N°2 : Mécanisme physiopathologiques de la formation de thrombose au niveau de la circulation placentaire dans le SAPL (Carbonne *et al.*, 2002).

En 1) l'exposition des phospholipides membranaires entraîne une cascade d'activations aboutissant à la fibrinoformation.

En 2) en l'absence d'aPL, l'annexine V déposée sur la couche phospholipidique empêche l'interaction avec les facteurs de coagulation.

En 3) les aPL sont capables de déplacer l'annexine V et d'entraîner la cascade d'activation de la coagulation.



Annexe N°3 : Critères de classification révisés du SAPL (critères de Sydney)
(Guettrot-Imbert G et al., 2015).

Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire) : ≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles. • Morbidité obstétricale : <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 mort inexplicée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de 10 semaines d'aménorrhée ; ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire ; ≥ 3 fausses couches consécutives inexplicées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques.
Critères biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anticardiolipine IgG ou IgM, à un titre moyen ou élevé (> 40 UGPL ou UMPL ou > 99e percentile par une méthode standardisée Elisa) • Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH) • Anticorps anti-β_2 glycoprotéine 1 IgG ou IgM à un titre > 99e percentile, par une méthode standardisée Elisa

Annexe N°4 : Traitement du SAPL au cours de la grossesse (Guettrot-Imbret G *et al.*, 2015).

	Traitement au cours de la grossesse
Biologie antiphospholipides positive sans antécédent thrombotique ou obstétrical	Aspirineb seule (100 mg/j) L'ajout d'HBPM préventive se discute selon l'importance de la biologie aPL et la coexistence d'un lupus
SAPL avec antécédent de thrombose	Aspirineb à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPMc curative (i.e. : énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané)
SAPL sans antécédent de thrombose mais avec FCS à répétition	Aspirineb à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPMc à dose prophylactique (i.e. : énoxaparine 0,4 mL par jour en sous-cutané)
SAPL sans antécédent de thrombose mais avec antécédent de MFIU, pré-éclampsie, HELLP ou autre manifestation d'insuffisance placentaire	En l'absence de traitement antérieur : aspirineb à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPMc à dose préventive (i.e. : énoxaparine 0,4 mL par jour en sous-cutané). Malgré un traitement antérieur (ou parfois d'emblée) : aspirineb à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPMc à dose curative (i.e. : énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané)

Annexe N°5 : Fiche de renseignements.

Numéro de dossier :

Date d'entrée : date de sortie :

Médecin traitant :

Données relative à la patiente

Nom :

Prénom :

Age :ans

Poids :Kg, Taille : => Obésité : Oui Non Groupe sanguin : A B AB O Grossesse suivie : Oui Non -terme :Origine : Rurale : Urbain :

N° Tél :

Adresse :

Tabac : Oui Non**Antécédents****1. Antécédents familiaux :**

- Thrombophilie: Oui Non je ne sais pas
- MTEV : Oui Non je ne sais pas
- EP : Oui Non je ne sais pas
- TVP : Oui Non je ne sais pas
- SAPL : Oui Non je ne sais pas
- PE : Oui Non je ne sais pas
- Diabète familiale : Oui Non je ne sais pas
- Autres ATCD : Oui Non

2. Antécédents personnels :➤ **ATCD médicaux :**

- MTEV : Oui Non
- TVP : Oui Non
- EP : Oui Non

- Anticoagulants au long cours : Oui Non
- SAPL : Oui Non
- MICI en poussée : Oui Non
- Syndrome néphrotique : Oui Non
- Insuffisance respiratoire / cardiaque : Oui Non
- Hémoglobinopathie : Oui Non
- Cancer : Oui Non
- Varices : Oui Non
- HTA : Oui Non
- Eclampsie : Oui Non
- Infection intercurrente systémique : Oui Non
- Pathologie aigüe : Oui Non

➤ **ATCD obstétricaux :**

Grossesse monofœtale grossesse multiple

Gestité :

Parité :

ABRT :

EV :

PE : Oui Non

RCIU : Oui Non

HRP : Oui Non

MFIU : Oui Non

Fécondation in vitro : Oui Non

Hyperémèse gravidique : Oui Non

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne : Oui Non

Césarienne : Oui Non

IMC : Oui Non

Mort néonatale : Oui Non

État à la naissance : vivant mort né MFIU

Poids : Sexe : M F

➤ **Complications maternelles**

- HRP : Oui Non
- PE : Oui Non
- Help sd : Oui Non
- Fausse couche : Oui Non
- mort fœtale *in utero* : Oui Non

- accidents ischémiques fœtaux : Oui Non

- Autres.....

Examen clinique

- Douleur du pli inguinal: Oui Non

- Douleur de la fesse: Oui Non

- Douleurs abdominales: Oui Non

- Œdème : Oui Non

- Crampe : Oui Non

- Dilatation veineuse : Oui Non

- Lombalgie basse : Oui Non

- Sciatalgie ou cruralgie : Oui Non

- Nécrose cutanée : Oui Non

Autres : Oui Non

Examens para clinique

1. Biologiques :

➤ Glycémie :

➤ NFS : HB= HTE=..... Plaq=.....

➤ Bilan rénal : Urée=..... Créat=..... Prot de 24h=.....
Urécémie=.....

➤ Bilan hépatique : ASAT=.....

ALAT=.....

Bilirubine totale=.....

➤ Bilan d'hémostase : TP=..... TCK=..... Fibrinogène=.....

➤ Test par ELISA : aCL : Oui Non

aβ2GPI : Oui Non

ACC : Oui Non

AAPL : Oui Non

D-dimères : Oui Non

2. Complémentaires :

➤ Echo-doppler veineux des MI :

➤ Scintigraphie de ventilation-perfusion :

➤ Angioscanner thoracique spiralé :

➤ IRM :

Annexe N°6 : Protocole de l'extraction de l'ADN au NaCl.**1. Principe**

Les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent (SDS) et une protéinase K. L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui lui sont associés sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse par le rapport de la DO à 260nm sur la DO à 280nm (longueur d'onde d'absorption des protéines) qui doit être compris entre 1,5 à 2 (Miller S.A, Dykes D.D. et Polesky H.F. (1988) Nucleic acid research 16(3) 1215).

2. Préparation des leucocytes

1. Dans un tube falcon de 50ml, mettre le sang et compléter à 25ml avec du TE 20 :5. Laisser 10 min dans la glace.
2. Centrifuger 10min à 3900g (3800rpm).
3. Aspirer le surnageant avec la trompe à vide.
4. Ajouter quelques ml de TE (20 :5) au culot et le remettre en suspension avec une pastette stérile.
5. Compléter à 25ml du TE 20 :5 et laisser 10min dans la glace.
6. Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.
7. Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : Obtention d'un culot des leucocytes (sion veut s'arrêter à ce niveau les mettre dans un tube nunc de 1,5ml avec du TE 10 : 1 et les conserver à - 20°C dans le réfrigérateur).

3. Extraction de l'ADN

1. Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15ml.
2. Ajouter 3ml de tampon de lyse (NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, pH 8,2) en dilacérant le culot avec une pastette stérile.
3. Ajouter 200µl de SDS à 10%.
4. Ajouter 100µl de protéinase K à 10mg/ml.
5. Agiter le tube sur une roue à 37°C une nuit.
6. Le lendemain, refroidir dans la glace.
7. Ajouter 1ml de NaCl 4M et agiter vigoureusement à la main.
8. Remettre 5min dans la glace (précipitation des protéines).
9. Centrifuger 15min à 2500rpm.

10. Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 15ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : La pelote d'ADN se forme.

11. Laisser éventuellement 30min à -20°C si la pelote ne se forme pas.

12. Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette Pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70%.

13. Mettre la pelote dans un tube nunc.

4. Solubilisation

1. Ajouter entre 300 et 1000µl de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.

2. Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

Résumé

L'état d'hypercoagulabilité de la grossesse, la stase veineuse et la compression par l'utérus de la veine cave inférieure et des veines du pelvis majorent durant la grossesse le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Tant leur prévention que leur traitement reposent sur une anticoagulation. Bien que la place relative de la MTEV dans la mortalité maternelle soit importante, l'incidence des événements thromboemboliques reste modeste. De nombreux facteurs de risque personnels ou liés à la grossesse ont été identifiés, mais les antécédents de MTEV et les anomalies biologiques thrombophiliques, comme le syndrome des antiphospholipides (SAPL), exposent à un risque vraiment accru.

L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques phénotypiques, cliniques et obstétriques et d'examiner d'éventuelles associations entre le polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* et le risque de la MTEV et le SAPL chez les femmes enceintes.

Méthodes : notre étude menée sur 14 témoins et 7 femmes enceintes, qui prennent des anticoagulants, recrutés à partir du CHU de Constantine, et colligées sur une période de deux mois. L'identification de l'association entre le polymorphisme C677T du *MTHFR* et la survenue de la MTEV a été réalisée par la technique de PCR/RFLP.

Résultats : L'âge moyen global de nos patientes est 31,28 ans \pm 4,53 avec des extrêmes allant de 23 à 37 ans et un pic de fréquence entre 31 et 38 ans. La quasi-totalité de nos malades est d'origine urbaine. 57,14% de nos patientes étaient des paucipares.

A partir de notre enquête, nous avons trouvés que la fréquence de la MFIU est de 71,42% et celle de la RCIU est de 57,14%, alors que 71% de nos patientes ayant plusieurs avortements en relation avec le SAPL.

Dans notre étude, 83,33% ont des antécédents familiaux. Ce dernier est constaté comme un facteur de risque impliqué dans la survenue de la MTEV, mais les autres facteurs (Age, SAPL, obésité, diabète, HTA, parité, FIV et le système ABO) n'ont aucune association significative a été démontrée.

Conclusion : L'analyse statistique des résultats préliminaires du génotypage moléculaire, indique qu'il y a une association significative entre le polymorphisme C677T du *MTHFR* et la MTEV. Cependant la taille de notre échantillon ne permet pas d'infirmer ou de confirmer avec une certitude la présence ou l'absence de cette association.

Mots clés : Anticoagulant, femme enceinte, MTEV, SAPL, polymorphisme C677T, *MTHFR*, PCR/RFLP.

Summary

The state of hypercoagulability of the pregnancy, the venous damming up and compression by the uterus of the lower vena cava and the veins of the disease risk thromboembolic venous (MTEV). Such an amount of their prevention which their treatment rest on an anticoagulation. Although the relative place of the MTEV in maternal mortality is important, the incidence of the events thromboembolic remains modest. Many risk factors personal or related to the pregnancy were identified, but the antecedents of thromboembolic disease and the anomalies biological thrombophilic, as the syndrome of antiphospholipids (SAPL) expose at the really increased risk.

The objective of our study was to specify the phenotypical, clinical and obstetric characteristics and to examine possible association between polymorphism C677T of the *MTHFR* and the risk of the MTEV and SAPL in the pregnant women.

Methods: Our study conducted on 14 witnesses and 7 pregnant women, who snuff the anticoagulants, recruited starting from CHU de Constantine and collected over one two months period. The identification of association between polymorphism C677T of the *MTHFR* and which has occurred of the MTEV was carried out by the technique of PCR/RFLP.

Results: The total median age of our patients is 31.28 years \pm 4.53 with the extreme ones going from 23 to 37 years. The near total of our patients is of urban origin. 57.14% of our patients were paucipares.

From our investigation, we found that the frequency of the MFIU is of 71.42% and that of the RCIU is of 57.14%, whereas 71% of our patients having several abortions in relation to the SAPL.

In our study, 83.33% have family antecedents. This last is noted like a risk factor implied in occurred of the MTEV, but the other factors (Old, SAPL, obesity, diabetes, HTA, parity, FIV and system ABO) do not have any significant association was shown.

Conclusion: The statistical analysis of the preliminary results of the molecular genotyping indicates that there is a significant association between polymorphism C677T of the *MTHFR* and the MTEV. However the size of our sample does not make it possible or the absence of this association.

Keywords: Anticoagulant, pregnant woman, MTEV, SAPL, polymorphism C677T, *MTHFR*, PCR/RFLP.

ملخص :

إن فرط تخثر الدم في الحمل، الركود الوريدي، و ضغط الرحم على الوريد الأجوف السفلي و أوردية الحوض تزيد من خطر الانسداد ألتجلطي الوريدي (MTEV) خلال فترة الحمل. الوقاية و العلاج تقوم على منع تخثر الدم. على الرغم من الأهمية النسبية لمرض الانسداد ألتجلطي الوريدي (...) في وفيات الأمهات، لا تزال الأحداث من الجلطات الدموية محدودة.

و قد تم تحديد العديد من عوامل الخطر الشخصية أو المرتبطة بالحمل، لكن تاريخ MTEV و الشذوذ البيولوجية لحالات التخثر، مثل متلازمة الفوسفوليبيد (SAPL)، يعرضون الإنسان إلى خطر متزايد حقا. الهدف من دراستنا هو توضيح الخصائص المظهرية و السريرية و التوليدية و البحث عن الارتباطات الممكنة بين تعدد الأشكال الجيني لـ C677T/MTHFR و خطر مرض الانسداد ألتجلطي الوريدي و متلازمة الفوسفوليبيد لدى النساء الحوامل. الطرق : دراستنا أجريت على 14 شاهد و 7 نساء حوامل يتناولون مضادات التخثر، المعينين من مستشفى جامعة قسنطينة، و جمعت على مدى فترة شهرين. تم تحديد العلاقة بين تعدد الأشكال C677T/ MTHFR و حدوث مرض الانسداد ألتجلطي الوريدي بواسطة تقنية PCR/RFLP. النتائج : إن متوسط العمر العام لمرضانا هو 31.82 سنة \pm 4.53 مع حد أقصى يتراوح ما بين 23 إلى 37 سنة و تكرار الذروة بين 31 و 38 سنة. تقريبا كل مرضانا هم من أصل حضري. 57.14% من هؤلاء المرضى يصنفون من paucipares

من خلال تحقيقنا، وجدنا أن تواتر MFIU هو 71.42%، و إن من RCIU هو 57.14%، في حين أن 71% من مرضانا لديهم العديد من عمليات الإجهاض المتعلقة ب SAPL. في دراستنا 83.33% لديهم تاريخ عائلي، و يلاحظ هذا الأخير كعامل خطر يعمل على التسبب في حدوث الـ MTEV، و لكن العوامل الأخرى (العمر، متلازمة الفوسفوليبيد، السمنة، مرض السكري، ارتفاع ضغط الدم، الإخصاب في المخبر، المساواة، و نظام ABO) لم تظهر أي ارتباط كبير.

الخلاصة : يشير التحليل الإحصائي لنتائج التتميط الجيني الجزئي الأولي إلى وجود ارتباط مهم بين تعدد الأشكال C677T/ MTHFR و MTEV.

و مع ذلك، لا يسمح حجم العينة لدينا بإبطال أو تأكيد وجود أو عدم وجود هذا الارتباط بشكل مؤكد. الكلمات المفتاحية : مضاد التخثر، امرأة حامل، مرض الانسداد ألتجلطي الوريدي، متلازمة الفوسفوليبيد، تعدد الأشكال C677T، MTHFR، PCR/RFLP.

Année universitaire : 2017-2018

Présenté par : BOUKERBOUA Roukia
RABHI Soumeya

L'étude de l'association du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et les anticoagulants chez les femmes enceintes

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

L'état d'hypercoagulabilité de la grossesse, la stase veineuse et la compression par l'utérus de la veine cave inférieure et des veines du pelvis majorent durant la grossesse le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Tant leur prévention que leur traitement reposent sur une anticoagulation. Bien que la place relative de la MTEV dans la mortalité maternelle soit importante, l'incidence des événements thromboemboliques reste modeste. De nombreux facteurs de risque personnels ou liés à la grossesse ont été identifiés, mais les antécédents de MTEV et les anomalies biologiques thrombophilique, comme le syndrome des antiphospholipides (SAPL), exposent à un risque vraiment accru.

L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques phénotypiques, cliniques et obstétriques et d'examiner d'éventuelles associations entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et le risque de la MTEV et SAPL chez les femmes enceintes.

Méthodes : notre étude menée sur 14 témoins et 7 femmes enceintes, qui prennent les anticoagulants, recrutés à partir du CHU de Constantine, et colligées sur une période de deux mois. L'identification de l'association entre le polymorphisme C677T du *MTHFR* et la survenue de la MTEV a été réalisée par la technique de PCR/RFLP.

Résultats : l'âge moyen global de nos patientes est 31,28 ans \pm 4,53 avec des extrêmes allant de 23 à 37 ans et un pic de fréquence entre 31et38 ans. La quasi-totalité de nos malades est d'origine urbaine. 57,14% de nos patientes étaient des paucipares.

A partir de notre enquête, nous avons trouvé que la fréquence de la MFIU est de 71,42% celle de la RCIU est de 57,14%, alors que 71% de nos patientes ayant plusieurs avortements en relation avec le SAPL.

Dans notre étude, 83,33% ont des antécédents familiaux. Ce dernier est constaté comme un facteur de risque impliqué dans la survenue de la MTEV, mais les autres facteurs (Age, SAPL, obésité, diabète, HTA, parité, FIV et le système ABO) n'ont aucune association significative a été démontrée.

Conclusion : l'analyse statistique des résultats préliminaires du génotypage moléculaire, indique qu'il y a une association significative entre le polymorphisme C677T du *MTHFR* et la MTEV. Cependant la taille de notre échantillon ne permet pas d'infirmer ou de confirmer avec une certitude la présence ou l'absence de cette association.

Mots-clefs : Anticoagulant, femme enceinte, MTEV, SAPL, polymorphisme C677T, *MTHFR*, PCR/RFLP.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire et Cellulaire (CHU Ibn Badis Constantine 3).

Président du jury : SATTA Dalila (Professeur – Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadreur : DAOUI Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna).
Co-encadreur : DAOUI Haoua (MAA- Faculté de Médecine Salah Boubendir, Constantine 3).
Examineur : ZIADA Hadia (MCB – Université des Frères Mentouri, Constantine 1).