

République Algérienne Démocratique et Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université MOULOUD MAMMARI

TIZI OUZOU

Faculté de Médecine

Département de pharmacie



جامعة مولود معمري

تيزي وزو

كلية الطب

قسم الصيدلة

X·ΘΛ:EX C://:Λ ·X CΛ·G·O

Mémoire de fin d'étude

Présenté et soutenu publiquement

Le 19 Juillet 2022

En vue de l'obtention du diplôme de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Thème

Relation entre la thrombophilie constitutionnelle et la survenue des fausses couches spontanées à répétition

Etude cas/témoin

Réalisé par :

Mlle FADLI Nadjat

Mlle AMROUN Ryma

Mlle ALEM Sarah

Mlle GUENDOUZI Sarah

Encadrées par : Dr. ARBANI Sarah

Co-Encadrées par : Dr. LOUNI Sabrina

Membres de jury :

Présidente de jury : Dr. SISMAIL Nedjma

Promotrice : Dr. ARBANI Sarah

Examinatrice : Dr. BERDOUS Fatiha

Examinatrice : Dr. ZEMOUL Kahina

MAHU en hématobiologie

MAHU en hématobiologie

MAHU en hématobiologie

MAHU en gynécologie

Année universitaire : 2021/2022

Remerciement

En préambule à ce mémoire nous remercions **Allah** lui qui nous a permis d'être bien portant afin d'effectuer ce travail du début jusqu'à la fin.

Nous remercions nos parents respectifs pour leurs soutiens durant notre parcours d'étude, ainsi que nos frères et sœurs qui nous ont toujours encouragés.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportées leurs aides et qu'ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire, nous vous serons éternellement reconnaissantes.

Nous tenons à remercier notre promotrice **Dr ARBANI Sara**, maître assistante en hémoblogie, pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.

Pr. TOUDEFT médecin épidémiologiste chef de service au **CHU NEDIR Mohammed**, Merci de nous avoir accordé la chance de travailler avec votre équipe, au sein de votre service.

A notre Co-promotrice **Dr LOUNI Sabrina** résidente en épidémiologie, Merci pour votre aide et le temps que vous avez consacré pour la finalité de ce mémoire, malgré la charge importante de votre travail.

À la présidente du jury **Dr. SISMAIL Nedjma**, merci d'avoir accepté de présider ce jury, nous vous exprimons notre profond respect et gratitude.

À **Dr. BERDOUS Fatiha**, nous sommes honorés de vous voir examiner notre travail, nous vous exprimons notre profond respect et gratitude.

A **Dr. ZEMOULE**, nous sommes honorés de vous voir examiner notre travail, nous vous exprimons notre profond respect et gratitude.

Nous remercions également le corps professoral et administratif de la faculté de médecine, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et des grands efforts déployés pour assurer à leurs étudiants une formation optimale.

Aux personnels du laboratoire d'Hémoblogie, merci pour votre professionnalisme. Nous avons conscience que sans votre contribution ce travail n'aurait pu voir le jour.



Dédicace

Je dédie ce mémoire .

A mes parents

A celle qui m'a transmis la vie, l'amour, le courage, à toi chère maman toutes mes joies, mon amour et ma reconnaissance.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour et ma gratitude pour vous mes très chers.

En ce jour j'espère réaliser un de vos rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que vous m'avez donné.

Puisse dieu, tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.

*A mon cher frère **khiredine**. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Je te dédie ce travail et j'espère que je suis parvenue à te rendre fière de ta sœur.*

Puisse ALLAH, te préserver et te procurer bonheur et réussite, et t'aider à réaliser tes rêves.

*A mes frères **Younes, Merzouk, Menad et Khaled**, mes sœurs **Amelia, Razika et Ghenima**, mes beaux frères et mes belles sœurs*

Vous m'avez toujours soutenu. Aujourd'hui je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection et vos encouragements.

Puisse ALLAH, nous garder à jamais, unis et entourés de tendresse, joie et prospérité.

*A mes nièces **Douaa, Zazi** et mon neveu **Ahmed***

Je vous aime très fort et j'espère que vous êtes fière de votre tante. Que dieu vous garde pour moi tous.

Puisse ALLAH le tout puissant exhausser tous vos rêves.

*A mes copines **Sarah, Melha, Ania et Dania***

En souvenirs d'agréables moments partagés ensemble et en témoignage de notre amitié. Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

*Et enfin à mes amies **GUENDOZI Sarah** et **AMROUN Ryma** Merci pour votre soutien moral, votre patience et votre compréhension tout au long de ce travail. A tous ceux ou celles qui me sont chers.*

FADLI Nadjet



Je dédie ce travail :

À mes très chers parents : **BERDOUS Saliha** et **ALEM Boualem**

Que nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments, l'amour, le respect que j'ai pour vous, J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez dû faire pour me permettre de mener mes études dans les meilleures conditions possibles. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide financière, et surtout votre amour. Tout ce que j'espère, c'est que vous soyez fiers de moi aujourd'hui Que dieu tout puissant vous préserve, vous accorde la santé, et vous protège de tout mal.

*À mon frère **MOHAMMED**, ma sœur **LYNDA** : Que je remercie pour votre soutien et encouragements, je n'aurais pas pu rêver mieux que vous. Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant le bonheur et le succès.*

À la mémoire de mes grands-pères, Que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

À mes chères grands-mères. Que dieu préserve vos santés et vous assure une longue vie à nos côtés.

*À toute la famille **ALEM**, sur tout à ma chère cousine **MARIA ALEM**, Nous avons conscience que sans ta contribution ce travail n'aurait pu voir le jour.*

*A mes copines **Nadjet, Melha***

En souvenirs d'agréables moments partagés ensemble et en témoignage de notre amitié. Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

A tous ceux ou celles qui me sont chers.

*Et enfin à mes amies **GUENDOZI Sarah** et **AMROUN Ryma** Merci pour votre soutien moral, votre patience et votre compréhension tout au long de ce travail.*

ALEM Sarah



Avant tout, je remercie ALLAH le tout puissant et miséricordieux, source de tout savoir et sagesse qui nous a donné la chance d'étudier la santé, la force et la volonté durant mes longues années d'études et la patience pour bien mener à terme ce travail

Je dédie ce modeste travail :

À mes très chers parents : aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avais jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour inconditionnel ; Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur.

À mes deux frères et ma très chère sœur que je remercie pour leurs soutien et encouragements, je n'aurais pas pu rêver mieux que vous. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous tout en vous souhaitant le bonheur et le succès.

À mes précieux et magnifiques oncles et mes tantes adorables qui ont été toujours là pour moi ; me soutiennent et m'encouragent, Vous avez été une source d'ambition pour moi un grand merci pour vous, je vous souhaite plus de brillance et de succès, que dieu vous bénisse.

À mes cousins et mes cousines Vous êtes pour moi une source d'amour, de force et de joie débordante. Je vous aime fort Que Dieu vous garde et illumine vos chemins.

À la mémoire de ma grand-mère maternelle elle était pour moi une école de la vie source de tendresse et un exemple de bonté, Que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

*A mes chères camarades **ALEM Sarah, FADLI Nadjet et GUENDOZI Sarah** qui sont restées éveillées et ont travaillées si dur pour mener à bien ce travail. Merci beaucoup pour tous vos efforts*

À tous ceux ou celles qui me sont chers.

AMROUN Ryma



Bismi Allah. Je dédie ce travail

*A mes chers parents : **GUENDOUI Farid** et **HAMMOUCHE Hakima***

Qui m'ont appris le sens de la vie au propre sens du mot, avec des hauts et des bas, je suis très fière de vous, de tout ce que vous avez accompli ensemble et inshaa Allah avec ce travail je pourrais vous rendre cette fierté tant ressentie.

*A ma sœur jumelle **Nesrine***

Ma moitié, que je serais-je devenu sans toi, aucun mot ne peut décrire mon sentiment, merci d'exister

*A mes frères **Khalid** et **Nazim***

Mes anges gardiens merci pour votre présence dans chaque étape de la vie, et inshaa Allah on sera un bon exemple pour vous.

*A ma tante **Nadia** :*

A ma deuxième maman qui m'a appris le sens de la vie sans prononcée aucun mot.

*A tous mes oncles et ma tante paternelle et toute la famille **HAMMOUCHE** et **GUENDOUI***

Merci pour votre présence et votre encouragement ...

*A Ma grand-mère paternelle **GUENDOUI Ouiza***

Merci pour tes Douaa avant chaque examen, merci pour ton encouragement que Dieu te préserve pour nous.

*A ma très cher cousine Dr **HAMMOUCHE Nassima***

On s'inspire de vos qualités pour construire notre personnalité. Merci pour tout.

Aux personnes très chères qui nous ont quitté très tôt mais ils resteront gravés à jamais dans nos cœurs et notre mémoire.

*Ma tante **Zohra** Un exemple d'une femme en or, je ne t'oublierai jamais.*

*A Ma grand-mère maternelle **Yamina Hadjer** Que dire de vous, une femme digne et précieuse.*

*Mon grand-père paternelle **GUENDOUI Hacem** Un homme avec grand H.*

Que dieu vous accueille dans son vaste paradis.

*A nos amies nos étoiles, merci d'exister et de jouir nos jours : **Sarah DH, Melissa OBS, Nada Hnch.** Merci d'être présentes dans chaque étape de la vie.*

*A mes amies **Manel, Asma et Yasmine**, la pharmacie nous a réunie et a fait de vous la meilleure rencontre.*

*Au membre du groupe **Ryma, Nadjat et Sarah** c'est un honore de travailler avec vous, merci pour cette belle opportunité.*

GUENDOUI Sarah



Table des matières

Liste des abréviations.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Introduction	1
Objectifs.....	2

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : Rappel sur la physiologie de l'hémostase

1	Définition de l'hémostase.....	3
1.1	L'hémostase primaire.....	4
1.1.1	Le temps vasculaire.....	4
1.1.2	Le temps plaquettaire.....	5
2	La coagulation.....	6
2.1	Les facteurs de coagulation.....	7
2.2	Le déroulement de la coagulation	8
2.2.1	L'initiation.....	8
2.2.2	Formation de la thrombine et amplification.....	9
2.2.3	Fibrino-formation.....	10
2.3	Régulation de la coagulation.....	11
2.3.1	Antithrombine.....	11
2.3.2	Le système de la protéine C et la protéine S.....	13
2.3.2.1	La protéine C.....	13
2.3.2.2	La protéine S.....	13
2.3.2.3	Mode d'action du système de la protéine C.....	14
2.3.3	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire TFPI.....	15
3	La fibrinolyse.....	16

4	L'état de l'hypercoagulabilité au cours de la grossesse.....	18
---	--	----

CHAPITRE II : La thrombophilie constitutionnelle

1	Définition de la thrombophilie constitutionnelle.....	19
2	Les marqueurs biologiques de thrombophilie.....	19
2.1	Les déficits en inhibiteurs constitutionnels	19
2.1.1	Déficits en antithrombine.....	19
2.1.2	Déficit en protéine C.....	20
2.1.3	Déficit en protéine S.....	21
2.2	Anomalies génétiques du facteur V et II.....	22
2.2.1	Résistance plasmatique à l'action de la protéine C activée et mutation du facteur V.....	22
2.2.2	Mutation G20210A du gène de la prothrombine.....	24
2.3	Autres anomalies liées à la thrombophilie	24
2.3.1	Augmentation des taux du facteur VIII.....	24
2.3.2	Élévation du taux plasmatique des facteurs IX, X et XI.....	25
2.3.3	Hyperhomocystéinémie et mutation C677T de la MTHFR.....	25
2.3.4	Dysfibrinogénémie.....	26
3	Diagnostic de la thrombophilie constitutionnelle.....	26
3.1	Dosage de l'AT	26
3.2	Dosage de la protéine C	27
3.3	Dosage de la protéine S.....	28
3.4	Résistance à la protéine C activée et recherche de la mutation FV Leiden	29
3.5	Recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine	30

CHAPITRE III : Les avortements spontanés à répétition

1	Définition de l'avortement.....	32
2	Définition clinique de l'avortement.....	32
3	Définition de l'avortement spontané répété (ASR).....	33

4	Etiologies.....	33
4.1	Anomalies anatomiques de l'utérus	33
4.2	Anomalies chromosomiques	33
4.3	Causes endocrines	33
4.4	Causes infectieuses.....	34
4.5	Anomalies immunologiques.....	34
4.6	Anomalies congénitales de l'hémostase.....	34
4.7	Autres causes incriminées	36
5	Association entre avortements et thrombophilie constitutionnelle.....	36

PARTIE PRATIQUE
MATERIELS ET METHODES

1	Description de l'étude.....	42
1.1	Type de l'étude.....	42
1.2	Période de l'étude.....	42
1.3	Lieu de l'étude.....	42
2	Matériels.....	43
2.1	Population de l'étude.....	43
2.1.1	Témoin.....	43
2.1.2	Cas.....	43
2.1.3	Echantillonnage.....	44
2.2	Description de l'automate STA compact	44
3	Méthodes.....	45
3.1	Etape pré-analytique.....	45
3.1.1	Prélèvement.....	45
3.1.2	Traitement des échantillons.....	46
3.2	Etape analytique	48
3.2.1	Bilan d'hémostase de routine.....	48
3.2.2	Bilan de thrombophilie.....	50
3.3	Recueil des données	54
3.4	Analyse statistique.....	55

Résultats.....	57
Discussion.....	71
Conclusion et perspectives.....	75
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Liste des abréviations

α 1-AT	Alpha1 antitrypsine
α 2-AP	Alpha 2 anti plasmine
α 2M	Alpha2- macroglobuline
β 2GP1	Beta 2 glycoprotéine 1
ABRT	Avortement
AND	Acide Désoxyribonucléique
ADP	Adenosine di-phosphate
AODs	Anticoagulants Oraux Directs
Arg	Arginine
AT	Antithrombine
ATCD	Antécédents
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antivitamine K
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
C4bBP	C4b-Binding Protein
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EPCR	Récepteur endothélial de la protéine C
EP	Embolie Pulmonaire
FII	Facteur prothrombine
FIX	Facteur IX de la coagulation
FCS	Fausses Couches Spontanées
FCSR	Fausses couches spontanées répétées
Fg	Fibrinogène
FR	Facteur de Risque
FT	Facteur tissulaire
FT-VIIa	Complexe tenace
FVL	Facteur V leiden
GAG	Glycosaminoglycanes
GLA	Acide gamma carboxy glutamique
GP	Glycoprotéine
GP Ib	Glycoprotéine I b
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HDL	High density lipoprotein
HNF	Héparine Non Fractionnée
HRG	Glycoprotéine riche en histidine
IDM	Infarctus du myocarde
INR	International Normalized Ratio
K	Kilo10 ³
Kb	kilo base
KDa	kilo dalton

KHPM	Kininogène de Haut Poids Moléculaire
L	Litre
LA	Lupus anticoagulant
LDL	Low density lipoprotein
Leu	Leucine
Min	Minutes
MI	Millilitres
MTEV	Maladie thrombo-embolique veineuse
NO	Monoxyde d`azote
PAI-1	Inhibiteur 1 de l`activateur du plasminogène
PAR	Récepteur active par protéolyse
PC	Protéine C
PCR	Polymérase Chaine Réaction
PCR-ARMS	Polymérase Chaine Réaction -Amplification Refractory Mutation System
PCR-ASO	Polymérase Chaine Réaction-Allele Specific Oligonucléotide
PCR-RFLP	Polymérase Chaine Réaction-Restriction Fragment Length Polymorphism
PCR-SSP	Polymérase Chaine Réaction-Sequence Specific Primers
PDF	Produit de dégradation de la fibrine
PK	Prékallicréine
PKa	kallicréine
PLs	Phospholipides
PS	Protéine S
PSL	Protéine s libre
PST	Protéine S totale
RPCa	Résistance à la protéine C Activé
SAPL	Syndrome des anti phospholipide
Ser	Serine
S/f	Sous forme
SP	Sérine protéase
TCA	Temps de céphaline activateur
TFPI	Tissu factor pathway inhibitor
TM	Thrombomoduline
TP	Taux de prothrombine
t-PA	Activateur tissulaire du Plasminogène
TQ	Temps de Quick
Tr	tour
TV	Thrombose veineuse
TVP	Thrombose veineuse profonde
TXA2	Thromboxane A2
TO	TIZI-OUZOU

U-PA Urokinas Plasminogen Activator
VWF Facteur Willebrand

Liste des tableaux

Tableau I : Les facteurs de la coagulation.	7
Tableau II: Classification des déficits héréditaires en antithrombine	20
Tableau III : Classification des déficits héréditaires en protéine C	21
Tableau IV : Classification des déficits héréditaire en protéine S.....	22
Tableau VI: Dosage de la PS.....	53
Tableau VII: Recherche de la résistance à la protéine C activée	54
Tableau VIII : Les pathologies associées rapportées chez les patientes admises au service d'hémodiologie CHU.TO, 2022.....	61
Tableau IX : Résultats du TCA de notre population d'étude du CHU T.O, 2022.	63
Tableau X: Résultats des taux de l'AT de notre population cas-témoin du CHU.TO, 2022.	66
Tableau XI : Les taux de la protéine C de notre population cas-témoin CHU TO 2022. ...	67
Tableau XII : Les taux de la protéine S dans notre population cas-témoin du CHU T-O, 2022.....	68
Tableau XIII : Résultats des taux de la résistance à la protéine C activée dans notre population d'étude du CHU T.O, 2022.	70

Liste des figures

Figure 1 : Equilibre de l'hémostase.....	3
Figure 2 : Les étapes de l'hémostase	4
Figure 3 : Schéma représentatif de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire	6
Figure 4 : Complexes enzymatiques de la coagulation	8
Figure 5 : Schéma représentatif de la coagulation.....	10
Figure 6: Schéma de la molécule d'antithrombine	11
Figure 7: Mécanisme anticoagulant de l'antithrombine	12
Figure 8: Schéma de la molécule de protéine C	13
Figure 9: Schéma de la molécule de protéine S.....	14
Figure 10 : Les mécanismes anticoagulants du système de la protéine C.....	15
Figure 11: Schéma de la fibrinolyse	17
Figure 12: Mutation du facteur V associée à une diminution de la réponse plasmatique à la protéine C activée.....	24
Figure 13 : Evolution de la grossesse normale, étapes critiques, classification des fausses couches.	32
Figure 14 : Rôle du système thrombomoduline-protéine C-EPCR dans le maintien de la grossesse.....	38
Figure 15 : Relation entre hémostase et avortement	39
Figure 16 : STA compactMax².....	44
Figure 17: Tube citrate.....	46
Figure 18: Centrifugeuse ROTOFIX 32A	47
Figure 19: Répartition des patientes et des témoins selon la tranche d'âge, CHU TIZI-OUZOU ,2022.....	57
Figure 20: Représentation du nombre d'avortements chez les patientes de la population d'étude de CHU TIZI-OUZOU, 2022.	58
Figure 21: Répartition des antécédents personnels de la maladie thrombotique dans notre population patiente-témoin du CHU T.O, 2022.	59
Figure 22: Les antécédents familiaux d'avortements dans notre population patiente-témoin du CHU T.O.2022.	60

Figure 23: Les pathologies associées dans notre population patiente du CHU T.O,2022....	61
Figure 24: Les moyennes des taux de prothrombine des patientes et des témoins du CHU T.O,2022.....	62
Figure 25 : Résultats du TCA de notre population d'étude patiente-témoin CHU T.O, 2022.....	63
Figure 26: Les taux de fibrinogène dans notre population patiente- témoin du CHU T.O, 2022.....	64
Figure 27: Résultats des bilans de thrombophilie de notre population d'étude patiente-témoin CHU T.O,2022.	65
Figure 28: Les taux de l'antithrombine de notre population patiente/témoin CHU T.O 2022.....	66
Figure 29 : Les taux de protéine C de notre population patiente/témoin CHU T.O 2022. ..	67
Figure 30: Les taux de protéine S dans notre population d'étude patiente/témoin CHU T.O 2022.....	68
Figure 31 : Représentation des taux de la résistance à la protéine C activée dans notre population d'étude du CHU T.O, 2022.	69

Introduction

La thrombophilie correspond à une anomalie constitutionnelle et/ou acquise de la coagulation prédisposant à la survenue de thromboses. Ainsi la notion de thrombophilie chez les femmes enceintes signifie un risque thromboembolique surajouté à un état d'hypercoagulabilité physiologique préexistant (grossesse).

En effet, la biologie a permis dans un certain nombre de cas de démontrer le mécanisme de la thrombophilie constitutionnelle, en identifiant les déficits en AT, en PS, en PC et la résistance à la protéine C activée, augmentation du facteur II, élévation du taux des facteurs VIII, IX, X, XI et l'hyperhomocystéinémie responsable de la tendance aux thromboses.

Durant les trois dernières décennies plusieurs articles ont traité la responsabilité de la thrombophilie constitutionnelle dans la survenue de la maladie abortive. Cela dit, pour mettre en évidence cette responsabilité, il faut d'abord éclaircir le terme FCSR (fausse couche spontanée à répétition). La définition des FCSR a longtemps été débattue et diffère selon les sociétés internationales. Pour la société européenne d'embryologie et de la reproduction humaine et le royal collège des gynécologues et des obstétriciens, les FCSR font référence à trois avortements consécutifs, y compris celles non visualisées. Cependant, selon la société américaine de médecine de la reproduction, elle est définie comme deux ou plusieurs avortements cliniques (documentées par échographie ou examen histopathologique) mais pas nécessairement consécutives(1).

Les études épidémiologiques montrent en effet l'implication controversée de la thrombophilie constitutionnelle due à la résistance héréditaire du facteur V à la protéine C activée (RPCa) et les déficits en inhibiteurs de coagulation : antithrombine, protéine C, protéine S dans la survenue des fausses couches spontanées à répétition.

Donc devant cette situation discordante, Nous nous attachons dans notre modeste travail à étudier cette association, cherchant le lien entre la thrombophilie constitutionnelle et la maladie abortive.

Objectifs

Objectif principal

Rechercher l'existence d'un lien entre les avortements spontanés précoces et les anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose (déficit en AT, PC, PS) et RPCa.

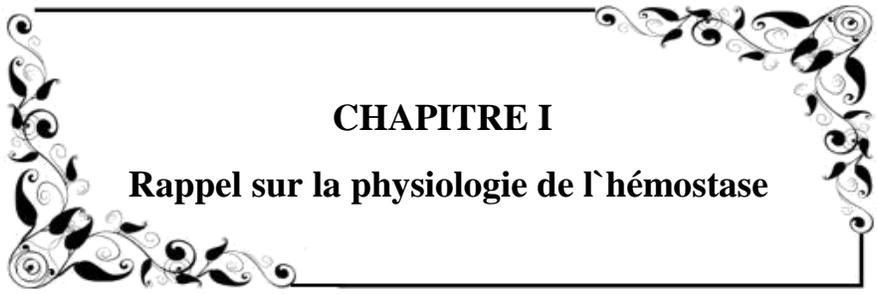
Objectifs secondaires

-Déterminer les fréquences respectives des déficits en AT, PC et PS chez les femmes ayant eu des fausses couches spontanées précoces.

-Déterminer la fréquence de la résistance à la protéine C activée chez cette même population.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns at the corners, enclosing the text.

PARTIE THÉORIQUE

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in the corners, enclosing the chapter title.

CHAPITRE I

Rappel sur la physiologie de l'hémostase

Définition de l'hémostase

L'hémostase est une incroyable mosaïque de réactions ordonnées, c'est l'ensemble des processus physiologiques visant à maintenir le sang à l'état fluide en empêchant les hémorragies tout en évitant les thromboses. Il s'active spontanément pour arrêter les saignements en cas de blessure, de choc ou d'intervention chirurgicale (2,3).

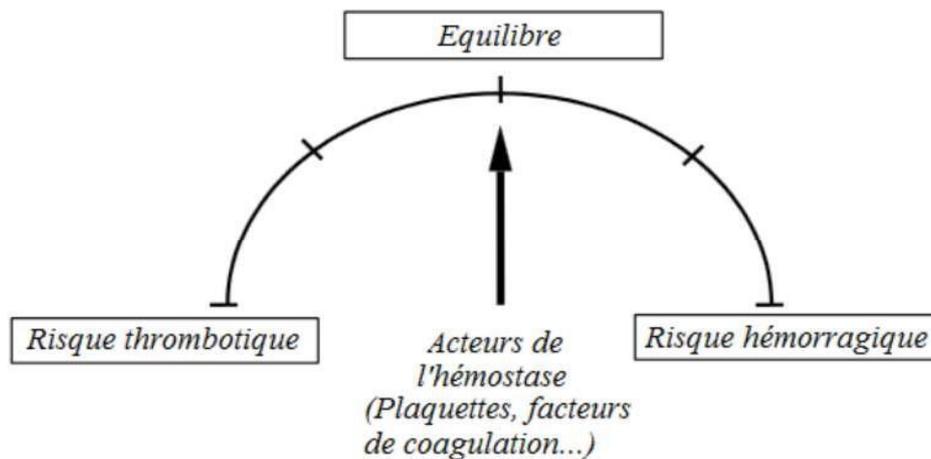


Figure 1 : Equilibre de l'hémostase

(3)

L'arrêt du saignement se produit suite à la formation d'un caillot qui vient obturer la brèche (ou colmater la blessure) formée au niveau d'un vaisseau. La formation de ce caillot fait intervenir des éléments cellulaires (plaquettes activées, cellules exprimant le facteur tissulaire...) et biochimiques (facteur de coagulation, cofacteur...). La majorité de ces facteurs sont des enzymes appartenant à la famille sérines protéases sécrétés par le foie sous forme de zymogènes inactifs (cofacteurs) qui deviendront actifs après clivage protéolytique. De nombreuses interactions existent in vivo, elles permettent une activation de la cascade de la coagulation et ainsi une régulation précise afin d'arrêter les saignements (4).

S'il est classique de considérer que le système d'hémostase se déroule en trois temps (hémostase primaire, coagulation puis fibrinolyse), ces trois phénomènes se déclenchent en fait simultanément et sont étroitement liés. Les éléments cellulaires et biochimiques cités ci-dessus participent à chacune des phases(5). Néanmoins, il est plus pratique d'exposer le déroulement du processus d'hémostase en schématisant ces trois phases comme suit :

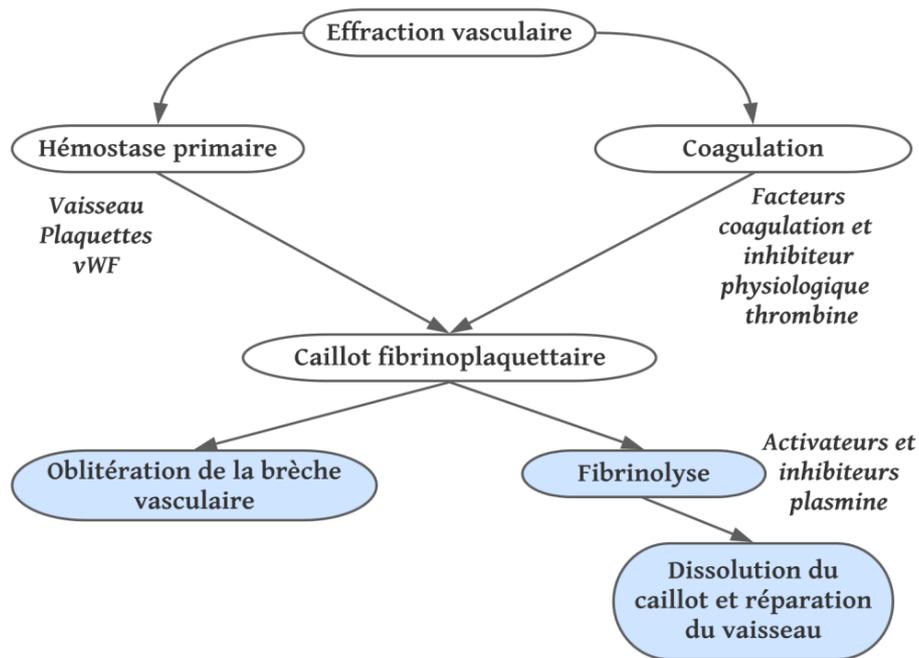


Figure 2 : Les étapes de l'hémostase

(6)

1.1 L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est le mécanisme principal de réparation tissulaire. Il s'agit de la première étape d'urgence du contrôle hémorragique visant à obturer initialement la brèche vasculaire à l'aide d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc. Elle correspond à l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives du sous endothélium(7). Dès qu'une lésion vasculaire provoquée ou spontanée apparaît, le processus d'hémostase primaire se met en jeu, on distingue deux étapes essentielles :

1.1.1 Le temps vasculaire

C'est la vasoconstriction réflexe initiale suivant la brèche vasculaire. Cette dernière peut avoir trois mécanismes différents :

- Une sécrétion de l'endothéline par les cellules endothéliales endommagées qui se fixe sur des récepteurs cellulaires des muscles lisses activant un mécanisme intracellulaire calcium-dépendant donnant une contraction des muscles lisses avoisinants provoquant une vasoconstriction.

- Un mécanisme myogénique protecteur suite à un contact direct des fluides avec les muscles lisses.
- Facteurs inflammatoires : histamine, leucotriènes et prostaglandines qui vont stimuler les nocicepteurs causant la douleur.

Il en résulte une réduction du calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, et modifie les conditions hémodynamiques, favorisant le mécanisme d'interaction molécules et cellules (8).

1.1.2 Le temps plaquettaire

En absence de lésion vasculaire, les cellules endothéliales sécrètent la prostacycline et le monoxyde d'azote (NO) qui inhibent les plaquettes et les maintiennent dans un état de repos (s/f discoïde) dans la circulation sanguine. Une fois les cellules endothéliales endommagées, il y a une levée d'inhibition. On distingue classiquement plusieurs phases de l'activation plaquettaire à savoir : l'adhérence initiale, l'activation au contact de la paroi vasculaire lésée, la sécrétion et l'amplification de l'activation et enfin la résultante de ce processus est un agrégat plaquettaire qui va obturer la brèche vasculaire (8).

- **L'adhésion**

C'est un phénomène passif. Les plaquettes dès leurs sorties du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale extrêmement thrombogène mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion des plaquettes est sous la dépendance de facteurs plaquettaires (GP Ib), du collagène III et IV présent dans le sous endothélium et du facteur von Willebrand qui sert de pont entre le sous endothélium et les plaquettes(8,9).

- **L'activation**

Elle se manifeste par le changement de forme des plaquettes qui deviennent sphériques, émettant de longs pseudopodes, s'étalent et augmentant leurs surface de contact et par une fusion puis la sécrétion rapide du contenu granulaire libérant des substances dont : facteur V, FVW, fibrinogène (pro coagulantes), NO (vasomotrices), ADP, Thromboxane A2 ,sérotonine (proagrégantes) et aussi par une augmentation de l'expression de la GP IIb /IIIa à la surface plaquettaire(8,9).

- L'agrégation plaquettaire

C'est un phénomène actif dont la glycoprotéine de la membrane plaquettaire, l'intégrine GpIIb-IIIa en présence du calcium adopte une conformation qui lui permet de reconnaître et de fixer le fibrinogène. Ces interactions vont donner lieu à l'accrochage des plaquettes les unes aux autres pour former un agrégat plaquettaire, c'est un thrombus fragile (agrégation réversible), et grâce à la libération du contenu granulaire des plaquettes, le caillot devient rigide constituant ainsi un thrombus blanc. Et pour solidifier le thrombus on a besoin de fibrine issue de l'activation de la coagulation(7).

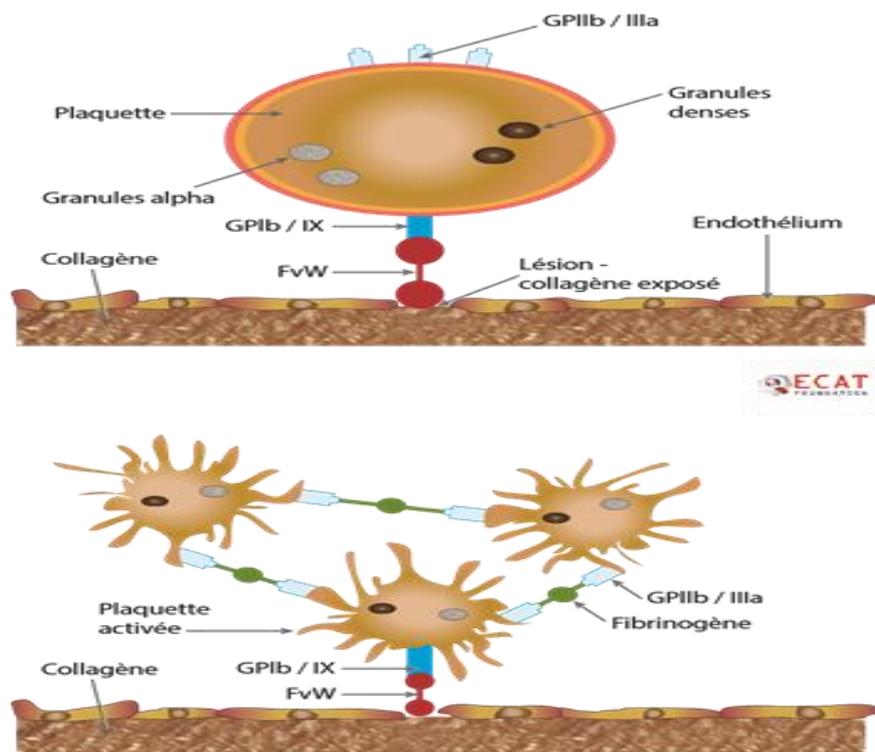


Figure 3 : Schéma représentatif de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire

(10)

2 La coagulation

Aussi appelée hémostase secondaire c'est un phénomène complexe qui permet la stabilisation et la consolidation du clou plaquettaire en créant des longs filaments de fibrine à partir du fibrinogène soluble sous l'action de la thrombine. Ces filaments se lient entre eux formant ainsi un caillot de fibrine qui permet l'obturation définitive de la brèche vasculaire. Elle comporte à

la fois des boucles de rétro activation positive qui amplifient le processus et négative qui le limitent dans l'espace-temps(11).

2.1 Les facteurs de coagulation

Les facteurs de la coagulation sont en nombre de 12, divisés en précurseurs (proenzymes ou zymogènes) de sérine-protéases, zymogène d'une transglutaminase, en cofacteurs (facteurs V, VIII) et en substrat (fibrinogène). Ils possèdent des noms propres à eux, mais sont définis dans la nomenclature internationale par des chiffres romains. Une fois activés, les facteurs de coagulation portent leur nom suivi du suffixe « a ». Ils peuvent également être regroupés en différents groupes selon leurs structures et leurs fonctions(11).

Tous ces facteurs de la coagulation sont synthétisés au niveau du foie (l'hépatocyte) d'où son importance et son rôle primordial dans le maintien d'une hémostase normale. Toutefois, certaines de ces protéines ne sont pas exclusivement produites par cet organe noble, mais aussi par d'autres : c'est le cas pour le facteur VIII, produit par la rate et le poumon. Immédiatement après sa sécrétion dans la circulation, le facteur VIII se lie au facteur Willebrand qui le protège de la dégradation. Les facteurs II, VII, IX, X et protéine C et S subissent des modifications vitamine K dépendantes indispensables à l'acquisition de leur activité fonctionnelle(12).

Tableau I : Les facteurs de la coagulation.

Numéro et/ou nom	Fonction	Produit final
I (fibrinogène)	Substrat de la thrombine	La fibrine
II (prothombine)	Active I, V, VIII, XIII, protéine C, plaquettes	La thrombine IIa
III (facteur tissulaire)	Active le facteur VII	Actif d'emblée
V (proaccélélerine, facteur instable)	Accroît l'activité enzymatique du Xa (cofacteur)	Va
VII (proconvertine, facteur stable)	Active IX, X	VIIa
VIII (facteur antihémophilique A)	Accroît l'activité enzymatique du IXa (cofacteur)	VIIIa lié au FVw
IX (facteur Christmas ou antihémophile B)	Active X	IXa
X (facteur Stuart-Prower)	Active II	Xa

XI (antécédent de la thromboplastine plasmatique)	Active XII, IX et prékallikréine	XIa
XII (facteur Hageman)	Active prékallikréine et fibrinolyse	XIIa
XIII (facteur fibrin-stabilizing)	Liaisons covalentes entre monomères de fibrine	XIIIa

L'assemblage des complexes enzymatiques permet l'activation de ces facteurs, cela se fait sur une surface de phospholipides chargés négativement où se fixent l'enzyme, le substrat et le cofacteur. Les deux premières se fixent aux phospholipides par leur domaine Gla, en présence d'ions calcium. Quant au cofacteur, il interagit à la fois avec l'enzyme, le substrat et les phospholipides, ce complexe confère une efficacité catalytique optimale à l'enzyme(11).

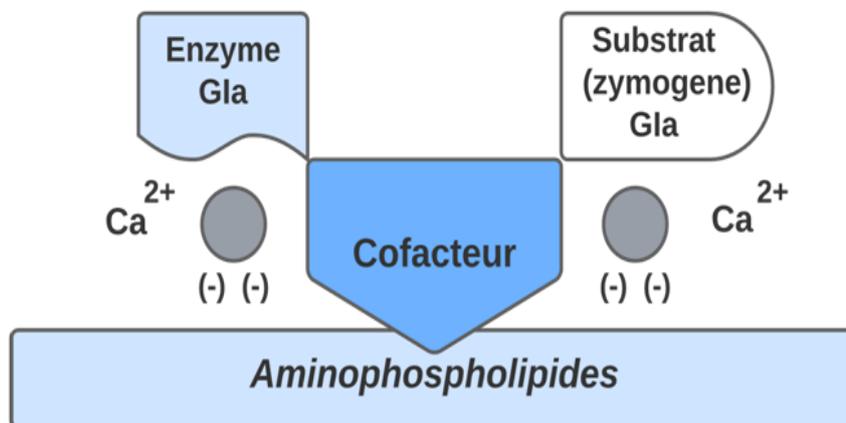


Figure 4 : Complexes enzymatiques de la coagulation

(11)

2.2 Le déroulement de la coagulation

En réalité, le concept de la coagulation n'est pas une cascade mais plutôt un réseau, et pour simplifier ce réseau, on peut schématiquement le diviser en 3 étapes :

2.2.1 L'initiation

In vitro, la coagulation peut être initiée par deux voies différentes appelée extrinsèque et intrinsèque.

❖ La voie extrinsèque

Le facteur tissulaire (FT) est un élément-clé de l'amorçage de la coagulation, ce récepteur membranaire est exprimé de façon constitutive par les cellules extravasculaires telles que les fibroblastes et les monocytes). Lors d'une lésion vasculaire le FT entre en contact avec le milieu endovasculaire et va se lier avec le facteur VIIa pour former un complexe tenace (FT-VIIa) qui, active le facteur VII. Le complexe FT-FVIIa active le facteur X en FXa. En présence de calcium et de phospholipides membranaires, le facteur Xa va alors se lier avec le facteur Va (FVa) pour former la prothrombinase, enzyme nécessaire à la transformation de prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La thrombine générée (FIIa) déclenche un rétrocontrôle positif en activant les facteurs V et XI et les plaquettes. La thrombine renforce l'agrégation plaquettaire au sein du caillot par la liaison à la surface des plaquettes à son récepteur PAR-1(10).

❖ La voie intrinsèque

Elle est déclenchée par le contact du sang avec le collagène (lésion interne), cette voie fait intervenir le KHPM, la prékallicréine et le facteur XII. Le F XIIa active le FXI en présence d'ions Ca^{2+} . En présence du XIa, le F IX est à son tour activé en F IXa. Il se forme alors un premier complexe à la surface de la membrane plaquettaire capable d'activer le F X en Xa. Ce complexe est formé de FIXa, le Ca^{2+} , le F III plaquettaire et le cofacteur VIII activé par les premières traces de la thrombine(12).

Ces deux voies se rejoignent pour ne donner qu'une seule et unique voie, la voie commune ou il y a la formation de thrombine.

2.2.2 Formation de la thrombine et amplification

Les facteurs IXa et Xa activent leurs substrats respectifs (facteurs X et II) à la surface des membranes des plaquettes activées. Au terme de cet enchaînement de réactions, les premières molécules de thrombine sont formées. La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation. Elle va stimuler les plaquettes qui passent à proximité en se fixant sur son récepteur (PAR1) et en le clivant. Elle permet ainsi le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes et l'accroissement du thrombus plaquettaire pour une exposition plus grande d'aminophospholipides membranaires, c'est-à-dire de surfaces catalytiques.

La thrombine active les cofacteurs VIII et V leur permettant de remplir leur fonction. Elle est aussi capable d'activer le facteur XI (phénomène lent), renforçant les réactions qui mènent à

sa propre production. La thrombine peut aussi activer d'autres types cellulaires que les plaquettes, en particulier les leucocytes et les cellules vasculaires. Elle participe ainsi aux événements qui suivent une lésion vasculaire : réaction inflammatoire, remodelage vasculaire et cicatrisation(13,14).

2.2.3 Fibrino-formation

La dernière étape est l'étape de fibrinoformation. La très grande quantité de thrombine générée transforme le fibrinogène en monomère de fibrine soluble et active le FXIII en FXIII activé (FXIIIa). Les filaments de fibrine se polymérisent au niveau du caillot. Ce caillot est ensuite consolidé par l'action du FXIIIa qui catalyse la formation de liaisons covalentes entre les monomères de fibrines afin de former un réseau de fibrine insoluble.

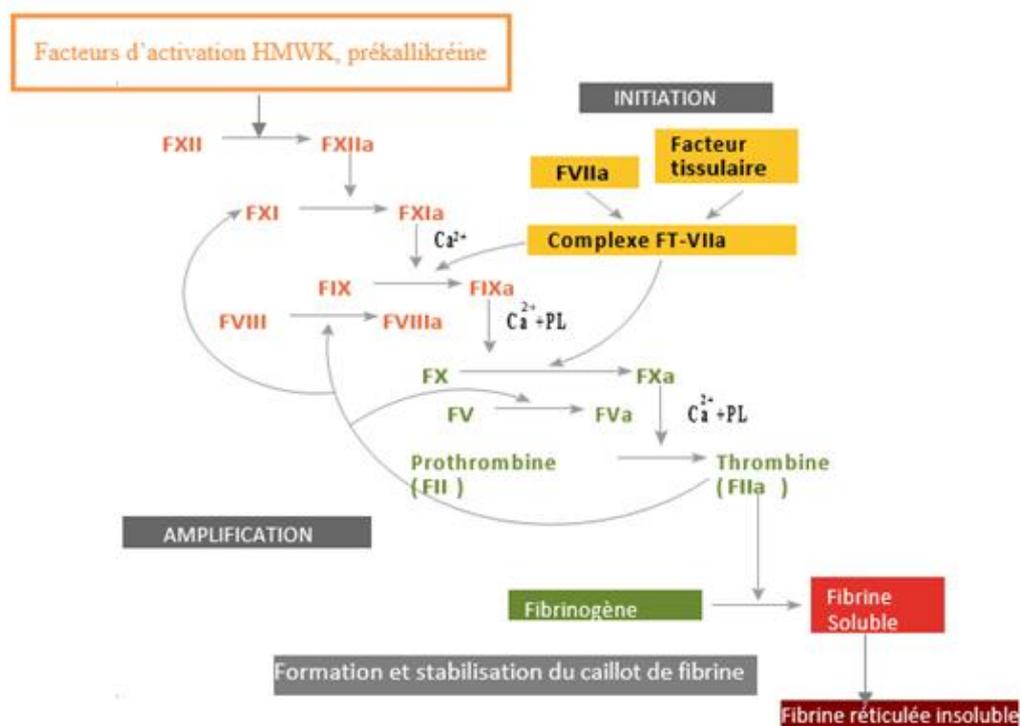


Figure 5 : Schéma représentatif de la coagulation

(10)

2.3 Régulation de la coagulation

Tout système d'activation, comme celui de la coagulation possède un système naturel inhibiteur afin d'éviter son emballement. L'inhibition de la coagulation a lieu principalement grâce à 4 inhibiteurs. L'antithrombine qui comme son nom l'indique inhibe la thrombine mais également la plupart des facteurs activés (enzymes) de la coagulation. Le couple de PC/PS qui inhibe les facteurs VIII et V de la coagulation et enfin le TFPI (inhibiteur de la voie du FT) qui s'oppose à l'activité du complexe FT/FVIIa dès que les premières traces du FXa apparaissent(11).

2.3.1 Antithrombine

C'est une glycoprotéine plasmatique monocaténaire dont la synthèse est réalisée au niveau du foie (l'hépatocyte). Sa demi-vie plasmatique est de 50 à 70 heures. Elle appartient à la famille des inhibiteurs de sérine-protéase ou serpins, c'est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. L'AT comporte deux sites fonctionnels fondamentaux : un site réactif dans sa partie C-terminale qui va se lier aux sérines protéases et un site de liaison aux héparines sulfates du vaisseau dans sa région N terminale. Sa concentration plasmatique est de 180 à 300 mg /L. Le gène codant de l'AT est situé sur le chromosome 1(15).

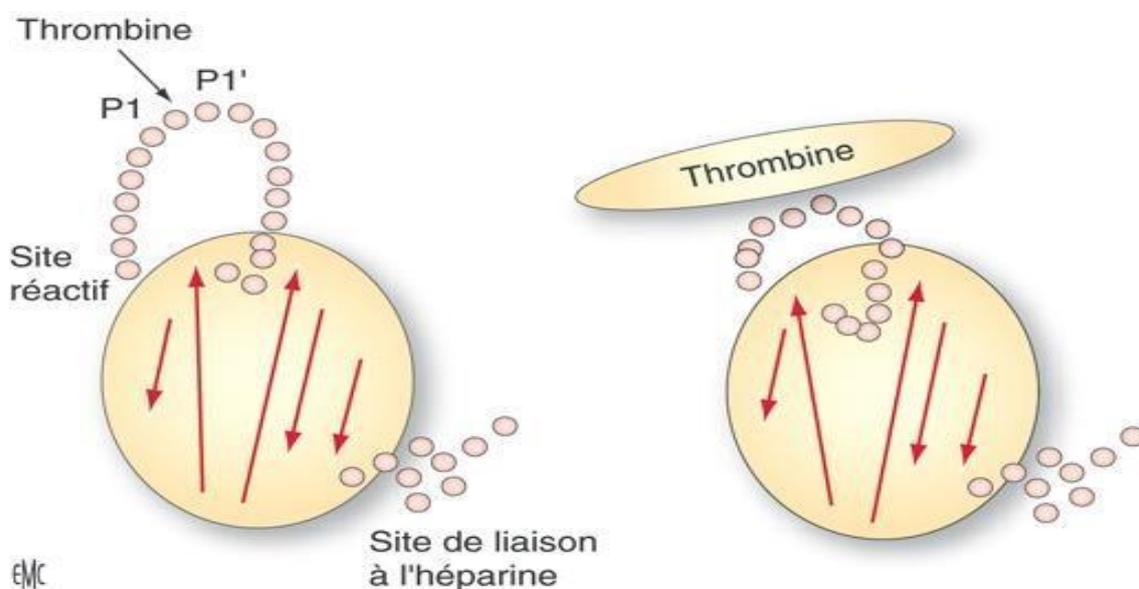


Figure 6: Schéma de la molécule d'antithrombine

(16)

Cette glycoprotéine possède une action inhibitrice irréversible sur presque tous les facteurs activés de la coagulation dont la thrombine, Xa, IXa, XIa, XIIa, toutefois celle-ci s'exerce essentiellement sur le FXa et la thrombine. La liaison aux héparines sulfates induit un changement de conformation de l'antithrombine lui permettant ainsi d'inhiber rapidement ses enzymes cibles.

Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible : dans le cas de la thrombine, les héparines sulfates se lient à la fois à l'AT et à la thrombine, alors que dans le cas du facteur Xa, il n'y a pas d'interaction directe des héparines sulfates avec l'enzyme et seule l'interaction héparines sulfates-AT conditionne l'inhibition du facteur X(15).

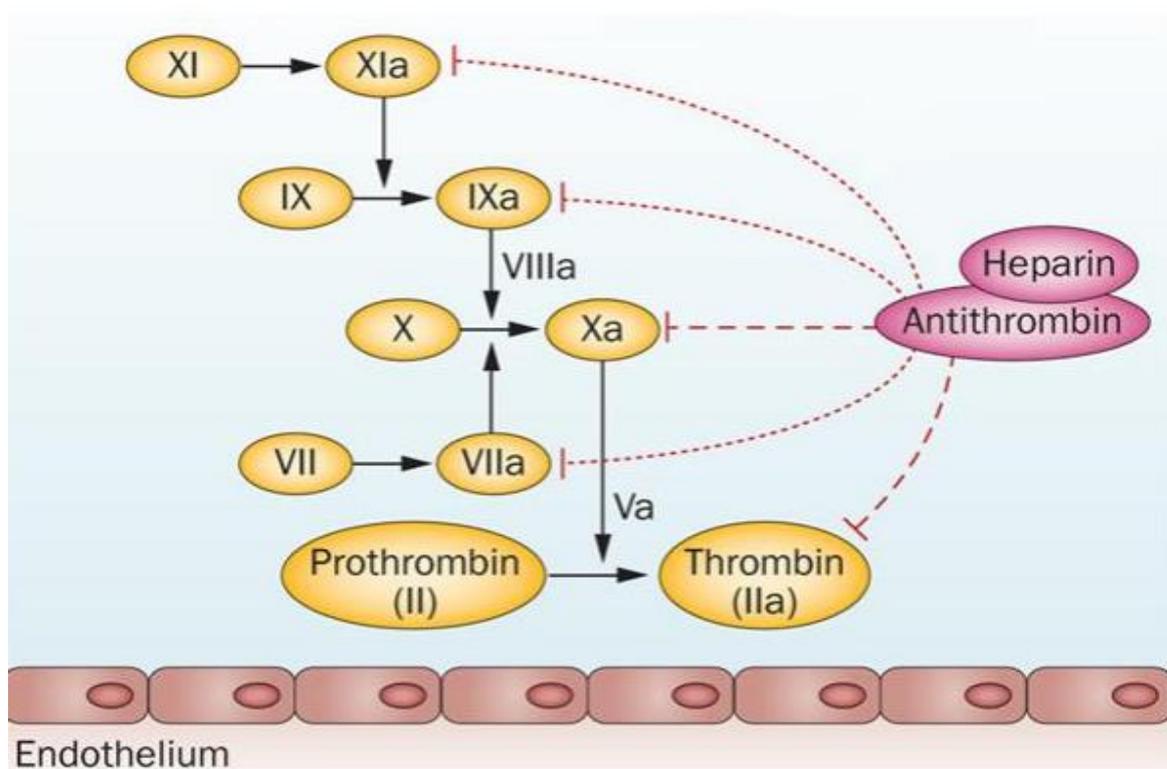


Figure 7: Mécanisme anticoagulant de l'antithrombine

(17)

2.3.2 Le système de la protéine C et la protéine S

2.3.2.1 La protéine C

C'est une glycoprotéine bicaténnaire, dont la synthèse dépend de la vitamine K, synthétisée par l'hépatocyte. Elle a une demi-vie courte de six à huit heures, cette protéine circule sous forme d'un zymogène inactif et acquiert une activité serine protéase une fois clivée par la thrombine(18). L'extrémité N-terminale de la chaîne légère contient neuf résidus d'acide gamma carboxy glutamique (GLA) indispensables à sa fixation par le calcium aux phospholipides (PLs). La chaîne lourde contient un site de clivage Arg-Leu pour la thrombine et un site catalytique. Sa concentration plasmatique est de 3 à 5 mg/L. Le gène PROC codant de la PC est situé sur le chromosome 2 (2,19).

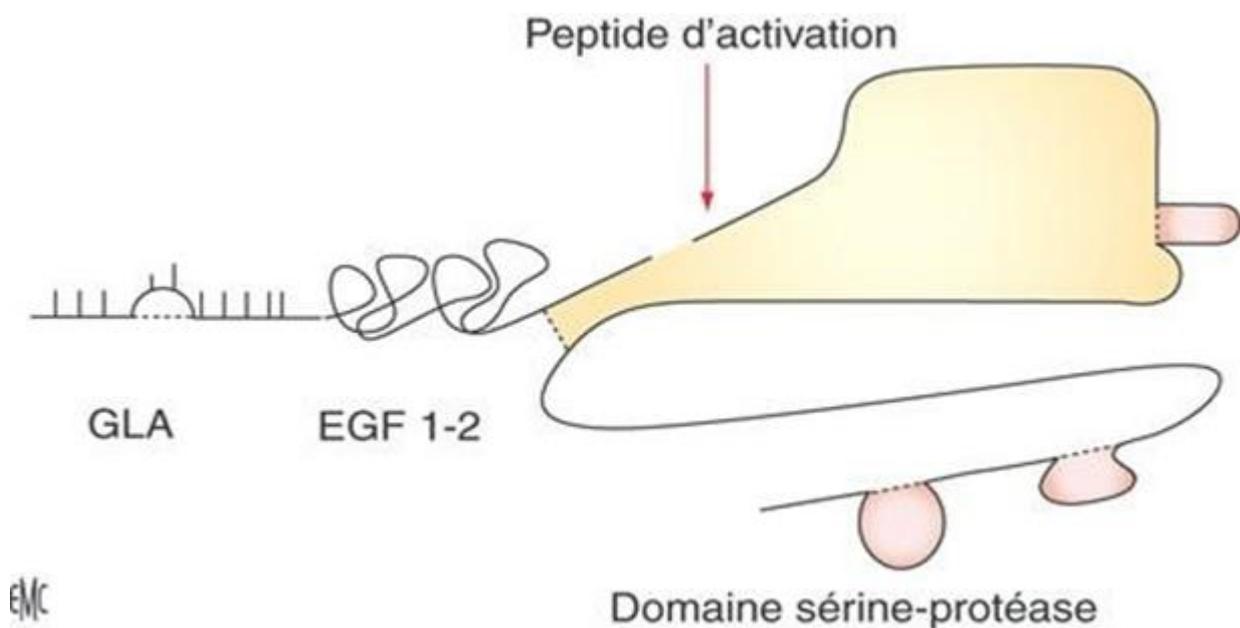


Figure 8: Schéma de la molécule de protéine C

(16)

2.3.2.2 La protéine S

C'est une protéine vitamine K dépendante de 635 acides aminés, de masse moléculaire (MM) 70 KDa. Sa synthèse n'est pas exclusivement hépatocytaire, elle est produite par les cellules endothéliales, les cellules de Leydig et le cerveau. La partie N-terminale de la protéine contient

11 GLA qui lient les ions calcium et lui confèrent une haute affinité pour les PLs membranaires. Le gène Pros 1 qui code pour cette protéine est localisé sur le chromosome 3. Sa concentration plasmatique est d'environ 25 mg /L et sa demi vie est de 42 heures. Dans le plasma la protéine S circule principalement sous deux formes, une forme libre (40%) et une forme liée à une protéine régulatrice du complément, la C4b-binding protéine(C4b-BP) (60%). La protéine S ne se lie qu'à l'isoforme beta de la C4b-BP qui représente 80% de la C4b-BP circulante(19).

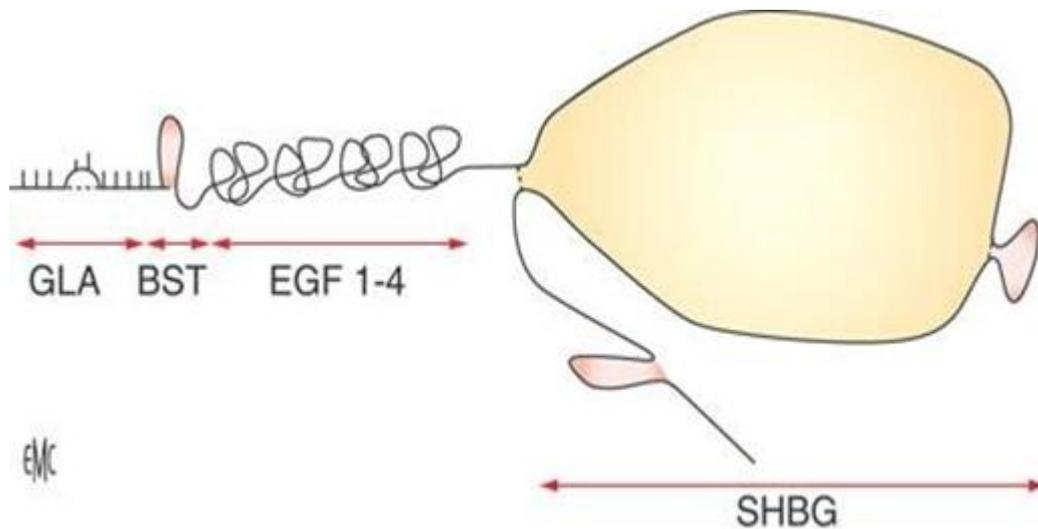


Figure 9: Schéma de la molécule de protéine S

(16)

2.3.2.3 Mode d'action du système de la protéine C

La protéine C et la protéine S sont des facteurs vitamine K dépendant agissant conjointement pour exercer une activité anticoagulante physiologique. La protéine C lorsqu'elle est en interaction avec la thrombomoduline (une protéine transmembranaire exprimée à la surface des cellules endothéliales) via un récepteur endothélial agit comme un cofacteur dans ce système, la thrombine active un processus de retro inhibition et perd ses propriétés coagulantes suite à des modifications conformationnelles. La thrombine perd même son affinité pour les plaquettes et le fibrinogène et devient un acteur principal dans l'inhibition de la fibrinoformation (20).

Le complexe thrombine-TM est responsable de l'activation de la protéine C. Une fois activée la protéine C est libérée et en présence de la protéine S, peut dégrader par clivage protéolytique limité les facteurs Va et VIIIa indispensable à la phase d'amplification de la cascade de coagulation et limiter ainsi la génération de la thrombine.

L'activité anti coagulante de la PCa est neutralisée dans le plasma par des inhibiteurs de sérine protéase, comme l'inhibiteur de la PC, l'alpha 1-antitrypsine, ou encore l'alpha 2-macroglobuline(11).

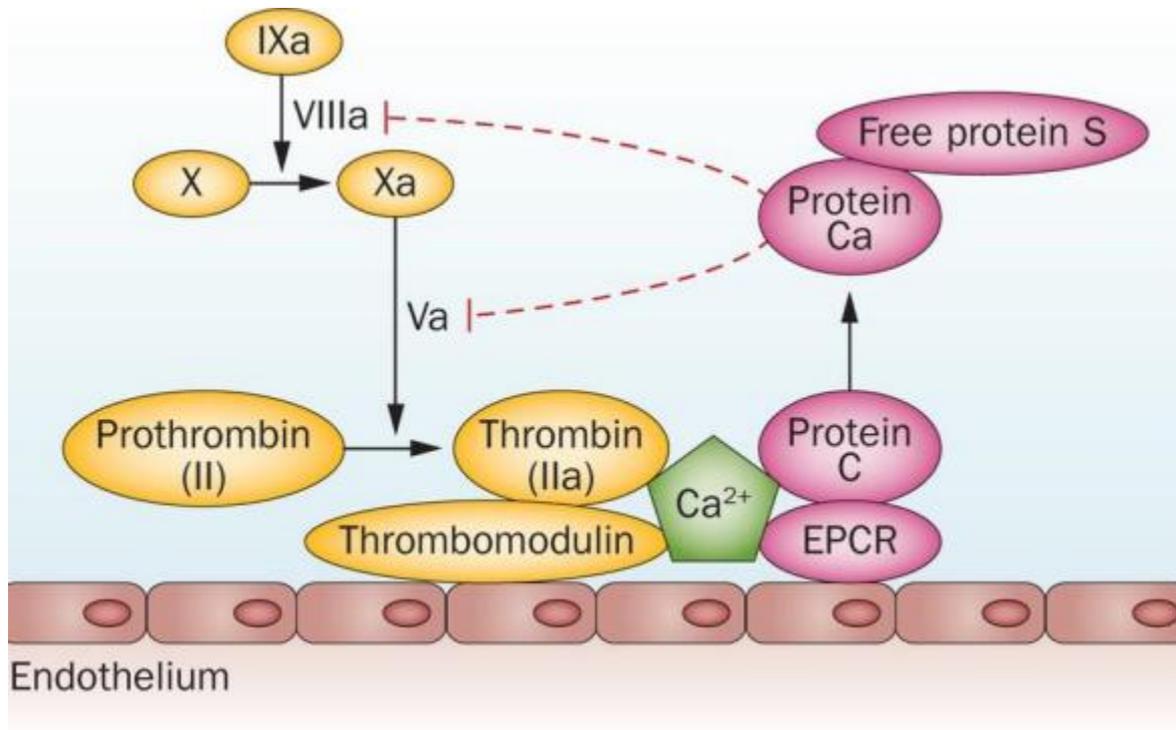


Figure 10 : Les mécanismes anticoagulants du système de la protéine C

(17)

2.3.3 Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire TFPI

Le TFPI circule sous deux formes, une forme liée aux lipoprotéines (HDL, lipoprotéine A, LDL), et une forme libre étant responsable de l'activité anticoagulante (20% du TFPI circulant). Il est produit par la cellule endothéliale, cet inhibiteur comporte trois domaines de type Kunitz. Le premier domaine se lie au complexe FT-FVIIa, le deuxième domaine se lie au facteur Xa et le dernier domaine se lie aux lipoprotéines.

Le TFPI inactive non pas le FT mais l'activité catalytique du complexe FT-FVIIa et cela déroule en deux étapes :

- Dans un premier temps le TFPI se fixe au FXa.

- Puis le complexe FXa-TFPI s'associe au complexe FT-VIIa pour former le complexe quaternaire inactif FXa-TFPI-FT-FVIIa (justifiant la nécessité de la présence du FXa pour initier l'inhibition par le TFPI).

In vivo, l'héparine déplace TFPI fixé aux glycosaminoglycane de la paroi vasculaire, avec par conséquent une augmentation de son activité inhibitrice(21).

3 La fibrinolyse

Une fois la paroi vasculaire étanche, le thrombus doit être détruit afin de laisser place à la cicatrisation tissulaire et au rétablissement de la perméabilité vasculaire, on parle alors de la fibrinolyse physiologique.

La fibrinolyse est bâtie selon la même conception que le système de la coagulation comprenant des molécules à activité protéolytique, qui agissent sur un substrat, contrôlées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs permettant une régulation physiologique très précise. Pour comprendre cette physiologie on la divise en 2 parties :

- La première partie est la production de la plasmine par clivage du plasminogène, et cela par deux activateurs :
 - ✓ Activateur tissulaire du plasminogène t-PA, à condition, pour que l'activation soit efficace le plasminogène doit se fixer sur la fibrine, puis l'activateur t-PA vient se fixer sur la fibrine et clive ce dernier en protéine dimérique reliées par un pont disulfure, c'est la plasmine.
 - ✓ Activateur urinaire du plasminogène u-PA, contrairement à l'activateur (t-PA), urokinase qui est activé à partir de pro-urokinase n'est pas obligé d'être fixé sur la fibrine pour cliver le plasminogène, elle le transforme direct(4,22).

On peut citer aussi un autre activateur, c'est le facteur XII Hageman activé aussi par le kininogène en présence du KHPM.

- La deuxième partie consiste à l'inhibition de la plasmine par deux voies :
 - ✓ L'inhibition direct de la plasmine : pour cela deux acteurs peuvent intervenir la Alpha 2 antiplasmine (neutralise la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine) et la Alpha 2 macroglobuline (par la formation du complexe avec la plasmine, et inhibe son activité)(4,23).

- ✓ Inhibition des activateurs de plasminogène dont : le plasminogène activator inhibitor 1 PAI-1, c'est le principal, il inhibe le t-PA et urokinase par formation d'un complexe covalent. Et aussi le plasminogène activator inhibiteur 2 : qui est synthétisé par le placenta au cours de la grossesse(24,25).

La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, identifiés comme les produits de dégradation de la fibrine, ou PDF, qui sont quantifiables dans le plasma. Le taux de PDF plasmatiques est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation. Ils sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau du foie par le système macrophagique(26).

Ce système très fin de régulation de l'activité de la plasmine et de sa restriction à la surface de la fibrine explique le fait que la fibrinolyse physiologique soit un processus qui reste localisé au niveau du thrombus. Son rôle réside dans la lyse progressive du caillot après la cicatrisation de la brèche vasculaire, mais aussi dans la prévention de son extension évitant l'occlusion de la lumière vasculaire(4).

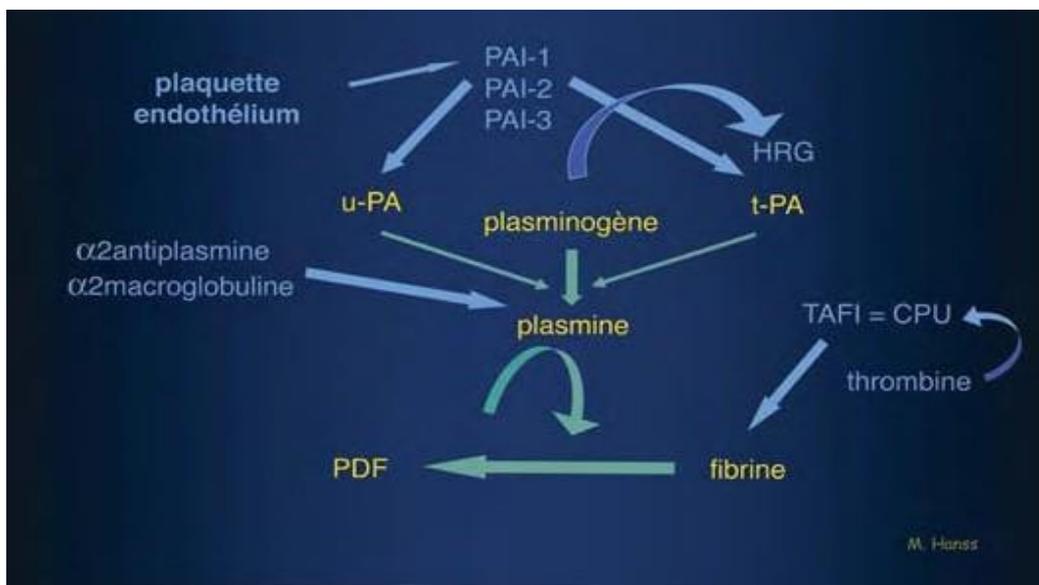


Figure 11: Schéma de la fibrinolyse

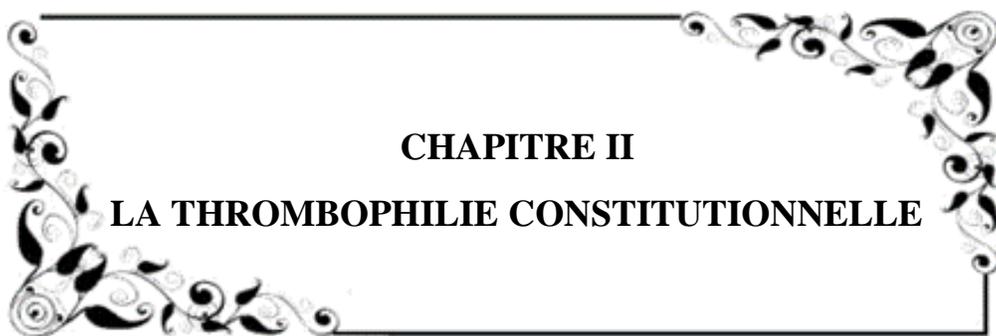
(4)

4 L'état de l'hypercoagulabilité au cours de la grossesse

La grossesse induit des changements importants de l'équilibre hémostatique, qui associe une hypercoagulabilité à un état inflammatoire. Cet état hypercoagulable est considéré comme protecteur. Surtout au moment du travail, empêchant une hémorragie excessive.

Tandis que l'élévation de la coagulation plasmatique s'explique par une augmentation des facteurs Willebrand, VIII, II, VII, IX, X et du fibrinogène d'une part et une diminution de l'activité fibrinolytique et des taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation d'autre part.

Les pathologies spécifiques de la grossesse sont définies par leur apparition liées à l'état gravidique et leur guérison par l'accouchement, parmi ces pathologies on distingue : les pathologies à risque hémorragique (maladie de Willebrand, les thrombopathies...), les pathologies auto-immunes (purpura thrombopénique immunologique...), les pathologies à risque thrombotique (la thrombophilie héréditaire et la thrombophilie acquise)(27).

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in the corners, framing the central text.

CHAPITRE II
LA THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE

1 Définition de la thrombophilie constitutionnelle

Le terme thrombophilie fait habituellement référence aux anomalies hémostatiques prédisposant aux thromboses ou la tendance aux thromboses. Les ambiguïtés au sujet du terme thrombophilie découlent du fait que ce terme a été créé récemment par analogie avec l'hémophilie. En règle générale, la thrombophilie désigne un ensemble d'anomalie moléculaire congénitale (héréditaires) ou acquise (28).

En effet, la thrombophilie constitutionnelle se définit par une tendance déterminée génétiquement à faire des thromboses, elle peut être due :

- ❖ Soit à la perte de fonctions de certains inhibiteurs de la coagulation : déficit en antithrombine, déficit en protéine C, déficit en protéine S, résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden).
- ❖ Soit à un gain de fonction par augmentation de l'expression de certains facteurs pro-coagulants : mutation G20210A du gène du facteur II, élévation des taux des facteurs VIII, IX, X, XI et l'hyperhomocystéinémie (29,30).

2 Les marqueurs biologiques de thrombophilie

2.1 Les déficits en inhibiteurs constitutionnels

2.1.1 Déficits en antithrombine

Le premier cas de déficit en AT a été décrit en 1965 par Egeberg. Ce déficit constitutionnel en AT est rare, sa prévalence serait de 1/2000 à 1/5000 dans la population générale et dans la population jeune qui thrombose est de 7%, en Algérie 6.5%. Les déficits en AT sont hétérogène, plusieurs ont été identifiés et tous ne présentent pas le même risque thrombotique (31,32).

- Les déficits de type 1 (quantitatif) : sont dus à des micro insertions ou des micro délétions à l'origine d'une absence d'expression de l'allèle muté. La concentration de la protéine est diminuée mais elle fonctionne normalement(33,34).

- Les déficits de type 2 (qualitatif) : sont caractérisés par des mutations ponctuelles dans les domaines fonctionnels. Ils correspondent à la synthèse d'une protéine anormale incapable de neutraliser la thrombine (type 2 ou RS) ou incapable de fixer l'héparine (type 2 ou HBS) et le type 2PE dont la stabilité de la protéine est modifiée et sa concentration plasmatique est légèrement diminuée (anomalies pléiotropiques) (35,36) .

Par ailleurs, les déficits constitutionnels en AT sont des anomalies à transmission autosomique dominante à pénétrance variable. La plupart des déficits retrouvés chez les sujets symptomatiques sont des déficits quantitatifs (de type I pour AT). Les déficits qualitatifs (type II) sont rares. Le gène qui code pour l'AT est SERPINC1, situé sur le chromosome 1. Les bases moléculaires des déficits ont été bien établies, avec plus de 300 mutations délétères identifiées (non-sens, faux sens ou grands remaniements génétiques dans les déficits de type I et, sans surprise, plutôt des mutations faux sens affectant des sites fonctionnels dans les déficits de type II)(36).

Tableau II: Classification des déficits héréditaires en antithrombine

(37)

		Activité cofacteur de l'héparine	Activité Progressive	Antigène
Type I		↓	↓	↓
Type II	RS	↓	↓	N
	HBS	↓	N	N
	PE	Limite	Limite	Limite

2.1.2 Déficit en protéine C

Le déficit en protéine C est associé à des anomalies du gène PROC (situé sur chromosome 2). Il existe deux types de déficit en protéine C :

- Type1 déficits quantitatif (90%) : avec une activité normale et une concentration basse voire nulle de la protéine et qui ont une pénétrance clinique variable . La forme hétérozygote du

déficit en PC est plus fréquente. Les mutations mises en cause sont en générale de type faux sens avec un défaut d'expressions du gène plus au moins complet(38).

- Type2 déficits qualitatif (10%) : avec une concentration normale, mais une activité basse de la protéine(31), eux-mêmes classés en :
 - Type IIAM :
 - Activité enzymatique diminuée décelée avec les méthodes amidolytiques ;
 - Anomalie au niveau du site actif ;
 - 04 mutations identifiées.
 - Type IIAC :
 - Activité anticoagulante diminuée décelée par méthode de coagulation ;
 - Site catalytique intact ;
 - Anomalie au niveau du site d'interaction avec les autres protéines (PS, FVa, FVIIIa, PL) ;
 - 08 mutations identifiées.

Tableau III : Classification des déficits héréditaires en protéine C

(37)

		Activité anticoagulante	Activité amidolytique	Antigène
Type I		↓	↓	↓
Type II	AM	↓	↓	N
	AC	↓	N	N

2.1.3 Déficit en protéine S

Les déficits héréditaires en protéine S sont liés à des mutations ou des délétions du gène PROS1 situé sur le chromosome 3. Ce déficit retrouvé chez 2 à 3% des patients thrombophiliques, il pourrait être de l'ordre de 0,05 à 0,10% de la population générale. La fréquence dans la population qui thrombose est de 3% et en Algérie 3,2%. La grande majorité des patients sont hétérozygotes, les déficits homozygotes en PS sont exceptionnels et quelques cas seulement ont été décrits(31).

Le déficit en PS a été décrit pour la première fois en 1984, 03 types de déficits héréditaires sont définis(11,24):

- Type quantitatif (I et III) : affectent la quantité de la protéine circulante.
 - Le type I : la PS totale et la PS libre sont diminuées de façons équivalentes.
 - Le type III : seule la PS libre est basse.
- Type qualitatif (II) : un rare déficit associant un taux de PSL normal et une activité diminuée.
 - Le type IIa : anomalie au niveau de la PS libre.
 - Le type IIb : concentration en PS libre normale mais une activité anti coagulante abaissée.

Tableau IV : Classification des déficits héréditaire en protéine S

(37)

	Activité cofacteur de la PCa	PS libre	PS Totale
Type I	↓	↓	↓
Type II	↓	N	↓
Type III	↓	↓	N

2.1.4. Déficit en protéine Z :

La protéine Z est un facteur vitamine K dépendant qui se lie à la protéase protéine Z-dépendant pour former un complexe qui inhibe le facteur Xa. Le phénotype prothrombotique du déficit en protéine Z associe des pertes fœtales précoces (avant la 20^{ème} semaine de grossesse), des thromboses veineuses plus précoces et récidivantes chez les patients porteurs d'une mutation V Leiden et de manière plus discutable des accidents vasculaires cérébraux du sujet jeune (31).

2.2 Anomalies génétiques du facteur V et II

2.2.1 Résistance plasmatique à l'action de la protéine C activée et mutation du facteur V

Le facteur V est une glycoprotéine qui joue un rôle très significatif dans la coagulation par ses propriétés pro-coagulantes et anticoagulantes. En effet, le FV est pro coagulant autant que

cofacteur enzymatique de FX, après clivage du facteur V par la thrombine, le facteur Va ainsi former est un cofacteur du facteur Xa qui active la prothrombine en thrombine. Le FV est considéré anticoagulant autant que cofacteur de la PCa vis-à-vis de la dégradation du FVIIIa. La protéine C scinde le facteur Va au niveau de trois sites : Arg306, Arg506 et Arg679. L'activité du FV autant que cofacteur de la PCa pour la dégradation du FVIIIa nécessite le clivage en Arg506 en premier et il est prépondérant lorsque le facteur Va et la PCa sont présents en faible concentration. Cependant, l'inactivation qui en résulte est partielle. Pour être complète, elle nécessite encore la coupure de l'arginine 306 qui est très dépendante de l'activité cofacteur de la protéine S(39).

Le facteur V leiden est une variante du FV présentant une mutation ponctuelle qui conduit au remplacement d'une arginine (R) par une glutamine (Q) en position 506, d'où l'appellation de mutation R506Q . Ce qui affecte l'un des sites de clivage du facteur V par la PCa. Il en résulte un défaut d'inactivation du FVa par la PCa et une perte de l'activité cofacteur de la PCa du FV. La mutation du facteur V leiden est le facteur du risque héréditaire anormal le plus fréquent en Algérie la fréquence allélique dans la population générale est de 1,3%, et dans la population qui thrombose est de 8,5%(31,40).

La RPCa est l'anomalie la moins thrombogène parmi les anomalies prédisposant aux thromboses, et elle nécessite parfois l'interaction avec d'autres facteurs de risque pour qu'elle puisse s'exprimer(41).

Deux mutations privées qui affectent sur le FV, le site de clivage en 306 ont été rapportées :

- La mutation Hong Kong (Arg306Gly) qui serait sans effet sur la RPCa ;
- La mutation Cambridge (Arg306Thr) qui pourrait être associée à une résistance accrue(24).

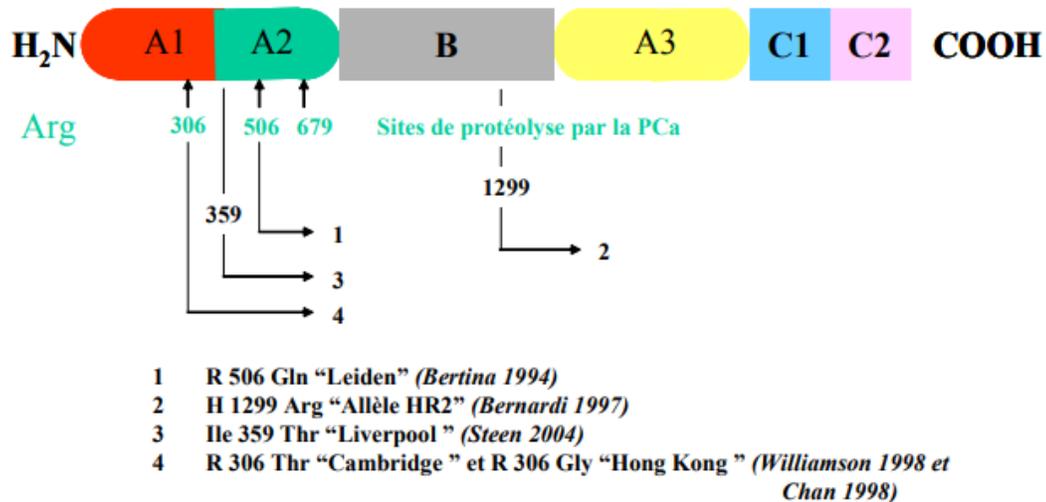


Figure 12: Mutation du facteur V associée à une diminution de la réponse plasmatique à la protéine C activée

(31)

2.2.2 Mutation G20210A du gène de la prothrombine

Cette mutation décrite en 1996 par Poort, se situe dans la région non traduite du gène de la prothrombine. Le facteur II (FII) précurseur de la thrombine occupe une position clé dans la formation de fibrine. Toutefois, le facteur II Leiden peut avoir une mutation unique dans la partie non transcrite du gène codant pour le FII qui conduit à la substitution en position 20210 d'une Guanine par une Adénosine (G20210A). La mutation n'affecte pas les fonctions de la prothrombine mais induit des concentrations élevées de ce dernier. Elle existe à l'état homozygote et hétérozygote. La prévalence du polymorphisme en Europe est aux alentours de 2%, avec un gradient croissant nord-sud. Il est rare dans les populations d'Afrique et d'Asie. Le risque relatif de thrombose veineuse chez les hétérozygotes est aux environs de 2 à 3% (25,31,38).

2.3 Autres anomalies liées à la thrombophilie

2.3.1 Augmentation des taux du facteur VIII

Des valeurs élevées du facteur VIII relèvent généralement d'un support génétique, mais le rôle de facteurs environnementaux peut le plus souvent être mis en cause. Le facteur VIII augmente

significativement durant la grossesse et lors d'un syndrome inflammatoire. Il a été montré que son élévation provoque un risque accru de TVP après la prise d'œstroprogestatifs. Le taux du facteur VIII de la coagulation est influencée par celle du facteur Willebrand et le groupe sanguin avec des concentrations plus élevées chez les sujets de groupe sanguin A, B et AB(42,43).

2.3.2 Élévation du taux plasmatique des facteurs IX, X et XI

Des valeurs accrues en facteur XI, facteur X et facteur XI sont affiliés à une majoration du risque de TVP. Cette élévation fréquente pour le facteur XI (10 % de la population) double le risque de TVP. Ce risque est observé d'une façon plus importante chez les femmes pré-ménopausées ne prenant pas d'œstroprogestatif et pressentent des taux élevés de FX. Enfin, aucune donnée concernant les conséquences des variations de ces facteurs n'est disponible chez la femme enceinte(44).

2.3.3 Hyperhomocystéinémie et mutation C677T de la MTHFR

L'homocystéine est un métabolite de la méthionine qui provient des protéines de l'alimentation et des protéines corporelles. L'hyperhomocystéinémie est causée par l'élévation des taux d'homocystéine, cette dernière est liée à un risque accru de TVP. Néanmoins, il convient de distinguer les hyperhomocystéinémies sévères des hyperhomocystéinémies faibles à modérées. Les premières sont toujours d'origine génétique alors que les secondes peuvent être d'origine génétique ou acquise (36).

L'hyperhomocystéinémie constitutionnelle est due à des déficits :

- ❖ Le déficit homozygote en cystathionine- β -synthase pour la mutation 833 T>C, qui ne peut se traduire que par la survenue d'événements thromboemboliques.
- ❖ Le déficit homozygote en MTHFR est l'anomalie constitutionnelle des voies de reméthylation. C'est l'anomalie la plus commune.
- ❖ Le déficit hétérozygote en β cystathionine synthase est fréquent.
- ❖ Une autre anomalie fréquente est la présence d'un variant thermolabile de la MTHFR, ce variant résulte d'une substitution C>T du nucléotide 677 du gène transformant une alanine en valine. Cette anomalie peut contribuer à expliquer les formes modérées lorsqu'il est présent à l'état homozygote (10 % de la population générale), en cas de carence

vitaminique, mais il n'est pas par lui-même FR de thromboses et ne doit pas être recherché d'emblée(36,45,46).

2.3.4 Dysfibrinogénémie

Il s'agit d'une anomalie fonctionnelle moléculaire du fibrinogène qui peut affecter un ou plusieurs gènes : FGA, FGB ou FGC ; localisés sur le chromosome 4. Les anomalies de l'extrémité C terminale de la chaîne alpha et N terminale de la chaîne beta du FG sont principalement liées à l'apparition des manifestations thrombotiques. En effet, le risque de thrombose est essentiellement associé à de multiples mécanismes dont : défaut de liaison de la thrombine à la fibrine anormale, défaut de polymérisation ou thrombolyses défectueuses(38).

3 Diagnostic de la thrombophilie constitutionnelle

3.1 Dosage de l'AT

Les techniques utilisées doivent permettre de diagnostiquer tous les types de déficits. Trois méthodologies sont à employer (voir annexe III) : en dépistage, la mesure de l'activité cofacteur de l'héparine qui est la plus sensible à l'ensemble des déficits quel qu'en soit le type, complétée dans le cadre du typage par la mesure de l'antigène et de l'activité progressive.

- Mesure de l'activité cofacteur de l'héparine : Cette méthode colorimétrique permet de mesurer la capacité de l'AT à inhiber les facteurs IIa ou Xa ajouté en quantité fixe et en excès, en présence d'héparine. La quantité résiduelle de protéase est mesurée par son activité amidolytique sur substrat spécifique. Pour mesurer spécifiquement l'AT, il faut impérativement un temps d'incubation du mélange plasma-protéase-héparine court, un excès d'héparine dans le milieu et, si l'on utilise du FIIa, il doit être d'origine bovine. Le tampon de dilution du plasma a également son importance. La méthode est théoriquement apte à dépister tous les déficits.
- Dosage de l'AT antigène : L'AT est facile à mesurer au moyen de techniques immunologiques. Certains laboratoires européens ont toujours recours à l'immunoélectrophorèse ou à l'immunodiffusion radiale. Cependant, la plupart ont recours à un essai des techniques commerciales enzyme-linked immuno sorbent assay (Elisa), ou à des techniques immunoturbidimétriques automatisées ayant des caractéristiques analytiques plus favorables.

- Mesure de l'activité progressive : Cette méthode diffère de la mesure de l'activité cofacteur de l'héparine par l'absence d'ajout d'héparine dans le milieu réactionnel et par une incubation plus longue du plasma à étudier avec la protéase cible. Cet essai évalue la capacité fonctionnelle du site d'inhibition de la protéase, mais ne tient pas compte du fonctionnement du site de liaison à l'héparine. Il permet de distinguer les types IHHBS (normal progressive activity) des types II RS (Low progressive activity). À noter que le temps d'incubation plus long réduit la spécificité ; de plus, il ne peut pas être réalisé chez un patient traité par héparine(36,47).

3.2 Dosage de la protéine C

Le diagnostic biologique de carence en PC est rendu difficile par la diversité des anomalies moléculaires responsables du défaut d'expression de l'allèle muté. Il existe des techniques d'étude de la PC basées sur trois principes différents : la mesure par TC, qui est apte à dépister tous les types de déficits et est donc à utiliser en première intention, la mesure de l'activité amidolytique qui évalue la capacité de la PC à être activée et la fonctionnalité du site protéasique de la PCa, et la mesure de l'antigène(36).

Mesure de l'activité : la première étape est l'activation de la PC à l'aide d'une enzyme spécifique extraite d'un venin de serpent. À noter que de ce fait la voie physiologique d'activation de la PC (à l'aide du complexe FIIa-TM) n'est pas explorée.

- Technique de coagulation : dans ces circonstances, la deuxième étape consiste en la mesure d'un TC après ajout d'un plasma commercial déplété en PC, dans un test global de type TCA, ou après déclenchement de la coagulation par ajout de venin de vipère Russel (VVR) activateur du FX. L'activité catalytique du site protéase ainsi que les interactions avec les protéines cibles, PS, PL et calcium sont étudiées. Ces tests traitent donc de nombreuses facettes fonctionnelles de la protéine, mais étant très globaux, ils sont les plus sensibles aux interférences : présence d'héparines, ou de certains anticoagulants lupiques (LA) qui, en allongeant les TC, peuvent masquer des déficits ; taux élevés de FVIII ou présence du FV Leiden qui, en raccourcissant les TC, peuvent simuler des déficits. Ces techniques ne

doivent pas être réalisées sous AOD ; en effet, la présence d'AOD peut entraîner des allongements de TC susceptibles de masquer des déficits sous-jacents(48).

- Technique amidolytique : Dans ce cas, la deuxième étape étudie la capacité du PCa à cliver un substrat chromogène particulier. Cette méthode pose moins de problèmes techniques que la précédente et peu de problèmes d'interférence et permet de distinguer les déficiences qualitatives en deux type (IIAM et IIAC).

Dosage de la protéine C antigène : Les faibles concentrations circulantes de PC imposent l'emploi de techniques immunologique de type Elisa, cette technique permet de classer les déficits en type 1 ou type 2 (36).

3.3 Dosage de la protéine S

Le diagnostic du déficit en PS repose sur la mesure de l'activité de la protéine S et de la protéine S libre antigène en première intention. Le dosage de la protéine S totale antigène permet de compléter le diagnostic en seconde intention, si l'activité et/ou l'antigène libre sont abaissés (31).

- Mesure de l'activité : cette technique chronométrique est recommandée en premier intention car elle permet de dépister tous types de déficits, ce qui n'était pas le cas auparavant, compte tenu de sa mauvaise spécificité, mais les réactifs ont été améliorés. La mesure de l'activité consiste à calculer l'allongement du temps de coagulation d'un mélange du plasma à tester et d'un plasma réactif déplété en PS, en présence de PCa (exogène ou produite dans le mélange).la coagulation est étudiée dans un test de type TQ ou TCA après activation par du FXa ajouté ou produit par activation endogène du FX par le venin de vipère Russel. Ce dosage est soumis à des interférences : FV leiden, taux très élevés de FVIII, présence d'héparines, de certains anticoagulant lupiques. Leurs influences sont plus ou moins grande en fonction du réactif utilisé, mais peut conduire à des faux diagnostics.
- Dosage de la PS et la PST (libre + liée à la C4Bbp) : en cas d'activité (même modérément) diminuée, les dosages immunologiques de la PS libre et de la PST doivent être pratiqués conjointement. Les techniques utilisées sont de type Elisa ou immunoturbidimétriques.
- Examens complémentaires :

- Dosage de la C4bBP : ce dosage peut être utile lorsqu'une diminution de la protéine S libre par augmentation de la C4Bbp est soupçonnée (syndromes inflammatoires essentiellement), mais il ne doit pas être systématique.
- Biologie moléculaire : l'étude du gène de la protéine S (PROS1) par BM n'est pas réalisée en routine. Ce gène, qui comporte un pseudo gène inactif (PROS2), s'étend sur 80Kb, comporte 15 exons et 14 introns ; de plus les mutations identifiées jusqu'à présent sont réparties sur l'ensemble du gène(24).

3.4 Résistance à la protéine C activée et recherche de la mutation FV Leiden

La résistance à la protéine C activée est liée à une mutation touchant l'un des sites de clivage du facteur V par la protéine C activée. Le diagnostic repose en premier lieu sur un test de dépistage de RPCa et s'il s'avère l'existence de cette dernière, il est nécessaire de rechercher la mutation facteur V Leiden. Cette recherche de mutation constitue le test de confirmation et permet de préciser le caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation.

- Test de dépistage de RPCa : c'est une technique chronométrique mise au point par Dahlbäck fondée sur la mesure du TCA du patient en présence et en l'absence de protéine C activée exogène en quantité standardisée. La résistance à la PCa se traduit par un défaut d'allongement du TCA en présence de PCa purifiée. Ce test est peu spécifique et ne peut être utilisé chez les patients traités par antivitamines K. Les tests utilisés aujourd'hui sont des tests modifiés (tests de seconde génération) avec dilution du plasma à étudier dans du plasma déficitaire en facteur, plus spécifiques de la mutation du FV Leiden, ils permettent le dépistage de l'anomalie chez les patients traités par AVK. La plupart des tests permettent aussi les mesures de RPCA chez les patients traités par héparine car les réactifs contiennent des inhibiteurs du médicament. Il existe d'autres méthodes utilisant des venins de serpent pour activer le facteur V en présence de PCa.
- Recherche de la mutation 1691G > A du facteur V Leiden par biologie moléculaire : après extraction de l'ADN génomique, la recherche de la mutation 1691G > A du facteur V Leiden (R506Q) est fondée sur l'amplification par PCR (polymerase chain reaction) d'une région du gène du facteur V ciblant l'anomalie moléculaire. Les modalités opératoires permettant de mettre en évidence la mutation à partir du produit de PCR sont diverses, on peut citer :

- traitement des produits d’amplification à l’aide d’endonucléases de restriction (méthode de PCR-RFLP) ;
- amplification de la forme allélique sauvage et mutée à l’aide d’amorces spécifiques (PCR-SSP) ou modifiées (PCR-ARMS) ;
- révélation du produit d’amplification à l’aide de sondes spécifiques de la forme allélique sauvage et mutée (PCR-ASO) ;
- PCR en milieu homogène (ou PCR temps réel) fondée sur la détection d’un signal de fluorescence (sondes d’hydrolyse, sondes en tandem, balises moléculaires, sondes scorpions, amorces fluorescentes) ;
- traitement des produits d’amplification par extension d’amorce (mini séquençage ou SNaPshot, Single base extension ELISA) ;
- des méthodes « multiplex » sont disponibles pour la recherche conjointe de la mutation 1691G > A du facteur V Leiden et le variant 20210G > A du facteur II ;
- une méthode d’hybridation moléculaire avec amplification d’un signal fluorescent (absence d’amplification d’ADN par PCR)(24).

3.5 Recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine

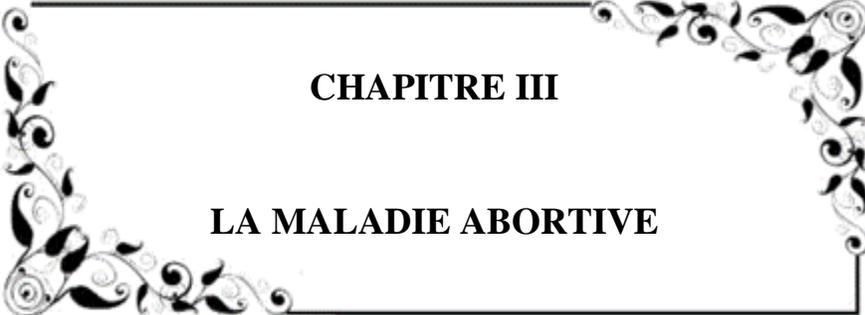
Le diagnostic repose sur la recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine. Il permet, par ailleurs, de préciser le caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation. L’association mutation G20210A du gène de la prothrombine – mutation facteur V Leiden n’est pas rare. Il est donc important de rechercher simultanément ces deux mutations.

- Recherche du variant 20210 G>A du facteur II par biologie moléculaire : Suite à extraction de l’ADN génomique, la recherche du variant 20210 G>A de la prothrombine est fondée sur l’amplification par PCR (polymerase chain reaction) d’une région du gène de la prothrombine ciblant l’anomalie moléculaire. Les modalités opératoires permettant de mettre en évidence la mutation à partir du produit de PCR sont diverses.
- Technique de PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) : Les produits d’amplification sont soumis à une digestion enzymatique par une enzyme de restriction dont l’action s’exerce en fonction de la présence ou de l’absence de la mutation recherchée.

Les fragments d'ADN obtenus par amplification et par digestion enzymatique sont séparés par électrophorèse en fonction de leur poids moléculaire et donc de leur longueur.

- Technique de PCR en temps réel : L'amplification des séquences cibles du gène de la prothrombine peut être réalisée à l'aide de deux sondes TaqMan R-MGB, l'une spécifique de l'allèle normal (ou sauvage) et l'autre spécifique de l'allèle muté. Chaque sonde porte à son extrémité 5' un fluorochrome spécifique dont la fluorescence est inhibée par un «quencher» fixé à son extrémité 3'. L'activité 5' nucléotidase de la Taq-polymérase permet le clivage du fluorochrome uniquement à partir de la sonde hybridée et l'émission de fluorescence par le fluorochrome ainsi libéré de l'influence du «quencher». La PCR en temps réel est réalisée avec une lecture en point final de la fluorescence émise par les fluorochromes FAM et VIC, spécifiquement de l'allèle sauvage et de l'allèle muté.
- Traitement des produits d'amplification à l'aide d'endonucléases de restriction (méthode de PCR-RFLP pour PCR-restriction fragment length polymorphism).
- Amplification des formes alléliques sauvage et mutée à l'aide d'amorces spécifiques (PCR-SSP pour PCR sequence-specific primers) ou modifiées (PCR-ARMS pour PCR-amplification-refractory mutation system).
- Révélation du produit d'amplification à l'aide de sondes spécifiques des formes alléliques sauvages et mutées (PCRASO pour PCR-allele-specific oligonucleotide)
- PCR en milieu homogène (ou PCR temps réel) fondée sur la détection d'un signal de fluorescence (sondes d'hydrolyse, sondes en tandem, balises moléculaires, sondes scorpions, amorces fluorescentes).
- Traitement des produits d'amplification par extension d'amorce (miniséquençage ou SNaPshot, Single base extension ELISA).
- Des méthodes « multiplex » sont disponibles pour la recherche conjointe de la mutation 1691 G>A du facteur V Leiden et le variant 20210 G>A de la prothrombine.

Une méthode d'hybridation moléculaire avec amplification d'un signal fluorescent (absence d'amplification d'ADN par PCR) est applicable au génotypage du variant g.20210 G>A de la prothrombine(24).

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in the corners, framing the text.

CHAPITRE III

LA MALADIE ABORTIVE

1 Définition de l'avortement

L'OMS définit l'avortement comme étant une expulsion ou une extraction hors de la mère d'un embryon ou d'un fœtus de moins de 500gr. Ils sont séparés en avortements précoces (du 1^{er} trimestre) et tardifs du deuxième trimestre (13 – 24 SA) et du troisième trimestre (après 24 SA). Ils peuvent être unique ou multiples.

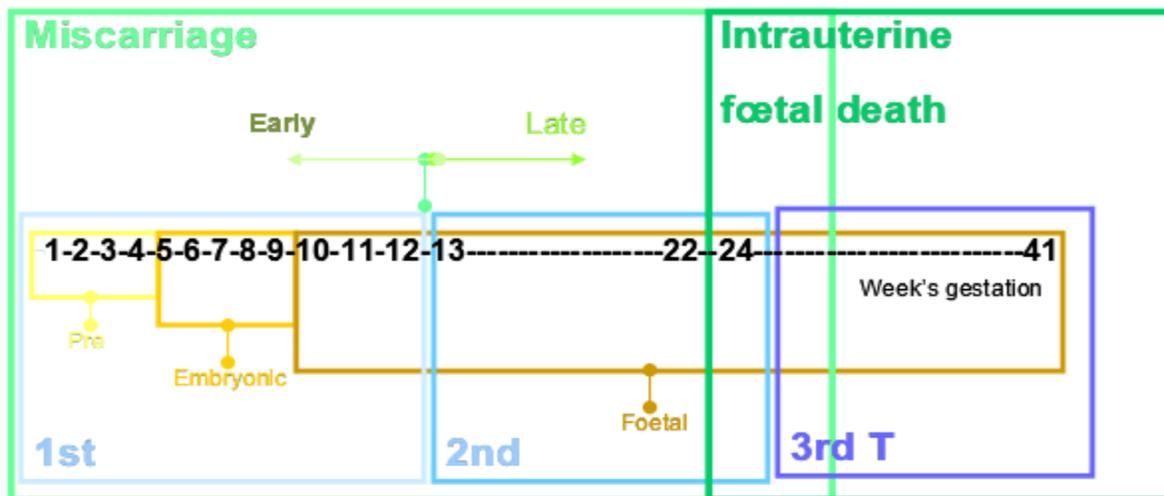
1.1 Définition clinique de l'avortement

Entre 5 – 10 semaines, il s'agit de perte embryonnaire.

Après 10 semaines, il s'agit de perte fœtale.

A terme, il s'agit de mort in utero (MIU) ou Stillbirth (anglo-saxons) désignant les accidents tardifs à partir de la viabilité fœtale d'environ de 22 semaines.

Le « miscarriage » des anglo-saxons va de la 2^{ème} à la 22^{ème} SA. (Figure 13).



Embryology / anatomy

Pregnancy calendar

Limit of foetal viability

Classifications

Figure 13 : Evolution de la grossesse normale, étapes critiques, classification des fausses couches.

(49)

1.2 Définition de l'avortement spontané répété (ASR)

La survenue de trois ou plus de pertes embryonnaires avant 24 SA. Dont 50% restent inexplicées, concerne 1% des couples fertiles (50).

On distingue :

- ASR primaire en l'absence d'accouchement antérieur.
- ASR secondaire survenant après la naissance d'un enfant.

2 Etiologies

Dans la population générale 15 à 20 % des femmes ont une FCS , 4% 2FCS successives et 1% 3FCS successives ou plus, le risque de faire une nouvelle FCS est de 30% après 2FCS et de 33% après 3FCS chez les femme n'ayant jamais eu de nouveau-né vivant , ce qui suggère de faire une étude étiologique après 2FCS.

2.1 Anomalies anatomiques de l'utérus

Les anomalies anatomiques de l'utérus représentent 10 à 30% des ASR. Parmi les causes les plus fréquentes nous citerons les malformations utérines (utérus bicorne...), les synéchies et les myomes utérins responsables des ASR du 2^e trimestre.

2.2 Anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques sont responsables d'environ de 60% d'avortement unique précoce. Parmi les anomalies retrouvées : anomalies du nombre de chromosome (trisomie, monosomie) translocations ou mosaïcismes.

2.3 Causes endocrines

On retrouve principalement :

Le diabète mal équilibré, les dysfonctionnements thyroïdiens et l'insuffisance lutéale.

2.4 Causes infectieuses

Les infections à CMV, herpes, syphilis, toxoplasmose et mycoplasmes, lorsqu'elles sont sévères (responsables d'avortements sporadiques).

2.5 Anomalies immunologiques

Pathologies auto-immunes : anticorps antithyroïdiens, anticorps anti-DNA, anticorps anti-phospholipides.

Réaction d'allo immunisation maternelle.

2.6 Anomalies congénitales de l'hémostase

Les phénomènes hémostatiques jouent un rôle crucial dans l'établissement et le maintien de la grossesse. Tout dysfonctionnement de l'hémostase pendant la grossesse, au niveau de la circulation foeto-placentaire peut induire des phénomènes hémorragiques ou thrombotiques à l'origine des ASR. Ces complications peuvent être liées à des anomalies fœtales ou maternelles, ces dernières sont les plus fréquentes :

- Pathologie maternelle congénitale de l'hémostase à potentiel hémorragique

Certains facteurs de la coagulation en particulier le facteur von willbrand, le fibrinogène et le facteur XIII (stabilisateur de la fibrine) s'accompagnent de syndrome hémorragique en cas de déficit.

Au cours de la maladie de Willebrand(51). L'importance des métrorragies au cours du premier trimestre ne semble pas augmenter le risque de fausses couches spontanées.

A l'inverse, pour le fibrinogène et le facteur XIII (52), les patientes avec hypofibrinogénémie, une afibrinogénémie ou un déficit majeur en facteur XIII, ont un avortement qui survient inéluctablement en début de grossesse en l'absence de traitement substitutif, car seul le fibrinogène et le facteur XIII maternel sont impliqués dans le maintien de la grossesse.

- Pathologie maternelle congénitale de l'hémostase à potentiel thrombotique

La présence de dépôts fibrineux et d'infarctus au niveau placentaire est parfois constatée au cours ASR inexpliqués. Ces thrombi vasculaires peuvent engendrer un défaut d'irrigation de l'unité

foeto-placentaire responsable de complications maternelles et fœtales.

L'existence d'un facteur génétique prédisposant aux thromboses viendrait majorer l'état d'hypercoagulabilité physiologique de la femme enceinte, pouvant donc être évoquée dans la survenue de tels accidents.

- **Déficits constitutionnels en inhibiteurs**

Le risque de pertes fœtales est plus élevé chez les femmes présentant des déficits combinés (RPCa et déficit en PS, déficit PC et PS) ou un déficit en AT que chez celles présentant un déficit isolé en PC ou en PS (53).

Le rôle de la RPCa liée à la mutation V Leiden dans la survenue d'avortements spontanés à répétition est un sujet controversé. Mais Grandone et al 1997 observe une différence significative pour les avortements du deuxième et troisième trimestre, comme pour les déficits en inhibiteurs de la coagulation, l'homozygotie pour la mutation entraîne plus d'avortement que l'hétérozygotie, le risque relatif de thrombose est multiplié par 2 à 8 fois chez les hétérozygotes pour cette mutation et par 80 pour la mutation à l'état homozygote.

En effet, une étude démontre qu'aucune des deux mutations V Leiden (ou II Leiden) n'expose au risque de développer des fausses couches avant 10 semaines(54). Cela dit, selon Lissalde-Lavigne et al 2005, les mutations V Leiden (et II Leiden) sont associées à un risque plus augmenté d'avortement entre 2 et 22 semaines d'aménorrhée chez les femmes caucasiennes, contrairement aux femmes non caucasiennes où les mutations sont rares, ceci en ce qui concerne les avortements survenant après 10 semaines d'aménorrhée.

Les disparités de ces études sont dues aux degrés de sélection des patientes qui diffèrent notamment en ce qui concerne l'âge gestationnel où survient l'avortement, et l'origine ethnique qui influe sur l'intensité du risque.

Par ailleurs, il faut signaler l'existence d'une RPCa acquise lorsque le F VIII est très élevé pendant la grossesse ou bien lorsque les patientes présentent un syndrome des SAPL (Luc Durnidje journées de biologie de Necker, 2007).

- **Thrombophilies acquises**

La cause la plus fréquente des thrombophilies acquises est le syndrome des anticorps anti phospholipides SAPL.

L'hyperhomocystéinémie peut être d'origine génétique ou acquise. C'est une anomalie biochimique qui exerce une action délétère sur la cellule endothéliale en lui conférant des propriétés pro coagulantes. Elle est retrouvée avec une fréquence accrue (quatre fois plus fréquemment que dans la population témoin) chez les femmes ayant présenté au moins deux avortements inexplicables précoces avant la seizième semaine d'aménorrhée (55).

Autres causes incriminées :

Causes masculines

Disomie du chromosome sexuel il y a une augmentation significative des anomalies morphologiques, de l'aneuploïdie et de l'apoptose chez les hommes dont les femmes présentent des ASR.

Plus récemment la notion de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes a été mise en relation avec les ASR(56).

Facteurs environnementaux et psychologiques

- Tabagisme et alcoolisme maternels.
- Déficit en sélénium qui est un agent antioxydant.
- Autres agents mis en cause sans preuve formelle :
 - Radiations
 - Pesticides et solvants
 - Caféine
- Troubles psychologiques à type de troubles de la personnalité(57).

3 Association entre avortements et thrombophilie constitutionnelle

Apport des modèles murins :

Les travaux d'Issermann et al 2001 visant à établir un lien entre hémostasie et grossesse ont été

abordés par l'étude de lignée porteuse d'une invalidation génique. On peut observer un arrêt spontané de la gestation, avec un retard de croissance fréquemment associé, et le placenta contenant des dépôts péri trophoblastiques de fibrine. C'est le cas de l'invalidation du gène de l'antithrombine, de l'inhibiteur de la voie du TFPI, de la PC, de la TM ou du récepteur endothélial de la PC (EPCR).

Ces mécanismes moléculaires de l'atteinte placentaire (d'après les études d'Healy et al 1995) ont été démontrés par les expériences utilisant l'invalidation du gène de la TM :

L'atteinte du système de la protéine C s'accompagne d'une mort des cellules trophoblastiques géantes médiée par les PDF de la protéolyse des dépôts de fibrine péri cellulaires dans la chambre inter villositaire, majorée par l'excès de génération de thrombine et conduit au décès embryonnaire.

En effet, dans les conditions normales la thrombine via la thrombomoduline permet de :

- réguler la prolifération des cellules trophoblastiques par le biais de l'activation de la protéine (PCa) et des protéases activant le récepteur.
- protéger des cellules géantes trophoblastiques de l'apoptose induite par les PDF.
- activer la PC en PCa, la PCa liée à son récepteur endothélial (EPCR) protéolyse PAR-1 à la surface du trophoblaste diploïde et initie ainsi une voie de signalisation intra cellulaire activant la prolifération trophoblastique.

En revanche, l'atteinte du système de la PC inhibe cette voie et autorise la thrombine et le facteur Xa à protéolyser directement PAR-2 et PAR-4 (non démontré dans l'espèce humaine) qui induisent une inhibition de la prolifération trophoblastique dont la conséquence est l'insuffisance placentaire et le retard de croissance fœtale.

Tous les constituants du système de la PC deviennent ainsi, en cas de déficit constitutionnel ou acquis, capables de retentir sur le pronostic de la grossesse

La thrombine agit donc, si le système de la PC est normal, indirectement comme un véritable facteur de croissance placentaire mais, si le système de la PC est défectueux, péjorativement sur le placenta.

Les travaux d'Angelina Lay et al 2005, réalisés à partir de nouveaux modèles murins exprimant un faible taux de PC circulante (1-18%) confirment le rôle capital de la PC sur le succès de la grossesse, après les étapes initiales du développement embryonnaire.

Les nouveaux modèles murins vont permettre de mieux cerner les modèles de risque biologique multiparamétrique.

Si l'espèce humaine se comporte de façon comparable à l'espèce murine, l'élévation « connue » des D-Dimères durant la grossesse peut être synonyme indirect de croissance placentaire, si le système de la PC est intact. Si le système de la PC est altéré, l'absence d'élévation des D-Dimères devient préoccupante, il devient difficile d'utiliser ce paramètre pour suivre le risque de fausse-couche. Sachant que les traitements antithrombotiques doivent respecter une cinétique d'ascension normale des D-Dimères.

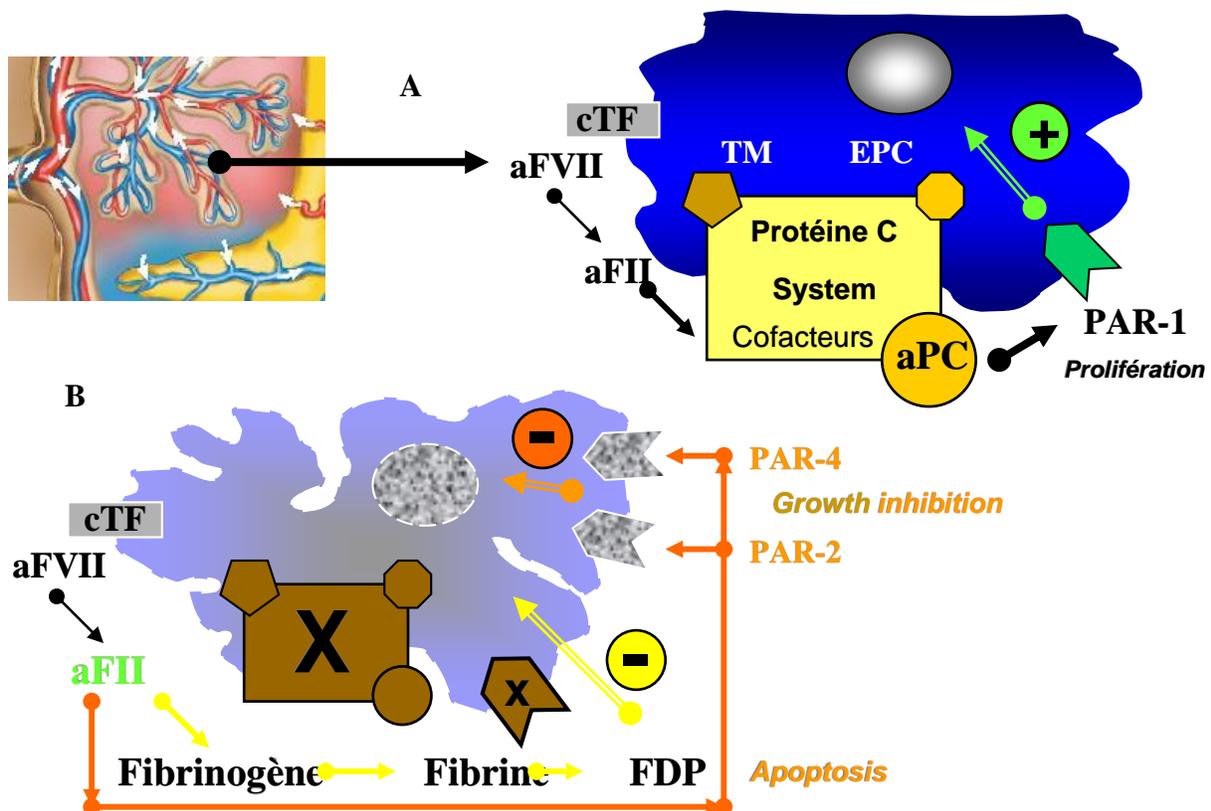


Figure 14 : Rôle du système thrombomoduline-protéine C-EPCR dans le maintien de la grossesse

(D'après Issermann. B et al 2003)

A) Grossesse normale, prolifération des cellules trophoblastiques, **B)** Grossesse anormale, liée à une anomalie du système de la protéine C. La mort des cellules trophoblastiques est médiée par les PDF issus de la protéolyse des dépôts de fibrine péricellulaires, majorés par l'excès de génération de thrombine, et conduit au décès embryonnaire. La thrombine active des PAR accessoires qui inhibent la croissance trophoblastique.

Extrapolation: *haemostasis-related factors and pregnancy loss*

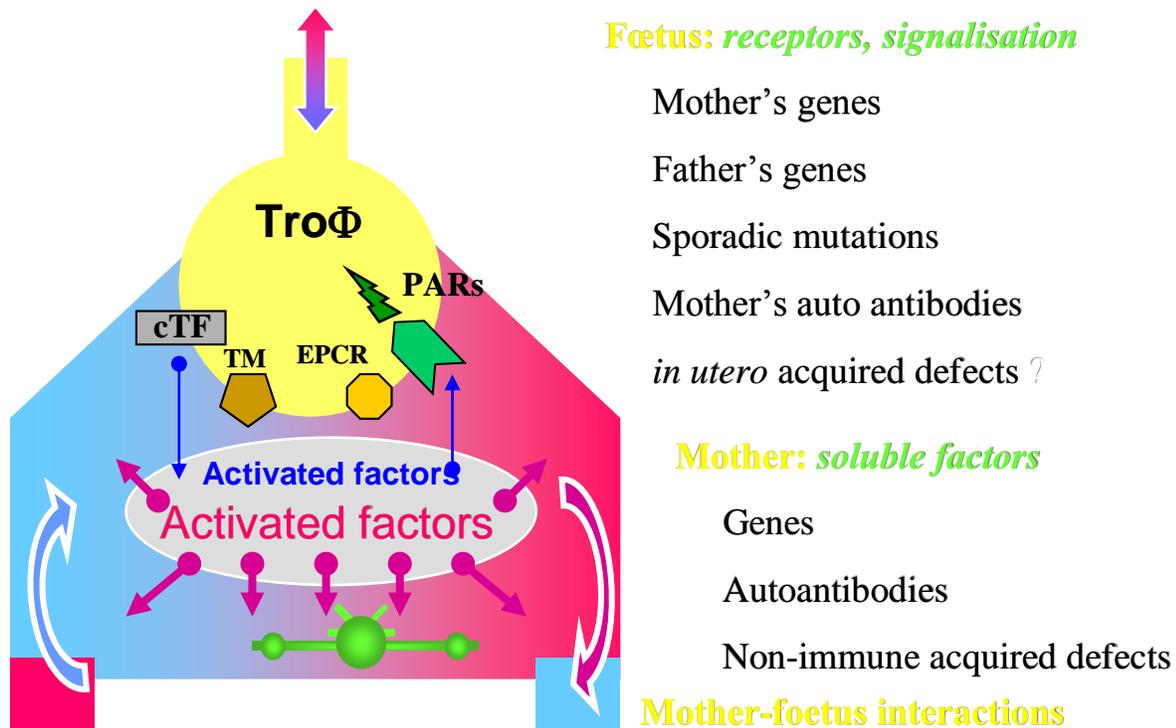
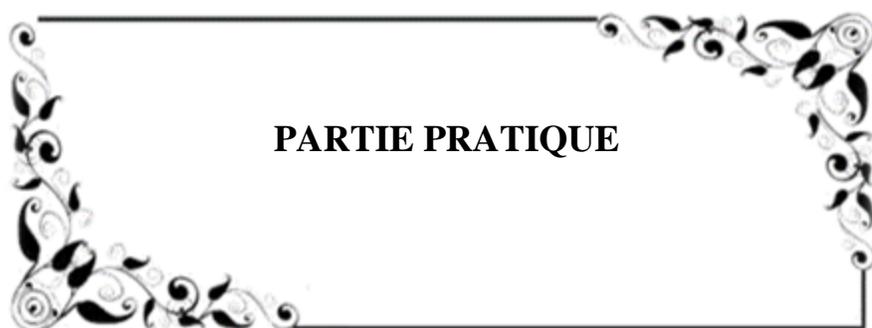


Figure 15 : Relation entre hémostasie et avortement

(49)

Le trophoblaste, structure d'origine embryonnaire est le constituant essentiel du placenta. Il participe directement à l'implantation du blastocyste dans la paroi utérine, il exprime des récepteurs de surface ayant une fonction sur l'hémostase, tel que le facteur tissulaire, les PARs, l'EPCR.

Les variations fonctionnelles de ces facteurs présentent des polymorphismes maternels et/ou paternels. L'étude des polymorphismes paternels pourrait faire évoquer un rôle potentiel du père dans « les pertes fœtales » inexplicées. (Sood .R et al 2005).



PARTIE PRATIQUE

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns at the corners, framing the central text.

MATERIELS ET METHODES

Rappels des objectifs de notre étude

Objectif principal

Rechercher l'existence d'un lien entre les avortements spontanés précoces et les anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose (déficit en AT, PC, PS) et RPCa.

Objectifs secondaires

-Déterminer les fréquences respectives des déficits en AT, PC et PS chez les femmes ayant eu des fausses couches spontanées précoces.

-Déterminer la fréquence de la résistance à la protéine C activée chez cette même population.

1 Description de l'étude

1.1 Type de l'étude

Une étude observationnelle étiologique de type cas témoin a été réalisée au niveau du laboratoire d'Hémiobiologie du CHU de Tizi-Ouzou.

1.2 Période de l'étude

L'étude a été réalisée à partir d'un dossier colligé sur une période de 36 mois, allant de janvier 2019 à décembre 2021.

1.3 Lieu de l'étude

Le laboratoire d'Hémiobiologie se compose de 5 unités :

- Unité de cytologie ;
- Unité d'immuno- hématologie ;
- Unité d'étude d'hémoglobine ;
- Banque de sang;
- Unité d'hémostase : où nous avons réalisés notre étude, les tests effectués sont :
 - Le bilan de routine : TP, TCK, INR, Fibrinogène ;
 - Les facteurs de la coagulation : voie exogène, voie endogène et dosage duFXIII
 - Exploration du facteur Willebrand : VWF, RCo , VWF :Ag...etc.
 - Etude des fonctions plaquettaires
 - Le bilan de thrombophilie : AT, PS, PC, RPCa, LA.
 - Surveillance des traitements anticoagulant...etc.

2 Matériels

2.1 Population de l'étude

2.1.1 Témoin

Les femmes témoins sont toutes, saines et ayant mené au moins une grossesse normale (sans complications).

2.1.2 Cas

Nos cas sont des patientes ayant eu au moins deux ABRT spontanés précoces, elles ont été choisies selon les critères suivants ;

➤ Critères d'inclusion

Patientes ayant eu au moins deux ABRT précoces spontanés, adressées pour bilan de thrombophilie au laboratoire d'hémostase durant la période allant de janvier 2019 à décembre 2021.

➤ Critères d'exclusion

- Sous traitement anticoagulant type AVK (une fenêtre thérapeutique de 20jours est recommandée).
- Un seul ABRT
- Les avortements tardifs
- Les MFIU
- Les bilans pré FIV
- Grossesse en cours
- Avortement récent (moins de 3mois)

2.1.3 Echantillonnage

L'échantillon de notre étude a été déterminé selon les résultats des bilans de thrombophilie d'une part et selon la présence ou l'absence de la maladie abortive d'autre part.

Sur les 930 bilans de thrombophilie réalisés au laboratoire d'hémostase dans une durée de 36 mois, nous avons sélectionnés 82 ayant été explorés pour une maladie abortive dont 50 patientes étaient incluses dans notre étude et qui répondaient aux critères de sélection.

En parallèle, on a sélectionné 50 témoins.

2.2 Description de l'automate STA compact

Le STA compact est un système entièrement automatisé, capable de réaliser simultanément tous les tests d'hémostase ou de la coagulation qu'ils soient en tests immunologiques, photométriques ou chromogéniques en mode d'accès aléatoire (chargement aléatoire des échantillons). (Figure 16).



Figure 16 : STA compactMax²

3 Méthodes

3.1 Etape pré-analytique

3.1.1 Prélèvement

Le prélèvement s'effectue sur sang veineux recueilli dans un tube citrate, les tubes seront doublement centrifugés à 4000 tours/min pendant 10 min afin de séparer le sérum qui servira de matrice pour la recherche des 7 paramètres biologiques du bilan d'hémostase de routine et du bilan de thrombophilie.

NB : le prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements clinique

Le prélèvement a été effectué au niveau de service d'hémiobiologie au CHU Nadir Mohammed TIZI-OUZOU pour la plupart.

Pour un prélèvement sanguin pour test d'hémostase, il est indispensable de respecter les précautions suivantes :

- Les tubes utilisés sont des tubes sous vide, stériles ;
- le pH du plasma anticoagulé doit être entre 7,3 et 7,45 ;
- Il est recommandé une concentration unique en citrate (3,2 %), compte tenu des possibles variations des valeurs de référence des tests comme le TCA, le TQ, et compte tenu du fait que ISI (pour INR) est calculé à partir de 3,2 % ;
- En cas de prescription de TP/INR, TCA, il est recommandé de prélever le tube citrate en premier. En cas d'examen plus spécialisé comme les facteurs, il n'existe pas de consensus net mais il semble préférable d'avoir un tube de purge ;
- Le prélèvement doit être fait par ponction veineuse, loin de toute perfusion.
- Le garrot doit être placé pour une durée « 1 min, peu serré, desserrer avant la fin du prélèvement » sont les modalités optimales

- Le remplissage du tube est recommandé à 90 %.
- Homogénéisation du tube est recommandé dès la fin du remplissage du tube, par retournements lents et complets ;
- le tube doit être envoyé au laboratoire dans l'heure suivant le prélèvement.

Tout échantillon hémolysé, coagulé ou volume sang/anticoagulant non respecté est rejeté, et un résultat avec mention « prélèvement non conforme » est rendu au patient.



Figure 17: Tube citrate

3.1.2 Traitement des échantillons

Le transport des tubes au laboratoire se fait dans l'heure suivant le prélèvement à température ambiante entre 18 et 25 °C ; en position verticale, sans vibration ni agitation. Le test doit être effectué dans un délai de 4 heures si le tube a été centrifugé immédiatement, sinon dans les 2 heures suivant le prélèvement.

Comme on a fixé une journée pour les bilans des témoins et on a réalisé la collecte sur plusieurs jours. Le surnageant est recueilli après une deuxième centrifugation dans des aliquotes correctement identifiés puis congelé à - 35°C pour une conservation de moins de 3 semaines.

Tout plasma congelé doit être plongé immédiatement jusqu'au niveau du plasma dans un bain d'eau à 37 °C, décongelé pendant quatre à cinq minutes et mélanger par inversion douce avant de procéder à l'analyse.

Par la suite les tubes sont introduits un par un dans l'automate avec identification de tube et sélection des paramètres à réalisés.

La recongélation de plasma est proscrite.



Figure 18: Centrifugeuse ROTOFIX 32A

Pour un travail bien organisé, dans un cahier (registre de bilan de thrombose) on précède à l'enregistrement, dans lequel on mentionne les noms des patients, l'âge, le service, les paramètres demandés et les renseignements cliniques.

3.2 Etape analytique

3.2.1 Bilan d'hémostase de routine

A. Temps de Quick (TQ)

- Principe de la méthode

Le principe consiste à comparer le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté à étudier, pauvre en plaquettes en présence de thromboplastine calcique à celui d'un témoin normal servant de référence.

Il permet d'étudier globalement l'activité des facteurs FII, FV, FVII, X ainsi que le fibrinogène. Le réactif utilisé est la thromboplastine calcique (STA -NéoPTimal) préparée à partir de tissu cérébral de lapin.

- Résultats :

Les valeurs usuelles de TQ sont comprises entre 12 et 14 secondes.

Un rapport TQ Malade/TQ Témoin > 1.2 est pathologique.

Les résultats sont également exprimés en :

- Pourcentage de taux de prothrombine (TP) : La conversion du TQ en TP est possible grâce à la courbe de Thivolle à partir d'un plasma standard (unicalibrator).

Unicalibrator :

L'unicalibrator est un plasma humain et/ou animal citraté lyophilisé, utilisé pour l'étalonnage des dosages des paramètres suivants :

Temps de quick (TQ), fibrinogène, facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, antithrombine (AT), protéine C, protéine S.

Les valeurs usuelles du Taux de prothrombine sont ≥ 70 %.

- INR : L'expression des résultats en INR est recommandée pour la surveillance du traitement AVK chez les patients.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{temps de Quick du patient}}{\text{temps de Quick du témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

B. Temps de céphaline activé (TCA)

- Principe de la méthode

C'est le temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et de Kaolin (activation standardisée du facteur XII).

C'est un test semi analytique qui explore la voie endogène d'activation du facteur X, il explore donc l'activité des facteurs II, V, VIII, IX, X, XI, XII VIII et le fibrinogène.

Le réactif utilisé est constitué de céphaline et d'un activateur du système contact de la coagulation (Kaolin). L'activation du facteur XII est standardisée en milieu tamponné.

- Résultats :

Les valeurs usuelles du TCA

Un rapport : TCA Malade/ TCA Témoin $\leq 1,2$

Un TCA est considéré comme allongé si le rapport TCA Malade/ TCA Témoin est $> 1,2$

C. Dosage du fibrinogène

- Principe de la méthode

En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma, dilué dans des proportions adéquates, est directement fonction du taux de fibrinogène plasmatique.

La mesure est effectuée par méthode fonctionnelle chronométrique basée sur la mesure du temps de thrombine (TT). En présence d'un excès de thrombine, le temps de coagulation d'un plasma contenant une faible concentration de fibrinogène est proportionnel au taux de fibrinogène

plasmatique. Le réactif est de la thrombine calcique titrée (100 unités NIH/ml) contenant un inhibiteur spécifique de l'héparine.

Les valeurs usuelles sont de 2 à 4 g/l.

Les mesures ont été réalisées sur l'automate ^{STA} Compact Max², et sur l'analyseur de coagulation Start® 4, selon la disponibilité des réactifs.

3.2.2 Bilan de thrombophilie

Le bilan a été réalisé sur automate STA Compact Max² en utilisant les réactifs du laboratoire STA-STACLOT, dont la méthode de dosage est basée sur la mesure de l'activité biologique.

L'interprétation des résultats est faite en fonction de l'état clinique et biologique du patient.

Un résultat déficitaire nécessite une confirmation sur un deuxième prélèvement et une exclusion soigneuse de toute cause de déficit acquis, de variation physiologique ou liée à une thérapeutique (héparine ou AVK).

A. Dosage de l'antithrombine

- Principe du test :

L'antithrombine exerce une action antithrombinique puissante et immédiate en présence d'héparine. Le dosage se décompose en deux temps :

- Incubation du plasma en présence d'héparine et d'une quantité fixe et en excès de thrombine.
- Mesure de la thrombine résiduelle par son activité amidolytique sur le substrat chromogène CBS 61.50. La quantité de thrombine neutralisée est proportionnelle à la quantité d'AT présente dans le milieu.

- Mode opératoire

Kit commercial: STACHROM AT (Diagnostica STAGO).

Plasma standard: Thrombocalibrator (Diagnostica STAGO).

Cinq points sont réalisés pour la gamme d'étalonnage, dilution 1/30, 1/60, 1/120 et 1/240 en tampon tris, la dilution au 1/30 représente le 100% de la gamme.

Le 75% est obtenu en prenant 3 volumes de la dilution au 1/30 et un volume de tampon, les plasmas à tester sont dilués au 1/30.

200 µl de chaque dilution sont incubés pendant 120 secondes à 37 °C, puis 200 µl de thrombine bovine sont ajoutés au plasma, après exactement 60 secondes d'incubation, la thrombine résiduelle est mesurée en ajoutant 200 µl de chromothrombine. Puis après 60 secondes, la réaction est arrêtée en ajoutant 200 µl d'acide acétique pur.

Le point 0% est obtenu en mettant à la place de la dilution du plasma de référence 200 µl de tampon. La lecture de la coloration, est réalisée à 405 nm par rapport à un blanc obtenu en mélangeant dans l'ordre et en utilisant les mêmes volumes décrits ci-dessus ; acide acétique, thrombine, chromothrombine et tampon.

La droite d'étalonnage est tracée automatiquement en portant en abscisse le taux d'AT en pourcentage et en ordonnée les densités optiques obtenues. Sur la droite ainsi obtenue, sont déduits les taux de l'AT des plasmas à tester.

Valeurs usuelles = 80 à 120% .

B. Dosage de la protéine C

- Principe du test

En présence de l'activateur spécifique extrait du venin d'*Agkistrodon c. contortrix*, la protéine C est transformée en protéine C activée, capable de dégrader le facteur VIII et le facteur V et de prolonger le temps de céphaline et activateur d'un système où tous les facteurs sont présents de façon constante et en excès (apportés par le réactif 1 : voir annexe II) à l'exception de la protéine C à doser, qui est apportée par le plasma du patient.

- Mode opératoire

Kit commercial: STACHROM PC (Diagnostica STAGO)

Plasma standard : Thrombocalibrator (Diagnostica STAGO) dilués au 1/2 représente le 100%.

Trois points sont réalisés pour la gamme d'étalonnage, dilution 1/4, 1/8 et 1/16 dans du NaCl 0,15M, le 75% est obtenu en mettant 3 volumes de la dilution 1/2 et un volume de NaCl 0,15M. Les plasmas à tester sont dilués au 1/2. 50 µl de la dilution sont incubés en présence de 200µl de venin D'Agkistrodon contortrix (activateur de la PC). Après 5 minutes, 500 µl de substrat (CBS 4246) sont ajoutés au mélange puis après exactement 5 minutes, la réaction est arrêtée par adjonction de 200µl d'acide acétique pur, le 0% est obtenu en remplaçant le plasma de référence par 50µl de NaCl 0,15M. La lecture de la densité optique est réalisée à 405nm par rapport à un blanc obtenu en mélangeant dans l'ordre suivant ; l'acide acétique, l'activateur de la PC, le substrat et le NaCl 0,15M.

La droite est tracée sur papier millimétré en portant en abscisse les taux de PC et en ordonnée les densités optiques obtenues. Sur la droite ainsi obtenue, sont déduits les taux de PC des plasmas à tester.

Valeurs usuelles : 70 à 130 %

C. Dosage de la protéine S

- Principe du test

Le principe du dosage repose sur l'activité cofacteur de la protéine S potentialisant l'effet anticoagulant de la protéine C activée, objectivé par l'allongement du temps de coagulation d'un système enrichi en facteur Va, substrat naturel de cet inhibiteur.

Tableau V: Dosage de la PS

Dans un système STA-Compact à $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	Volume
-Dilution du plasma (étalon, patient ou contrôle)	0,1ml
-Réactif 1.	0,1ml
-Réactif 2.	0,1ml
-Réactif 3	0,1ml
-Mélanger et incuber à 37°C pendant exactement.	120 s
-Mesure du temps de coagulation en ajoutant le CaCl_2 0,025M pré-incubé à 37°C .	0,1ml
Mélanger. Noter le temps de coagulation (secondes).	

Valeurs usuelles : 50-140 %

D. Recherche de la résistance à la protéine C activée

- Principe du test

Le principe de la détection de la résistance à la PCa repose sur un allongement anormalement faible du temps de coagulation du plasma testé en présence de PCa et en milieu calcique.

Dans le système STA[®]-Staclot[®] APC-R, la coagulation de l'échantillon délivré est réalisée en présence de plasma déficient en facteur V et de venin de *Crotalus viridis helleri*. Ce venin agissant comme un activateur du facteur X, déclenche la coagulation à ce niveau et élimine l'interaction des facteurs situés en amont.

L'allongement du temps de coagulation d'un plasma normal en présence de PCa résulte de la capacité de la PCa apporté par le réactif 3 à inactiver le facteur Va du plasma testé.

Tableau VI: Recherche de la résistance à la protéine C activée

Dans un système STA-Compact à $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$	Volume
-Dilution du plasma (étalon, patient ou contrôle)	50 μl
-Réactif 1.	50 μl
-Réactif 2.	50 μl
-Incubation à 37°C pendant 4minutes	
-Réactif 3	50 μl
-Mesure du temps de coagulation.	
Le temps de coagulation d'un plasma normal est censé être fortement allongé.	

Valeurs usuelles : 120-300 secondes.

3.3 Recueil des données

Après avoir eu l'accord du chef d'unité d'hémostase, nous avons pu accéder aux informations relatives aux patientes, une fiche a été utilisé pour le recueil des données.

Fiche de travail

Notre fiche de travail (annexe I) comprend plusieurs types de données :

- **Données démographiques** : Age, date de naissance, adresse.
- **Données cliniques**

-Type et nombre d'avortements

-Les antécédents personnels de la maladie thrombotique.

-Les antécédents familiaux d'avortements connus.

-Les antécédents familiaux de la maladie thrombotique.

-Les pathologies associées.

- **Données biologiques**

L'étude s'est intéressée aux résultats des bilans biologiques effectués, ils ont été remplis à partir des registres de bilan de thrombose du laboratoire d'hémiobiologie. Ils concernent les dosages suivants :

-TP, TCA et Fibrinogène ;

-Antithrombine ATIII ;

-Protéine S PS ;

-Protéine C PC ;

-Résistance à la protéine C activée RPCa.

3.4 Analyse statistique

L'analyse statistique des résultats a été faite au niveau du service d'épidémiologie du CHU TO sur :

Le logiciel IBM SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences):

C'est un système complet d'analyse de données. SPSS Statistiques peut utiliser les données de presque tout type de fichier pour générer des rapports mis en tableau, des diagrammes de distributions et de tendances, des statistiques descriptives et des analyses statistiques complexes. Nous l'avons utilisé pour la saisie des données et l'analyse des résultats.

Le logiciel Microsoft Office Excel 2019 : a été utilisé pour l'insertion des graphes.

Le logiciel Open Epi 2.3 : est une série de programmes gratuits, basés sur le Web, open source et indépendants du système d'exploitation à utiliser en épidémiologie, biostatistique, santé publique et médecine, fournissant un certain nombre d'outils épidémiologiques et statistiques pour des données sommaires.

Nous avons utilisé le test d'exactitude de Fisher et le test de χ^2 pour la recherche du lien entre les différents déficits en inhibiteurs de la coagulation, la RPCa et la maladie abortive, la significativité est retenue pour des valeurs de $p < 0,05$.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns at the corners, framing the central text.

RÉSULTATS

L'étude a été faite sur une période de 36 mois à partir du registre des bilans de thrombophilie. L'effectif total de l'échantillon étudié était 50 cas (femmes avec au moins deux ABRT) et 50 témoins (femmes sans ABRT). Les résultats obtenus sont groupés selon :

- Données épidémiologiques de la population d'étude.
- Données cliniques.
- Résultats des examens biologiques (TP et TCA, Fg, AT, PC, PS et RPCa).

1 Données épidémiologiques

1.1 Age

Les extrêmes d'âges des cas étaient de 26 et 43 ans avec une moyenne de 33,56 (\pm 4,25). Pour la population témoin, les extrêmes d'âges étaient de 22 et 65 ans avec une moyenne de 39,7 (\pm 11,39) (Figure19).

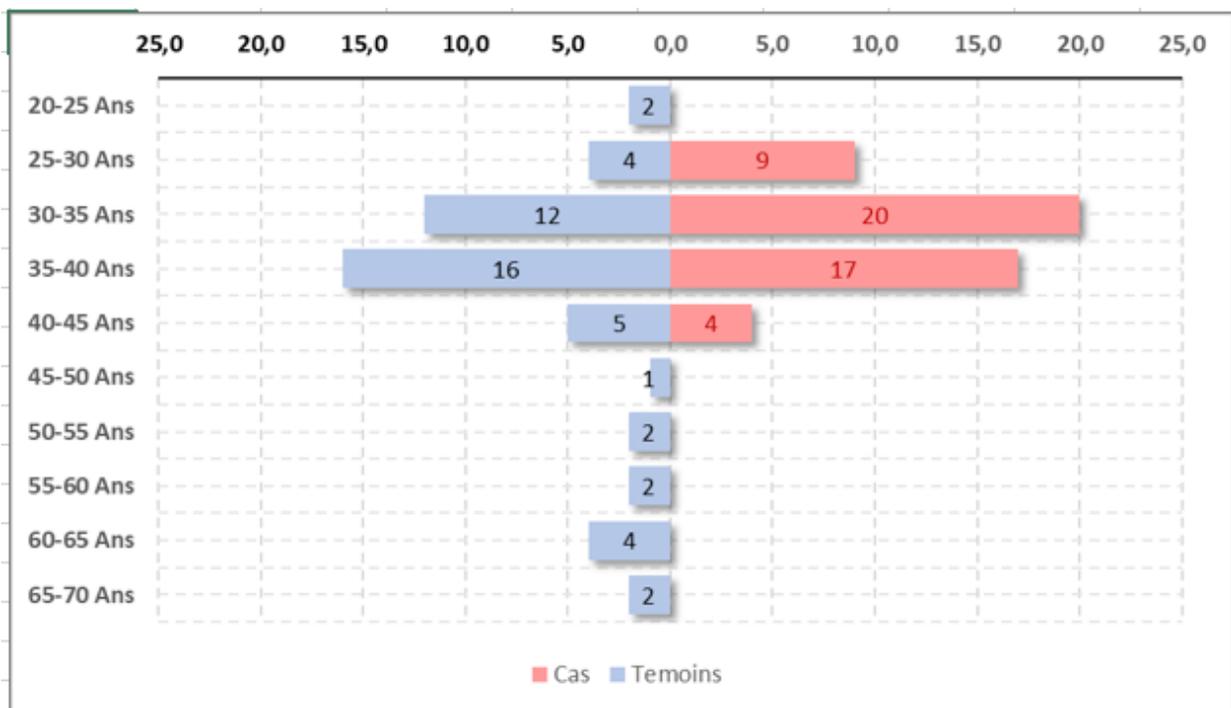


Figure 19: Répartition des patientes et des témoins selon la tranche d'âge, CHU TIZI-OUZOU, 2022.

2 Données cliniques

2.1 Nombre d'avortements

Concernant le nombre d'avortement, 76 % (38 patientes) ont fait 3 avortements à répétition, suivie par 12 % (6 patientes) pour 4 ABRT, suivie de 4% (2 patientes) pour 7 ABRT, suivie de 4% (2 patientes) pour 2 ABRT et enfin 2% (1 patiente) pour 6 et 8 ABRT (Figure 20).

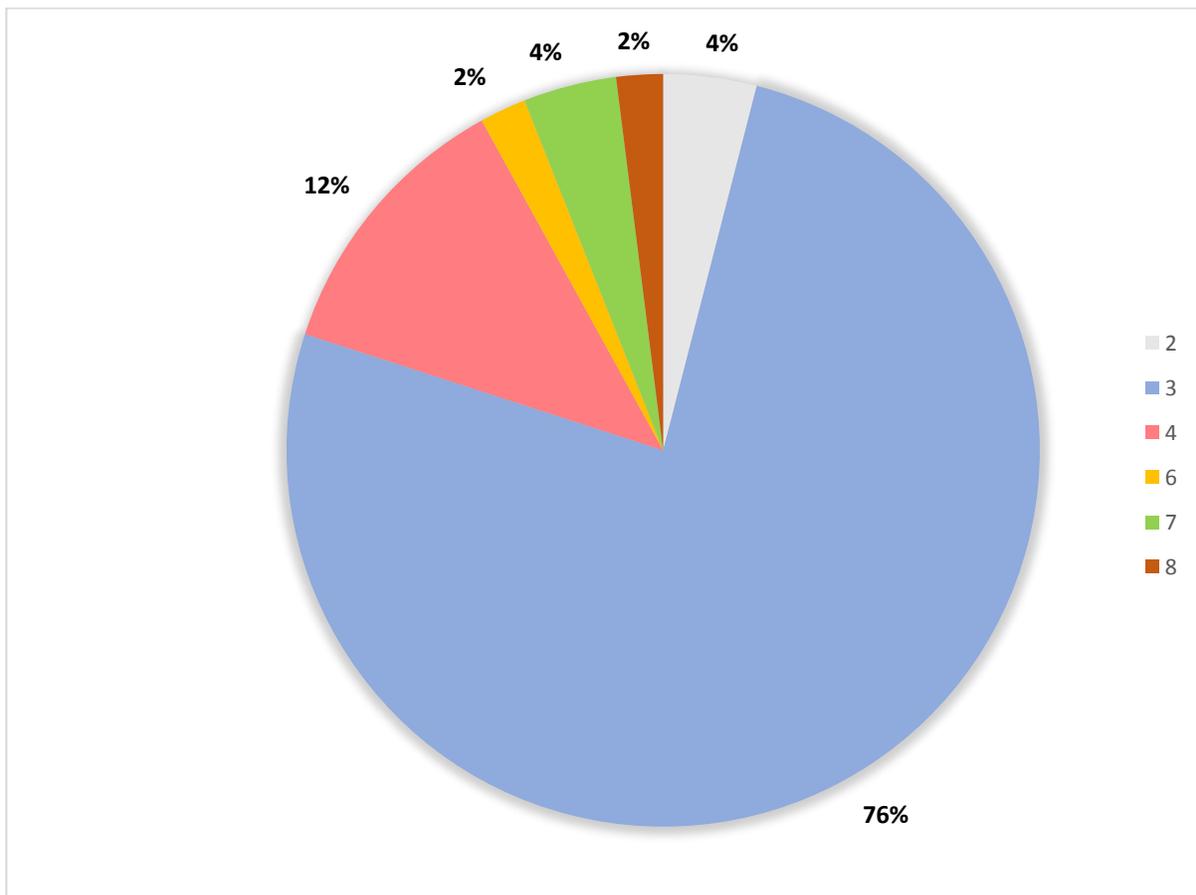


Figure 20: Représentation du nombre d'avortements chez les patientes de la population d'étude de CHU TIZI-OUZOU, 2022.

2.2 Antécédents personnels de maladie thrombotique

Pour les antécédents personnels de thrombo-embolie, dans notre population seulement 10 % (5 patientes) l'ont présenté, tandis que le reste 95% (45 patientes) ont déclaré l'absence de manifestation personnels de ce type de complication (AVC, TVC, TVS, MTV), également pour les témoins ou aucune n'a mentionné des manifestations personnelles de ce type de complications (Figure 21).

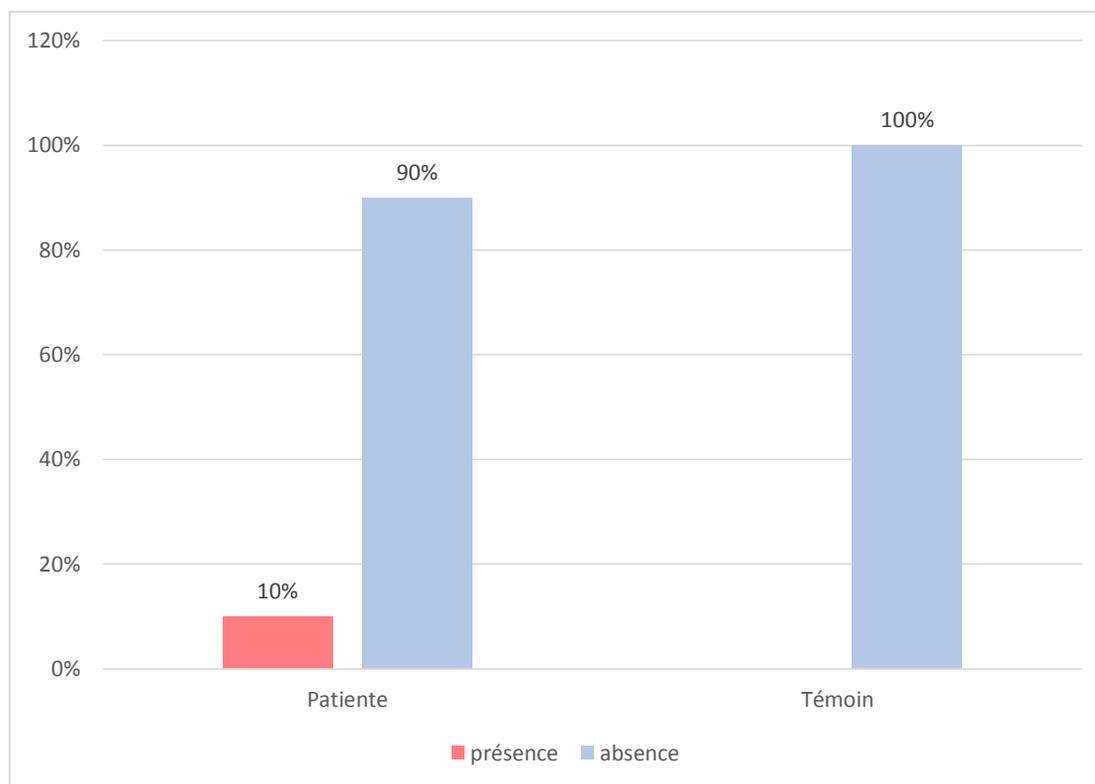


Figure 21: Répartition des antécédents personnels de la maladie thrombotique dans notre population patiente-témoin du CHU T.O, 2022.

2.3 Antécédents familiaux

2.3.1 Antécédents d'avortements

Par rapport aux antécédents familiaux d'avortement une seule femme a déclaré un épisode d'avortement chez sa sœur et sa mère, soit 2 % permis nos patientes, tandis que nos témoins aucune n'a déclaré la présence de ce dernier (Figure 22).

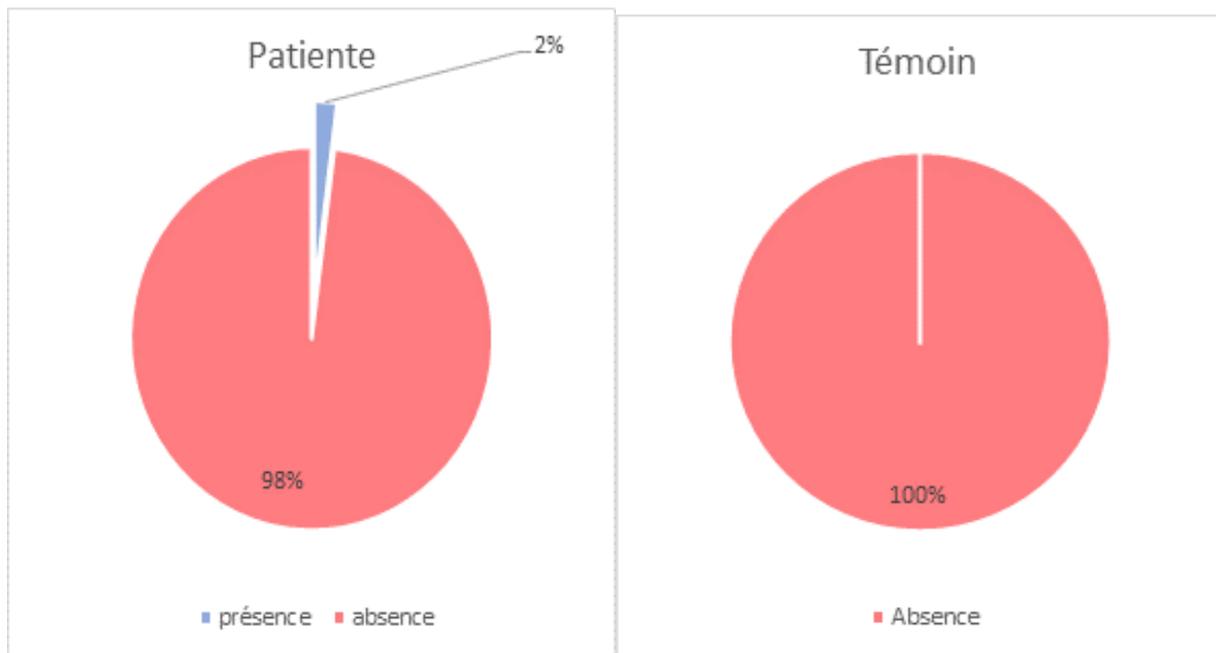


Figure 22: Les antécédents familiaux d'avortements dans notre population patiente-témoin du CHU T.O.2022.

2.3.2 Antécédents de maladie thrombotique

Concernant les antécédents familiaux de maladie thrombotique, aucune femme parmi notre population d'étude n'a signalé ce type d'antécédent (0%).

2.4 Pathologies associées

24% (12 cas) ont présenté des comorbidités (Tableau VIII), sont classées en 3 sous-groupes (Figure 23) :

- 1- **Thromboembolique à 12%.**
- 2- **Obstétricales à 10 %.**
- 3- **Autres 2%.**

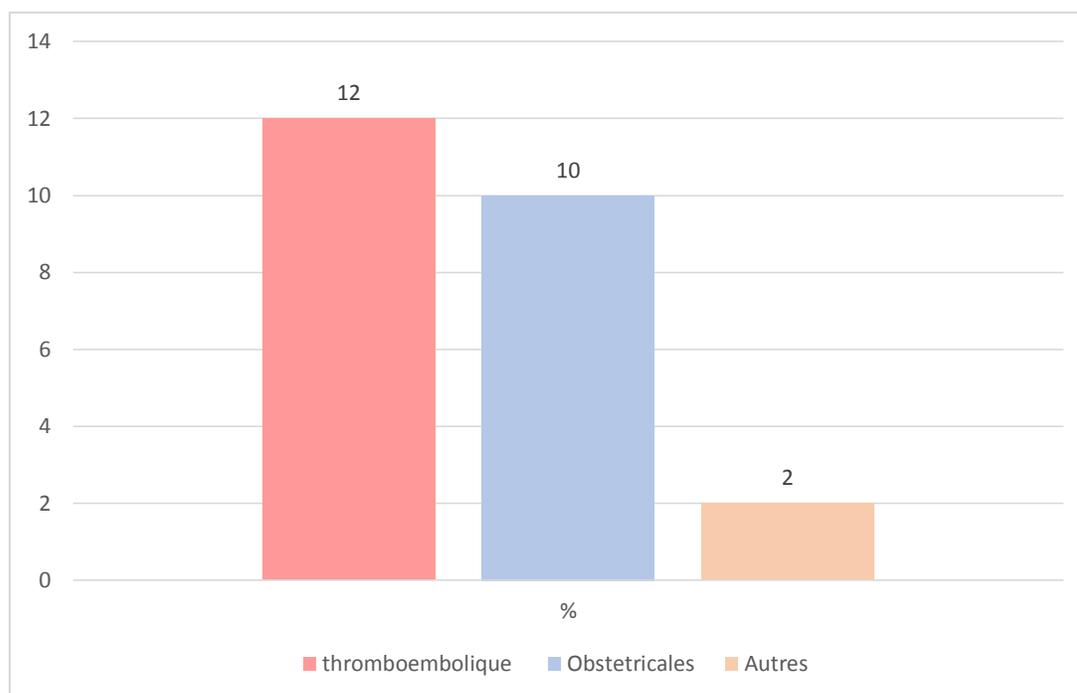


Figure 23: Les pathologies associées dans notre population patiente du CHU T.O,2022.

Tableau VII : Les pathologies associées rapportées chez les patientes admises au service d'hémodiologie CHU.TO, 2022.

Pathologies	Type	%. .
Thromboembolique	AVC ischémique	2
	TVC	6
	TVS	2
	MTV	2
Obstétricales	Mort-nés	4
	Grossesse arrêtée	2
	Hypofertilité	2
	Pas spécifier	2
Autres	COVID	2

3 Résultats des examens biologiques

3.1 Les tests de première intention

En premier intention, l'exploration de la coagulation repose sur la réalisation du bilan de routine, qui comprend 3 paramètres :

- Taux de prothrombine
- Temps de céphaline activateur
- Fibrinogène

- **Taux de prothrombine TP**

La moyenne de taux de prothrombine (TP) pour les cas et les témoins est estimée de 96,16 ($\pm 5,44$) ; 96,82 ($\pm 4,75$), respectivement (figure 24).

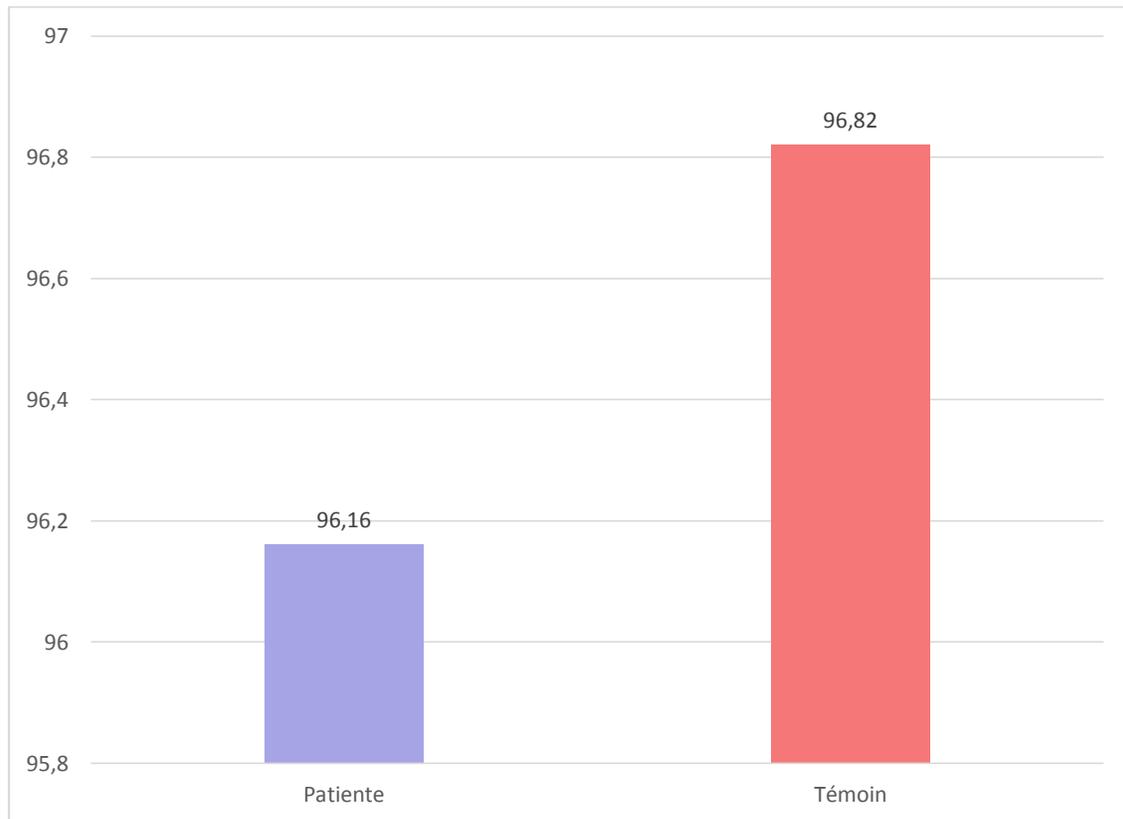


Figure 24: Les moyennes des taux de prothrombine des patientes et des témoins du CHU T.O,2022.

- **Temps de céphaline activé TCA**

Dans notre population d'étude 100% de nos patientes (Figure 25) ont un rapport TCA normal (≤ 1.2) (Tableau IX).

Tableau VIII : Résultats du TCA de notre population d'étude du CHU T.O, 2022.

	Cas	Témoin
Normal (≤ 1.2)	50	50
Anormal (> 1.2)	0	0
Total	50	50

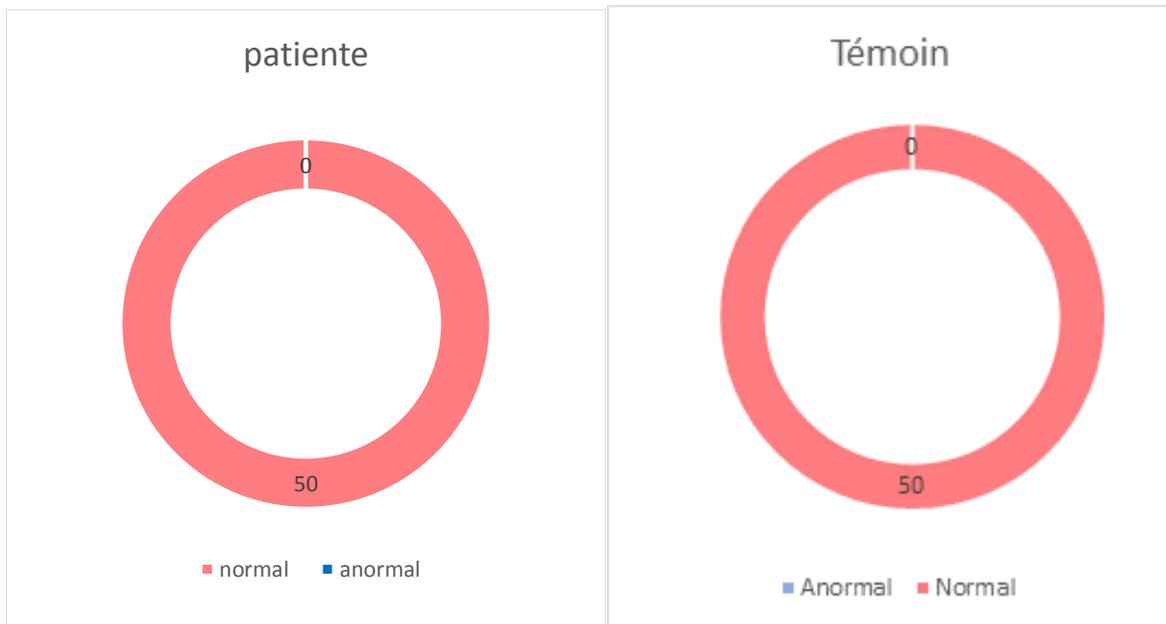


Figure 25 : Résultats du TCA de notre population d'étude patiente-témoin CHU T.O, 2022.

- **Fibrinogène :**

La moyenne de taux de fibrinogène (Fg) pour les cas et les témoins est estimée de 3.30 (± 0.65) ; 3.12 (± 0.54), respectivement.

Le taux de fibrinogène était supérieur à 4 g/l chez (Figure 26) :

- ✓ Les cas : sont au nombre de 6 : 4.1 g/l (1%), 4.2 g/l (1%), 4.4 g/l (1%), 4.7 g/l (2%), 5.3 g/l (1%),
- ✓ Les témoins : on a recensé 2 taux élevé par rapport à la norme qui sont 4.4 g/l (1%) et 4.5 g/l (1%).

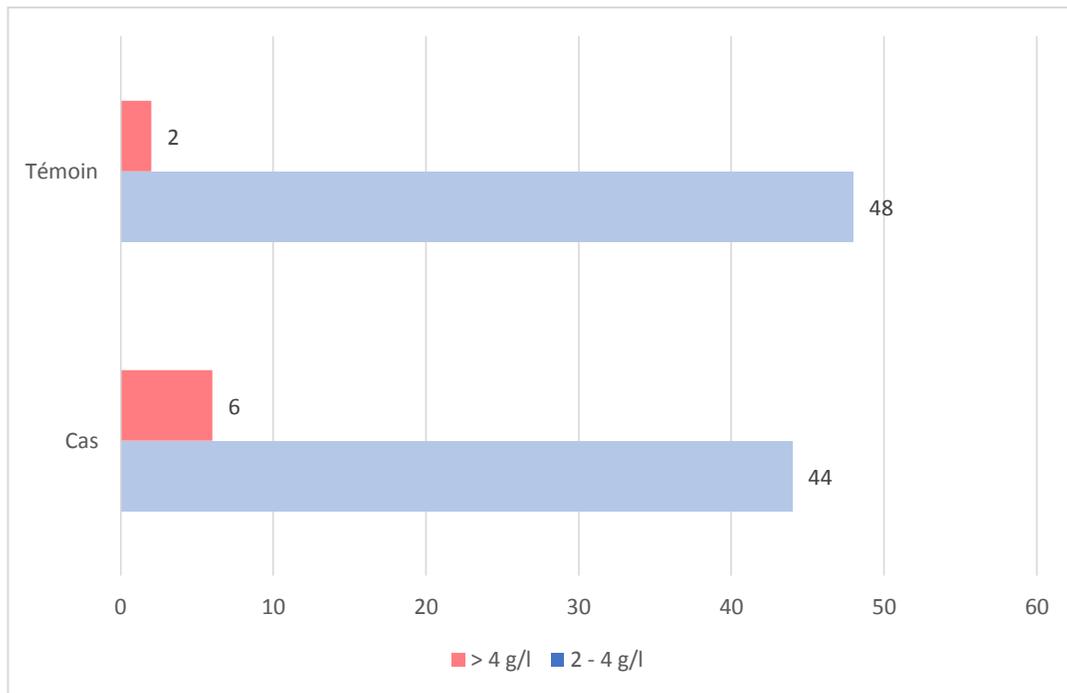


Figure 26: Les taux de fibrinogène dans notre population patiente- témoin du CHU T.O, 2022.

3.2 Bilan de thrombophilie

Les résultats du bilan de thrombophilie (Figure 27) sont anormaux chez 18% (9cas) de nos patientes et chez 6% (3témoins) de nos témoins, ils sont présentés comme suit :

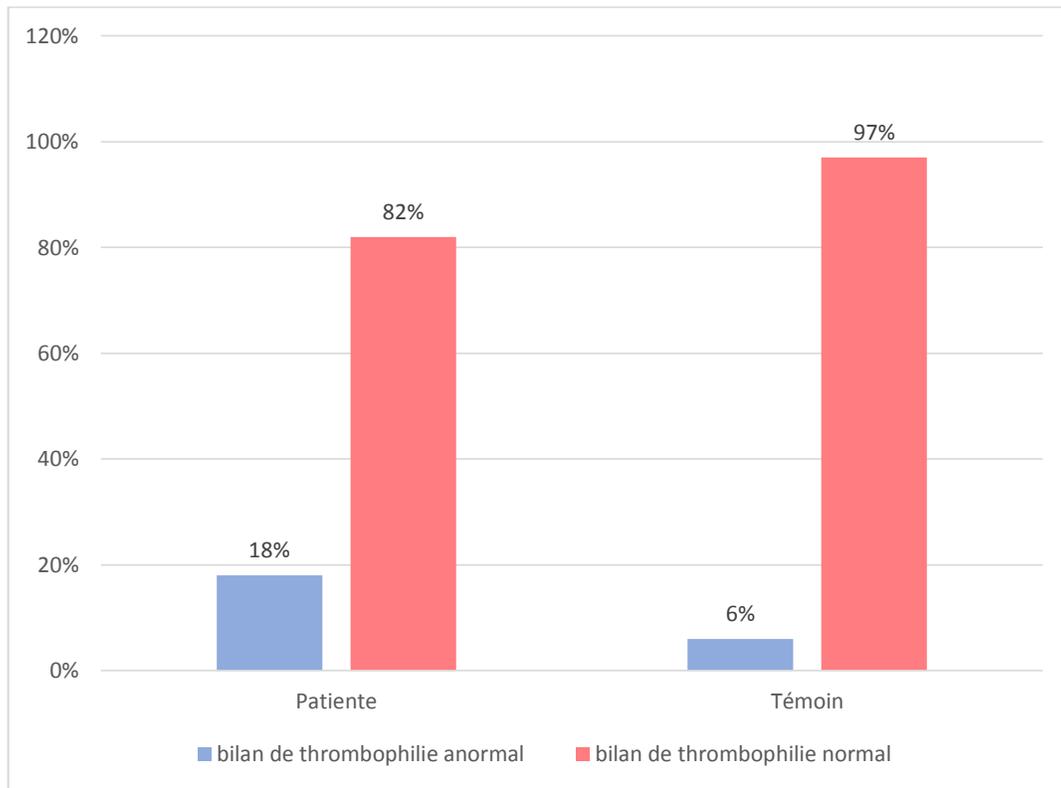


Figure 27: Résultats des bilans de thrombophilie de notre population d'étude patiente-témoin CHU T.O,2022.

- **AT**

Dans notre population cas témoin, aucun déficit n'a été rapporté (Tableau X).

Tableau IX: Résultats des taux de l'AT de notre population cas-témoin du CHU.TO, 2022.

	Cas	Témoin
Normal	50	50
Anormal	00	00
Total	50	50

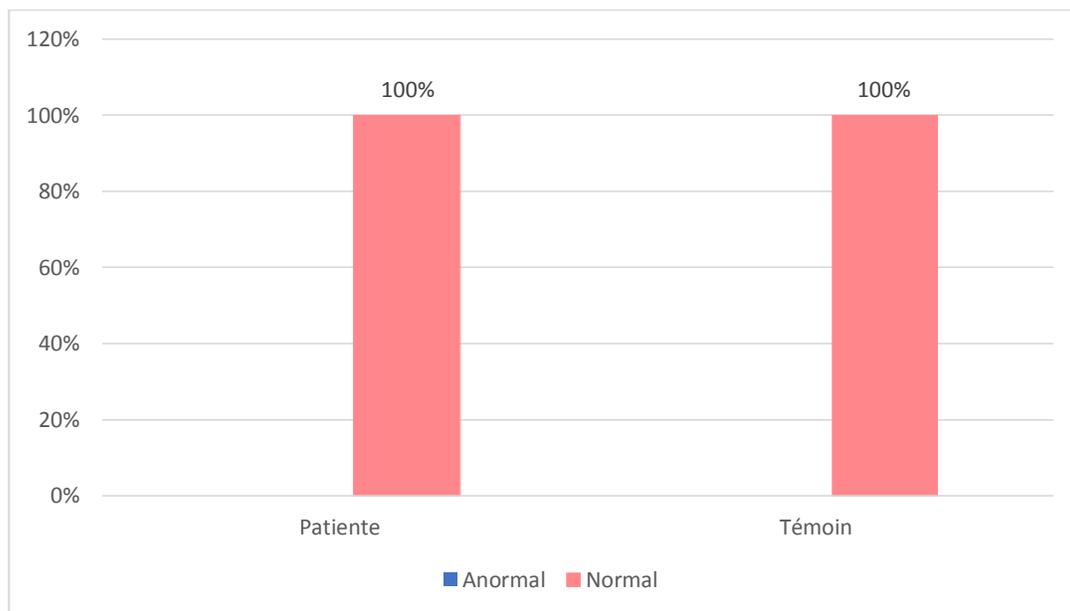


Figure 28: Les taux de l'antithrombine de notre population patiente/témoin CHU T.O 2022.

- **PC**

Aucun déficit en PC n'a été retrouvé dans notre population d'étude cas-témoin (Tableau XI).

Tableau X : Les taux de la protéine C de notre population cas-témoin CHU TO 2022.

	Cas	Témoin
Anormal	0	0
Normal	50	50
Total	50	50

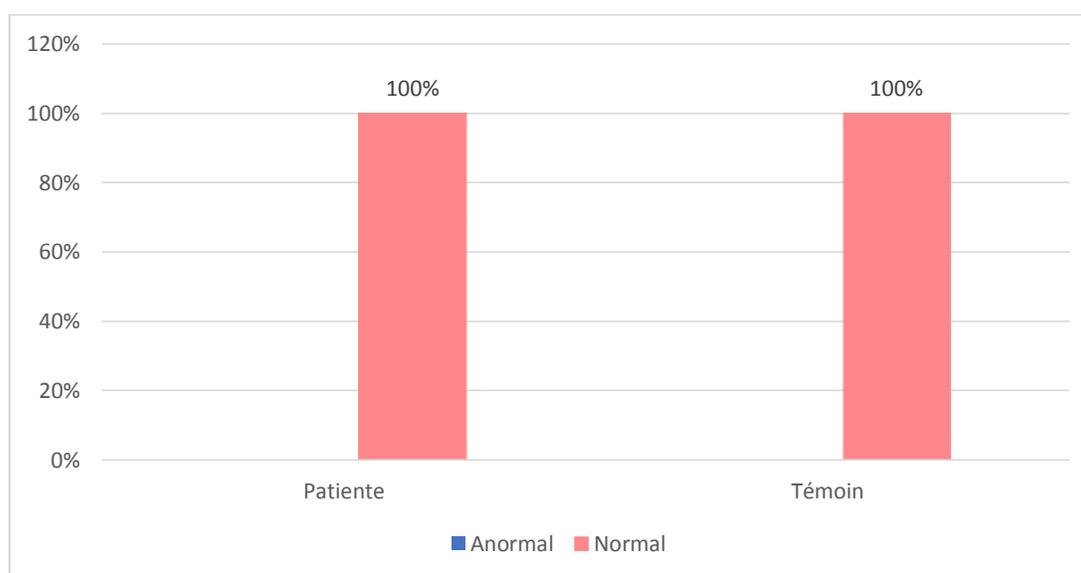


Figure 29 : Les taux de protéine C de notre population patiente/témoin CHU T.O 2022.

- **PS**

Parmi les 50 cas étudiés, on a 4 cas déficitaires en protéine S et pour les témoins 2 ont été rapportés (figure 30).

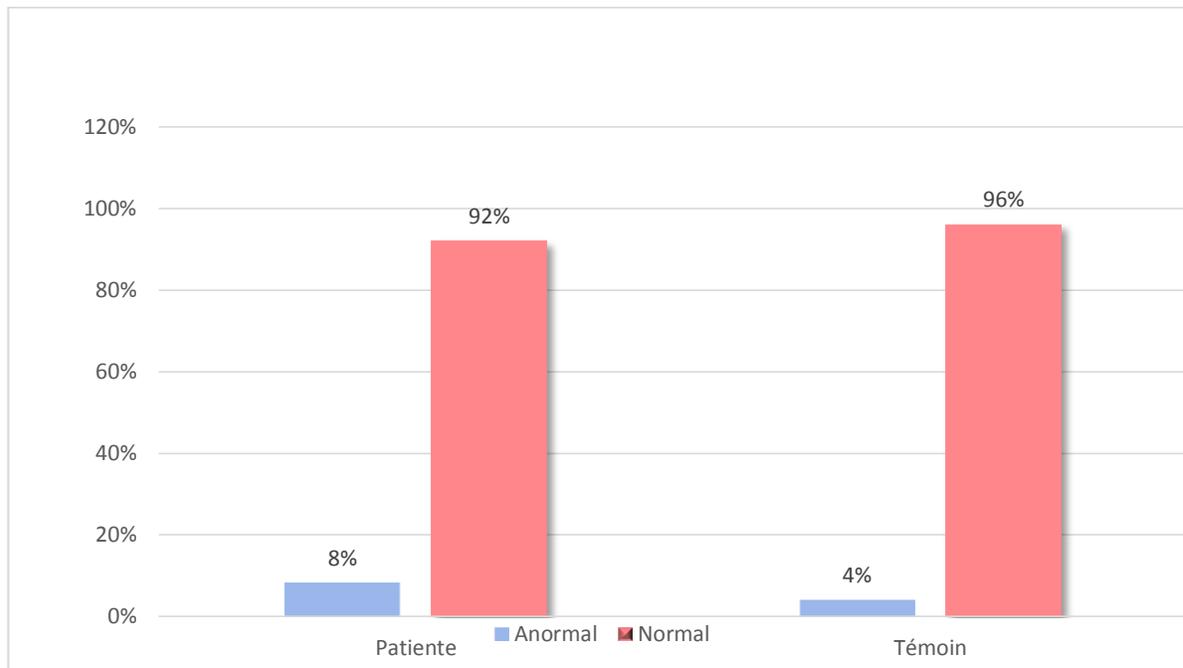


Figure 30: Les taux de protéine S dans notre population d'étude patiente/témoin CHU T.O 2022.

Tableau XI : Les taux de la protéine S dans notre population cas-témoin du CHU T-O, 2022.

	Cas	Témoin	Total	P	OR	IC
Anormal	4	2	6	0.4411	2,072	(0,35-16,84)
Normal	46	48	94			
Total	50	50	100			

En appliquant le test de Khi^2 et le test d'exactitude de Fisher, nous n'avons pas retrouvé une relation statistiquement significative entre le déficit en PS et la maladie abortive au risque d'erreur $\leq 0,05$ ($P=0,4411$) avec un OR de 2,072 pour un intervalle de confiance (IC) de [0,3509-16,84] (Tableau XII).

- **RPCa**

Dans notre population d'étude cas-témoin, on a rapporté 5 patientes (10%) et 1 seul témoin (2%) résistant à la protéine c activé (figure 31).

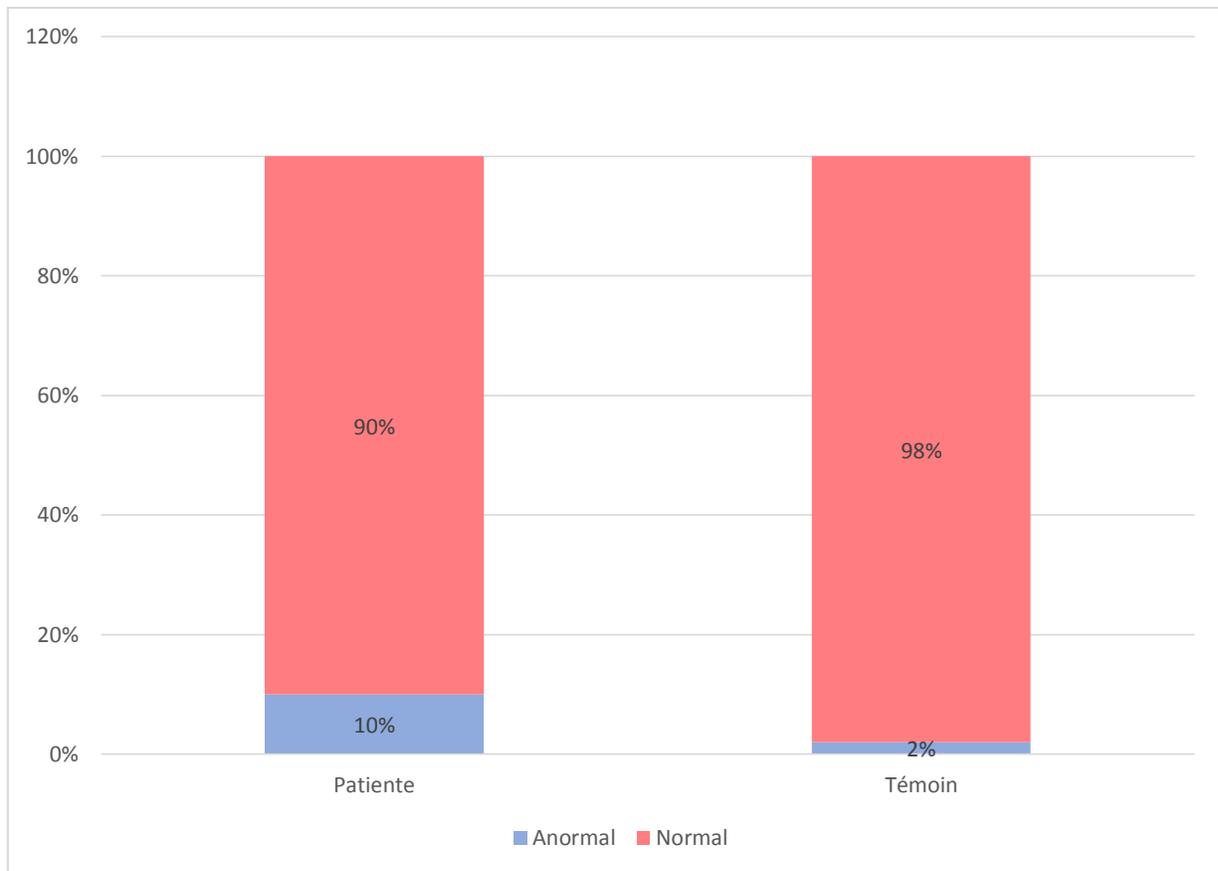


Figure 31 : Représentation des taux de la résistance à la protéine C activée dans notre population d'étude du CHU T.O, 2022.

Tableau XII : Résultats des taux de la résistance à la protéine C activée dans notre population d'étude du CHU T.O, 2022.

	Cas	Témoin	Total	P	OR	IC
Anormal	5	1	6	0.1155	5.366	(0,71-132)
Normal	45	49	94			
Total	50	50	100			

En appliquant le test de χ^2 et le test d'exactitude de Fisher, nous n'avons pas retrouvé une relation statistiquement significative entre la RPCa et la survenue des FCSR au risque d'erreur $\leq 0,05$ ($P= 0,1155$), avec un OR de 5,366 pour un IC de 95% [0,71-132] (Tableau XIII).

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns at the corners, enclosing the text.

DISCUSSION

La relation entre la maladie abortive et la thrombophilie a fait l'objet de plusieurs études, mais peu d'entre elles ont porté sur la thrombophilie constitutionnelle et les avortements spontanés précoces à répétition.

Notre étude a pour but d'établir la relation cause à effet entre la thrombophilie constitutionnelle et la maladie abortive chez les femmes explorées au CHU de Tizi Ouzou ayant subi au moins deux avortements spontanés à répétition.

- **Les contraintes et les biais**

La taille de notre échantillon est un facteur limitant de cette étude, pouvant entraîner un manque de puissance et nous amener à ignorer l'effet de certaines variables sur le risque de l'épisode abortif. Cette étude devra être poursuivie sur une population de plus grande de taille pour en augmenter la représentativité.

- Notre étude est de type cas témoin rétrospective, le recueil des données faisait appel au registre des bilans de thrombophilie, ce qui expose aux biais d'informations par ailleurs certaines données sont incomplètes et manquent de précision.
- La confirmation par l'étude génétique n'a pas pu être effectuée par manque d'équipements nécessaires.

- **Discussion des résultats**

Parmi les 930 bilans de thrombophilie réalisés au laboratoire d'hémo-biologie du centre Hospitalo-universitaire de TIZI OUZOU sur une période de 36 mois (entre janvier 2019 et décembre 2021), seulement 50 patientes répondaient aux critères d'inclusion de notre étude.

La moyenne d'âge des patientes était de 33,56 (\pm 4.25). Pour la population témoin la moyenne d'âge était de 39.7 (\pm 11,39). Dans notre étude l'âge n'a pas d'influence sur l'existence de la maladie thrombotique constitutionnelle donc c'est une variable non significative.

Concernant les antécédents personnels de la maladie thrombotique, parmi les patientes seulement 10% (5 cas) l'ont présenté sous forme de : TVC, TVS, MTV et AVC alors que les autres (45 cas) ont déclaré l'absence de ce type de complication. Pour les témoins, aucune femme n'a été exposé à ce type d'antécédent.

Par rapport aux antécédents familiaux d'avortement une seule femme a déclaré un épisode d'avortement chez sa sœur et sa mère, soit 2% de nos patientes, tandis que nos témoins aucune n'a déclaré la présence de ce dernier.

En ce qui concerne les pathologies associées 24% (12 cas) ont présenté des comorbidités, qui sont classées en 3 sous-groupes (thromboembolique à 12%, obstétricales à 10 %, autres 2%).

Nous avons étudié quatre anomalies génétiques : déficits en protéine S, protéine C, antithrombine et la résistance à la protéine C activée. Notre étude a retrouvé 18% de bilans positifs chez les cas, dont 8% de déficit en PS, suivi de la RPCa avec 10 % et aucun déficit en PC et en AT n'a été observé et 6% (3témoins) de bilans positifs chez les témoins soit 4% déficitaire en PS et 2% résistant à la protéine C activée.

Pour l'antithrombine (AT), aucun déficit n'a été rapporté dans notre population d'étude et cela peut être expliqué par la rareté de cette anomalie. Selon la littérature sa prévalence dans la population générale était de 0,5 % – 0,2 %, dans la population jeune qui thrombose était de 7% et en Algérie était de 6,5 %(58).

Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans une étude effectuée à Alger CHU Mustapha par **B.Gourou, R.Dahmane** en 2007 sur 49 patientes, aucun déficit en antithrombine n'a été retrouvé. Cela rejoint les constatations de l'étude de **Joseph Tal**(59) effectuées sur 125 patients, qui a constaté que les concentrations en AT étaient normales pour toute la population d'étude.

D'après les constatations de **Rey(60)** qui dans une méta-analyse montre une relation non significative entre les pertes fœtales répétées et les déficits en AT.

Selon une étude publiée par **Lepage J, Luton D, Azria(61)** dans un article intitulé Fausses couches spontanées à répétition, aucune association significative n'a été retrouvée entre le déficit en AT et la survenue des FCS .

Pour l'analyse biologique de la protéine C, aucun déficit n'a été détecté pour les patientes et les témoins dans notre population d'étude. Ce qui rejoint les constatations de **Joseph Tal(59)** qui a noté des valeurs normales en PC.

Rey(60) n'a pas trouvé d'association entre le déficit en PC et la maladie abortive, cela est comparable aux résultats de l'étude de **Raziel et al,2001(62)**.

Par ailleurs, l'étude réalisait à Alger par **B. Gourou, R. Dahmane** en 2007, annonce 3 déficits en PC sur un totale de 49 sujets (la fréquence de ce déficit est estimée de 6,12%). Le risque relatif (RR) d'avortement associé à une thrombose dans la population étudiée est de 1,69 avec un rapport de côte de 1,04.

L'analyse biologique de la PS a démontré dans notre population, 8% (4 cas) et 4% (2 témoins) déficitaires en PS. Cela mis en évidence une relation non significative entre le déficit en PS et la perte fœtale (**P= 0,4411**), avec un **OR** de **2,072** pour un intervalle de confiance (**IC**) de [**0,3509-16,84**].

L'étude européenne de **C. Jakobs(63)** et al réalisés sur une population de 119 patientes dont 46 patientes ont été testé pour le déficit en PS, 17,4% (8) étaient positifs, ceci est statistiquement non significatif.

Selon une étude publiée par **Lepage J, Luton D, Azria(61)** dans un article intitulé Fausses couches spontanées à répétition, aucune association significative n'a été retrouvée entre le déficit en PS et la maladie abortive.

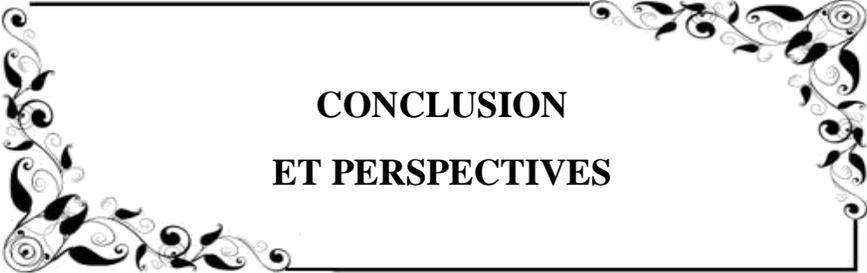
Dans une méta analyse incluant différentes études dont des études cas-témoins, cohorte et transversales publiée en Mars 2003. Le déficit en PS a été significativement associé aux pertes fœtales (**OR=14.72, IC ∈ 0.99-218.01**).

La recherche de la résistance à la protéine C activée dans notre population, est positive pour une seule patiente du groupe témoin, tandis que dans le groupe des patientes ayant eu des avortements spontanés précoces à répétition, la RPCa est positive chez 10% (5 patientes sur 50), révélant une relation non significative entre RPCa et FCSR (**P= 0,1155**), avec un **OR** de **5,366** pour un **IC** de **95% [0,71-132]**.

Une étude cas témoins a été réalisé en 2003 par **Pasquier Elisabeth- Mottier Dominique**(64) sur une population de 1472 patients (310 cas femmes et 270 de leurs conjoints, 600 témoins femmes et 292 de leurs époux), a démontré qu'il y a aucune différence significative entre la mutation du FV Leiden et les FCSPR.

Grandone(41) a observé dans son étude une fréquence légèrement supérieure, mais non significative, de la mutation lors des pertes fœtales du 1^{er} trimestre, alors que la différence était significative concernant les accidents des 2^e et 3^e trimestres. On sait selon la littérature que la RPCa est l'anomalie la moins thrombogène parmi les anomalies prédisposant aux thromboses, et qu'elle nécessite parfois l'interaction avec d'autres facteurs de risque pour qu'elle puisse s'exprimer, et on sait par ailleurs que plus la grossesse avance et plus l'état d'hypercoagulabilité s'aggrave, constituant ainsi le facteur de risque surajouté à cette RPCa, faisant que cette anomalie soit associée à des FCS survenant pendant le deuxième trimestre. Cependant il se trouve que le rôle de la RPCa dans la survenue d'accidents obstétricaux de type FCSR est encore à l'heure actuelle controversé.

Cependant, selon une étude algérienne effectuée à Oran sur 21 patientes. La RPCa a été retrouvé chez 4 patientes sur 21 (19%) révélant une relation significative entre la maladie abortive et la RPCa (**P=0,035**), avec **OR=1,23** pour un **IC** de **[1,004-1,52]**.

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical floral and scrollwork patterns in the corners, framing the central text.

**CONCLUSION
ET PERSPECTIVES**

La thrombophilie correspond à une anomalie constitutionnelle et/ou acquise de la coagulation prédisposant à la survenue de thromboses.

L'implication de la thrombophilie dans la survenue des avortements dépend de type de la fausse couche et de type de la thrombophilie. Plusieurs études ont démontré le lien entre le SAPL et la maladie abortive. Par ailleurs, le lien entre la thrombophilie constitutionnelle et la survenue des fausses couches spontanées à répétition est controversé.

En appliquant le test de χ^2 et le test d'exactitude de Fisher nous n'avons pas retrouvé une relation statistiquement significative entre le déficit en PS, la RPCa et la maladie abortive dans notre population ayant eu au moins deux avortements à répétitions adressées au laboratoire d'hémobiologie de CHU de Tizi-Ouzou.

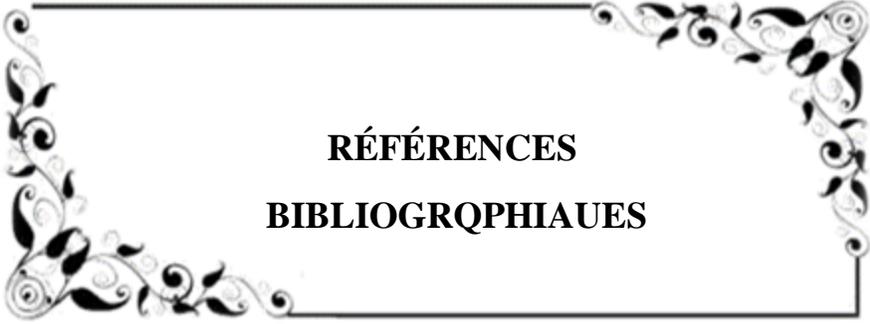
Les tests étaient répétés au moins deux fois avant de conclure à un déficit.

Nos résultats ont permis de confirmer que la survenue des FCSRs n'est pas forcément liée à la thrombophilie constitutionnelle.

L'hétérogénéité et le caractère multifactoriel de la thrombophilie constitutionnelle explique la difficulté à tirer des conclusions définitives en termes de liaison avec la maladie abortive.

En effet la thrombophilie reste plus que jamais l'un des domaines de recherche en hémostase les plus dynamiques.

En perspective, une étude à plus grande échelle devrait être ciblée afin d'avoir des résultats plus concluants sur le plan statistique. Elle doit être complétée par la recherche des mutations V Leiden et II Leiden à l'aide de la biologie moléculaire. Il faut aussi rechercher d'autres polymorphismes génétiques qui peuvent jouer un rôle déterminant dans la survenue d'avortements spontanés répétés.

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical floral and scrollwork patterns in the corners and along the sides.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRQPHIAUES

1. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:331- 45.
2. Hématologie. In: Hématologie réussir les épreuves classantes nationales. 2eme éd. Elsevier Masson S.A.S 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex: ELSEVIER MASSON; 2014. p. 358. (2 eme édition).
3. Phillippe de Moerloose Françoise Boehlen. HEMOSTASE 2005-2006 Philippe de Moerloose Françoise Boehlen. Service d'Angiologie et Hémostase Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève; 2005. 27 p. (Service d'Angiologie et Hémostase Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève).
4. Masson E. Physiologie de l'hémostase [Internet]. EM-Consulte. 2022 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/23662/physiologie-de-l-hemostase>
5. Atul BM B, Victor HA H. Hématologie. 1 ere. Paris: De Boeck; 2013.
6. Samama MM, Mauriat F. Hémorragies et thromboses: du diagnostic aux traitements ; comités de coordination Hémato-Dieu, MM. Samama ... [et al.] ; coordinatrice de l'édition, Françoise Mauriat. [Internet]. 2011 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc_100052773149.0x000001
7. Hémostase : physiologie et principaux tests d'exploration - ClinicalKey [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-fr.snd11.arn.dz/#!/content/emc/51-s2.0-S1634693920864023>
8. Ninja Nerd. Hematology | Hemostasis: Coagulation Cascade [Internet]. 2017 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=SGzp9wqeu84>
9. Gachet C. Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire. *Bull Académie Natl Médecine* [Internet]. 1 févr 2013 [cité 19 mai 2022];197(2):361 - 73. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919315912>
10. Bloody Easy Coagulation Simplified | PDF | Coagulation | Platelet [Internet]. Scribd. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.scribd.com/document/523629007/Bloody-Easy-Coagulation-Simplified>
11. Masson E. Physiologie de la coagulation [Internet]. EM-Consulte. 2022 [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/851/physiologie-de-la-coagulation>
12. Hématologie et transfusion 2e édition - Jean-Paul Levy, Bruno Varet, Jean-Pierre Clauvel, François Lefrère [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/hematologie-et-transfusion-9782294021350.html>
13. Keller FG, Ortel T, Quinn-Allen M, Kane WH. Thrombin-catalyzed activation of recombinant human factor V. *Biochemistry*. 1995;

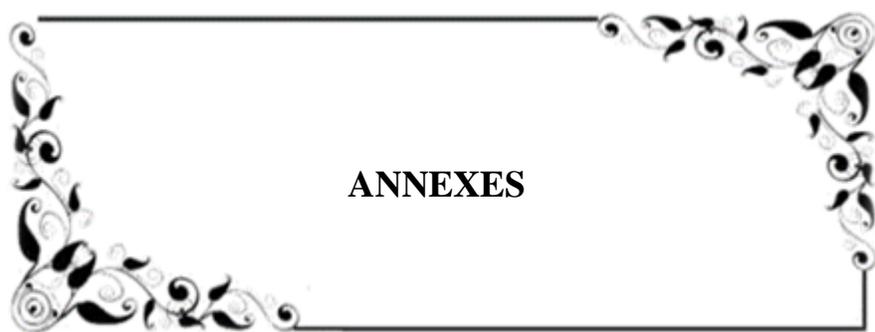
14. Saenko EL, Shima M, Sarafanov AG. Role of activation of the coagulation factor VIII in interaction with vWf, phospholipid, and functioning within the factor Xase complex. *Trends Cardiovasc Med.* oct 1999;9(7):185- 92.
15. Masson E. Antithrombine [Internet]. EM-Consulte. 2022 [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1397594/antithrombine>
16. Masson E. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose [Internet]. EM-Consulte. 2022 [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/64122/anomalies-constitutionnelles-de-la-coagulation-pre>
17. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* mars 2014;11(3):140- 56.
18. Borgel D, Vieillard-Baron A. La protéine C activée - Une protéine à l'interface de l'inflammation et de la coagulation. *médecine/sciences.* 1 mai 2011;27(5):501 - 7.
19. Dahlbäck B. Vitamin K-Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. *Semin Thromb Hemost.* mars 2018;44(2):176- 84.
20. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Samama M. La protéine C. *Rev Médecine Interne.* 1 sept 1986;7(4):391 - 404.
21. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med.* 8 nov 2017;48(4):295 - 313.
22. Hématologie - Professeur Brahimi. Fibrinolyse [Internet]. 2017 [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=WJzmV6TPHAK>
23. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* mai 2005;129(3):307 - 21.
24. Précis de Biopathologie Biomnis - Août 2016 [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/files/book/files/assets/basic-html/page-10.html>
25. Masson E. Anomalies constitutionnelles de la fibrinolyse et syndromes hémorragiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/724254/anomalies-constitutionnelles-de-la-fibrinolyse-et->
26. Matsuo T, Kobayashi H, Kario K, Suzuki S. Fibrin D-dimer in thrombogenic disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(1):101 - 7.
27. Masson E. Hémostase et grossesse [Internet]. EM-Consulte. 2022 [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/264562/hemostase-et-grossesse>
28. Masson E. Définition de la thrombophilie [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/74794/definition-de-la-thrombophilie>
29. Aiach M, Gandrille S, Emmerich J. A review of mutations causing deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost.* juill 1995;74(1):81 - 9.

30. Tripodi A. A Review of the Clinical and Diagnostic Utility of Laboratory Tests for the Detection of Congenital Thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* févr 2005;31(1):25- 32.
31. Masson E. Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose veineuse [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1131027/complements/anomalies-constitutionnelles-de-la-coagulation-pre>
32. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol.* juin 1981;10(2):369- 90.
33. Masson E. Déficit homozygote en antithrombine de type HBS ; à propos d'une famille [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/64031/deficit-homozygote-en-antithrombine-de-type-hbs;-a>
34. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and Fibrinolytic Factors and Cardiovascular Risk in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ann Med.* janv 1996;28(4):371 - 80.
35. Martinelli I, Passamonti SM, Bucciarelli P. Thrombophilic states. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:1061 - 71.
36. Masson E. Thrombophilie : exploration biologique [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1097769/thrombophilie-exploration-biologique>
37. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thromb Vaiss.* oct 2009;21(s2):012 - 39.
38. Alessi MC, Juhan-Vague I. Thrombophilie héréditaire. 2000;5.
39. Nicolaes GAF, Dahlbäck B. Factor V and thrombotic disease: description of a janus-faced protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 avr 2002;22(4):530- 8.
40. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* sept 2001;86(3):809- 16.
41. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addeda M, Cappucci G, Vecchione G, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost.* mai 1997;77(5):822- 4.
42. Ollivier I, Ganne N, Nahon P, Dao T. Influence du groupe sanguin ABO sur le risque de complications en cas de cirrhose alcoolique ou virale C. :13.

43. Masson E. Profil étiologique des thromboses veineuses profondes du membre supérieur : à propos de 23 cas [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1452435>
44. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth J Can Anesth*. juin 2006;53(6 Suppl):S2-11.
45. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. mai 1995;10(1):111 - 3.
46. Gaustadnes M, Rüdiger N, Rasmussen K, Ingerslev J. Familial thrombophilia associated with homozygosity for the cystathionine beta-synthase 833T-->C mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mai 2000;20(5):1392 - 5.
47. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol*. déc 2010;85(12):947 - 50.
48. Baron JM, Johnson SM, Ledford-Kraemer MR, Hayward CP, Meijer P, Van Cott EM. Protein C assay performance: an analysis of North American specialized coagulation laboratory association proficiency testing results. *Am J Clin Pathol*. juin 2012;137(6):909 - 15.
49. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Cochery-Nouvellon E, Amadio C, Mercier E, Quéré I, et al. Prédipositions constitutionnelles à la thrombose veineuse et mort fœtale. *Sang Thromb Vaiss* [Internet]. 1 juin 2005 [cité 13 juill 2022];17(5):273 - 81. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/predispositions_constitutionnelles_a_la_thrombose_veineuse_et_mort_ftale_265976/article.phtml?tab=texte
50. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important. *Obstet Gynecol*. 1 juill 1993;82(1):132 - 8.
51. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *The Lancet* [Internet]. 14 févr 1998 [cité 14 juill 2022];351(9101):485 - 9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673697082482>
52. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is Factor XII Deficiency Related to Recurrent Miscarriage? *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2001 [cité 14 juill 2022];27(2):115 - 20. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2001-14069>
53. Preston F, Rosendaal F, Walker I, Briët E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet* [Internet]. 5 oct 1996 [cité 14 juill 2022];348(9032):913 - 6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673696041256>
54. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* [Internet]. 2004 [cité 14 juill

2022];91(2):290- 5. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH03-09-0596>

55. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss | Human Reproduction | Oxford Academic [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/humrep/article/15/4/954/706578?login=true>
56. SPERM DNA FRAGMENTATION IS INCREASED IN COUPLES WITH UNEXPLAINED RECURRENT PREGNANCY LOSS: Archives of Andrology: Vol 49, No 1 [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01485010290099390>
57. ATOUTS PSYCHOSOCIAUX, CRISE DE VIE ET PRONOSTIC DE LA GROSSESSE12 | Journal américain d'épidémiologie | Académique d'Oxford [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/95/5/431/215822>
58. Chafa O, Fischer AM, Sternberg C, Meriane F, Millien C, Benabadji M. The relative frequency of inherited inhibitor deficiency among 93 young patients with thrombophilia in Algeria. Blood Coagul Fibrinolysis [Internet]. août 1993 [cité 13 juill 2022];4(4):639- 40. Disponible sur: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/citation/1993/08000/the_relative_frequency_of_inherited_inhibitor.17.aspx
59. Tal J, Schliamser LM, Leibovitz Z, Ohel G, Attias D. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure. Hum Reprod Oxf Engl. juin 1999;14(6):1624- 7.
60. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. The Lancet. 15 mars 2003;361(9361):901- 8.
61. Masson E. Fausses couches spontanées à répétition [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/962068/fausses-couches-spontanees-a-repetition>
62. Raziel A, Kornberg Y, Friedler S, Schachter M, Sela BA, Ron-El R. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. févr 2001;45(2):65- 71.
63. Coumans AB, Huijgens PC, Jakobs C, Schats R, de Vries JI, van Pampus MG, et al. Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. Hum Reprod Oxf Engl. janv 1999;14(1):211- 4.
64. Pasquier E, Bohec C, Mottier D, Jaffuel S, Mercier B, Férec C, et al. Inherited thrombophilias and unexplained pregnancy loss: an incident case-control study. J Thromb Haemost. 2009;7(2):306- 11.



ANNEXES

Annexe I : Fiche de travail.

Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohammed

Laboratoire Hemobiologie unité de l'hémostase

Fiche de travail

Nom :	N° enregistrement :
Prénom :	Adresse :
Age :	N° tel :
Date :	

1-Type de complication vasculo-placentaire

- Fausse couche spontanée.
- Mort fœtal SA :

2- Nombre

3- Antécédents personnels de

A/ Maladie thrombo-embolique

- Présence âge de survenue : siège :
- Absence

B/ Fausses couches

- Présence
- Absence

4- Antécédents familiaux de

a/Maladie thrombo-embolique

- Présence
- Absence

b/Fausses couches

- Présence
- Absence

8-Pathologies associées

- Oui
- Non

Type :

Traitement :

10-Rrésultats des examens biologiques

TP	TCA	Fg	AT	PC	PS	RPCa

Conclusion

Confirmation sur 2ème prélèvement

Résultats enquête familiale

Annexe II : Tableau des réactifs utilisés pour le dosage des différents paramètres de la thrombophilie.

Paramètre de thrombophilie	Réactifs
AT	<ul style="list-style-type: none"> • Réactif 1 : thrombine bovine lyophilisée. • Réactif 2 : substrat chromogène CBS 61.50 lyophilisé. • Réactif 3 : solvant contenant de l'héparine.
PC	<ul style="list-style-type: none"> • Réactif 1 : fraction hautement purifiée de venin d'<i>Agkistrodon c. contortrix</i>, capable d'activer spécifiquement la PC lyophilisée. • Réactif 2 : Substrat chromogène CBC 42,46.
PS	<ul style="list-style-type: none"> • Réactif 1 : plasma humain lyophilisé, dépourvu de protéine S. • Réactif 2 : protéine C activée humaine lyophilisée. • Réactif 3 : préparation enrichie en facteur Va bovin, lyophilisée.
PS libre	<ul style="list-style-type: none"> • Réactif 1 : tampon HEPES. • Réactif 2 : suspension de microparticules de latex recouvertes de deux types d'anticorps monoclonaux de souris anti-protéine S libre humaine.
RPCa	<ul style="list-style-type: none"> • Réactif 1 : plasma humain immunodépleté en FV et enrichi en phospholipides, lyophilisé. • Réactif 2 : préparation lyophilisée contenant du venin de <i>Crotalus viridis helleri</i>. • Réactif 3 : protéine C activée d'origine humaine en milieu calcique, lyophilisé. • Réactif 4 plasma humain normal, citraté, lyophilisé utilisé comme contrôle négatif. • Réactif 5 : plasma humain citraté lyophilisé utilisé comme contrôle positif.

Annexe III : Les techniques de dosages les plus utilisés pour le diagnostic des facteurs biologiques de risque de thrombophilie

Facteurs biologiques de risque de thrombophilie	Dosage (technique)	Intérêt particulier
Antithrombine (AT)	<ul style="list-style-type: none"> • Activité cofacteur de l'héparine (Méthode Chromogénique) • Antigène si activité diminuée (ELISA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Le dosage d'activité dépiste tous les déficits • Le dosage antigénique différencie déficit quantitatif et qualitatif
Protéine C (PC)	<ul style="list-style-type: none"> • Activité (méthode chromogénique plus fiable que chronométrique) • Antigène si activité diminuée (ELISA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Le dosage d'activité dépiste la majorité des déficits • Le dosage antigénique différencie déficit quantitatif et qualitatif
Protéine S (PS)	<ul style="list-style-type: none"> • Antigène libre (ELISA) seul ou avec activité 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de déficit constitutionnel parfois difficile (intérêt de l'enquête familiale)
Facteur V Leiden (FV Leiden)	<ul style="list-style-type: none"> • RPCA*** par test chronométrique • Biologie moléculaire (facteur V Leiden) 	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer le caractère homo ou hétérozygote
Allèle 20210A du gène de la prothrombine (F II 20210A)	<ul style="list-style-type: none"> • Biologie moléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer le caractère homo ou hétérozygote
Homocystéine	<ul style="list-style-type: none"> • Chromatographie liquide haute Performance 	<ul style="list-style-type: none"> • Rechercher une hyperhomocystéinémie > 18 µmol/L (N : 6 à 15 µmol/L)
Allèle 677T de la MTHFR*	<ul style="list-style-type: none"> • Biologie moléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Déterminer le caractère homo ou hétérozygote

Résumé

Notre étude vise à évaluer la force de l'association controversée entre la thrombophilie constitutionnelle et la maladie abortive et cela en recherchant le lien entre ces deux dernières.

La thrombophilie constitutionnelle se définit par une tendance déterminée génétiquement à faire des thromboses. Ainsi, la notion de thrombophilie chez les femmes enceintes signifie risque thromboembolique surajouté à un état d'hypercoagulabilité préexistant par la situation physiologique (grossesse).

Dans ce cadre nous avons réalisé une étude cas témoin observationnelle étiologique rétrospective portant sur 50 patientes ayant eu au moins deux avortements spontanés précoces à répétition, explorées au niveau de laboratoire d'hémobiologie **CHU de TIZI-OUZOU**. Le déficit en PS a été détecté chez 8% (4cas) et 4% (2témoins) avec un OR de 2,072 pour un IC de (0,3509-16,84). L'étude a révélée également que la RPCa était positive pour 10% (5cas) et 2% (1témoin) avec un OR de 5,366 pour un IC de (0,71-132). Cela mis en évidence une association non significative entre le déficit en PS, la RPCa et la maladie abortive. Les valeurs en AT et la PC étaient toutes normales pour nos patientes et nos témoins.

Summary

Our study was to assess the strength of the controversial association between constitutional thrombophilia and abortion disease by looking for the link between the latter two.

Constitutional thrombophilia is defined by a genetically determined tendency to thromboses. Thus, the notion of thrombophilia in pregnant women means thromboembolic risk added to a pre-existing state of hypercoagulability by the physiological situation (pregnancy).

In this context, we carried out a retrospective etiological observational case-control study on 50 patients with at least two repeated early spontaneous abortions, explored at the TIZI-OUZOU CHU hemobiology laboratory. PS deficiency was detected in 8% (4 cases) and 4% (2 controls) with an OR of 2.072 for an IC of (0.3509-16.84). The study also revealed that RPCa was positive for 10% (5 cases) and 2% (1 control) with an OR of 5.366 for an IC of (0.71-132). This showed a non-significant association between PS deficiency, aPRC and abortion disease. AT and CP values were all normal for our patients and controls.