

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث 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 présenté 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 :

**Implication du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR
dans les maladies thromboemboliques veineuse chez la femme
enceinte**

Présenté et soutenu par : AYAD Roumeissa
MILI Amira

Le 10/07/2019

Jury d'évaluation :

Président : CHELLAT Djalila (MCA - 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 : Gharzouli Razika (MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2018 - 2019

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..... 3

2.1. Facteurs de coagulation..... 3

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

3.physiologie de la Fibrinolyse..... 5

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

1. Maladie thromboembolique veineuse..... 5

1.1. Epidémiologie 5

1.2. Physiopathologie 6

1.3. Différents types de thrombose 6

1.4. Incidence..... 6

1.5. Facteurs de risque..... 7

1.5.1. Facteurs cliniques..... 7

1.5.2. Facteurs biologiques..... 8

1.5.3. Facteur environnemental : Tabac..... 8

1.6. Diagnostic..... 8

1.6.1. Diagnostic clinique..... 8

1.6.2. Diagnostic para-clinique..... 9

2. Syndrome des antiphospholipides..... 10

2.1. Historique 10

2.2. Classification 10

2.3. Epidémiologie 10

2.4. Critères du SAPL 11

2.4.1. Critère cliniques	11
2.4.2. Critère biologique	11
2.4. Pathogénie du SAPL	12
2.6. Complication	12
2.6.1. Complications maternelles.....	12
2.6.2. Complications obstétricales et fœtales	12
2.7. Diagnostic	13
2.8. Prise en charge.....	13
III. Génétique des maladies thromboemboliques veineuses.....	14
1. Gène du facteur V Leiden (FVL).....	14
1.1. Structure du facteur V et Fonction de la protéine	14
1.2. Mutation du gène FVL.....	15
2. Gène de la prothrombine (Facteur II).....	16
3. Gène de la protéine S.....	17
3.1. Structure de la PS et expression protéique.....	17
3.2. Déficiences en protéine S.....	18
4. Gène de la protéine C.....	19
4.1. Structure du gène	19
4.2. Protéine	19
4.3. Déficiences en protéine C	20
5. Gène de l'antithrombine III (ATIII).....	20
5.1. Structure du gène	20
5.2. Protéine	21
5.3. Déficiences en antithrombine III.....	21
6. Gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase.....	22
6.1. Structure du gène MTHFR.....	22
6.2. Protéine.....	22
6.3. Polymorphisme C677T de la MTHFR et risque de thrombose.....	23
IV. Thérapie anticoagulant pendant la grossesse.....	25
1. Type des anticoagulants.....	25
1.1. Antagonistes de la vitamine K (AVK).....	25
1.1.1. Mode d'action	25
1.1.2. Molécule disponible	25

1.2. Héparine.....	25
1.3. Danaparoiide	26
1.4. Hirudine recombinante	26
1.5. Fondaparinux.....	27
1.6. Les anticoagulants oraux spécifiques à la cible.....	27
2. Anticoagulants et leurs effets indésirables chez la femme enceinte.....	27

Patients et méthodes

I. Patients et témoins..... 28

1. Recrutement	28
2. Critères d'inclusion /exclusion	28
2.1. Critère d'inclusion	28
2.2. Critère d'exclusion	28
3. Recrutement des témoins.....	28
4. Recueil des données.....	29
5. Prélèvement sanguin.....	29

II. Méthodes..... 29

1. Extraction d'ADN génomique.....	29
2. Génotypage de polymorphisme C677T du gène MTHFR.....	29
2.1. PCR.....	30
2.1.1. Préparation du milieu réactionnel	30
2.1.2. Déroulement de la PCR	31
2.1.3. Électrophorèses des produit de PCR	31
2.2. Digestion des produits de PCR par l'endonucléase de restriction Hinf I	32
2.3. Électrophorèse des produits de digestion	33
3. Analyse statistique génétique	33
3.1. Moyenne et écart type	33
3.2. Odds ratio (OR)	34
3.3. P-value	34

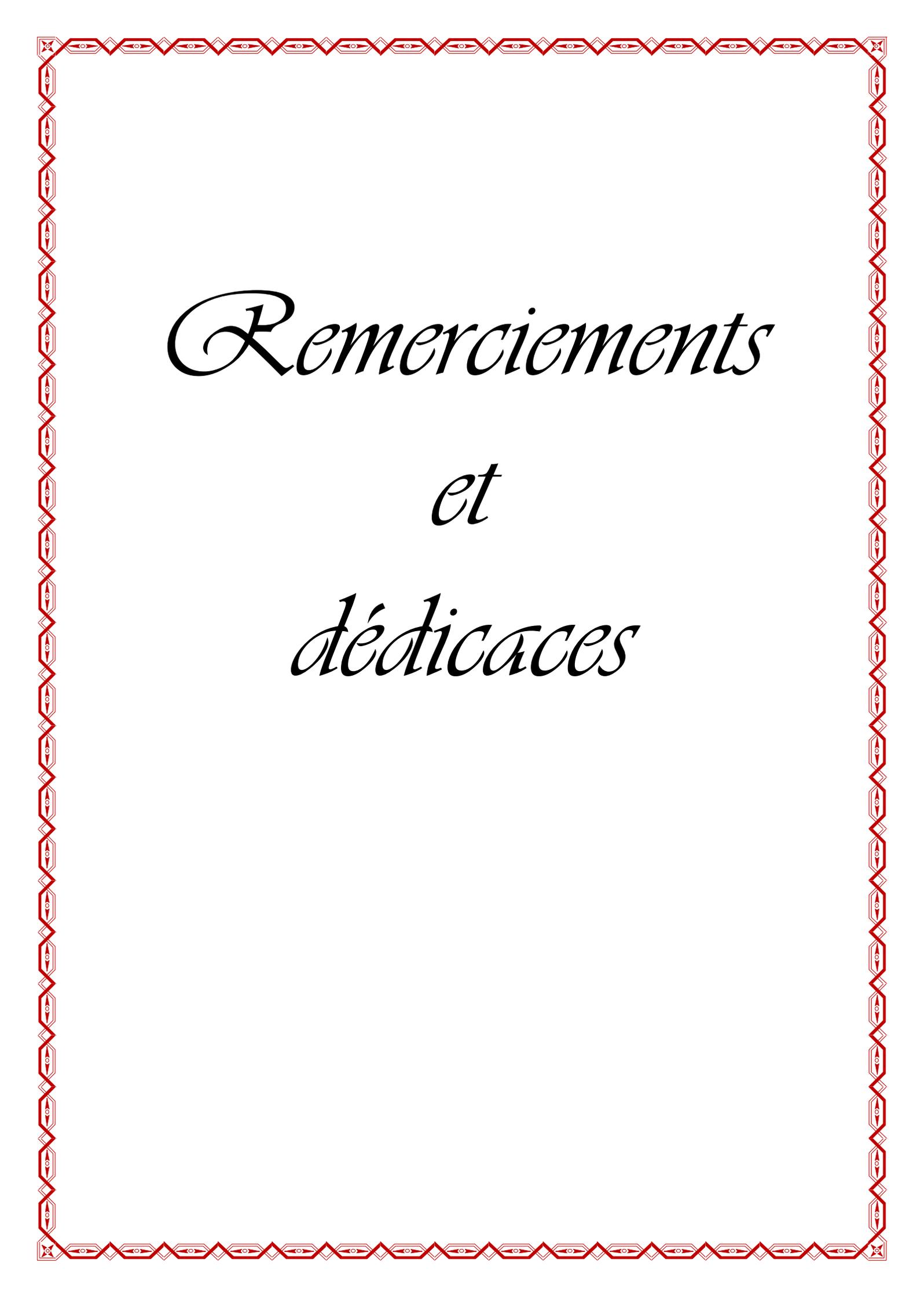
Résultats et discussion

I. Fréquence globale..... 35

1.MTEV	35
2. SAPL	35

II. Profil clinique.....	35
1. Age maternel	35
2. Ethnie et origine géographique	36
3. Statut tabagique.....	37
4. Groupe sanguin ABO.....	38
5. Antécédents personnels.....	39
5.1. Antécédents médicaux.....	39
5.2. Antécédents personnels obstétricaux.....	41
5.2.1. Avortements.....	41
5.2.2. MFIU et RCIU.....	42
5.2.3. Antécédents de césarienne.....	43
III. Aspects clinique	44
1.Poids maternelle	44
2.Manifestations cliniques.....	45
IV. Profil obstétrical	45
1.Suivi de grossesse	45
2. La parité	46
3. Age gestationnel	47
4.Mode d'accouchement.....	48
V. Données biologique	50
1. Glycémie	50
2. Plaquettes	51
3. Hémoglobine (HB)	51
4. Protéinurie des 24 heures (Prot 24h)	52
5. Urée	52
6. Bilant hépatique	52
VI. Antécédents familiaux.....	53
VII. 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.....	54
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.....	58
3.1. Age maternel	59
3.2. Obésité	59
3.3. Système ABO	59
3.4. Diabète.....	60
3.5. HTA	60
3.6. SAPL	61
3.7. Prédisposition familiale	61
Conclusion et perspectives.....	62
Références bibliographique.....	63
Annexes.	
Résumé en français.	
Résumé en anglais.	
Résumé en arabe.	



Remerciements
et
dédicaces

*Nous tenons tout d'abord à remercier
DIEU tout puissant :*

*Merci de nous avoir tenues en bonne
santé pour la réalisation de ce mémoire,
merci de nous avoir guidées vers le
chemin de la lumière et du savoir, merci
de nous avoir donnée la force et le
courage d'entreprendre ce travail. Que
gloire et louanges vous soient
consacrées pour l'éternité.*

Remerciements

*Notre reconnaissance et nos remerciements vont en premier lieu à notre encadreur Madame **DAOUI. Z**, Maitre de conférences B à Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna 2, pour ses conseils avisés, son aide, sa gentillesse et ses encouragements qui ont constitués un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

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

*Nos vifs remerciements vont également à doctorante de madame Rezgoune, **LAOUAR. R**, on vous remercie pour votre précieuse aide lors de la réalisation de la partie pratique.*

*Nous tenons à remercier Madame **Rezgoune. Dj**, Maitre de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine, nous sommes très honorées de vous avoir comme présidente du jury.*

*Nous remercions Madame, **Gharzouli. R**, Maitre de conférences A 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 remercié 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.*

Nos sincères remerciements à tous 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.

Merci



Dédicaces

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père SAÏD.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman FATIHA que j'adore.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tous mes frères Chouaib, Zin Eddine, M^{ed} El Amine et ma sœur Roufia, je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements.

Mon binôme ROUMEISSA, pour la sœur agréable qu'elle était et qu'elle restera pour moi et pour son esprit d'équipe

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études, mes aimables amis, collègues d'étude, et sœurs de cœur, KAMILIA, HAWA et RIMA.

AMIRA



Dédicace

À ma très chère maman **AMEL**, affable, honorable, aimable :

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

À mon père **BOUKHMISSE**, 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 tout simplement d'être ... mon père

À mon mari **REZAK LEBZA NOUFEL**. Merci beaucoup pour votre patience et votre soutien tout au long de ce mémoire. De tout mon cœur, je t'aime.

À mon cher fils **MOHAMED**, mon ange qui me donne à chaque instant tout de joie et de bonheur.

À mon frère **YOUSSEF**, et mes chers sœurs **CHAHINEZ**, **CHAIMA**, **CHIRAZ** et **DJIHEN**. Je vous exprime à travers ce mémoire mes sentiments de fraternité et d'amour et je vous souhaite beaucoup de succès et de joie et de bonheur dans votre vie.

À ma grande-mère **KHADOUDJA**, à ma tante **SABRINA**, qui ont été un soutien moral généreux et précieux pendant toutes mes années d'études.

Mon binôme **AMIRA**, pour la sœur agréable qu'elle était et qu'elle restera pour moi

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, **CHAIMA**, **RIMA**, **KENZA** et **SABRINA**.

ROUMEISSA

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.
- DD** : D-dimères
- 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.
- FIV** : Fécondation In Vitro.

FVL : Facteur V Leiden.

FvW : Facteur Von Willebrand.

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.

PS : Protéine S.

PSa : Protéine S activée.

PSD : Déficit en protéine S.

RCIU : Retard de croissance in utéro.

RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism.

RS : Site realixe.

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.

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique du gène de facteur V.....	14
Figure 2 : Structure du facteur V.....	14
Figure 3 : Inactivation du FVa normal et du FVL par la PCa.....	15
Figure 4 : Représentation schématique du gène de la prothrombine.....	16
Figure 5 : Structure du facteur II.....	16
Figure 6 : Structure de la PS et de son gène <i>PROSI</i>	18
Figure 7 : Localisation du gène <i>PROC</i> sur le chromosome 2.....	19
Figure 8 : Position du gène de l'antithrombine III sur le chromosome 1.....	21
Figure 9 : Localisation du gène MTHFR sur le chromosome 1q36.3.....	22
Figure 10 : Structure tridimensionnel et biochimique de la protéine de la MTHFR.....	23
Figure 11 : Site de restriction de l'enzyme Hinf 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 leurs origines.....	38
Figure 15 : Histogramme de répartition des malades selon les ATCD personnels médicaux..	39
Figure 16 : Répartition des patientes selon l'antécédent d'avortements.....	41
Figure 17 : Répartition des patientes selon le nombre d'ATCD d'avortements.....	42
Figure 18 : Répartition des patientes en fonction d'IMC.....	44
Figure 19 : Répartition des patientes selon la parité.....	46
Figure 20 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel.....	48
Figure 21 : Répartition des patientes selon la voie d'accouchement.....	49
Figure 22 : Répartition des patientes étudiées selon les ATCD familiaux.....	53

Figure 23 : Carte des fréquences des homozygotes 677TT dans le monde (Leclerc et Rozen, 2007).....	55
Figure 24 : Fréquence génotypiques de C677T du gène de la MTHFR des patientes et des témoins.....	57

Liste des tableaux

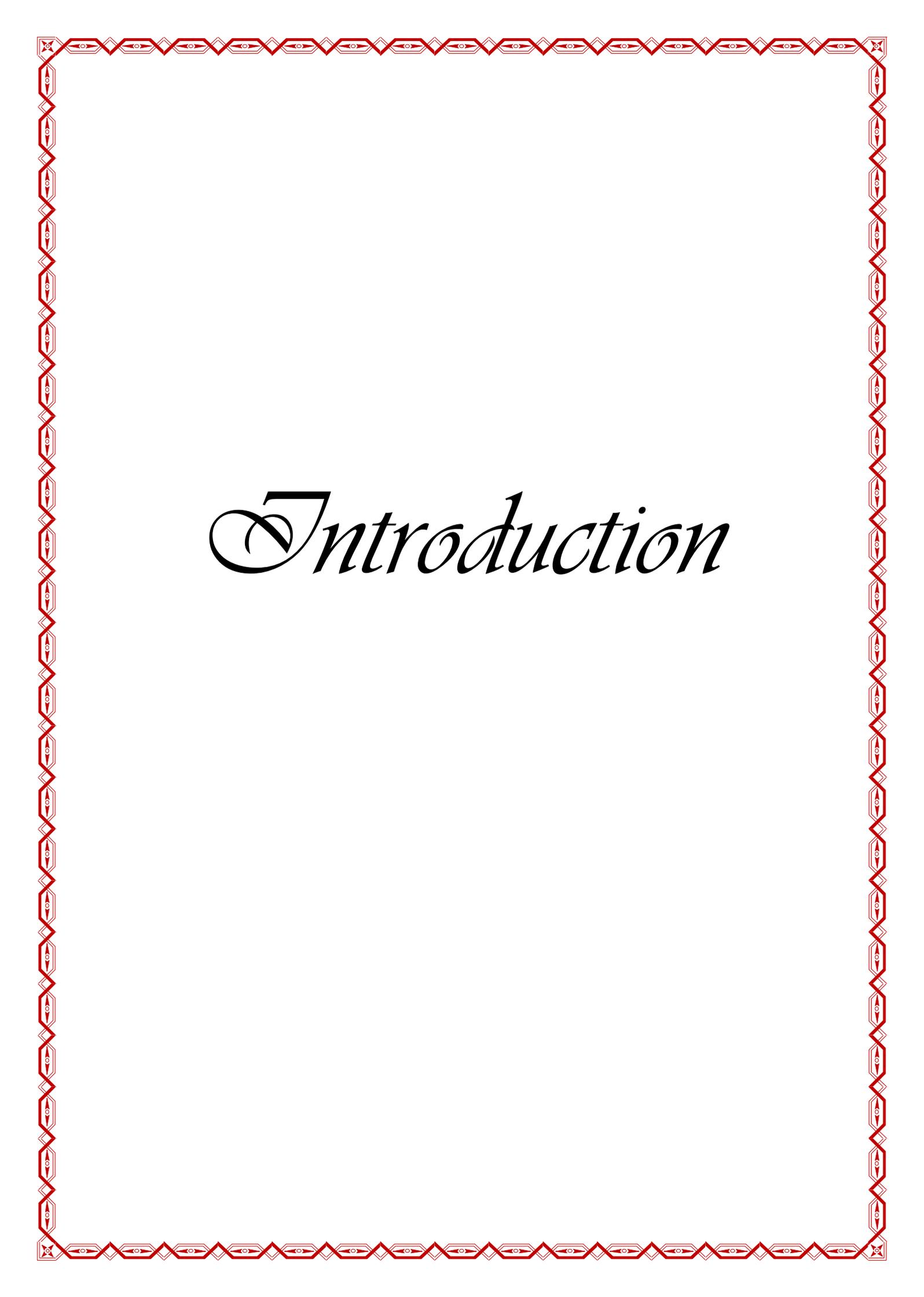
Tableau 1 : Caractéristique des facteurs de coagulations.....	4
Tableau 2 : Incidence de la MTEV pendant la grossesse dans quelque pays au monde.....	7
Tableau 3 : Composants du mélange réactionnel de PCR.....	31
Tableau 4 : Programme d'amplification PCR du gène de la MTHFR.....	31
Tableau 5 : Tableau de contingence.....	34
Tableau 6 : Répartition des patients selon leur origine.....	37
Tableau 7 : Répartition des malades selon la présence ou non d'ATCD de césarienne.....	43
Tableau 8 : Répartition des patientes selon les caractéristiques cliniques.....	45
Tableau 9 : Répartition des patientes selon les indications de la césarienne.....	50
Tableau 10 : Résultats de taux de glycémie chez nos patients.....	51
Tableau 11 : Résultats de l'analyse de taux des plaquettes chez nos patientes.....	51
Tableau 12 : Résultats de l'analyse de taux des Hémoglobine chez nos patientes.....	52
Tableau 13 : Fréquence génotypiques de la mutation C677T du gène de la MTHFR dans la population témoin.....	54
Tableau 14 : Répartition des fréquences génotypiques du polymorphisme C677T du gène de MTHFR.....	56
Tableau 15 : Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme C677T du MTHF.....	57
Tableau 16 : Corrélation du polymorphisme C677T/MTHFR et l'âge.....	59
Tableau 17 : Corrélation du polymorphisme C677T/MTHFR et l'obésité.....	59
Tableau 18 : Corrélation du polymorphisme C677T/MTHFR et le système ABO.....	60
Tableau 19 : Corrélation du polymorphisme C677/MTHFR et le diabète.....	60
Tableau 20 : Corrélation du polymorphisme C677/MTHFR et l'HTA.....	60
Tableau 21 : Corrélation du polymorphisme C677/MTHFR et le SAPL.....	61

Tableau 22 : Corrélation entre le polymorphisme C677T/MTHFR et les antécédents familiaux.....	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%..... 32

Photographie 2 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3%) des fragments après digestion par l'enzyme HinfI (P5,6=CT /P2,3,7=CC /P1,4=TT)..... 56



Introduction

Introduction

Une grossesse normale associée à des modifications hémostatiques majeures, allant dans le sens d'un état d'hypercoagulabilité acquis. L'hypercoagulabilité est liée à un déséquilibre entre le système de la coagulation et la fibrinolyse (Boyer-Neumann, 2005).

Les deux types de 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)) se sont les pathologies à risque thrombotique (Le Gal, 2012).

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), y compris la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) constitue un problème majeur de santé publique (Lu *et al*, 2002), elle représente des taux de morbidité et de mortalité élevés avec une incidence annuelle de 1/1000 (Dahlbäck, 1995 ; Zivelin *et al*, 1997). C'est une maladie multifactorielle qui résulte de l'interaction des facteurs de risque acquis et génétiques.

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).

Les facteurs de risque thromboembolique les plus fréquents sont : 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).

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 maternelle et les avortements spontanés au cours de la grossesse (Di Prima *et al.*, 2011).

Les patientes aient les antécédents de MTEV ou SAPL doivent bénéficier d'une prophylaxie anticoagulante. Les anticoagulants, type vitamine K ont un effet délétère connu pour le fœtus car il a travers la barrière placentaire donc leur indication est restreinte. L'héparine quel que soit sa forme ne passe pas le placenta et représente de ce fait le traitement anticoagulant de choix de la grossesse (Boyer-Neumann, 2005).

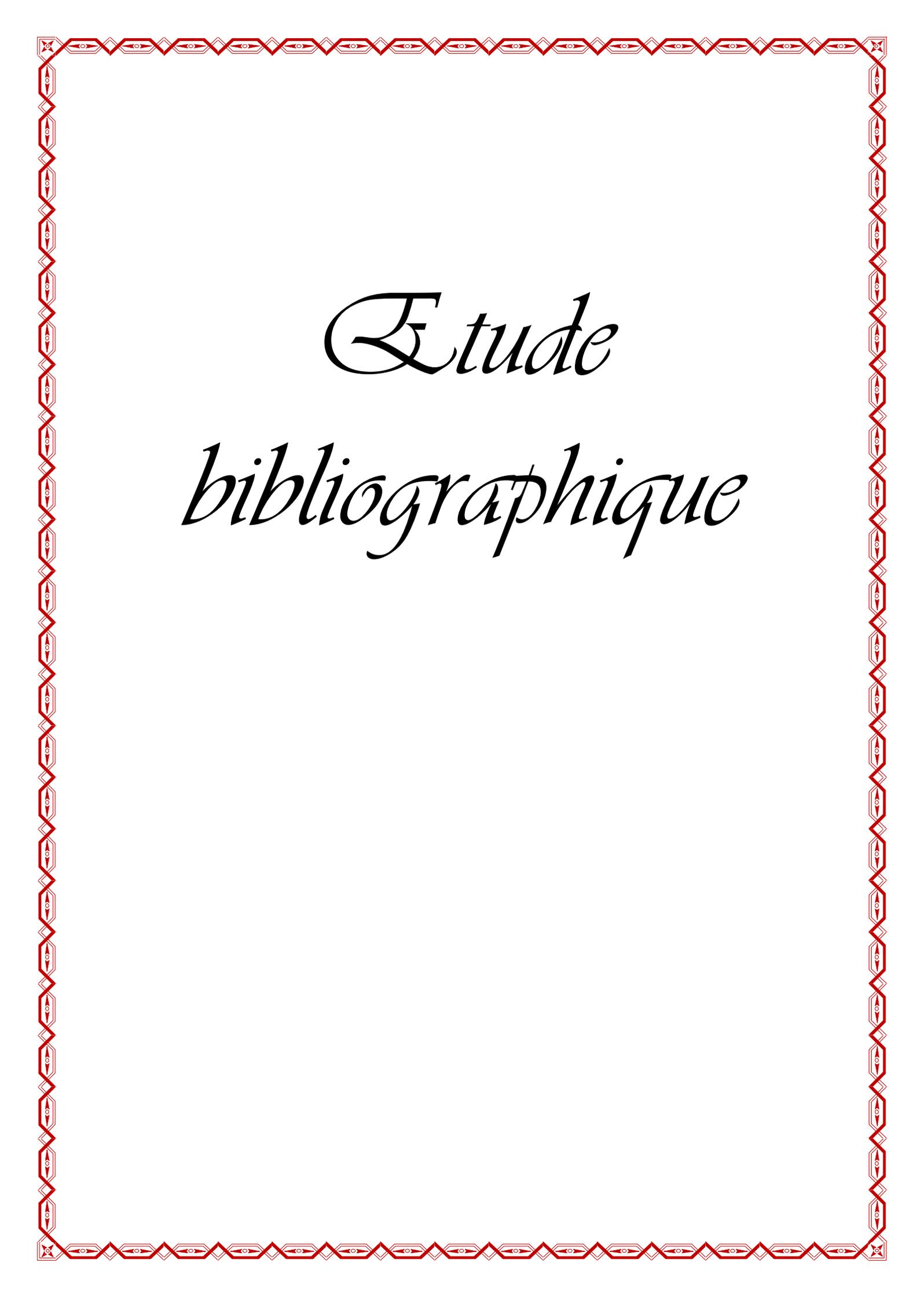
Il existe deux résultats contradictoires dans différentes études à l'échelle mondiale concernant L'étude de l'association du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et la MTEV. Alors que dans plusieurs études, ce polymorphisme a des effets significatifs sur la survenue de la MTEV (Fujimura *et al.*, 2000 ; Den Heijer *et al.*, 2005).

Introduction

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*

Etude bibliographique

I. Hémostase physiologique de la grossesse

Le processus physiologique de l'hémostase est déclenché par le développement d'une brèche vasculaire. Il vise à son obturation et au colmatage de la fuite sanguine par deux étapes distinctes mais intriquées et dépendantes l'une de l'autre : l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique (De Revel et Doghmi, 2004). Elle joue aussi un rôle dans le maintien de la fluidité sanguine par la mise en jeu de systèmes inhibiteurs (Dubœuf et Pillon, 2010).

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).

1.Hémostase primaire

L'hémostase primaire est centrée sur les plaquettes qui forment le clou plaquettaire hémostatique. Les plaquettes et leurs cofacteurs plasmatique interagissent avec la paroi vasculaire. Cette composante majeure de l'hémostase a été baptisée primaire, car elle est plus rapide trois à cinq minutes à livrer son produit hémostatique (Sollier et Drouet, 2013).

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).

2.Coagulation

La coagulation intravasculaire disséminée se caractérise par l'activation généralisée de la coagulation, ce qui entraîne la formation intravasculaire de fibrine et finalement, une occlusion thrombotique de petits et moyens vaisseaux. L'utilisation et l'épuisement subséquent des plaquettes et des protéines de la coagulation résultant de la coagulation en cours peuvent induire un saignement important (Sollier et Drouet, 2013).

2.1. Facteur de la coagulation

L'activation des facteurs (F) de coagulation II, VII, IX, X et XI nécessite la présence de deux cofacteurs (FV et FVIII) (tableau 1) (Aiach *et al.*, 2006).

Etude bibliographique

Au cours de la grossesse le taux de facteur VIII, VII et X augmente progressivement, et XI diminue par contre V et II ne varient pas.

Le facteur VIII a un rôle dans la stabilisation de la fibrine (Boyer-Neumann, 2005).

Le facteur von Willebrand (FvW) est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, sécrétée dans le plasma (Sadler *et al.*, 2006).

Il joue un rôle important dans l'hémostase primaire et secondaire (transport de facteur VIII) (Fressinaud et Meyer, 2005). Le taux du facteur de (FvW) augmente au cours de la grossesse (Ewodo *et al.*, 2014).

Tableau 1 : Caractéristique des facteurs de coagulations (Aiach *et al.*, 2006).

Facteurs	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Demi-vie (Heures)	Remarque
Fibrinogène	3000	72-108	/
Facteur II	70-90	/	Facteur vitamine K dépendant
Facteur V	15-36	Cofacteur	/
Facteur VII	0	5	Facteur vitamine K dépendant
Facteur VIII	0.1	15	Cofacteur
Facteur IX	5	24	Facteur vitamine K dépendant
Facteur X	10	30-50	Facteur vitamine K dépendant
Facteur XI	4-6	52	/
Facteur XII	29-40	/	Facteur du système contact
Facteur XIII	10	9 jours	/
KHPM	70-90	/	Cofacteur du système contact
PK	35-45	/	Cofacteur du système contact

(KHPM : kininogène de haut poids moléculaire, PK prékallikréine).

2.2. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

La coagulation sanguine, est contrôlé par plusieurs mécanismes inhibiteurs qui dépend principalement à la protéine C, S et l'antithrombine III, leurs présences permettent l'équilibre physiologique de la coagulation et leur déficit soit qualitatif ou quantitatif provoque un risque thrombotique.

Etude bibliographique

-Protéine C : active la thrombine, il a des propriétés antithrombotiques. Et son demi de vie 20 min.

-Protéine S : Glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales, et c'est un Cofacteur de la protéine C et son taux diminue lors de la grossesse.

-Antithrombine III : le déficit en antithrombine III a une relation à la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire (Harif, 2007).

3. Physiologie de la fibrinolyse

La fibrinolyse est un phénomène qui favorise la lyse du caillot de fibrine. L'action de la thrombine sur le fibrinogène assure l'apparition du caillot.

L'activité fibrinolytique est diminuée pendant la grossesse. Cette hypo-fibrinolyse contribuant à la prévention de l'hémorragie au moment de la séparation du placenta (Boyer-Neumann, 2005).

II. Pathologie de l'hémostase pendant la grossesse

Au cours de la grossesse le risque de MTEV est augmenté, à cause de l'hypercoagulabilité acquise. Cette dernière lie à des modifications majeures de l'hémostase, qui protège les femmes d'hémorragies massives lors de la délivrance (Annexe 1) (Boyer-Neumann, 2005).

1. MTEV

MTEV est l'une des principales pathologies de la grossesse et du post-partum (Bourjeily *et al.*, 2010). C'est la formation d'un thrombus veineux constitué de fibrine à partir des globules rouges (brunner *et al.*, 2006). Présente par ses deux entités cliniques : thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP). MTEV est une pathologie fréquente ayant une forte morbi-mortalité (Nourelhoudal et Abbassiae, 2013).

1.1.Épidémiologie

Au cours de la grossesse la MTEV est l'une des principales causes de mortalité maternelle, il est cinq fois plus élevé que celui des femmes du même âge en l'absence de grossesse. Néanmoins, le risque absolu reste faible, autour de 1 pour 1 000 grossesses. Environ 50 % des événements thromboemboliques veineux se produisent pendant la grossesse (Lacut, 2016).

Etude bibliographique

1.2. Physiopathologie

Trois éléments appelés triade de Virchow, favorisent l'apparition d'un thrombus veineux : une stase veineuse, une lésion de la paroi vasculaire et un trouble de l'hémostase (hypercoagulabilité) (Lacut, 2016).

1.3. Différents types de thrombose

Il existe la thrombose artérielle et veineuse. La thrombose d'une artère s'installe en général de façon progressive. Elle peut être déclenchée par une lésion pariétal ce qui permet la formation d'un caillot (Des plaques d'athérome) dans la zone d'artère ce qui a pour conséquence leur occlusion (Sollier et Drouet, 2013).

La pathologie thromboembolique veineuse regrouper les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) (Kroegel et Reissig ,2003).

- La TVP est une affection médicale multifactorielle et fréquente. Elle se produit lorsqu'un thrombus se forme dans une veine profonde ou superficielle (Massas *et al.*, 2016). Cette pathologie se développent le plus souvent dans les veines des membres inférieurs ,et rarement dans les membres supérieurs (Sollier et Drouet, 2013).
- L'EP est une obstruction brutale, partielle ou totale, d'une artère pulmonaire ou de branches par la formation de fibrino-cruorique (caillot) qui se dissocier de la veine cave inférieure, d'une veine d'un membre supérieur jusque-là cavité cardiaques droites, qui provoque l'obstruction de la circulation pulmonaire et d'infarctus pulmonaire (Brunner *et al*, 2006).

1.4. Incidence

Au cours de grossesse, la survenue prédominante de la MTEV pendant le troisième trimestre est incertaine, plusieurs travaux indiquant une répartition homogène au cours des trois trimestres, d'autres encore suggérant une incidence supérieure en début de grossesse. Les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs surviennent environ six à sept fois plus souvent à gauche qu'à droite (Le Gal, 2012).

Etude bibliographique

Tableau 2 : Incidence de la MTEV pendant la grossesse dans quelque pays au monde.

Pays	Incidence (% grossesse)	Auteurs
Italie	0.7-1.03	Martinelli <i>et al.</i> , 2002.
USA	1.9	Heit <i>et al.</i> , 2005.
Norvège	0.6-2	Jacobsen <i>et al.</i> , 2008.
Bretagne	0.2-1.83	Delluc <i>et al.</i> , 2011.
Canada	0.2-2	Chan <i>et al.</i> , 2014.
Danemark	1.07	Horellou <i>et al.</i> , 2015.
France	1.51	Olié <i>et al.</i> , 2016.

1.5. Facteur de risque

La grossesse lui-même considéré comme un facteur de risque (hypercoagulabilité). Le risque de MTEV chez la femme enceinte est cinq fois plus important que les autre femmes normal MTEV est une maladie multifactorielle. Des nombreuses facteurs cliniques et biologiques de TVP et EP sont les même (Horellou *et al.*, 2015).

1.5.1. Facteur clinique

- L'âge est un facteur très important où l'incidence de la maladie va augmenter après l'âge de 35 ans (Heit *et al.*, 2005).
- Le diabète chez la femme enceinte peut avoir des conséquence grave en premier la mortalité et la morbidité périnatale, et aussi il a une relation avec la malformation fœtale (Masson, 2007).
- Les individus du groupe sanguin non O (A, B et AB) présentent un risque deux fois plus élevé de développe une MTEV que les sujets de type O pourrait être associé à un risque discrètement accru de MTEV. Dans une étude également le risque de MTEV obstétricale est accru de façon importante par l'existence d'un antécédent cardiaque (Franchini *et al.*, 2016) (Simpson *et al.*, 2001).
- La pré-éclampsie joue un rôle imprécis et caractérise par une HTA pendant la grossesse. La maladie est due à un mauvais fonctionnement du placenta (Simpson *et al.*, 2001).
- Les varices représentent un risque accru de MTEV (Simpson *et al.*, 2001).

Etude bibliographique

1.5.2. Facteur biologique

Les modifications qui touchent l'équilibre de l'hémostase est active la coagulation et augmentation de différents facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur II, VII, X, VIII) et de la diminution des inhibiteurs physiologiques (Plu-Bureau *et al.*, 2008).

Les facteurs biologiques représentés dans le déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation : l'antithrombine (AT), la protéine C (PC), la protéine S (PS) (Hizem *et al.*, 2008).

Les facteurs de risque biologiques de MTEV pendant la grossesse sont :

- déficit en AT : Il est rare, son déficit expose au risque de survenue de thrombose veineuse et thromboembolique, il peut être quantitatif par diminution de la Synthèse d'une protéine normale ou qualitatif par production d'une protéine inactive (Le Gal, 2012).
- déficit en PC : Associe à des thromboses veineuses des accèdent thromboembolique et moins fréquent à des thromboses artérielles (Hizem *et al.*, 2008).
- déficit en PS : Le déficit de cette protéine prédispose la thrombose veineuse (Emmerich et Aiach, 2002).

1.5.3. Facteur environnemental

Le tabac est un facteur de risque établit de la maladie artérielle mais pourrait aussi contribuer à la MTEV. Il 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).

1.6. Diagnostic

Elle est difficile de diagnostique la maladie MTEV car elle existe plusieurs symptômes.

Le diagnostic d'une TVP ou d'une EP est réalisé en deux étapes :

- la première qui est destinée à l'établissement d'une probabilité clinique orientant la prescription des examens complémentaires.
- la seconde est paraclinique, elle permet le diagnostic de certitude (Wells, 2000).

1.6.1. Diagnostic clinique

Au cours de la grossesse, il y a la probabilité de la présence de nombreux symptômes de MTEV sans complication en raison de changement anatomiques et physiologiques en général 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

Etude bibliographique

grossesse est avancée. De même, une dyspnée, une tachycardie. Et peut-être 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 iliaque isolée ou de la veine cave inférieure pendant la grossesse (Helia et Marc, 2011).

1.6.2. Diagnostic paraclinique

- Échographie veineuse

L'échodoppler veineux des membres inférieurs est devenu l'examen de référence, non irradiant c'est le premier examen réalisé pour l'identification TVP chez une femme enceinte suspect d'EP (Le Gal *et al.*,2009).

Alors que la mise en évidence d'une TVP possède une grande valeur diagnostique, l'absence de thrombose à l'examen échographique ne saurait être interprétée comme une preuve de l'absence d'EP. Cet examen ne peut donc se concevoir que dans le cadre d'une démarche diagnostique séquentielle dont il sera question plus loin (Bounameaux *et al.*,2000).

- Angioscanner pulmonaire

Le CIPA est l'examen de choix pour poser ou exclure le diagnostic d'EP. Il est rapide et facilement accessible dans la majorité des centres d'urgences. L'accord inter observateurs est bon et la qualité de l'image peu influencée par les comorbidités des patients. Il permet également de poser d'éventuels diagnostics différentiels (Valérie *et al.*,2014)

En dehors de ces examens spécifiques, il faut souligner l'importance de réaliser en amont, chez les femmes enceintes ayant une dyspnée ou une douleur thoracique, les examens de débrouillage (électrocardiogramme, radiographie pulmonaire, gazométrie) afin d'écartier d'éventuels diagnostics alternatifs. De même, le recours à l'échographie cardiaque doit être large chez ces patientes, bien que sa normalité n'écarte pas le diagnostic d'EP (Le Gal, 2012).

- D-dimères

Le dosage des D-dimères (DD) est un examen non invasif sans risque pour le fœtus et la mère. Durant la grossesse normale, le taux de DD sanguin augmente progressivement (Valérie *et al.*, 2014).

Les D-dimères sont particulièrement intéressants, car, s'ils sont négatifs chez une femme dont la probabilité clinique d'EP est jugée non forte (Le Gal, 2012).

Si une concentration de DD inférieure au seuil critique peut effectivement exclure la MTE, un taux élevé ne saurait être interprété comme synonyme de la présence d'une TVP ou d'une EP

Etude bibliographique

en raison du grand nombre de faux positifs, ce qui implique l'intégration de ce test dans une démarche séquentielle dont il sera question plus loin (Bounameaux *et al.*, 2000).

2.SAPL

2.1. Historique

Le lien entre des pertes fœtales et la présence d'un anticoagulant circulant a été établi dès les années 1970, et une prise en charge thérapeutique a été proposée dans les années 1980 et Soulier et Boffa découvrent l'association avortements multiples. Harris et Hughes (1985) décrivent le SAPL (ou syndrome des anti cardiolipines, ou syndrome de Hughes). Les critères internationaux utilisés pour définir le syndrome des anti phospholipides (SAPL) établis en 1999 et révisés en 2006 laissent une large place aux manifestations obstétricales (Miyakis, 2006).

2.2. Classification

SAPL est une maladie auto-immune individualisée depuis plus de 20 ans, elle est caractérisée par des manifestations thrombotiques et/ou d'avortements répétés, à la présence durable d'anticorps dirigés contre les phospholipides (aPL), anticoagulant circulant de type lupique lupus anticoagulant (LA) et/ou anticorps anticardiolipine (aCL), ou leurs cofacteurs protéiques, principalement la β 2 glycoprotéine-1 (β 2GP1).

- **SAPL primaire** : lorsque les aPL sont isolées et sont pas associées à d'autre maladie auto-immune
- **SAPL secondaire** : lorsque les aPL sont associées à d'autres maladies auto-immunes (comme le lupus systémique) (Arnaud *et al.*, 2011).
- **Syndrome catastrophique des anti phospholipide (CAPS)** est la forme rare et le plus grave du SAPL, il est caractérisé par la survenue simultanée de thromboses multiples, typiques par leur prédominance microcirculatoire (Costedoat-Chalumeau *et al.*, 2016).

2.3. Épidémiologie

Il est très difficile d'estimer la prévalence car il est variable selon les régions, il est proche de 25 pour 100 000 personnes.

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).

Etude bibliographique

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).

Aux Etats-Unis, un total de 264 grossesses a été inclus dans une étude réalisée 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).

2.4. Critères du SAPL

Les différents critères qui définissent le SAPL sont :

2.4.1. Critères cliniques

Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire) Plus ou égal 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles morbidité obstétricale.

- Mort inexplicée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de 10 semaines d'aménorrhée
- La naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire.
- Plus 3 fausse couches consécutives inexplicées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques (Guettrot-Imbert *et al.*, 2015).

2.4.2. Critères biologiques

- Anticorps anti cardiolipine IgG ou IgM, à un titre moyen ou élevé.
- Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma.
- Un retard de croissance in utero, d'un oligoamnios, d'anomalies du doppler ombilical ou du rythme cardiaque fœtal, causé par L'insuffisance placentaire.
- Le critère biologique doit être présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'événement clinique (Guettrot-Imbert *et al.*, 2015).

Etude bibliographique

2.5. Pathogénie du syndrome des anticorps anti phospholipides

La pathogénie du SAPL obstétrical est mal connue. L'activation des cellules endothéliales, des plaquettes, des monocytes dépend des anticorps anti phospholipide via différents récepteurs (TLR4, TLR8 annexine A2) et les facteurs de transcription nuclear factor κ B (NF κ B) et p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) (Arnaud *et al.*, 2011).

2.6. Complication

2.6.1. Complication maternelle

Des thromboses veineuses ou artérielles incluant les accidents vasculaires cérébraux sont des complications liées au traitement. Chez les patientes ayant un lupus érythémateux systémique associé à des poussées de la maladie (Costedoat *et al.*, 2012).

Il s'agit de 2 types de thrombopénie avec des conséquences différentes :

- Thrombopénie par destruction des plaquettes qui est accélérée d'un mécanisme immunologique. Cette thrombopénie peut alors entraîner un risque hémorragique.
- Thrombopénie suite à une activation de la coagulation (via la thrombine) et à un processus de consommation. Contrairement à la précédente, cette thrombopénie engendre donc un risque de thrombose (Wahl *et al.*, 2007).

2.6.2. Complications obstétricales et fœtales

Les complications obstétricales semblent être majoritairement la conséquence de thromboses placentaires ou fœtales, bien que d'autres mécanismes soient aujourd'hui discutés.

La pré-éclampsie également appelée toxémie gravidique se définit par une pression artérielle trop élevée et elle peut évoluer en éclampsie qui se caractérise par des convulsions.

La présence d'aPL pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque de pré-éclampsie et d'insuffisance placentaire. Le caractère précoce (dès 15 à 16 semaines d'aménorrhées) ou sévère de la pré-éclampsie peut être évocateur de la maladie (Annexe 2).

Le SAPL est responsable de complications fœtales. La présence d'un anticoagulant circulant ou un antécédent de thrombose sont des facteurs prédictifs de complications pendant la grossesse.

Les risques fœtaux sont dominés par les fausses couches précoces, la prématurité, le retard de croissance intra-utérin ainsi que la mort fœtale.

Les fausses couches précoces (avant 10 semaines d'aménorrhée) sont fréquentes dans la population générale mais c'est le caractère répétitif d'au moins 3 événements qui est plus rare et qui permet de se diriger vers un SAPL. Les fausses couches tardives (après 10 semaines

Etude bibliographique

d'aménorrhée) sont-elles bien plus rares dans la population générale et elles sont appelées morts fœtales dans le cadre du SAPL (Costedoat *et al.*, 2012).

2.7. Diagnostic

La présence des manifestations cliniques et biologiques essentielles pour indiquées et aider le diagnostic du SAPL, chez une femme enceinte il faut vérifier l'anamnèse.

Les critères biologiques présents dans le tableau précédant doivent s'appuyer sur des tests biologiques précis et ces derniers sont réalisé pour infirmer ou confirmer la présence des aPL (Annexe 3).

A-Présence d'un anticoagulant circulant : la recherche se fait par le biais de test de coagulation qui fait appel à une association d'au moins deux tests explorant deux segments différents de la cascade de la coagulation. Par exemple, temps de céphaline avec activateur et test où la coagulation est déclenchée par le venin de vipère Russel.

B-Présence d'anticorps anti cardiolipine et d'anticorps anti- β 2 glycoprotéine-I : elle est détectée par des tests ELISA cependant il existe de nombreuses variantes de ces tests et la standardisation est encore médiocre. Il est donc essentiel d'effectuer les tests dans le même laboratoire si l'on souhaite comparer les résultats pour un même patient (Wah *et al.*, 2007 ; Ellouze et Guermazi, 2011).

2.8. Prise en charge

L'objectif du traitement proposé au cours d'une grossesse chez une femme ayant un SAPL défini est double. Il s'agit dans un 1^{er} temps de prévenir les complications fœtales et maternelles en diminuant le risque de pertes fœtales précoces ou tardives, le risque de prééclampsie, de retard de croissance, de prématurité par insuffisance placentaire. Il s'agit dans un 2^e temps de réduire, voire d'éliminer, le risque de survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse chez la mère. Le traitement du SAPL au cours de la grossesse a considérablement évolué au cours des 10 à 15 dernières années. Plusieurs lignes thérapeutiques ont été proposées, évaluées au cours d'essais thérapeutiques randomisés, incluant les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), les corticoïdes, l'aspirine, l'héparine standard ou non fractionnée (HNF) ou de faible poids moléculaire (HBPM) Les différentes prises en charge proposées en fonction des antécédents de la patiente sont résumées dans l'annexe 4 (Ruiz et Khamashta, 2007).

Etude bibliographique

III. Génétique des maladies thromboemboliques veineuse

En termes de laboratoire, les principales anomalies associées à la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sont la mutation du facteur V Leiden, la mutation G20210A du gène de la prothrombine, le déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S, polymorphisme C677T du gène MTHFR, une hyperhomocystéinémie ainsi que la présence d'anticorps anti phospholipides.

1. Gène du facteur V Leding (FVL)

1.1. Structure du FV et fonction de la protéine

Le FV est une protéine de 330 kD, codée par un gène de plus de 80 kb située sur le chromosome 1 dans la région 1q 21-25 (figure 1). Il comprend 25 exons codant pour les différents domaines de la protéine mature, celle-ci est formée de 2 196 acides aminés organisés en plusieurs types de domaines répétés (A1 - A2 - B - A3 - C1 - C2) (figure 2) (Nicolaes *et al* 2003).

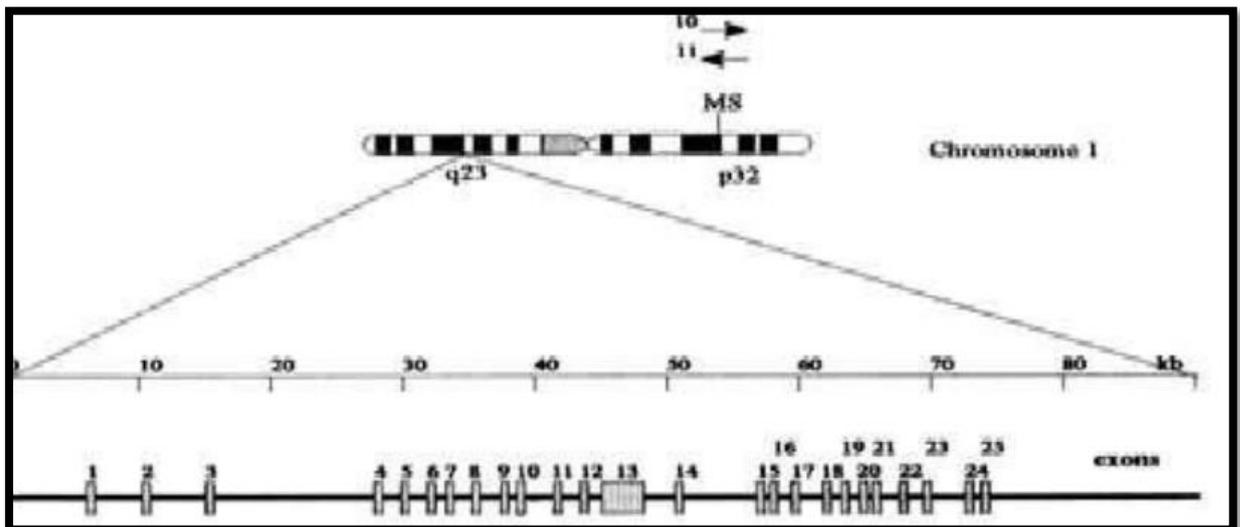


Figure 1 : Représentation schématique du gène de facteur V (Patrushev *et al.*, 1998).

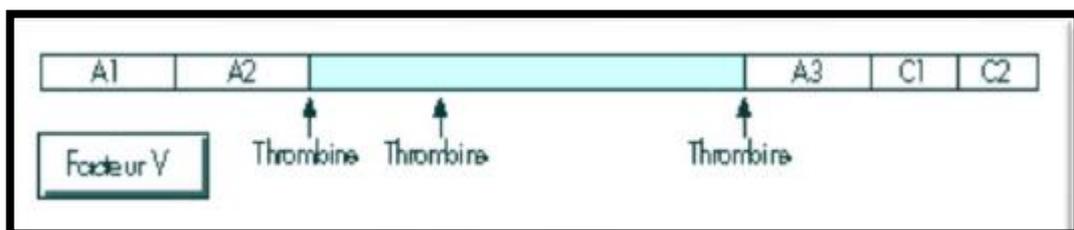


Figure 2 : Structure du facteur V (Vincenot et Gaussem, 1997).

Etude bibliographique

La protéine est synthétisée 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 FV est activé et 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).

Le FV comporte un certain nombre de tyrosines sulfatées dans le domaine B et la chaîne légère, une modification post-traductionnelle étant indispensable à l'activation du FV par la thrombine (Emmerich, 2016).

1.2. Mutation du FVL

Le FVL est une anomalie génétique de transmission autosomique récessif, la mutation est décrite par l'équipe de Bertina en 1994 (Bertina *et al.*, 1994). Il s'agit d'une mutation faux-sens située dans l'exon 10 du gène codant le FV. Elle touche le nucléotide 1691, le codon sauvage CGA étant remplacé par le codon CAA. En conséquence, sur la protéine, l'Arginine (R) en position 506 est remplacée par une Glutamine (Q), d'où l'appellation de mutation R506Q. La mutation est située au niveau du premier site de clivage du FVa par la PCa, réduisant son inactivation par la PCa. En effet, l'inactivation par clivage au niveau des arginines 306 et 679 est dix fois plus lente dans le cas du FVL qu'à l'état sauvage. Cette anomalie de régulation aboutit à une génération excessive de thrombine et à une tendance prothrombotique (figure 3) (Kalafatis *et al.*, 1995).

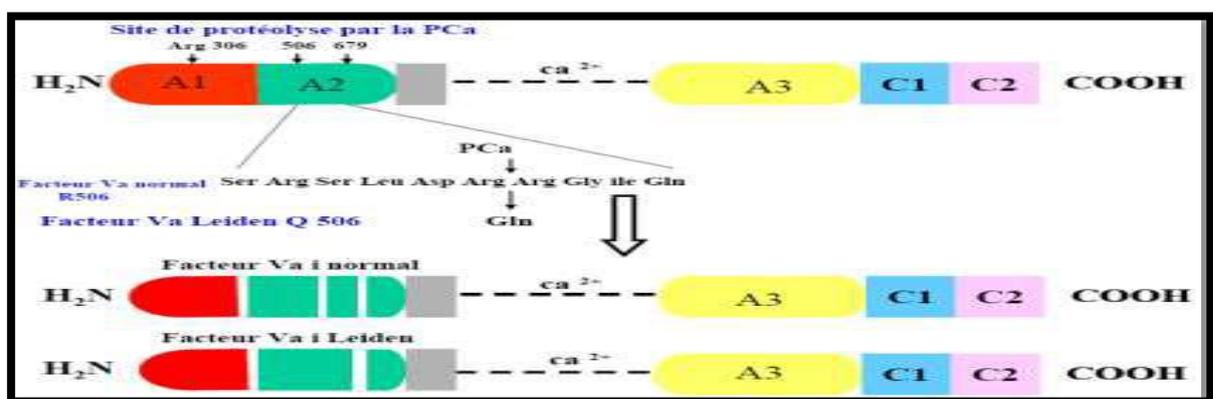


Figure 3 : Inactivation du FVa normal et du FVL par la PCa (Bouaziz, 2006).

Etude bibliographique

2. Gène de la prothrombine (Facteur II)

Le gène de la prothrombine est localisé sur le chromosome 11 en position 11p11-q12. Il s'étend sur 21 kb organisé en 14 exons, séparés par 13 introns (figure 4) (Mercier *et al.*, 2001).

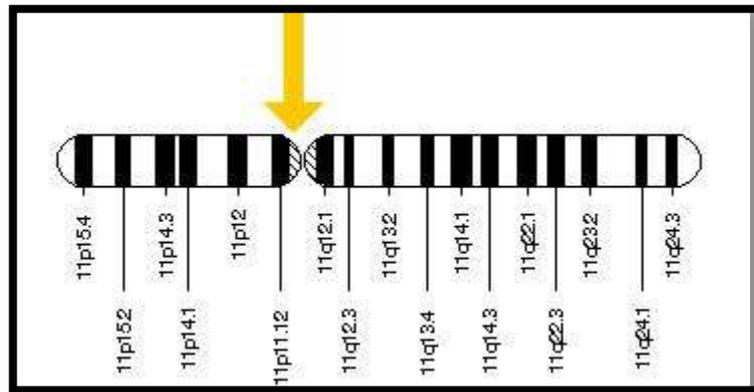


Figure 4 : Représentation schématique du gène de la prothrombine (Bezeaud *et al.*, 2005).

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 (figure 5) (Bezeaud *et al.*, 2005).

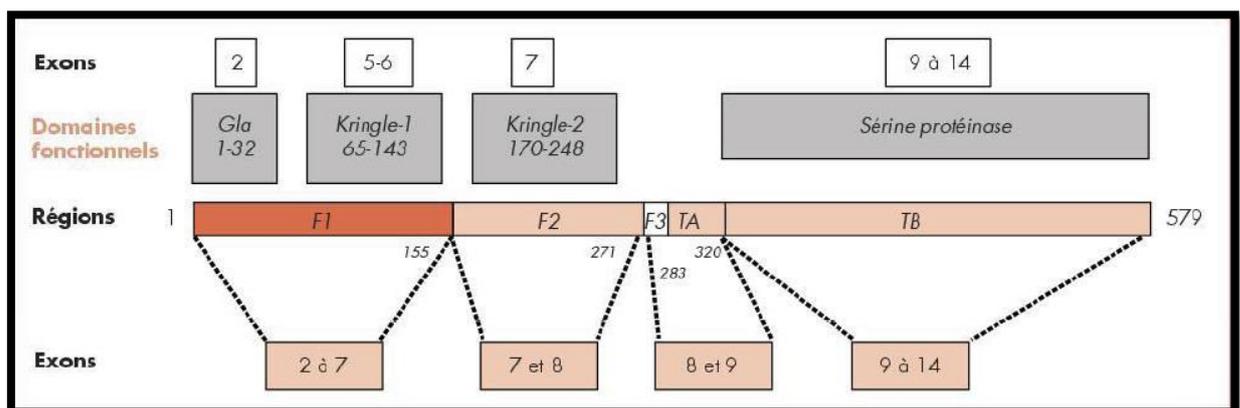


Figure 5 : Structure du facteur II (Bezeaud *et al.*, 2005).

Découverte par l'équipe de Poort en 1996, la mutation de la prothrombine ou facteur II est située dans la région 3' non traduite du gène qui 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

Etude bibliographique

qui par la suite transformé le fibrinogène en fibrine et exerce un grand nombre d'autres fonctions régulatrices.

L'élévation de la concentration de prothrombine liée à un mécanisme de régulation post transcriptionnel (Freyburger et Labrousche, 2007).

3. Gène de la protéine S

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

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 (figure 6) (Suleiman *et al.*, 2013).

Etude bibliographique

4. Gène de la Protéine C

4.1. Structure du gène

Son gène codant est localisé sur le chromosome 2 dans la région q13-14 et est d'environ 11 kb, contenant 9 exons et 8 introns. La majorité des introns séparent des domaines fonctionnels de la protéine d'une manière semblable à d'autres protéines vitamine K dépendantes (figure 7) (Greenberg et Davie, 2001)

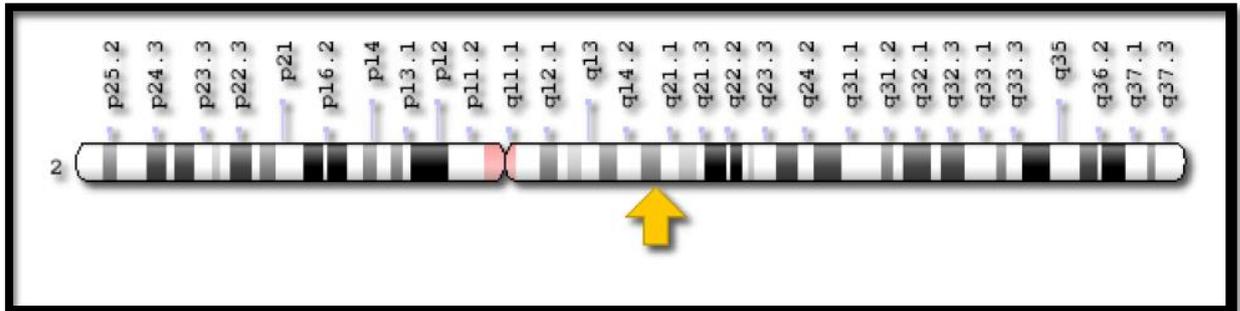


Figure 7 : Localisation du gène *PROC* sur le chromosome 2 (Griffin *et al.*, 2007).

4.2. Protéine

La protéine C (PC) est une protéine de synthèse hépatique, vitamine K dépendante et zymogène d'une sérine protéase, elle est de 62 kDa et est composée d'une chaîne lourde (250 acides aminés (aa) ; 41 kDa) et une chaîne légère (155 aa ; 21 kDa), maintenues ensemble par un pont disulfure (Greenberg et Davie, 2001). 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). La molécule de protéine C a un domaine gamma-carboxyglutamique acide du côté N-terminale (aa 1-45), deux domaines de facteur de croissance épidermique (aa 46-91, 92 - 136), une zone de raccordement (aa 137-184, y compris un peptide d'activation de l'aa 158-169), et un domaine protéase contenant un domaine catalytique de l'aa 185-419.

Les résidus glutamiques lient le Calcium et sont indispensables pour le bon repliement de la protéine. Son domaine glutamique lie les charges négatives de la membrane phospholipidique et aussi l'EPCR : les deux interactions sont importantes pour les fonctions physiologiques de la protéine C (Dahlbäck et Villoutreix, 2005).

Etude bibliographique

4.3. Déficits en PC

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 déficits en PC décrits quelques années plus tard. Ces déficits congénitaux constitutionnels en PC se transmettent selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable relativement faible, 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).

Ces déficits sont de deux types :

- Le type I (quantitatif) : caractérisé par une diminution identique de l'activité et de l'antigène est le plus fréquent (environ 76 % des déficits).
- Le type II (qualitatif) : est caractérisé par un taux d'antigène normal avec une activité diminuée due à une dysfonction de la protéine (Marder et Matei, 2001).

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

5.1. Structure du gène

Le gène AT III est situé sur le chromosome 1 dans la région 1q23-25, 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 (figure 8) (Su *et al.*, 2016).

Etude bibliographique

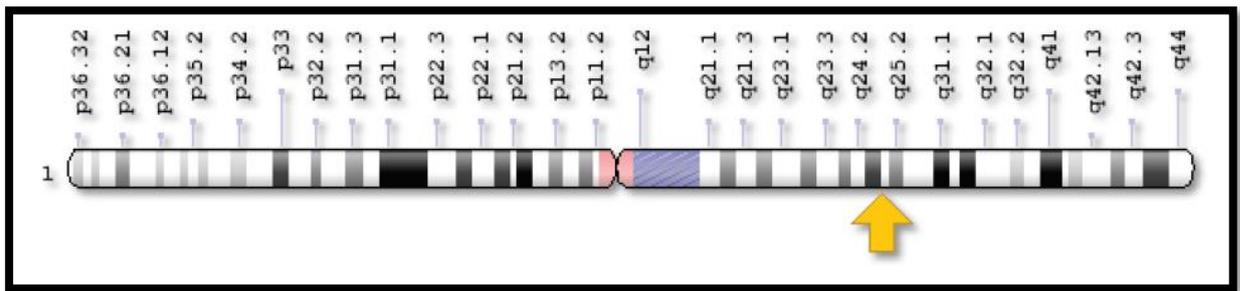


Figure 8 : Position du gène de l'antithrombine III sur le chromosome 1 (Pernod et Alhenc-Gelas, 2011).

5.2. Protéine

L'antithrombine est une glycoprotéine de 464 acides aminés synthétisée par l'hépatocyte. Sa concentration plasmatique est de 0.2 mg/ml ; sa demi-vie est d'environ 3 jours.

L'AT comprend 2 régions distinctes d'importance fonctionnelle ; la première est impliquée dans la liaison à son cofacteur (l'héparine) ; la seconde contient le site actif, codé par l'exon VI, et localisé au niveau d'une boucle formée d'un dipeptide Arg 393-Ser 394 (Pernod et Alhenc-Gelas, 2011).

5.3. Déficiences 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, 2014).

Les déficiences constitutionnelles en AT sont de deux types.

- Le type I (quantitatif) : est caractérisé par une diminution identique de l'activité fonctionnelle et de l'antigène.
- Le type II (qualitatif) : est caractérisé par un taux d'antigène normal avec une activité diminuée due à une dysfonction de la protéine.

Le deuxième type est classé en plusieurs variantes :

- RS (site réactif) 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.

Etude bibliographique

- PE (effet pléiotropique) de multiples mutations entraînent des anomalies du site réactif ainsi que des sites de liaison (Gaman, 2014).

Chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde et un déficit en AT, 40 % de ces déficits appartiennent au type II les déficits en AT est de transmission autosomique dominant (Rosendaal, 1999).

6. Gène de la méthylènetétrahydrofolate réductase

6.1. Structure du gène *MTHFR*

Le gène *MTHFR* est localisé sur le chromosome 1, en 1p36.3. Il comprend 11 exons et s'étend sur une longueur de 2.2 kb (102 à 432 Pb). Sa région promotrice contient plusieurs sites de liaison pour les facteurs de transcription, mais ne possède pas une séquence TATA box. Sur l'exon 1 du gène il y a un site d'épissage alternatif ; la région UTR de ce gène est longue, montrant la complexité dans la régulation de ce gène (figure 9) (Gaughan *et al.*, 2000).

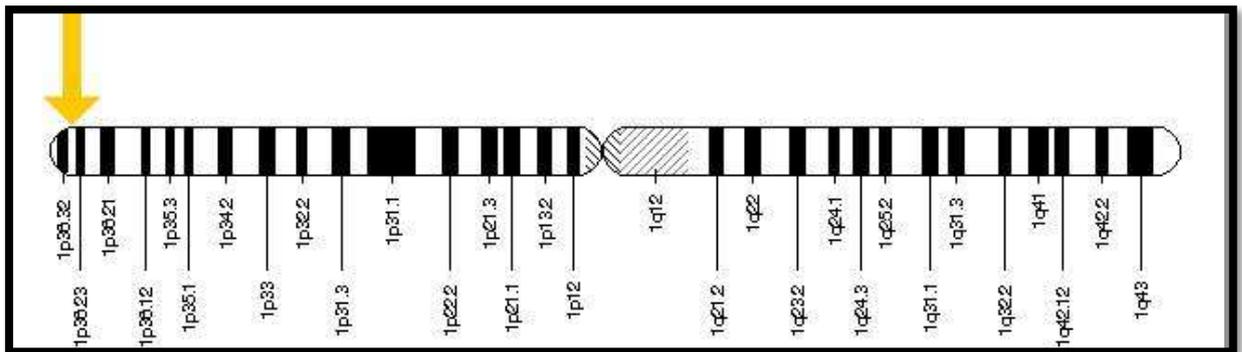


Figure 9 : Localisation du gène *MTHFR* sur le chromosome 1q36.3

(Saffroy *et al.*, 2005).

6.2. Protéine

La 5,10 méthylènetétrahydrofolate réductase, plus communément appelée *MTHFR*, représente l'enzyme clé du métabolisme des folates (les folates jouent un rôle essentiel dans les régulations épigénétiques de l'expression des gènes). C'est une flavoprotéine cytosolique qui agit avec le dinucléotide adénine flavine (FAD) comme cofacteur en catalysant la réduction irréversible du 5,10- méthylènetétrahydrofolate, indispensable à la reméthylation de l'homocystéine en méthionine (Miner *et al.*, 1997). C'est le principal 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).

Etude bibliographique

La *MTHFR* possède deux domaines : le domaine catalytique représenté par l'extrémité N terminale de poids moléculaire 40 kDa, liant la FAD (cofacteur), le NADPH (donneur d'électrons) et le méthylènetétrahydrofolate et le domaine de régulation à l'extrémité C terminale de poids moléculaire de 37 kDa (figure 10) (Gos et Szecht-Potocka, 2002).

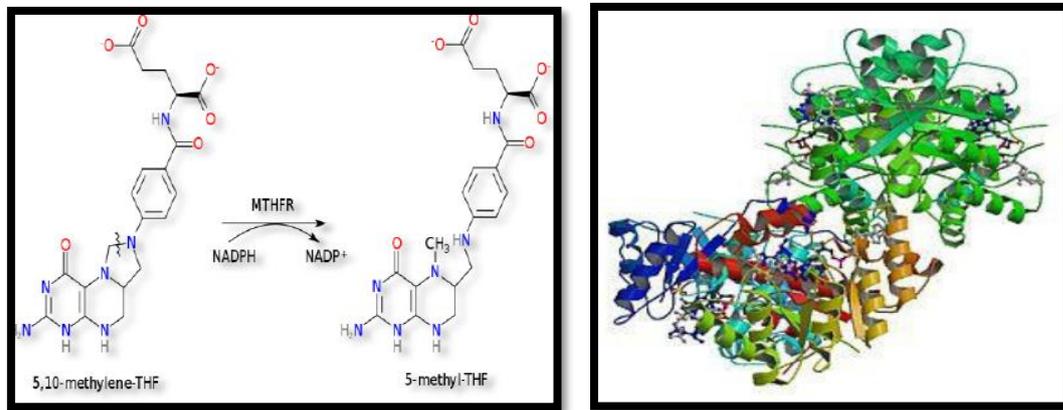


Figure 10 : Structure tridimensionnelle et biochimique de la protéine de la MTHFR (Gos et Szecht-Potocka, 2002).

6.3. Polymorphisme C667T de (*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 aigüe et 1 variant commun associé à une déficience plus légère. (Goyette *et al.*, 1998).

Une substitution d'une cytosine par une thymidine au niveau de la 677^{ème} paire de base dans le quatrième exon (C677T), aboutit à un remplacement d'une alanine par une valine dans la séquence protéique. Cette mutation entraîne une diminution de l'activité enzymatique de 30 % chez les hétérozygotes (CT) et de 80% chez les homozygotes (TT).

Il s'agit d'un polymorphisme commun dans la population générale (Arruda *et al.*, 1998). Sa fréquence à l'état homozygote varie entre 5–15% avec une distribution hétérogène significative parmi les différents groupes ethniques (Franco *et al.*, 1998) ; 12 % parmi les Caucasiens (Arruda *et al.*, 1998), 10 % chez les Asiatiques (Franco *et al.*, 1998) alors qu'elle

Etude bibliographique

est de l'ordre de 1.45% chez les Noirs africains (Arruda *et al*, 1998). Dans les pays du Maghreb, les résultats ont montré une fréquence allélique de 17.8% en Tunisie (Jerbi *et al*, 2005), 34.3% en Algérie (Bourouba *et al*, 2008).

L'implication du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase a suscité un vif intérêt bien qu'il ne soit pas un gène de la coagulation. Une étude française a recherché la prévalence de la mutation C677T de la 5,10-méthyltétrahydrofolate réductase chez 168 patients présentant une thrombose veineuse profonde confirmée : 31 avaient une thrombose veineuse profonde idiopathique et 137 présentaient un épisode thrombotique expliqué par un ou plusieurs facteurs de risques cliniques et/ou biologiques. Leurs résultats ont montré que la mutation C677T de la 5,10-méthyltétrahydrofolate réductase peut être considérée comme un facteur de risque génétique de thrombose veineuse profonde. De même une étude italienne a trouvé que le polymorphisme TT de la *MTHFR* augmente le risque de thrombose chez les cas sans facteurs cliniques et ceux de thrombophilie déclenchante en comparaison à une population témoin (Gemmati *et al*, 1999).

Cependant des auteurs américains n'ont pas trouvé une association entre l'homozygote muté TT et la MTEV que ce soit isolée ou en association avec le FVL (Ocal *et al*, 1997).

Une méta-analyse publiée en 2002 incluant 31 études ont calculé un odds ratio (OR) légèrement élevé et ont recommandé d'inclure le génotypage du polymorphisme de la *MTHFR* dans les analyses de routine de la thrombophilie (Ray *et al*, 2002), des résultats similaires ont été trouvés dans l'étude MEGA (*The ME/CFS Epidemiology and Genomics Alliance*) néerlandaise ayant inclus 4375 patients présentant un premier événement de la MTEV.

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 anticoagulante pendant la grossesse

L'histoire des anticoagulants débute dès la fin des années trente. C'est en 1935 que l'administration parentérale des héparines se développe suivie, peu après, par la découverte de la dicoumarine, premier anticoagulant par voie orale. Malgré de nombreuses recherches effectuées par l'industrie pharmaceutique, ces deux classes thérapeutiques (héparines et antivitamines K) sont restées pendant plus de soixante ans les seuls anticoagulants efficaces. D'autres antithrombotiques ont récemment été conçus mais, à ce jour, aucun ne s'est véritablement substitué à ces anticoagulants de référence (Levesque, 2004).

1.Types des anticoagulants

1.1. Antagonistes de la vitamine K (AVK)

1.1.1. Mode d'action

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte pour bloquer le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K, diminuant ainsi les quantités de vitamine K réduite, cofacteur indispensable à l'activation des facteurs II, VII, IX et X de la coagulation.

L'absence des formes actives de ces quatre facteurs entraîne donc un blocage complet de la cascade de la coagulation.

Le délai d'action des AVK est prolongé en raison de leur action indirecte : il faut compter entre 24 et 48 heures. L'inhibition étant irréversible, l'effet des AVK persiste 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement, jusqu'à ce que de nouveaux facteurs de la coagulation soient synthétisés par les hépatocytes sous une forme fonctionnelle (Imbs *et al.*,1999).

1.1.2. Molécules disponibles

En général Trois molécules sont commercialisées : l'acénocoumarol, la fluindione et la warfarine (Vaubourdolle et Porquet, 2013).

1.2. Héparines

Il existe deux grands groupes d'héparines : Les héparines « non fractionnées », dites héparines standards et Les héparines « fractionnées », dites de bas poids moléculaires.

- Héparine non fractionnée (HNF)

Les HNF sont un ensemble hétérogène de chaînes de polysaccharides dont les poids moléculaires varient entre 3000 et 30.000 Daltons. Les héparines non fractionnées ne traversent pas la barrière hémato-placentaire. L'héparine non fractionnée est éliminée par une héparinase et leur demi-vie des HNF est de 90 minutes (James *et al.*,2006).

Etude bibliographique

Les HNF ont une activité sur la thrombine (facteur II) et sur le facteur Xa. HNF est complètement antagonisée par le sulfate de protamine.

L'effet anticoagulant de l'héparine dépend de sa dose et sa taille moléculaire, cet effet est donc non linéaire et augmente de manière non proportionnelle avec des doses croissantes (Horlocker *et al.*, 2003).

- **Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)**

Les HBPM sont des fragments d'héparine non fractionnée (HNF), obtenus une dépolymérisation chimique ou enzymatique, de façon à obtenir un poids moyen moléculaire de 5000 daltons (James *et al.*, 2006).

Les HBPM ne traversent pas la barrière hémato-placentaire et ne passent pas dans le lait. Peuvent être utilisées lors des deuxièmes et troisièmes trimestres de grossesse pour la prévention des thromboses veineuses.

L'utilisation des HBPM à doses quotidiennes pour traitement à doses efficaces ou à but curatif reste préférable chez la femme enceinte par rapport aux HBPM injectable une fois par jour (Gris *et al.*, 2006).

La demi-vie des HBPM est plus longue que celle des HNF (3,5 à 4 heures). Les HBPM ont une action exclusive sur le facteur de coagulation X activé. Elles ne sont pas complètement antagonisables par le sulfate de protamine (James *et al.*, 2006).

1.3. Danaparoïde

Il s'agit d'une héparine de bas poids moléculaire avec une action antithrombine en inactivant le facteur Xa. Son administration est intraveineuse et son passage transplacentaire est faible. Le sulfate de protamine n'a aucune action sur les danaparoïdes. Il s'agit de l'anticoagulant de choix en cas d'allergie à l'héparine ou de thrombopénie induite par l'héparine (James *et al.*, 2006).

1.4. Hirudine recombinante

Il s'agit d'un inhibiteur direct de la thrombine car ils inactivent directement la thrombine libre ou liée à la fibrine ne nécessitent pas l'AT pour l'inhibition (Alquwaizani *et al.*, 2013). Son administration est intraveineuse ou sous-cutanée. Il existe un passage transplacentaire. Il existe quelques publications rapportant son utilisation lors de la grossesse en cas de thrombopénie induite par l'héparine et lorsqu'il est exclu d'avoir recours aux AVK lors du premier trimestre. (Mehta et Golichowski, 2004 ; Harenberg *et al.*, 2005).

Etude bibliographique

1.5. Fondaparine

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 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).

1.6. Anticoagulants oraux spécifiques à la cible (AO)

Actuellement, les AO comprennent 2 sous-classes :

- Les inhibiteurs directs de la trombine avec un seul représentant : le dabigatran.
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa avec à l'heure actuelle le rivaroxaban et l'apixaban.

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).

2. Anticoagulants et leur effets indésirables chez la femme enceinte

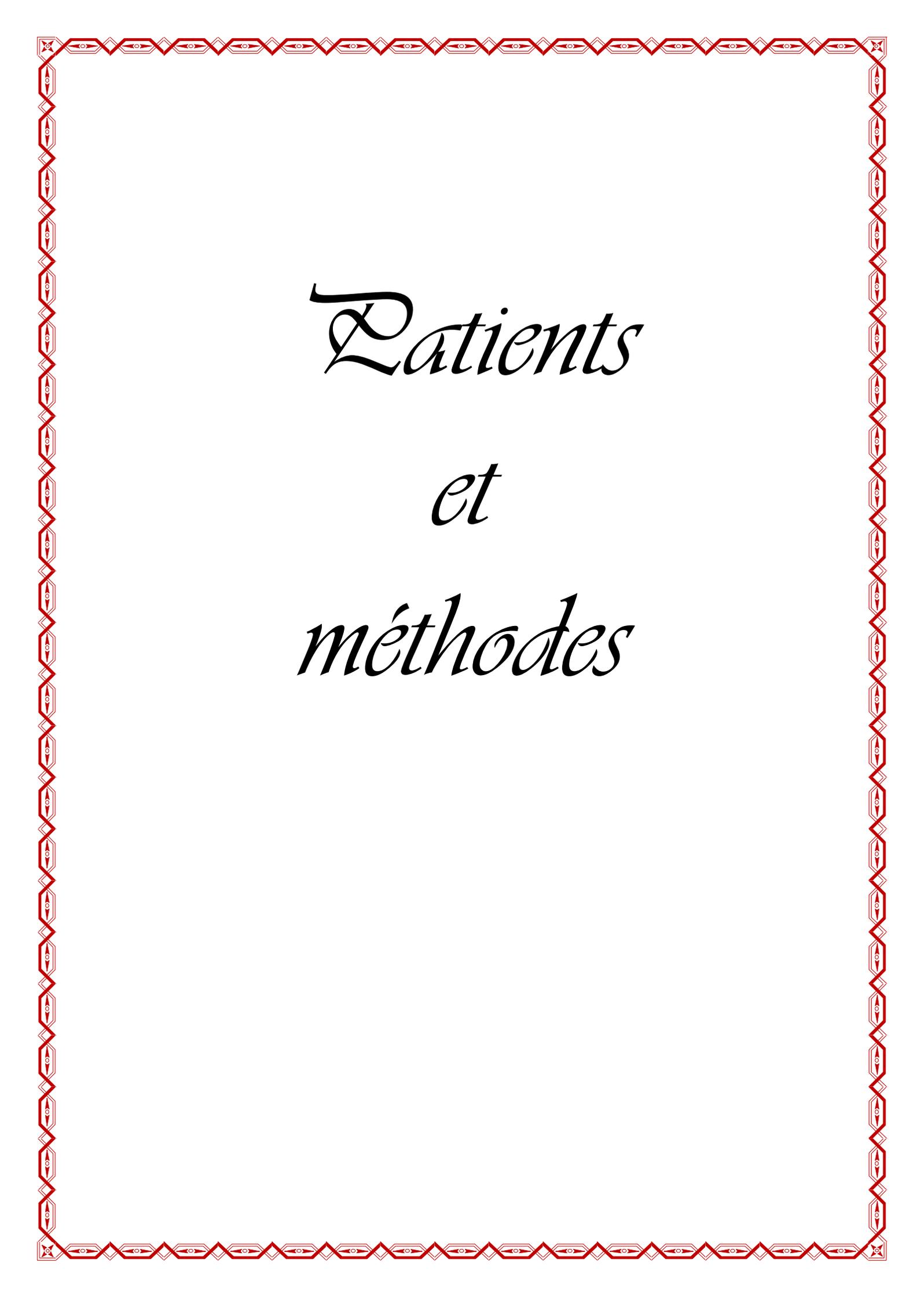
Les principaux effets indésirables maternels, fœtaux et néonataux sont :

2.1. Effets indésirables Maternels

- Saignements lors de la grossesse.
- Hémorragies de délivrance.
- Thrombocytopénie.
- TVP récidivantes (Lepercq *et al.*, 2001).

2.2. Effets indésirables fœtaux et néonataux

- Malformations majeures.
- Hémorragies néonatales.
- Thrombocytopénies néonatales.
- Naissances prématurées.
- Hypotrophie (Lepercq *et al.*, 2001).



Patients
et
méthodes

Patients et méthodes

I. Patientes

1. Recrutement

Notre étude a porté sur 16 femmes enceintes hospitalisées au niveau de l'unité de GRH (grossesse à haut risque) du service de gynéco-obstétrique du CHU Ibn Badis de Constantine. L'étude génétique a été réalisée au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire du CHU Ibn Badis, Constantine, (extraction de l'ADN) et au laboratoire de biologie moléculaire - Faculté SNV - Université des Frères Mentouri Constantine 1 (PCR/ Digestion). 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 25 février à 18 Mai 2019, la sélection de ces patientes a été faite en respectant des critères bien définis.

2. Critères d'inclusion / exclusion

2.1. Critères d'inclusion

Les patientes 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).

2.2. Critère d'exclusion

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

3. Recrutement des témoins

Les témoins sont recrutés à partir d'une population prise au hasard, supposée saine, leurs âges s'échelonnent de 22 à 40 ans. Nous avons recruté 26 femmes qui n'ont pas des antécédents personnels ou familiaux du SAPL et MTEV, chez 14 femmes les ADN constituent un pool stocké au sein du laboratoire. Alors que les autres femmes, nous avons réalisés l'extraction au niveau de laboratoire de génétique moléculaire du CHU Ibn Badis, Constantine.

Patients et méthodes

4. 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 médicale.

5. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin a été réalisé pour chaque patient à partir du sang veineux au pli du coude, sous des conditions stériles. Le sang est recueilli dans des tubes vacutainer contenant l'anticoagulant EDTA (en quantité de 5 ml) qui est un inhibiteur de l'action des enzymes ADNase ou nucléases, préservant ainsi l'intégrité moléculaire. La collecte de sang a eu lieu dans un intervalle de temps de transfusions d'un mois. Tous les prélèvements ont été stockés à +4°C pendant une semaine au maximum. Notons que ce prélèvement est réalisé par un laborantin du service.

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.

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 surnagent par précipitation avec l'éthanol pur. L'ADN est ensuite solubilisé en phase aqueuse (eau distillée stérile).

2. 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 Réaction / Restriction Fragment Length Polymorphisme*) en

Patients et méthodes

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.

2.1. PCR

La PCR permet l'amplification exponentielle d'une faible quantité d'ADN connue en utilisant un mélange réactionnel contenant tous les réactifs nécessaires. L'ensemble est soumis à une succession de réactions appelées cycles de réplication. Chaque cycle est composé de 3 étapes, une dénaturation des brins d'ADN, une hybridation des amorces et une élongation.

2.1.1. Préparation du milieu réactionnel

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.

Les réactifs utilisés dans cette étape de PCR doivent d'abord être dilués selon la formule suivante :

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

Où :

C1 : Concentration initiale de chaque réactif.

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

C2 : Concentration finale.

V2 : Volume final. Une fois que le volume initial (V1) est connu.

Le volume de l'eau distillée nécessaire pour la dilution de chaque réactif est calculé comme suit :

$$V \text{ eau distillée} = V2 - V1$$

La composition du mélange réactionnel est mentionnée dans le tableau 3.

Patients et méthodes

Tableau 3 : Composants du mélange réactionnel de PCR.

Réactifs	Volume nécessaire pour un échantillon (μ l)
L'eau distillée	17,6
Tampon PCR 10X	2,5
dNTP 0.2Mm	2,5
Amorce R ; Amorce anti-sens (100 ng/ μ l)	0,1
Amorce F ; Amorce sens (100 ng/ μ l)	0,1
Taq Polymérase 5 U/ μ L	0,2
Mg cl à 1.5 final (50mM)	1,5

Les oligonucléotides du gène de la MTHFR utilisées sont :

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

Après avoir préparé le mix, 24,5 μ l de ce mélange ont été additionnés à 1 μ l d'ADN dans un tube à PCR pour chaque échantillon.

2.1.2. Déroulement de la PCR

Nous avons programmé le thermocycleur pour 30 cycles. Les conditions pour le déroulement de l'amplification par PCR sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Programme d'amplification PCR du gène de la MTHFR.

Etape	Température	Durée
Dénaturation initiale	95	5min
Dénaturation	94	30sec
Hybridation	65	30sec
Elongation	72	40sec
Elongation finale	72	10min

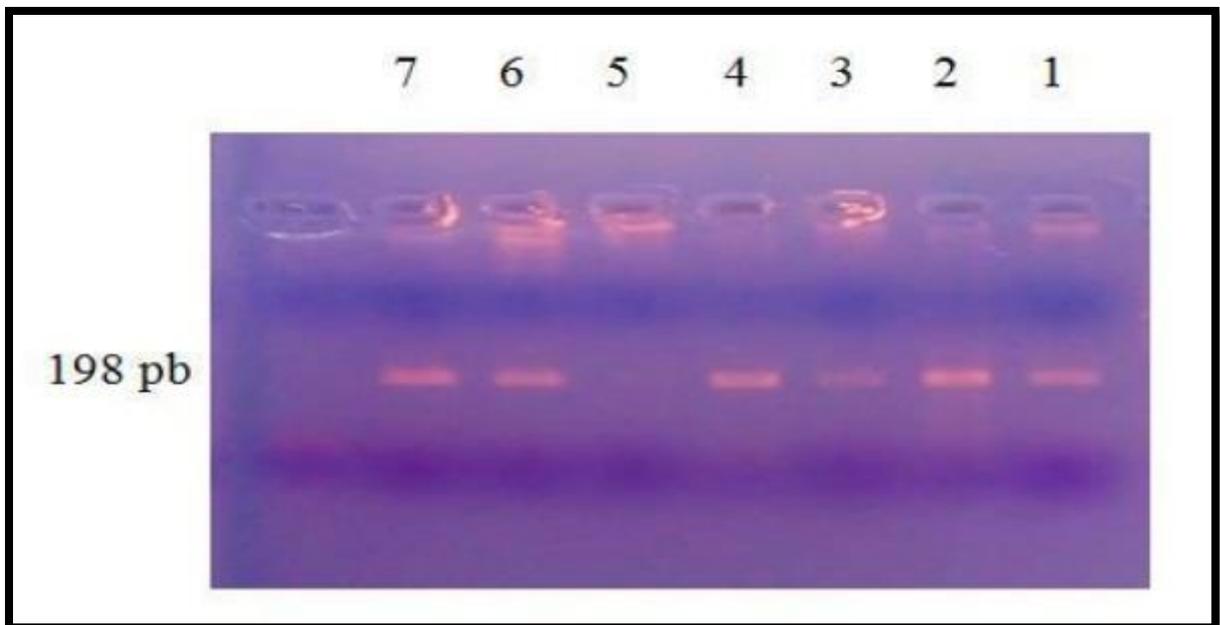
2.1.3. Electrophorèse des produits de la PCR

Une électrophorèse est nécessaire pour le contrôle de la taille des fragments amplifiés par PCR et la détection d'une éventuelle contamination de l'ADN (grâce au témoin négatif). 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.

Patients et méthodes

Dans notre étude, nous avons assuré ce contrôle dans une cuve horizontale sur un gel d'agarose à 2% (TBE à 1X) dans lequel ont été incorporé 10µl de BET (un agent intercalant se fixant entre les bases nucléiques, rendant l'ADN fluorescent sous UV pour visualiser les bandes résultantes).

Dans chaque puits du gel et du côté cathode (-), nous avons déposé un mélange de 10µl du produit d'amplification et 3µl du marqueur de mobilité BBP qui permet de suivre le front de migration, en réservant 2 puits, un pour le dépôt du marqueur de taille (100pb) et le deuxième pour le dépôt du blanc (témoin négatif). Ensuite, le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 45 min. Après migration, la visualisation des produits amplifiés est réalisée sous UV (photographie 1).



Photographie 1 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés (198 pb) par PCR du gène de la MTHFR sur gel d'agarose 2%. 1-7 : patientes.

2.2. Digestion des produits de PCR par l'endonucléase de restriction Hinf I

L'ADN est soumis à une digestion enzymatique clivant la molécule à des endroits précis appelés sites de restriction. Dans notre étude, 10µl du produit PCR sont mélangés à 0,7µl d'enzyme de restriction, "Hinf I". L'ensemble est ensuite incubé toute une nuit à 37°C. La mutation C677T du *MTHFR* crée un site de reconnaissance pour l'enzyme de restriction Hinf. L'action de clivage de cette enzyme est détectée par une variation du nombre et de la longueur des fragments de restriction obtenus après une digestion enzymatique (figure 11).

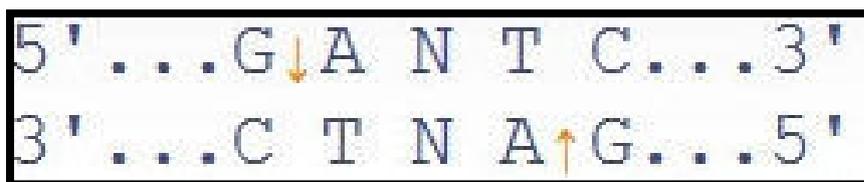


Figure 11 : Site de restriction de l'enzyme Hinf I.

2.3. Électrophorèse des produits de digestion

Les fragments d'ADN digérés par l'enzyme de restriction sont séparés par électrophorèse, 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, +/- 10µl du produit digéré et 3µl de BBP sont déposés. La migration s'effectue sous un courant de 100volts pendant 45 min. Les fragments résultants sont ensuite visualisés sous UV. Le gel est ensuite photographié.

3. Analyse statistique génétique

Dans ce travail, nous avons effectué une étude statistique de polymorphisme du C677T. L'étude statistique est basée sur l'OR et la p-value dans le but de déterminer s'il existe une association significative entre les polymorphismes étudiés et le MTHFR. Les calculs ont été faits en utilisant le logiciel EPI-info 5.01b. Pour le calcul de l'OR nous avons établi un tableau de contingence. Il est présenté sous forme de tableau croisé 2×2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne. L'IC est de 95 % (ou 0,95).

3.1. Moyenne et écart type

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

$$X = \sum ni xi / N - 1$$

Sachant que :

X : moyenne

xi : variable

ni : effectif

N : effectif total

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

Sachant que :

V : variance

Patients et méthodes

Ó : écart type

3.2. Odds ratio (OR)

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 Patients et méthodes 34 exposés et non-exposés. Pour calculer l'OR nous avons établi le tableau 5 de contingence suivante :

Tableau 5 : Tableau de contingence.

	Patient	Témoin	Totale
Exposé	A	B	a+ b
Non exposé	C	D	c+ d
Totale	a+c	b+d	a+ b+ c+ d

L'OR est calculé comme suit : $OR = a*b / c*d$

Si : $OR = 1$: pas d'association entre l'exposition et la maladie.

$OR < 1$: association négative.

$OR > 1$: association positive.

Pour la valeur p, le seuil critique à priori est de 0,05 (vu que l'IC pour l'OR est de 95 %).

Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative.

3.3. 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

Résultats et discussion

Une étude transversale des critères familiaux, personnels, cliniques et biologiques des femmes enceintes qui ont des problèmes de l'hémostase, et aussi une étude analytique des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* de 16 patientes et 26 témoins.

I. Fréquence globale

1. MTEV

Sur un nombre total de 820 d'accouchement, au cours des trois mois de 25 février à 18 Mai, nous avons recueilli 16 femmes qui prennent des anticoagulants et qui ont été hospitalisées au niveau de l'unité de GHR, soit une fréquence de 1,95%. Dans notre étude, parmi ces 16 patientes, nous avons inclus 7 cas avec une MTEV, soit une fréquence de 0,85%.

Cette valeur est comparativement proche de celle trouvées par Valérie et ses collaborateurs (0,49-1.5%) (Valérie *et al.*, 2015).

Dans les pays européens, comme l'Italie et Bretagne, la fréquence de la MTEV est notée entre 0,2et 1.83% (Delluc *et al.*, 2011 ; Olié *et al.*, 2016). Même résultat est observé dans les pays américains où la fréquence de cette maladie est 2% (Chan *et al.*, 2014).

2. SAPL

La fréquence du SAPL est très difficile à évaluer, car le SAPL lui-même n'est pas facile à diagnostiquée. Nous avons enregistré 9 femmes ayant un SAPL à partir du nombre total, 820 cas qui sont des patientes hospitalisées dans le service du gynéco-obstétrique dans la même période que nous avons déjà cité, soit une fréquence de 1,09%.

La fréquence du SAPL dans la population générale est faible (2 à 5 %), cependant ce syndrome est la cause la plus fréquente de thromboses veineuses inexplicées (20 à 30% des thromboses veineuses profondes) (Cervera *et al.*, 2004 ; Sanmarco, 2011).

II. Profil clinique

1. Age maternel

Dans notre étude, la moyenne d'âge est de $34,11 \pm 3,96$ avec des extrêmes de 20 et 40 ans (figure12).

Résultats et discussion

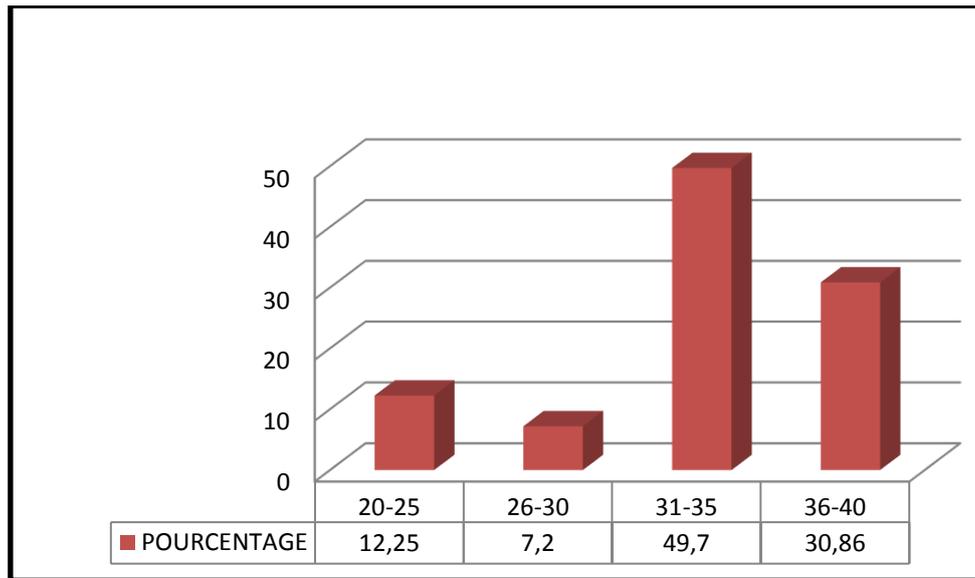


Figure 12 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

La figure 13 représente la répartition des patientes par tranches d'âge

Nous avons trouvé que la tranche d'âge la plus représentée est celle de 31 à 35ans (soit 49,7%), suivi par la tranche d'âge de 36 à 40 ans (soit 30.86%).

A partir de cette répartition, nous pouvons conclure que l'âge supérieur à 30 ans est un facteur de risque qui favorise le développement de la 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 2009-2014, ont montré que l'âge supérieur à 35 ans a une relation avec l'augmentation du risque thromboembolique (Valérie *et al.*, 2015).

Selon l'étude de la MEGA, 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 ans), 5 pour les femmes de 30 à 40 ans (1 versus 0,2/1 000 par ans) et 5,8 pour les femmes entre 40 et 50 ans (1,33 versus 0,23/1 000 par ans) (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.

Résultats et discussion

Tableau 6 : Répartition des patients selon leur origine.

La ville	Nombre des patients
Constantine	12
Mila	3
Khanchla	1

Dans notre population d'étude, nous avons trouvé que le pourcentage des femmes qui prennent les anticoagulants d'origine urbaine est plus élevé par rapport aux femmes d'origine rurale (Figure 13).

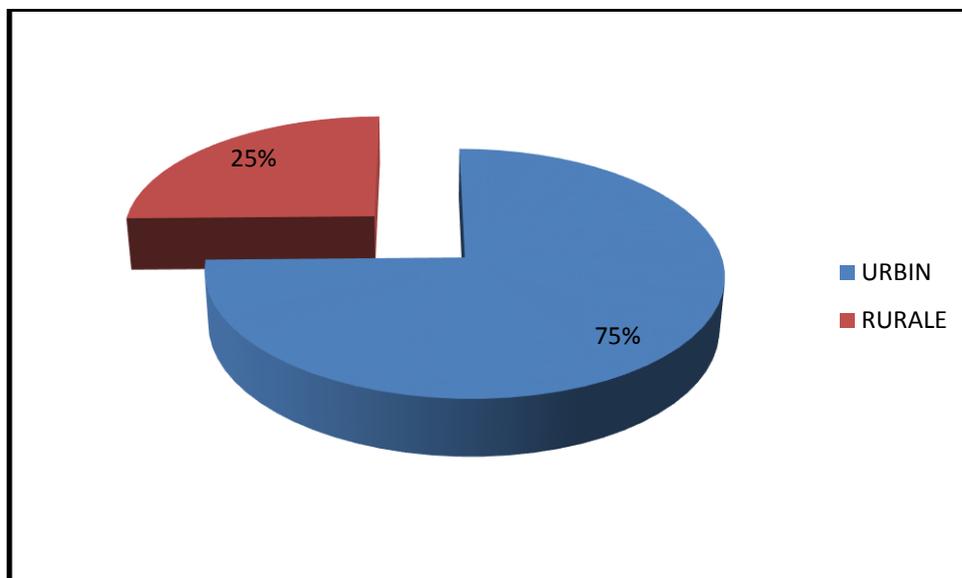


Figure 13 : Répartition des patientes selon leurs origines.

Nous pouvons expliquer ces résultats par le fait que le recrutement a été réalisé au niveau de service de gynéco-obstétrique la wilaya de Constantine.

Les études menées à travers le monde se sont intéressées 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. Statut 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

Résultats et discussion

nos patientes ne fument pas. 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 l'étude de la MEGA, 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 augmente avec l'importance du tabagisme en prénatal (Delluc *et al.*, 2011).

4. Groupe sanguin ABO

Nous avons distribué les patientes qui ont été inclus dans cette étude selon le système de groupe sanguin ABO et leur rhésus (Figure 14).

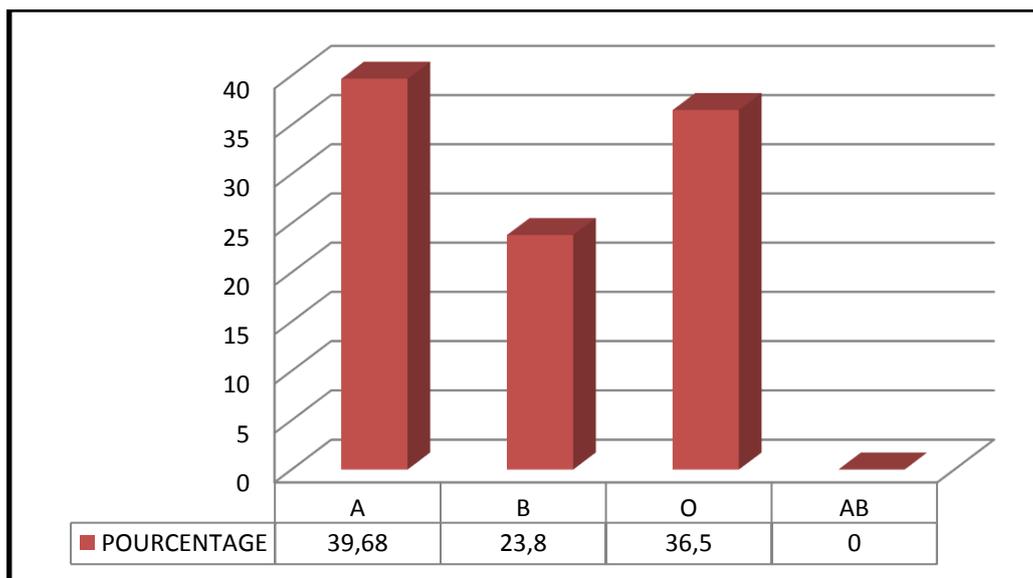


Figure 14 : Répartition des patientes selon le groupage « ABO ».

Selon cette répartition, nous avons observé que la population du groupe A est dominant (39,68%) suivie du groupe O (36,5%), et du groupe B (23,8). Alors que le groupe sanguin AB est absent dans notre échantillon.

Avant la comparaison de nos résultats avec la littérature, il faut d'abord regrouper les patientes en 2 groupes O et non-O et calculer la fréquence de chaque groupe.

- Groupe « O » : 6 cas soit une fréquence de 36,5%.
- Groupe « Non-O » : 10 cas soit une fréquence de 63,48%.

Résultats et discussion

Selon cette classification, nous avons observé une prédominance du groupe sanguin « non-O ».

Franchini et al. (2016), ont 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 FvW 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 collaborateurs, 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 62,5%, suivie par les cas d'HTA (31%) et le diabète (12,25%), alors que les autres pathologies se réparties de façon égale (6,25%) (Figure 15).

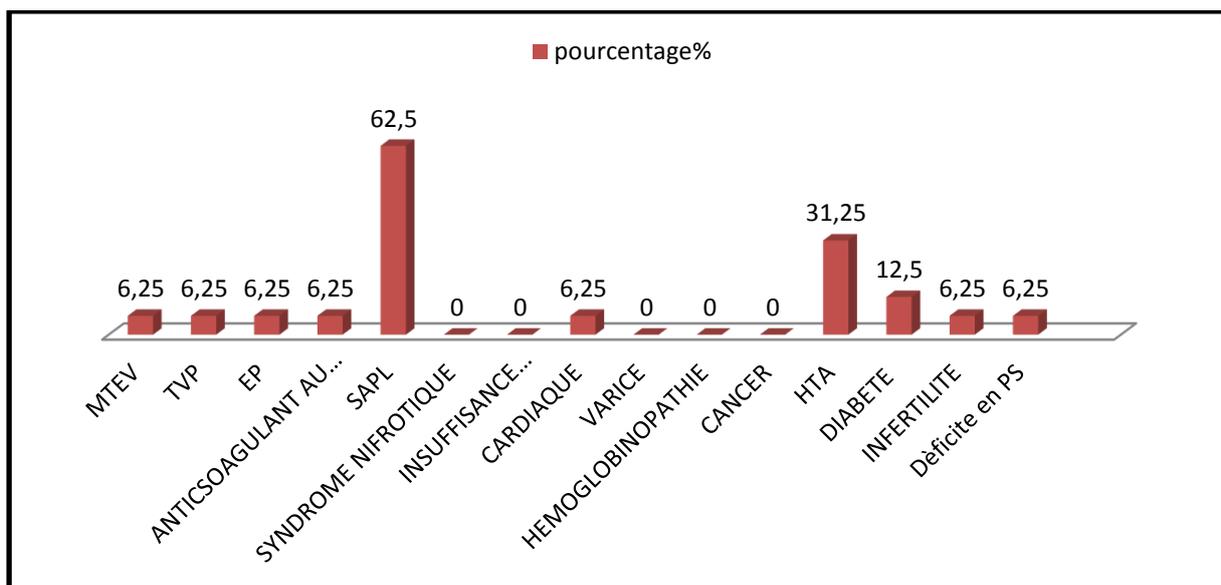


Figure 15 : Histogramme de répartition des malades selon les ATCD personnels médicaux.

Résultats et discussion

Sur le plan pathologique, le SAPL est caractérisé 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 établit 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 est très variable, elle 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 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 (Benhamou *et al.*, 2005).

Par ailleurs, dans notre échantillon de 16 patientes, 78 de grossesse précédente ont été estimés. Parmi ce nombre de grossesses, nous avons 26,32 % enfants vivants.

Dans la littérature, une étude rétrospective a été 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 découverte : 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 a 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).

Résultats et discussion

5.2. Antécédents personnels obstétricaux

5.2.1. Avortements

Sur l'ensemble de notre population, 13 patientes sur le totale sont déjà fait des avortements, soit un taux de 80% (Figure 16).

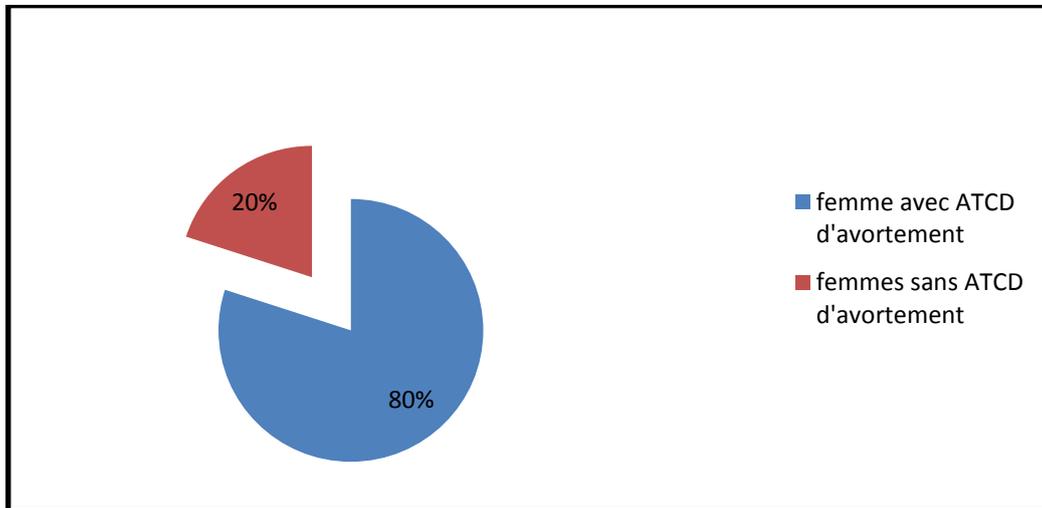


Figure 16 : Répartition des patientes selon l'antécédent d'avortements.

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 avortements 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 notre étude (figure 17).

Résultats et discussion

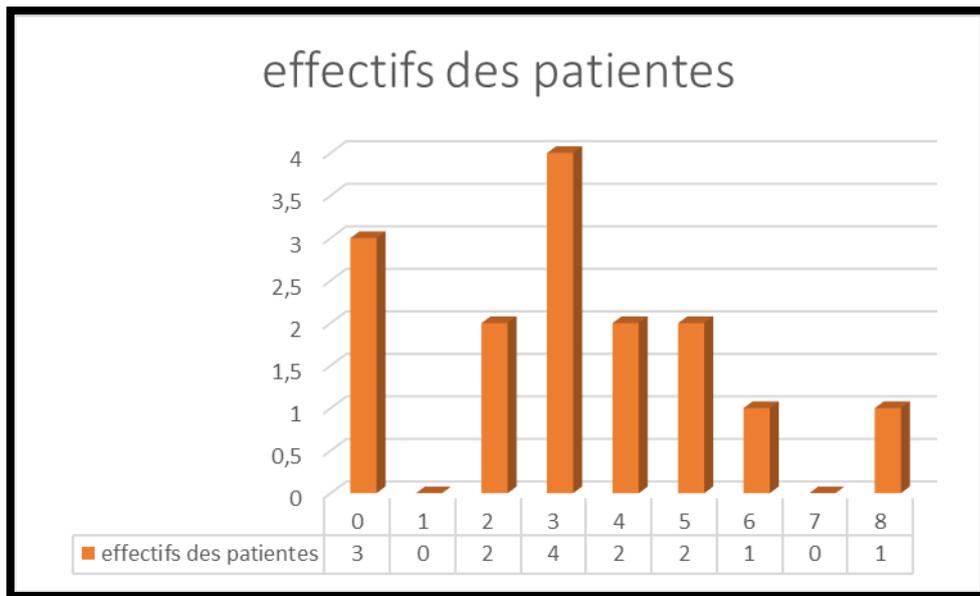


Figure 17 : Répartition des patientes selon le nombre d'ATCD d'avortements.

Dans la majorité des patientes, nous avons observé que les pertes fœtales sont en corrélation avec le SAPL, comprennent les MFIU inexpliquées surtout dans un contexte de RCIU, ou d'un PE.

Nous avons comparé nos fréquences 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 43,87% et celle de la RCIU est de 32,65%.

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

Résultats et discussion

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

Au cours de notre enquête, nous avons observé que 9 patientes ont des antécédents de césarienne, soit une fréquence de 55,55% (Tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des malades selon la présence ou l'absence d'ATCD de césarienne.

ATCD de césarienne	Effectifs (n)	Pourcentages (%)
Femmes avec ATCD de césarienne	9	56,25
Femmes sans ATCD de césarienne	7	43,75

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 clinique

1. Poids maternelle

Dans nos parturientes, nous avons pris le poids de chaque patiente qui varie entre 64 kg et 128 Kg avec une moyenne de 86,05. Parmi ces parturientes, 13 patientes avaient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² soit 89,71% alors que 3 patientes avaient IMC entre 22 et 30 kg/m² soit 19,78 % (Figure 18).

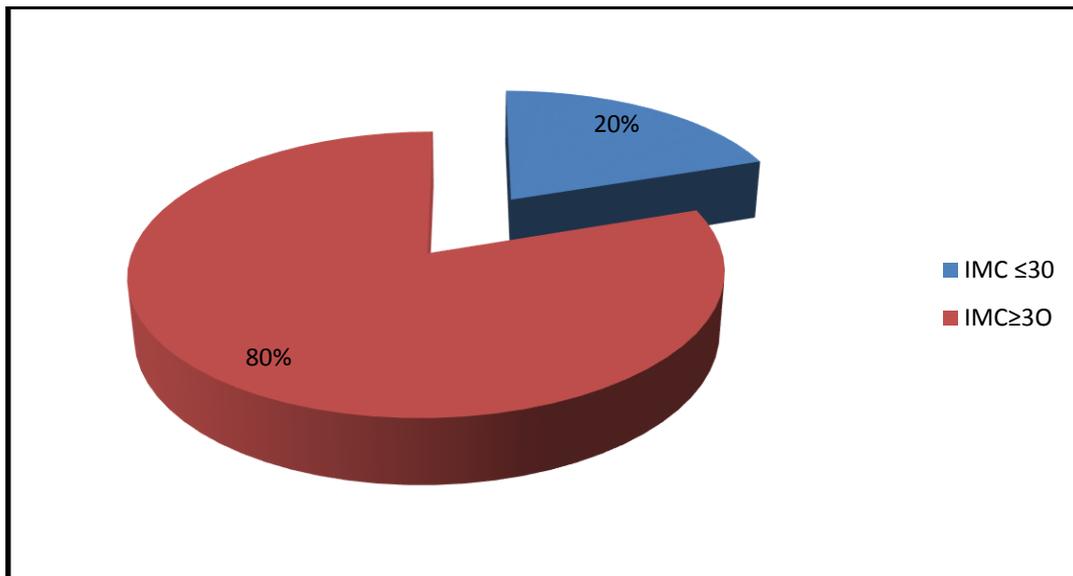


Figure 18 : Répartition des patientes en fonction d'IMC.

L'obésité a un rôle également diversement apprécié, non significatif pour certaines populations (Danillenko *et al.*, 2001), et associé pour d'autres. Dans ce cas l'OR a été estimé entre 1,7 et 3,3 (Kupferrninc *et al.*, 1999). L'obésité majore la stase veineuse et est retrouvée comme facteur de risque dans les enquêtes épidémiologiques anglaises sur les morts maternelles (James *et al.*, 2006). Bien que discuté, ce facteur est retrouvé dans la plupart des méta-analyses comme un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire (Llau *et al.*, 2001 ; Benhamou *et al.*, 2005).

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).

Résultats et discussion

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 8).

Tableau 8 : Répartition des patientes selon les caractéristiques cliniques.

Les caractéristiques cliniques	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Douleurs du pli inguinal	3	18,75
Douleur de la fesse	3	18,75
Douleurs abdominales	4	25
Œdème	2	12,5
Crampe	3	18,75
Dilatation veineuse	2	12,5
Lombalgie basse	1	6,25
Sans signes clinique	9	56,25

Dans la majorité des cas, le principal symptôme est une douleur abdominale (25%), alors que la douleur des fesses, du pli inguinal et de la crampe sont représentés avec la même fréquence (18,75%). L'œdème et la dilatation veineuse sont notés chez deux patientes au niveau des membres inférieurs. Une seule patiente présente une lombalgie basse (12,5%). 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, scialgie 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 :

Résultats et discussion

- **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 (suivie B) par une gynécologue obstétricienne en ambulatoire sur le plan obstétrical où le médecin demande un bilan standard (Glycémie, Urée, Créat, Protéine de 24h et Plaquettes, FNS).

2. La parité

Dans notre étude pour identifier le mode de parité de chaque patiente, nous avons utilisé cette classification.

- Nullipares : 0 accouchement
- Primipares : 1 accouchement
- Paucipares : 2 ou 3 accouchements
- Multipares : 3 accouchements ou plus (Minetti *et al.*, 2007).

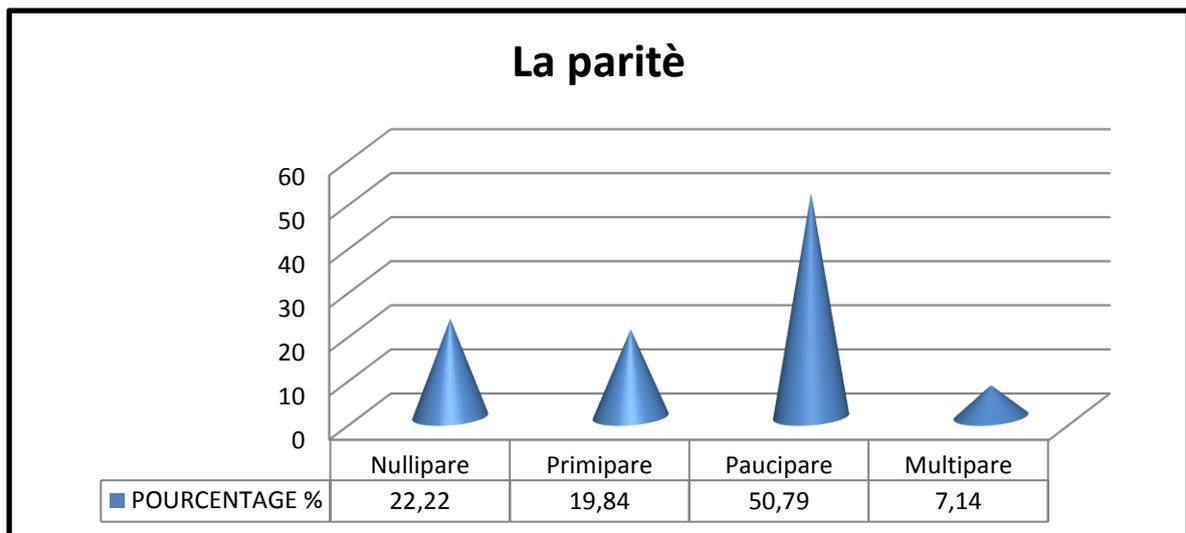


Figure 19 : Répartition des patientes selon la parité.

Résultats et discussion

Dans notre série, l'étude de la parité révèle que la majorité de nos patientes étaient des paucipares avec une fréquence de 50,79%. 22,22% sont des nullipare et 19,84% sont des primipares, alors que 7,14% sont des multipares.

D'après Toglia (1996), la parité supérieure à 4 est reconnue comme un facteur de risque thrombotique. Selon Lindqvist (1999), Le risque thromboembolique double au-delà d'une parité de 3.

Le rôle de la parité est diversement apprécié. Alors qu'elle n'intervient pas dans deux études (Danillenko *et al.*, 2001 ; Jean *et al.*, 2001). Une autre étude à plus large échelle suggère un risque multiplié par 3 environ pour les multipares et les grandes multipares (Lindqvist *et al.*, 1999). Cet effet n'est observé que pour le risque de MTEV au cours de grossesse et n'apparaît pas en post-partum (Lindqvist *et al.*, 1999 ; Jean *et al.*, 2001 ; Benhamou *et al.*, 2005). Par contre si la parité est estimée de 3e grossesse et au-delà, donc elle multiplie par 2 le risque de MTEV du postpartum par rapport à une deuxième grossesse (Lindqvist *et al.*, 1999; Jean *et al.*, 2001 ; Anaes, 2003 ; Minetti *et al.*, 2007).

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 35 SA et 45 SA avec un effectif de 10 cas sur 16, soit 62,5% suivi de la classe de 24SA et 34SA avec une fréquence de 31,25 % et dernièrement la classe de 13SA et 23SA soit de la fréquence 6,25% (Figure 20).

Résultats et discussion

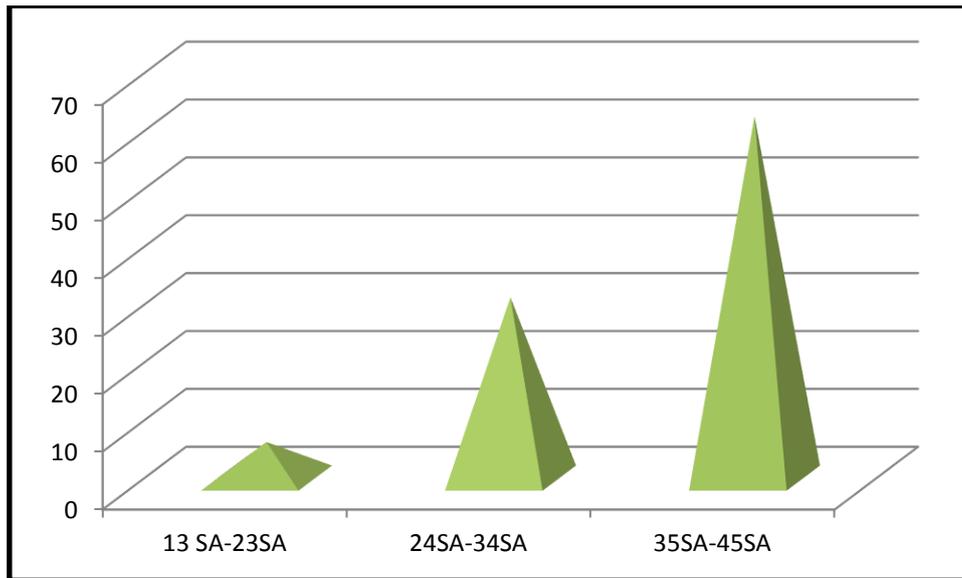


Figure 20 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel.

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

Une méta-analyse regroupant 16 études publiées entre 1966 et 1988 montre que le risque thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum a montré que 66 % des accidents thromboemboliques surviennent pendant la grossesse et 34 % pendant le post-partum (Benhamou *et al.*, 2005). Parmi les accidents thromboemboliques au cours de la grossesse, 22% ont lieu au cours du 1^{er} trimestre, 34 % au cours du 2^e trimestre et 44 % au cours du 3^e trimestre (Minetti *et al.*, 2007).

4. Mode d'accouchement

Sur l'ensemble de notre population, 11 parturientes soit 68% sont accouché césarienne, par contre les femmes accouchées par voie basse ayant une fréquence de 32% (figure 21).

Résultats et discussion

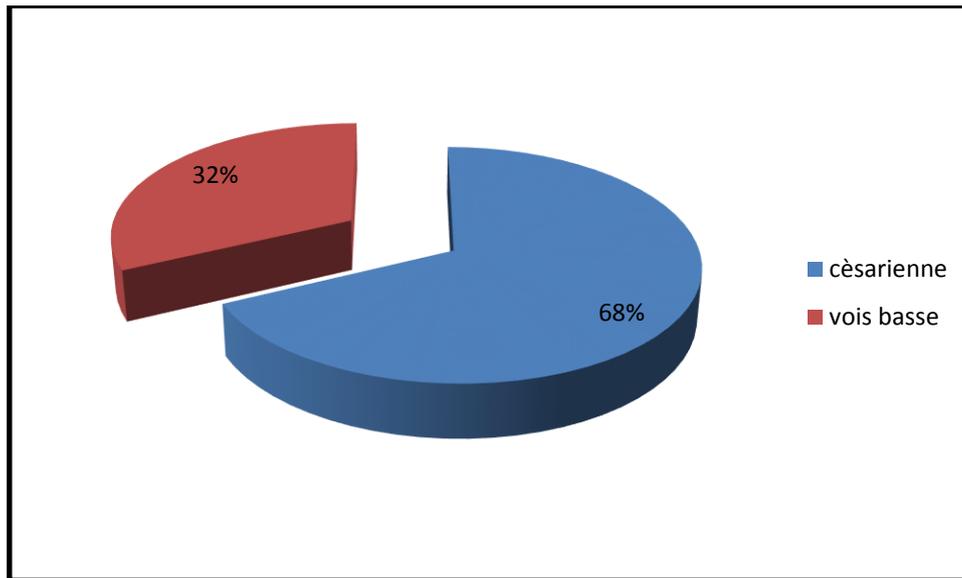


Figure 21 : Répartition des patientes selon la voie d'accouchement.

La césarienne surtout en urgence, est un facteur de risque reconnu (Rutherford *et al.*, 1991). Le risque lié à la césarienne est estimé entre 2 et 5 (Minetti *et al.*, 2007). En effet, le type d'accouchement intervient, et le risque thrombo-embolique de la césarienne rejoint celui de la chirurgie gynécologique.

La fréquence de la TVP symptomatique clinique est de 2,2 à 3 % après césarienne, contre 0,08 à 1,2 % après un accouchement par voie basse (Eldor *et al.*, 2001). Cette multiplication globale de 2 à 5 du risque de MTEV est plus forte, comme dans toute chirurgie, si la césarienne est faite en urgence (x 5), que si elle est programmée (x 2).

Dans la série de Lindqvist (Lindqvist *et al.*, 1999), 41 % des thromboses du Thrombophlébite du membre inférieur et grossesse post-partum surviennent après une césarienne et 76 % des embolies pulmonaires du postpartum lui sont également liées (Jacques, 2003).

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 9).

Résultats et discussion

Tableau 9 : Répartition des patientes selon les indications de la césarienne.

Patientes	Indications
N°1	Risque de thromboembolique
N°2	Diabète+HTA
N°3	EP
N°4	HTA
N°5	HTA
N°6	Déficit en protéine S = risque de thrombogène
N°7	HTA + infertilité secondaire
N°8	TVP + diabète + insuffisance respiratoire
N°9	Diabète + HTA
N°10	Infertilité secondaire
N°11	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.

D'après Magali (2007) à la maternité de Nancy, la voie basse est privilégiée, ce qui est conforme aux recommandations. Les césariennes sont réalisées uniquement sur motif obstétrical : primiparité et présentation de (sièges, disproportion fœto-maternelle, contrindications aux efforts de poussée à glotte fermée, procidence du cordon, hémorragies fœto-maternelles...).

V. 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

Les résultats de dosage de la glycémie chez les femmes enceintes présentent dans le tableau 10.

Résultats et discussion

Tableau 10 : Résultats de taux de glycémie chez nos patientes.

Patientes	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9
Le taux de glycémie (g/l)	0,93	1,47	1,53	0,80	1,00	0,88	1,32	1,46	0,90

Le dosage de la glycémie chez les femmes enceinte permet de révéler la présence des 3 cas avec une glycémie supérieure à 1 g/l, alors que les autres patientes avec une concentration de glycémie dans les valeurs normales (0,80-1,10g/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 12).

Tableau 11 : 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	N°8
Taux des plaquettes ($10^3 \mu\text{l}$)	205	210	257	437	155	172	250	190
Patientes	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	N°14	N°15	N°16
Taux des plaquettes ($10^3 \mu\text{l}$)	173	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 toutes les patientes est compris entre (90 g/l-126 g/l), donc ça se signifie que 2 patientes ayant une anémie pendant leur grossesse (tableau 12).

Résultats et discussion

Tableau 12 : Résultats de l'analyse de taux des Hémoglobine chez nos patientes.

Patientes	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8	N°9
Taux de HB	105	101	115	91	98	119	126	120	123

4. Protéinurie des 24 heures (Prot 24h)

La 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 supérieur 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 atteinte de PE.

5. Urée

Le résultat physiologique de dosage de l'urée chez les femmes est 0,15 -0,42 g \l. lorsque la femme devient enceinte le taux diminue de 30 à 60 %.

Dans notre cohorte les résultats de dosage de l'urée des patientes, ils sont dans l'intervalle normal.

6. 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 12,5% de l'ensemble de nos patientes. Une femme enceinte par FIV et l'autre avec SAPL. Les résultats obtenus, montrent 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

Résultats et discussion

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...).

VI. Antécédents familiaux

Dans notre cohorte, 15 patientes avaient au moins un antécédent familial soit une fréquence de 93,75%. Parmi lesquelles, nous avons enregistré que les patientes ayant un antécédent de diabète prédominants avec une fréquence de 56,25% par contre l'antécédents de HTA qui sont représentés par la fréquence 37,5% par rapport aux autres antécédents qui sont représentés de façon égales (6,25%)

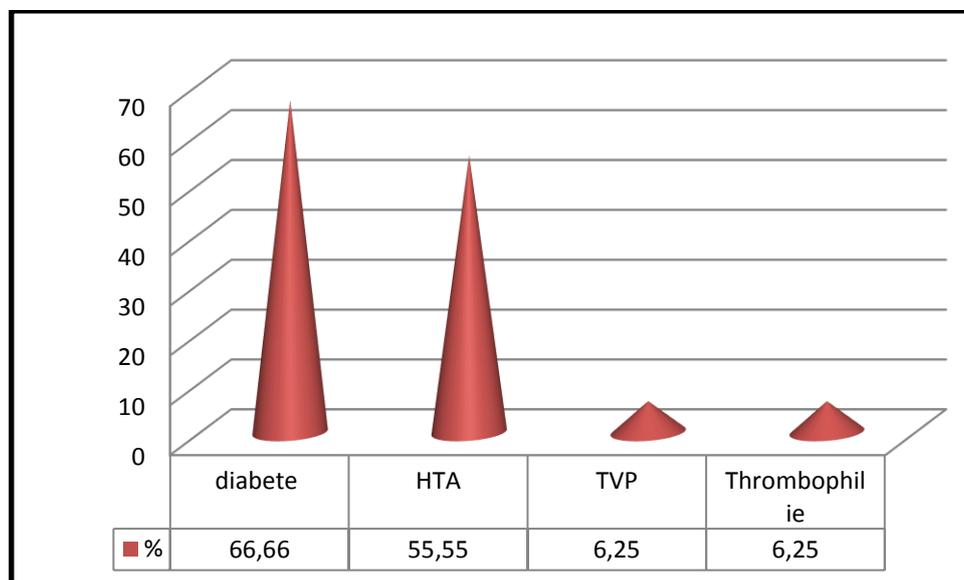


Figure 22 : Répartition des patientes étudiées selon les ATCD familiaux.

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).

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

Résultats et discussion

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 16 femmes enceintes malades et 26 témoins.

1. Etude génétique dans la population témoin

Au cours de cette étude, nous avons réalisé le génotypage du polymorphisme C677T dans une population de 26 femmes apparemment saines sélectionnées de façon aléatoire.

Cette étude nous a permis d'estimer la fréquence de l'homozygote TT à 7,69% (Tableau 13).

Tableau 13 : Fréquence génotypiques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans la population témoin.

	Nombre	Pourcentage (%)
CC	14	53,84
CT	10	38,46
TT	2	7,69
Totale	26	100

Le tableau 13 montre que 2 patientes (7,69%) sont homozygotes TT, 10 (38,46%) sont hétérozygotes CT et les 14 restants (53,84%) sont homozygotes normaux CC. Les résultats obtenus 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 a été 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 les 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 23). 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

Résultats et discussion

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%) (figure 23) (Jerbi *et al.*, 2005).

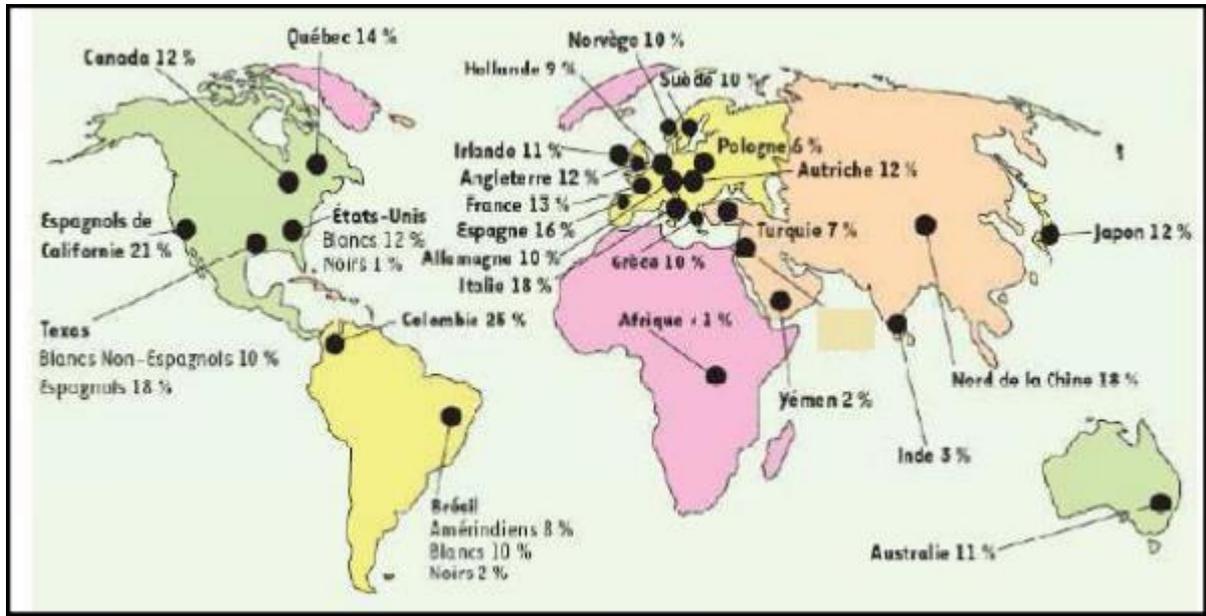


Figure 23 : Carte des fréquences des homozygotes 677TT dans le monde (Leclerc et Rozen, 2007).

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).

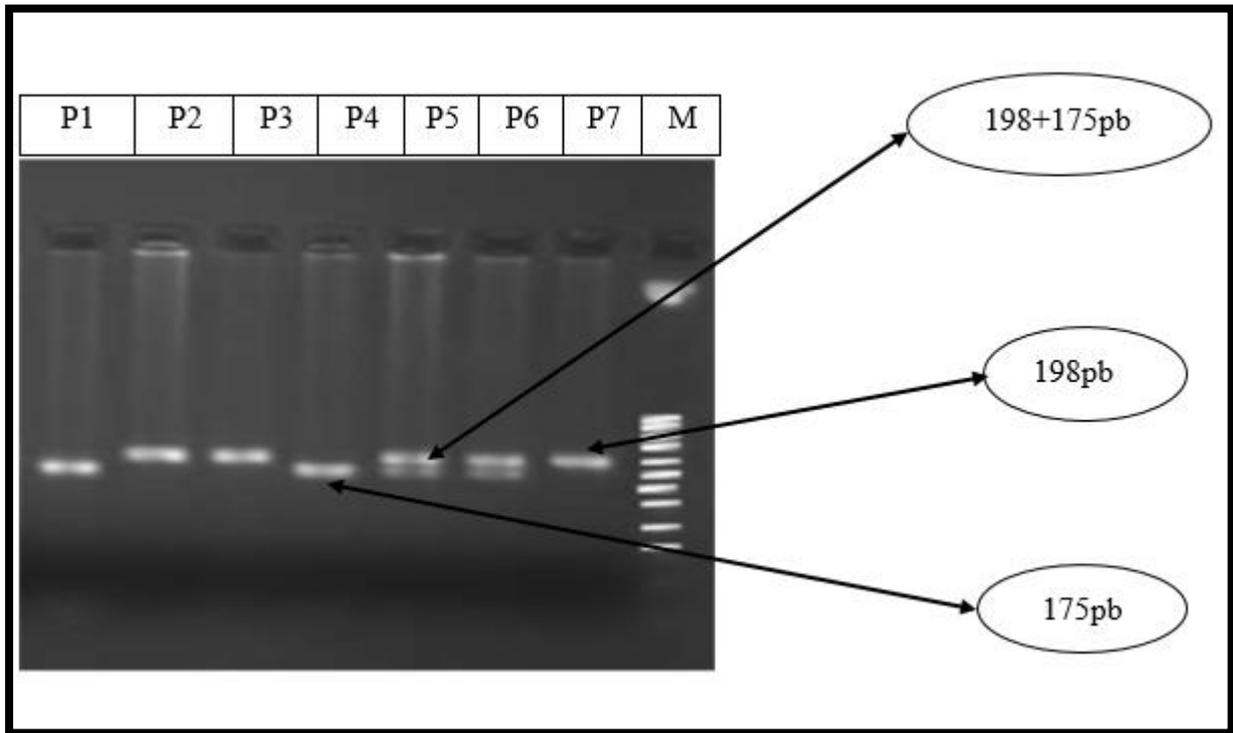
2. Etude analytique cas-témoins des profils génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR

L'enzyme de restriction Hinf I (de *Haemophilus influenzae* Rf) reconnaît et clive la séquence 5'-G A N T C-3', 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 (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 de 23 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.

Résultats et discussion



Photographie 2 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3%) des fragments après digestion par l'enzyme HinfI (P5,6=CT /P2,3,7=CC /P1,4=TT).

Les fréquences génotypiques et alléliques des différentes formes ont été calculées pour les sujets malades et les témoins (16 patientes et 26 témoins) (Tableau 14 et 15, Figure 24).

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

	Patientes		Témoin		OR (95% IC)	P- value
	N°	%	N°	%		
677 CC	3	18,75	14	53,84	/	/
677 CT	2	12,5	10	38,46	0,93(0,09-9,08)	0,94
677 TT	7	43,75	2	7,69	16,33(1,66-225,72)	0,002

Résultats et discussion

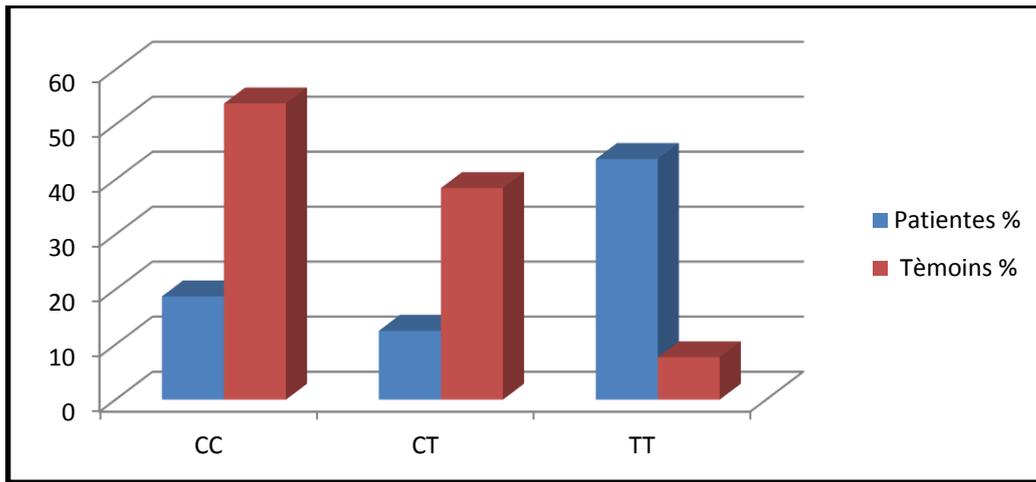


Figure 24 : Fréquence génotypiques de C677T du gène de la MTHFR des patientes et des témoins.

La distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* dans notre échantillon montre que le génotype homozygote muté (TT) est prédominant dans la population malade avec une fréquence de 43,75%, par contre dans la population témoins ce génotype est rare avec une fréquence de 7,69%. Cependant, le génotype hétérozygote (CT) et l'homozygote sauvage (CC) sont plus fréquents chez les témoins avec des fréquences génotypiques respectivement 38,46% et 53,84%, mais chez nos patientes la fréquence de génotype hétérozygote (CT) estime par 12,5 et l'homozygote sauvage (CC) présente par 18,75%.

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 15).

Tableau 15 : Répartition des fréquences alléliques du polymorphisme C677T du MTHF

		Patientes		Témoins		OR	P-value
		N°	%	N°	%		
Fréquence Allélique	C	8	0,33	38	0,73	5,43(1,70-17,83)	0,0009
	T	16	0,66	14	0,27		

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

Résultats et discussion

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 constaté 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* 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 résultat est noté 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.

Résultats et discussion

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

3.1. Age maternel

Dans notre échantillon, 2 patientes 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			Pourcentage			OR (95% IC)	P-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
≥35	1	1	0	8.33	8.33	0	/	0,37
<35	6	1	3	50	8.33	25		

3.2. Obésité

L'obésité est observée chez 7 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			Pourcentage			OR (95% IC)	P-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
≥30 Kg/m ²	5	2	1	41.66	16.66	8.33	3,50 (0,00-261,58)	0.42
<30 Kg/m ²	2	0	1	16.66	0	8.33		

3.3. Système ABO

Dans notre série, les groupes sanguins A, B et AB sont trouvés chez 6 patientes qui portent l'allèle muté « T ». Les calculs 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).

Résultats et discussion

Tableau18 : Corrélation du polymorphisme C677T/MTHFR et le système ABO

Système ABO	Effectifs			Pourcentage			OR (95% IC)	P-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Non-O	5	1	3	41.66	8.33	25	0,00 (0,00-9,37)	0.24
O	2	1	0	16.66	8.33	0		

3.4. Diabète

Le diabète est observé chez 3 patientes qui portent l'allèle muté « T ». La *p-value* calculée montre que la corrélation entre le diabète et le polymorphisme C677T du *MTHFR* n'a pas un rôle significatif dans l'apparition de la MTEV chez la femme enceinte (Tableau 19).

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

Diabète	Effectifs			Pourcentage			OR (95% IC)	P-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Oui	3	0	1	25	0	8.33	1 (0,03- 42,59)	1.00
Non	4	2	2	33.33	16.66	16.66		

3.5. HTA

L'HTA représente l'un des facteurs de risque de la MTEV. Nous avons trouvé dans notre série 5 femmes ont une HTA, parmi ces patientes nous avons 2 portent l'allèle muté T. D'après les calculs statistiques, nous avons conclu 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 : Corrélation du polymorphisme C677/MTHFR et l'HTA

HTA	Effectifs			Pourcentage			OR (95% IC)	P-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Oui	2	0	2	16.66	0	16.66	0,14 (0,00-4,13)	0.15
Non	5	2	1	41.66	16.66	8.33		

Résultats et discussion

3.6. SAPL

Notre étude a révélé la présence du SAPL observé chez 3 patientes homozygote TT et 2 patientes hétérozygotes 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 C677/MTHFR et le SAPL.

SAPL	Effectifs			Pourcentage			OR (95% IC)	P-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Oui	3	2	2	25	16.66	16.66	0,63(0,02-16,31)	0.73
Non	4	0	1	33.33	0	8.33		

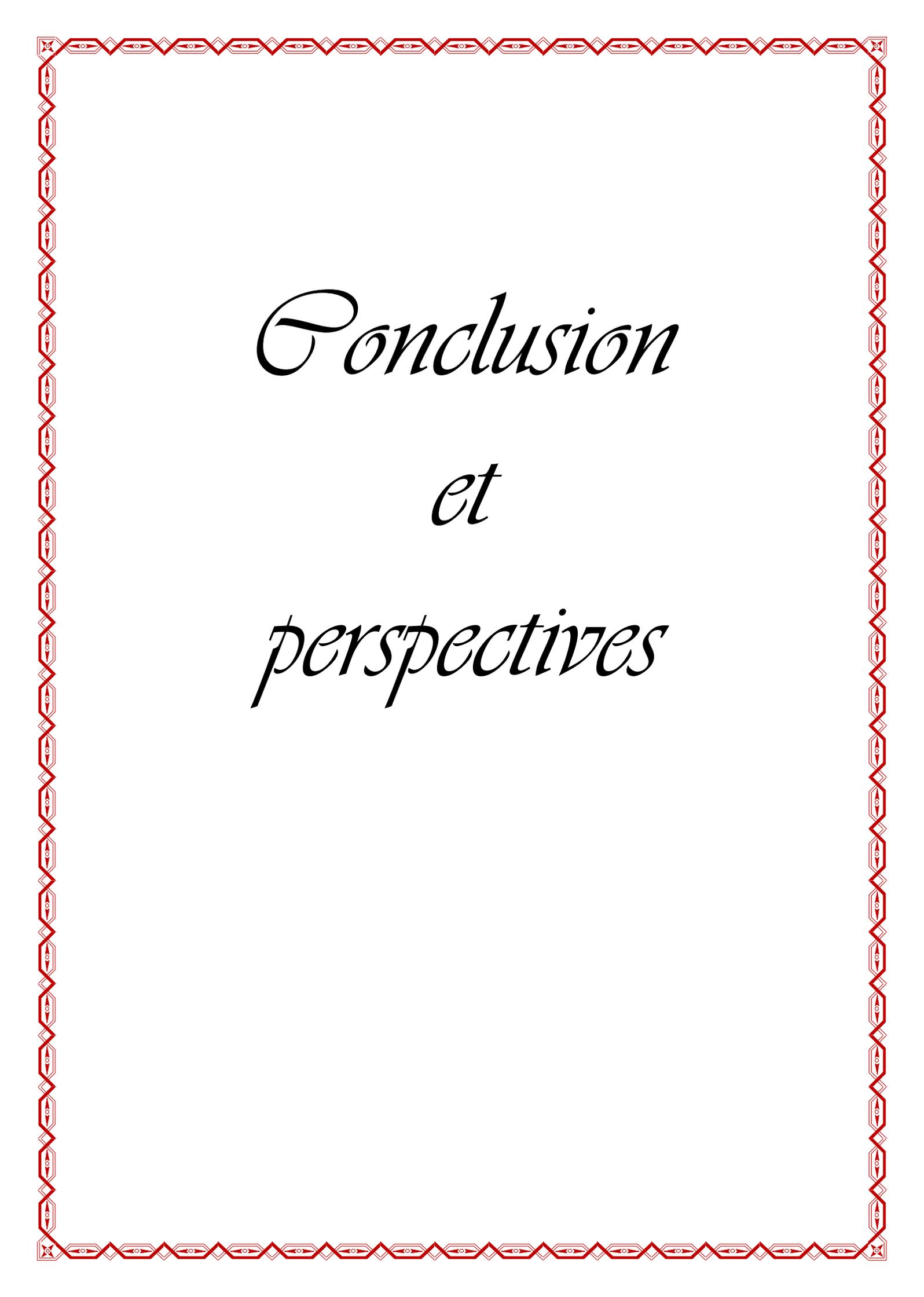
3.7. Prédisposition familiale

Dans notre échantillon, 10 patientes présentent un ou plus d'un apparenté au 1er ou 2ème degré atteints de la MTEV. Cependant, la plupart de ces malades portent l'allèle muté « T » du polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR*, 4 patientes portent l'allèle normal « C » (Tableau 22).

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

ATCD familiaux	Effectifs			Pourcentage			OR (95% IC)	P-value
	TT	CT	CC	TT	CT	CC		
Oui	6	2	2	50	16.66	16.66	/	0.01
Non	1	0	0	8.33	0	0		

On constate à travers ce résultat que dans cette cohorte le facteur héréditaire apparaît. Il y a 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).



Conclusion
et
perspectives

Conclusion et perspectives

La MTEV est une maladie multifactorielle, c'est l'interaction de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques, elle est causée par l'apparition d'un thrombus qui bloquant la surcirculation sanguine.

Au cours de la grossesse la MTEV est l'une des causes de la mortalité maternelle. Le SAPL est une pathologie grave et auto-immune associée à des complications thrombotiques et à une morbidité gestationnelle nécessitant un diagnostic précoce.

Notre étude a permis d'identifier les différents facteurs de risque qui favorise la MTEV, tels que l'âge supérieure à 30 ans, l'obésité, la présence d'antécédents familiaux et les antécédents obstétricaux (parité, avortement, césarienne).

Les résultats obtenus ne diffèrent pas en globalité des autres séries nationales et mondiales.

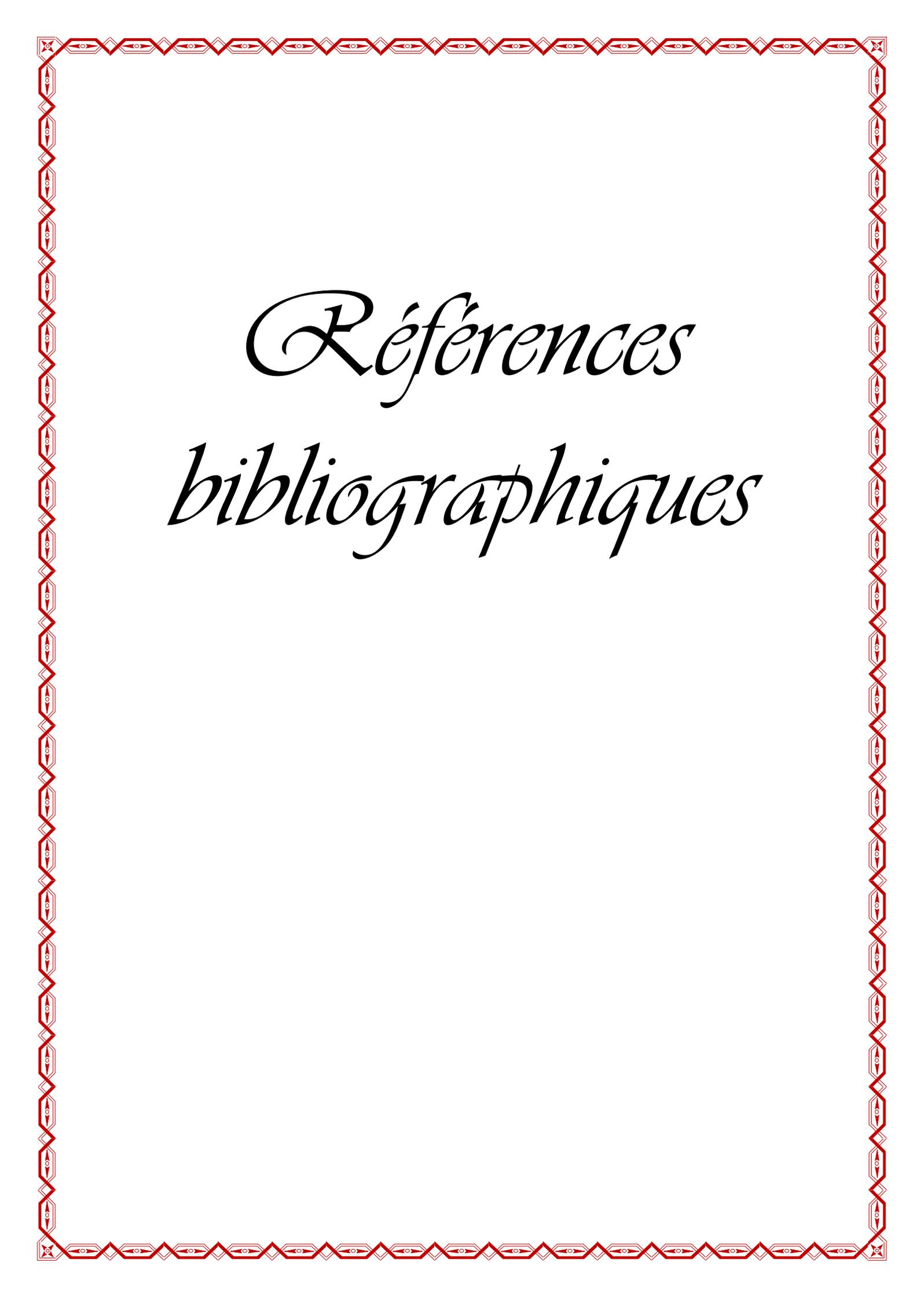
Dans notre série, l'étude génétique avait révélé une association significative entre le polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* et le risque de la MTEV chez les femmes enceintes. Ce résultat ne diffère pas à d'autres séries mondiales.

Concernant l'étude de corrélation génotype-facteurs de risque et génotype-phénotype, l'étude génétique avait révélé que le facteur d'antécédents familiaux est considéré comme le seul facteur de risque significatif, par contre les autres facteurs n'ont pas une association significative.

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 afin 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.
- 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*

Références bibliographiques

Aiach M. Facteur V et risque thrombotique. *Hématologie*. 1995 ;1 :9-12.

Aiach M, Alhenc-Gelas M, Borgel D, Emmerich J, Gandrille S, Picard V. Mutations des protéines de la coagulation et thromboses. *Med Sci*. 2006 ;22 :985-989.

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 :83-97.

Anaes. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires (mars 2003). Texte des recommandations. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003 ;31 :876-85.

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 :78-82.

Arnaud E, Reny JL, Emmerich J, Aiach M. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hémostase. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2000 ;12 :426-32.

Arnaud L, Mathian A, Huong DL, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z. Syndrome des antiphospholipides et grossesse. *La Revue de médecine interne*. 2011 ;32 :26-30.

Arruda VR, Siqueira LH, Gonçalves MS, von Zuben PM, Soares MC, Menezes R, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. Prevalence of the mutation C677→ T in the methylene tetrahydrofolate reductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. *Am J Med Genet*. 1998 ;78 : 332-335.

Bahij Y. Les hémorragies du premier trimestre de la grossesse à la Maternité Universitaire Souissi du Rabat. *Thèse numéro M1222016*. 2016.

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 :911-920.

Références bibliographiques

Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994 ; 369 :64-67.

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. *Rev Médecine Interne*. 2003 ;24 : 569-576.

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 :397-407.

Borgel D, Alhenc-Gelas M, Aiach M, Gandrille S. Diagnostic du déficit en protéine S. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2007 ;22 :366-72.

Bouaziz Borji L. Les gènes de prédisposition à la maladie thromboembolique veineuse dans une population tunisienne. 2006.

Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010 ;375 :500-12.

Bourouba R, Houcher B, Djabi F, Eğin Y, Akar N. The prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677 CT, factor V 1691 GA, and prothrombin 20210 GA mutations in healthy populations in Setif, Algeria. *Clin Appl Thromb*. 2008 ;15 : 529-534.

Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. *EMC-Hématologie*. 2005 ;2 :132-43.

Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 ;19 :58-64.

Brunner LS, Smeltzer SC, Suddarth DS, Bare B. Soins infirmiers en médecine et en chirurgie. Fonctions sensorielles, neurologique et musculosquelettique. *De Boeck Supérieur*. 2006.

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

Références bibliographiques

risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V: Q506). *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997 ; 17 :1662-1666.

Cervera R, Piette Jc, Font J. Clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2004 ;46 :1 019-27.

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 :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 :301-307.

Costedoat-Chalumeau N, Coutte L, Guern V , Morel N, Leroux G, Paule R, Mouthon L, Piette J. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). 2016.

Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V, Leroux G, Le Thi Huong D, Wechsler B, Morel N, Vauthier-Brouzes D, Dommergues M, Cornet A, Aumaitre O, Pourrat O, Piette J, Nizard J. Grossesse et syndrome des antiphospholipides. *La revue de médecine interne*. 2012 ;33 : 209-216.

Ciciliano J, Abbaspour R, Woodall J, Wu C, Bakir M, Lam W. Probing blood cell mechanics of hematologic processes at the single micron level. *Lab Chip*. 2017 ;17 :3804-3816.

Dahlbäck B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. *FEBS Lett*. 2005 ;579 : 3310–3316.

Danillenko –Dixon Dr, Heit Ja, Silverstein Md, Yawn Bp, Petterson Tm, Lohse Cm, Et Al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum. A population based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 ;184 :104-10.

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 :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 : 213-233.

Références bibliographiques

Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2012 ; 29 :254-266.

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 :292-299.

De Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dentisterie*. 2004 ;1 : 71-81.

Dubœuf S, Pillon F. L'hémostase. Quelques notions de physiologie. *Actualités Pharmaceutiques*. 2010 ;49 : 14-15.

Duga S, Asselta R, TENCHINI ML. Coagulation factor V. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 ;36 :1393-1399.

ELDOR A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost*. 2001 ;86 :104 11.

ELDOR A. Unexplored territories in the nonsurgical patient. A look at pregnancy. *Semin Haematol*. 2001 ; 32 :39-48.

ELDOR A. Thrombophilia and its treatment in pregnancy. *J Thromb Thrombolys*. 2001 ;12 : 23-30.

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.

Emmerich J. Congenital and Acquired Hypercoagulable States. *Trauma Induced Coagulopathy*. 2016 :435-452.

Emmerich, J. Aiach, M. Facteurs génétiques de risque de thrombose. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2002 ;51 : 129-134.

Ewodo S, Nguefack CT, Adiogo D, Etong, E M R, Beyiha G , Belley P E. Variations de la concentration du facteur Von Willeband au cours de la grossesse. *Annales de Biologie Clinique*. 2014 ;72 :292-6.

Références bibliographiques

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.

Franco RF, Santos SEB, Elion J, Tavella MH, Zago MA. Prevalence of the G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in different human populations. *Acta Haematol*. 1998 ;100 :9-12.

Fressinaud E, Meyer D. La maladie de von Willebrand. Du diagnostic au traitement. *Rev Prat*. 2005 ;55 :2209-18.

Freyburger G, Labrousse 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 :1-8.

Gaman AM, Gaman GD. Deficiency Of Antithrombin III (AT III)-Case Report and Review of the Literature. *Current health sciences journal*. 2014 ;40 :141.

Gandrille S. Protéine C activée. De la relation structure/activité à la conception de molécules à propriétés thérapeutiques ciblées. *Hématology*. 2012 ;18 :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 :279-89.

Gemmati D, Previati M, Serino ML, Moratelli S, Guerra S, Capitani S, Forini E, Ballerini G, Scapoli GL. Low folate levels and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase as primary determinant of mild hyperhomocystinemia in normal and thromboembolic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 ;19 :1761-1767.

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 :511-24.

Références bibliographiques

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 :652-6.

Greenberg DL, Davie EW. Blood coagulation factors: their complementary DNAs, genes, and expression. *Hemost Thromb Basic Princ Clin Pract. 4th Ed Phila PA Lippincott Williams Wilkins*. 2001 ;21-57.

Griffin JH, Fernandez JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007 ;5 :73-80.

Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quère I, Marès P. Monitoring the Effects and Managing the Side Effects of Anticoagulation during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006 ;33 :397-411.

Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, Piette J, Costedoat-Chalumeau N. Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides .comment prendre en charge la grossesse ? *La Revue de Médecine Interne*. 2015 ;36 :173-181.

Harenberg J, Jorg I, Bayerl C, Fiehn C. Treatment of a woman with lupus pernio, thrombosis and cutaneous intolerance to heparins using lepirudin during pregnancy. *Lupus* 2005 ;14 :411-412.

Harif, M. Hémostase. De la physiologie à la pathologie. 2007.

H. Bounameaux, Ph. De Moerloose, A. Perrier. Diagnostic de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. 2000 ;4 : 20252.

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 :697-706.

Helia Robert-Ebadi, Marc Righini. Diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse. 2011 ;7 :345-350.

Hizem S , Magdoud K , Mahjoub T. La résistance à la protéine C activée est-elle toujours associée à une mutation Leiden du facteur V au cours des thromboses veineuses profondes ? *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*. 2008 ; 23 :389-393.

Références bibliographiques

Horellou M, Plu-Bureau G, Lepercq J. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. *La Revue de Médecine Interne.* 2015 ;36 : 219-224.

Horlocker T, Wedel D, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient. Defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2003 ;28 : 172- 197.

Imbs J, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. Iatrogenic medication : estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance. *Thérapie.* 1999 ;54 :21-27.

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 :76-85.

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 :233.

Jacques Ninet. Le risque de maladie thrombo- embolique veineuse maternelle Synthèse définition des groupes à risque. *Masson.* 2003 ;154 :5-6-301- 309

James A, Abel D, Brancazio LR. Anticoagulants in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2006 ;61 :59-72.

James AH, Brancazio LR, Gehrig TR, et al. Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical heart valves. *Journal of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine.* 2006 ;19:543-549.

Jean-Christophe Gris, Isabelle Quere, Michel Dautat, Pierre Mares. Analyse critique du risque thromboembolique associé à la grossesse Sang Thrombose Vaisseaux. 2001 ;13 :1-44-9

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 :487-491.

Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, Mann KG. Characterization of the Molecular Defect in Factor VR506A. *J Biol Chem.* 1995 ;270 :4053-4057.

Références bibliographiques

Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism : epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration* .2003 ;70 :7-30.

Kupferrninc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1999 ; 340 :913.

Leclerc D, Rozen R. Molecular genetics of MTHFR polymorphisme are not all benign. *Médecine Science*. 2007 ; 23 :297-302.

Le Gal G. La maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte. *La Lettre du Cardiologue*. 2012 ;458 :25-8.

Le Gal G, Righini M, Kercret G et al. Diagnosis of deep vein thrombosis by compression ultrasonography during pregnancy and the postpartum period : a management outcome study. *J Thromb Haemost*. 2009 ;7 :508.

Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Biology*. 2001 ;108 :1134-1140.

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 : 89-94.

Llau JV, de Andres J, Gomar C, et al. Drugs that alter hemostasis and regional anesthetic techniques. safety guidelines. Consensus conference. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2001 ;48 :27.

Levesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. *Rev Med Interne*. 2004 ;25 :315.

Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy. *A population study*. *Obstetrics & Gynecology*. 1999 ;94 :595-599.

Magali Lavelle épouse SALOU. Suivi des grossesses et des accouchements Des patientes sous traitement anticoagulant A la maternité régionale A.Pinard de Nancy. 2007 :83.

Masliah-Planchon J, Darnige L.Anticorps antiphospholipides et hémostase. *La Revue de médecine interne*. 2012 ;33 :181-188.

Références bibliographiques

Marder VJ, Matei DE. Hereditary and acquired thrombophilic syndromes. *Hemost Thromb.* 2001 ;4 :1242-57.

Margaglione M, D'Andrea G, d'Addetta 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 : 907-911.

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 :133196

Masson, E. Nouveau-nés de mère diabétique.2007.

Mehta R, Golichowski A. Treatment of heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during the first trimester of pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004 ;2 :1665-1 666.

Mercier E, Quéré I, Gris JC. Variant 20210A du gène de la prothrombine et thrombose. *Sang Thromb Vaiss.* 2001 ;13 :213-23.

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.

Miner SE, Evrovski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem.* 1997 ;30 :189-201.

Minetti A, Haberstick R, Feugeas O, Langer B. Accidents thromboemboliques veineux et grossesse. *EMC Gynécologie/Obstétrique Elsevier Masson.* 2007 :5-10.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 ;4 :295-306.

Nicolaes G A F, Dahlback B. Congenital and acquired protein C resistance. *Seminars in vascular medicine.* 2003 ;3 :33-46.

Références bibliographiques

Nourelhouda Chalal , Abbassia Demmouche . Maladie thromboembolique veineuse dans la région de Sidi Bel Abbes, Algérie: fréquence et facteurs de risque .2013.

N. Costedoat-Chalumeau G. Guettrot-Imbertb, V. Leguernc, G. Lerouxa, D. Le Thi Huong, B. Wechsler, N. Morel, D. Vauthier-Brouzesd, M. Dommergues, A. Cornet O. Aumaître O. Pourrat, J.-C. Piette, J. Nizard. Grossesse et syndrome des antiphospholipides *La Revue de médecine interne* 33. 2012 :209-216

Ocal IT, Sadeghi A, Press RD. Risk of venous thrombosis in carriers of a common mutation in the homocysteine regulatory enzyme methylenetetrahydrofolate reductase. *Mol Diagn.* 1997 ;2 :61-68.

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 :139-47.

O Meyer. Syndrome des antiphospholipides EMC (Elsevier Masson SAS). 2010.

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.

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 :163-168.

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 :251-9.

Pernod G, Alhenc-Gelas M. Thrombophilie Génétique 1, in : vasculaire, S. française de médecine, vasculaire, C. des enseignants de médecine, vasculaire, C. français de pathologie (Eds.), *Traité de Médecine Vasculaire. Elsevier Masson.* 2011 ;391-407.

Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002 ;32 :51-58.

Références bibliographiques

Robert A et al., ABO blood group and risk of venous thrombosis in heterozygous carriers of factor V leiden. *thromb. haemost.* 2000 ;83 :630-631.

Rogers J H, Bakdash S, Nakashima M O. Laboratory Analysis of Coagulation. The Coagulation Consult. 2013 : 1-37.

Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999 ;82 :610-619

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 ;33 :287-97.

Rutherford S, Montoro M, McGhee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy. An 11 year review. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 ;164 :286.

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 :68-71.

Sadler JE, Budde U, Eikenboom J, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease : A report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost.* 2006 ;4 :2103-14.

Saffroy R, Lemoière A, Debuire B. MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2005.

Sanmarco M. Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 2011 ; 26 :47-54.

Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RDT. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001 ;108 :56-60.

Sollier C, Drouet L. Thromboses veineuses-thromboses artérielles. Une meilleure connaissance de la pathogénie aide à définir les cibles thérapeutiques. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2013 ;25 :80-93.

Références bibliographiques

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 :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 :637-54.

Toglia M, Weg J. Venous thromboembolism during pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1996 ;335 :108-114.

Valérie Olié, Elodie Moutengou, Yaya Barry, Catherine Deneux-Tharoux, Fabienne Pessione, Geneviève Plu-Bureau. Maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum, France. 2015.

Valérie Soulier, Marc Righini, Arnaud Perrier. Diagnostic de l'embolie pulmonaire chez la femme enceinte. 2014.

Vaubourdolle M, Porquet D. Biochimie, hématologie. Rueil-Malmaison. *Wolters Kluwer*. 2013.

Vincenot A, Gause m P. Physiologie et régulation cellulaire du système de la protéine C. *Annales de Biologie Clinique*. 1997 ;55 :17-24.

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 :41-7.

Wahl D, Saadi L, Perret-Guillaume C, Membre A, Frederic M, Devignes J, Blum A, Thiebaugeorges O, Regnault V, Lecompte T. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. *Mt (médecine thérapeutique)*. 2007 ;13.

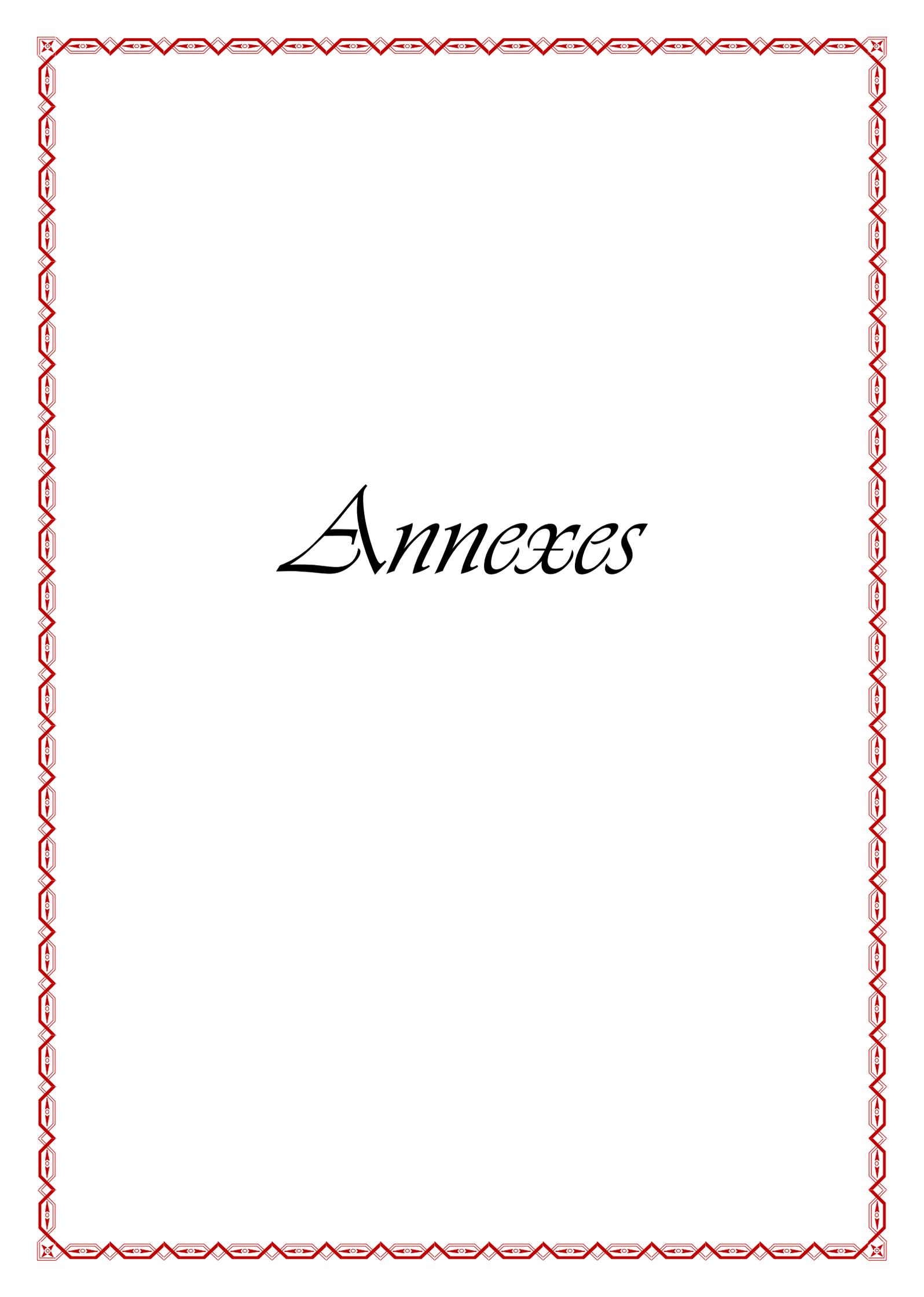
Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism : increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000 ;83 :416-20.

Références bibliographiques

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 :459-67.

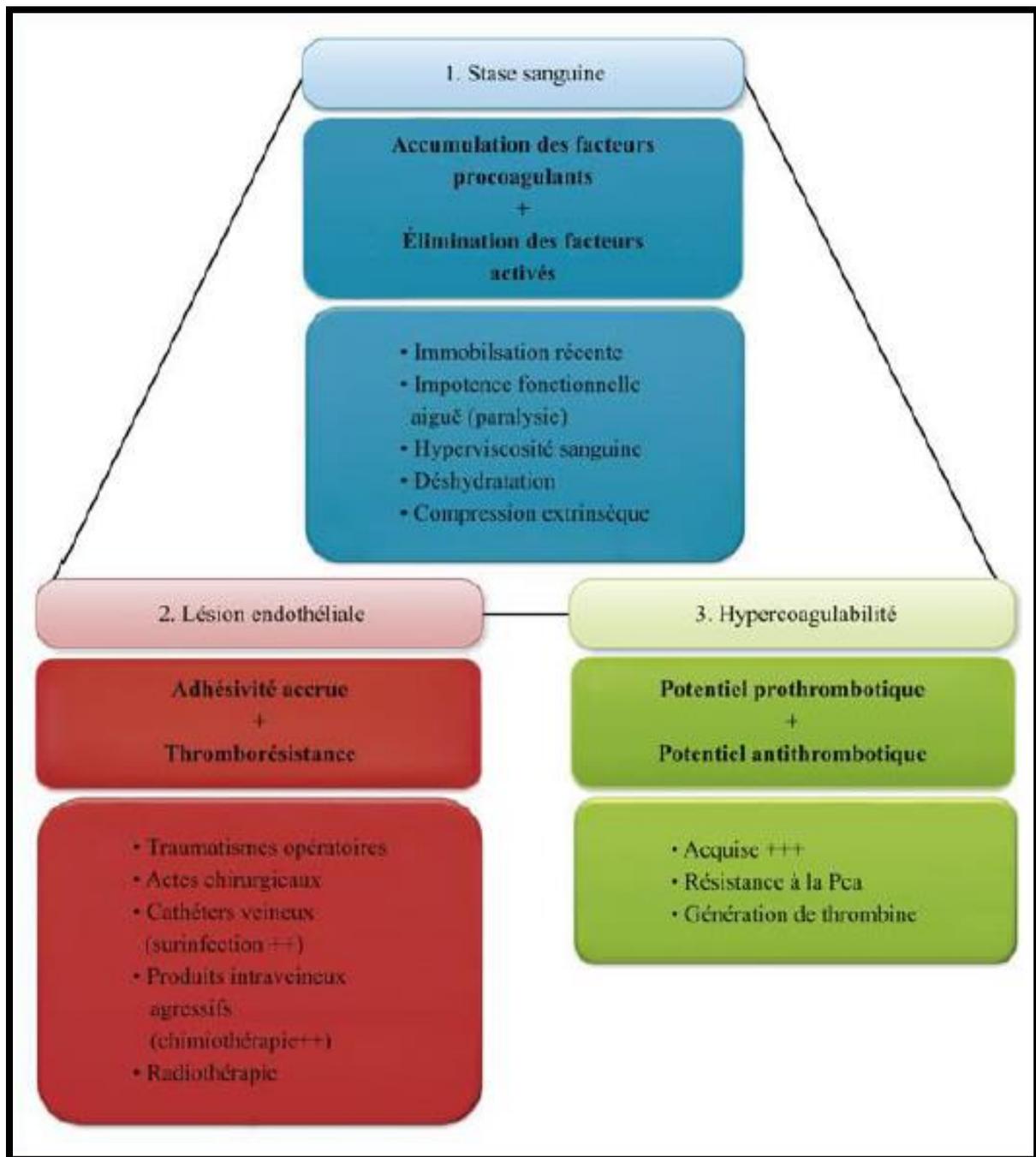
Yuan W, Miyo T, et Kimiaki S. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Ischemic Stroke : Sex Difference in Japanese. *Kobe Journal Medicine Science.* 2001 ;47 : 255-262.



Annexes

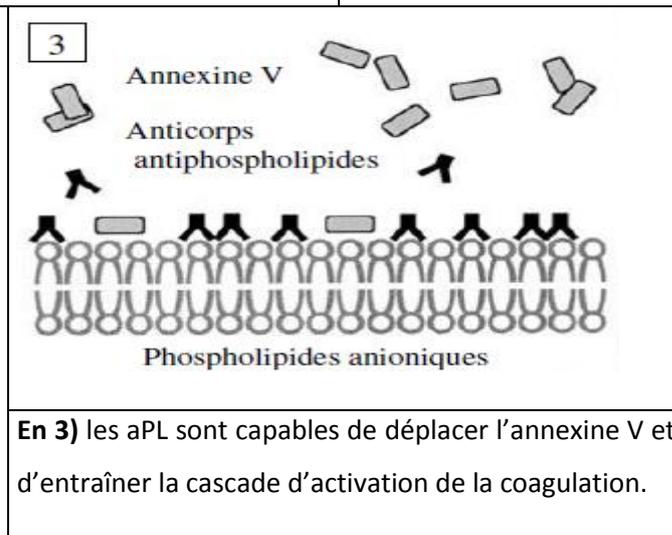
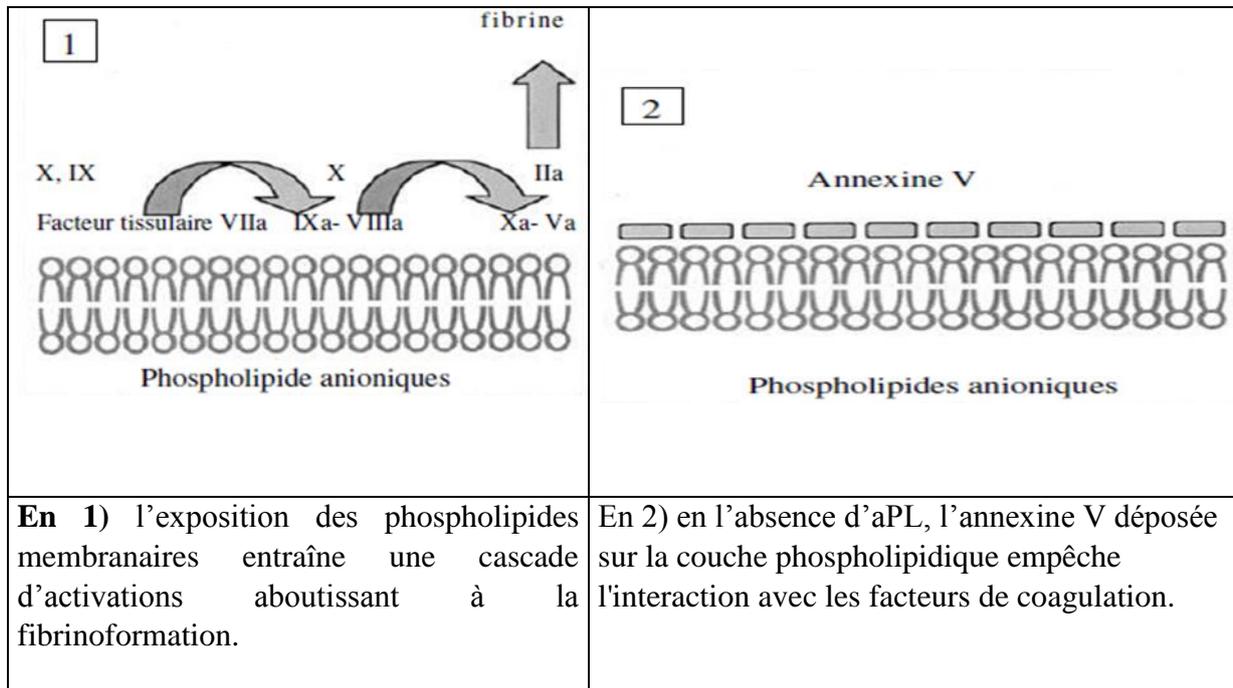
Annexes

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



Annexes

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



Annexes

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

Critères cliniques	<p>-Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire) : ≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles.</p> <p>-Morbidity obstétricale : ≥ 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.</p>
Critères biologiques	<p>-Anticorps anti cardiolipine IgG ou IgM, à un titre moyen ou élevé (> 40 UGPL ou UMPL ou $> 99^e$ percentile par une méthode standardisée Elisa)</p> <p>- Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH)</p> <p>- Anticorps anti- β_2 glycoprotéines 1 IgG ou IgM à un titre $> 99^e$</p>

Annexes

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 souscutané)
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)

Annexes

Annexe N°5 : Fiche de renseignements

Numéro de dossier :

Date d'entrée :date de sortie :

Médecin traitant :

Informations de la patiente

Nom :

Prénom :

Age :ans

Poids :Kg, Taille : ; Obésité : Oui Non

Groupe sanguin : $A \frac{+ \square}{- \square}$ $B \frac{+ \square}{- \square}$ $AB \frac{+ \square}{- \square}$ $O \frac{+ \square}{- \square}$

Trimestre de la grossesse ou stade :

Nombre des grossesses précédant :

Fausse couche : Oui Non si oui combien

Avortement : Oui Non si oui combien

Origine : Rurale : Urbain :

N° Tél :

Tabac : Oui Non

Antécédents

1.Maladies 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

Annexes

- SAPL : Oui Non je ne sais pas

- PE : Oui Non je ne sais pas

- Diabète familiale : Oui Non je ne sais pas

- Autres ATCD :

2. maladies personnelles :

✓ ATCD médicaux :

MTEV TVP EP Anticoagulants au long cours SAPL

Syndrome néphrotique Insuffisance respiratoire / cardiaque Varices

Hémoglobinopathie Cancer HTA Pathologie aigüe (.....)

➤ ATCD obstétricaux :

Grossesse monofoetale Grossesse multiple PE RCIU HR

 MFIU Fécondation in vitro Césarienne

accouchement normal

État à la naissance : vivant mort-né MFIU

Poids :..... Sexe : M F

Fausse couche Accidents ischémiques fœtaux

Autre :

Examen clinique

Douleur du pli inguinal Douleur de la fesse Douleurs abdominales Crampe

Dilatation veineuse Lombalgie basse Sciatalgie ou cruralgie Nécrose cutanée

Annexes

Examens para clinique

1. Biologiques :

- ✓ Glycémie :
- ✓ NFS : HB= HTE=..... Plaq=.....
- ✓ Bilan rénal : Urée=..... Créat=..... Prot de 24h=.....
Urécimie=.....
- ✓ 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 :

Remarque :

.....

.....

Annexes

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 200 μ l de SDS à 10%.

Annexes

4. Ajouter 100 μ l 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 flacon 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 1000 μ l 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

Au cours de la grossesse le déséquilibre d'hypercoagulabilité est un risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). La MTEV est l'une des principales complications de la grossesse et la deuxième cause directe de mortalité maternelle. Les antécédents de MTEV et les anomalies biologiques thrombophiliques, comme le syndrome des antiphospholipides (SAPL), exposent à un risque vraiment accru. La présence des antécédents de MTEV ou SAPL repose sur le traitement des anticoagulants.

L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques phénotypiques, cliniques et obstétriques et d'examiner d'éventuelles l'implication du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* dans les maladies thromboemboliques veineuses chez la femme enceinte.

Méthodes : notre étude menée sur 26 témoins et 16 femmes enceintes, qui prennent des anticoagulants, recrutés à partir du CHU de Constantine, et colligées sur une période de trois 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 de 34.11 ans \pm 3,96 avec des extrêmes allant de 20 à 40 ans et un pic de fréquence entre 31 et 35 ans. La quasi-totalité de nos malades est d'origine urbaine. 50,79% de nos patientes étaient des paucipares.

A partir de notre enquête, nous avons trouvés que la fréquence de la MFIU est de 43,87% et celle de la RCIU est de 32,65%, alors que 80% de nos patientes ayant plusieurs avortements en relation avec le SAPL. Dans notre étude, 93.75% 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 : femme enceinte, anticoagulant, MTEV, SAPL, polymorphisme C677T, *MTHFR*

summary

In the course of pregnancy the imbalance of hypercoagulability is a risk of venous thromboembolism (VTE). VTE is one of the major complications of pregnancy and the second leading cause of maternal mortality. MTEV history and thrombophilic laboratory abnormalities, such as antiphospholipid syndrome (SAPL), pose a real risk. The presence of MTEV or SAPL antecedents is based on the treatment of anticoagulants.

The objective of our study was to specify the phenotypic, clinical and obstetric characteristics and to examine the possible involvement of the MTHFR gene C677T polymorphism in venous thromboembolic diseases in pregnant women.

Methods : Our study of 26 controls and 16 pregnant women taking anticoagulants recruited from Constantine University Hospital and collected over a period of three months. The identification of the association between the MTHFR C677T polymorphism and the occurrence of MTEV was performed by the PCR / RFLP technique.

Results : The overall mean age of our patients is 34.11 years \pm 3.96 with extremes ranging from 20 to 40 years and a peak frequency between 31 and 35 years. Almost all of our patients are of urban origin. 50.79% of our patients were pauciparas.

From our survey, we found that the frequency of the MFIU is 43.87% and that of the IUGR is 32.65%, while 80% of our patients have several abortions in relation to the SAPL. In our study, 93.75% have a family history. The latter is noted as a risk factor involved in the occurrence of VTE, but the other factors (Age, SAPL, obesity, diabetes, hypertension, parity, IVF and ABO system) have no significant association has been demonstrated.

Conclusion : Statistical analysis of the preliminary molecular genotyping results indicates that there is a significant association between the MTHFR C677T polymorphism and the MTEV. However, the size of our sample does not allow to confirm or confirm with certainty the presence or absence of this association.

Key words : pregnant woman, anticoagulant, MTEV, SAPL, C677T polymorphism, MTHFR

ملخص

أثناء الحمل، يكون عدم التوازن المفرط للتجلط خطراً للجلطات الدموية الوريدية (MTEV). MTEV هو واحد من المضاعفات الرئيسية للحمل والسبب الرئيسي الثاني لوفيات الأمهات. إن تاريخ MTEV وتشوهات المختبر الخثاري، مثل متلازمة مضادات الفوسفوليبيد (SAPL)، تشكل خطراً حقيقياً. يعتمد وجود سوابق MTEV أو SAPL على علاج مضادات التخثر.

الهدف من دراستنا لتحديد الخصائص المظهرية والسريرية والتوليدية ودراسة احتمال تورط تعدد الأشكال الجيني *MTHFR* C677T في أمراض الانسداد التجلط الوريدي لدى النساء الحوامل.

الطريقة: دراستنا من 26 شاهد و16 امرأة حامل يتناولون مضادات التخثر، المعينين من مستشفى الجامعي قسنطينة، والتي تم جمعها على مدى فترة ثلاثة أشهر. تم إجراء تحديد العلاقة بين تعدد الأشكال *MTHFR* C677T وحوادث MTEV بواسطة تقنية PCR / RFLP.

النتائج: متوسط العمر الإجمالي لمرضانا هو 34.11 سنة \pm 3.96 مع أقصى درجات تتراوح بين 20 إلى 40 عامًا وذرورة الذرورة بين 31 و35 عامًا. تقريباً جميع مرضانا من أصل حضري 50.79٪ من مرضانا كانوا *pauciparas* من خلال المسح الذي أجريناه، وجدنا أن تواتر MFIU هو 43.87٪ وتلك الخاصة بـ RCIU هي 32.65٪، في حين أن 80٪ من مرضانا لديهم عدة إجهاضات فيما يتعلق بـ SAPL. في دراستنا، 93.75٪ لديهم تاريخ عائلي. ويلاحظ هذا الأخير كعامل خطر تشارك في حوادث MTEV، ولكن العوامل الأخرى (العمر، SAPL، السمنة، مرض السكري، ارتفاع ضغط الدم، FVI والنظام ABO) لم يثبت أي ارتباط كبير.

الخلاصة: يشير التحليل الإحصائي لنتائج التنميط الجيني الجزيئي الأولي إلى وجود علاقة معنوية بين تعدد الأشكال *MTHFR* C677T وMTEV ومع ذلك، فإن حجم العينة لا يسمح بتأكيد أو تأكيد وجود أو عدم وجود هذا الارتباط.

الكلمات المفتاحية: المرأة الحامل، مضادات التخثر، MTEV، SAPL، C677T تعدد الأشكال، *MTHFR*

Année universitaire : 2018-2019	Présenté par : AYAD Roumeissa MILI Amira
Implication du polymorphisme C677T du gène MTHFR dans les maladies thromboemboliques veineuses chez la femme enceinte.	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Au cours de la grossesse le déséquilibre d'hypercoagulabilité est un risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). La MTEV est l'une des principales complications de la grossesse et la deuxième cause directe de mortalité maternelle. Les antécédents de MTEV et les anomalies biologiques thrombophiliques, comme le syndrome des antiphospholipides (SAPL), exposent à un risque vraiment accru. La présence des antécédents de MTEV ou SAPL repose sur le traitement des anticoagulants.</p> <p>L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques phénotypiques, cliniques et obstétriques et d'examiner d'éventuelles l'implication du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> dans les maladies thromboemboliques veineuses chez la femme enceinte.</p> <p>Méthodes : notre étude menée sur 26 témoins et 16 femmes enceintes, qui prennent des anticoagulants, recrutés à partir du CHU de Constantine, et colligées sur une période de trois mois. L'identification de l'association entre le polymorphisme C677T du <i>MTHFR</i> et la survenue de la MTEV a été réalisée par la technique de PCR/RFLP.</p> <p>Résultats : L'âge moyen global de nos patientes est de 34.11 ans \pm 3,96 avec des extrêmes allant de 20 à 40 ans et un pic de fréquence entre 31 et 35 ans. La quasi-totalité de nos malades est d'origine urbaine 50,79% de nos patientes étaient des paucipares.</p> <p>A partir de notre enquête, nous avons trouvés que la fréquence de la MFIU est de 43,87% et celle de la RCIU est de 32,65%, alors que 80% de nos patientes ayant plusieurs avortements en relation avec le SAPL. Dans notre étude, 93.75% 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.</p> <p>Conclusion : L'analyse statistique des résultats préliminaires du génotypage moléculaire, indique qu'il y a une association significative entre le polymorphisme C677T du <i>MTHFR</i> 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.</p>	
Mots clés : femme enceinte, anticoagulant, MTEV, SAPL, polymorphisme C677T, <i>MTHFR</i> .	
<p>Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire et Cellulaire (CHU Ibn Badis Constantine 3 et au - Faculté SNV - Université des Frères Mentouri Constantine 1).</p>	
<p>Président du jury : CHELLAT Djalila (MCA - 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 : SEMMEM Ourda (MCB – Université des Frères Mentouri, Constantine 1).</p>	