



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



PATHOLOGIES VASCULAIRES PLACENTAIRES ET THROMBOPHILIE A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LITTERATURE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BOUTKHIL LAMIAE
Née le 15 AVRIL 1982 à SEFROU

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Sous la direction de :
Professeur **MOULAY ABDELILAH MELHOUF**

Session Juin 2016

INTRODUCTION	6
OBSERVATION.....	9
DISCUSSION.....	12
Définitions et épidémiologie.....	13
La pathologie vasculaire placentaire (PVP)	15
1. Physiopathologie de la pathologie vasculo-placentaire	15
1.1 la placentation normale	15
1.2 _Le défaut d'invasion trophoblastique, primum novens de la PVP.....	18
2. Les pathologies vasculaires placentaires.....	24
2.1 La prééclampsie (PE)	24
2.2 L'hématome rétro-placentaire (HRP)	24
2.3 Le retard de croissance in utéro (RCIU) et petit poids par rapport à l'âge gestationnel PAG	25
2.4 La mort Foetale in Utéro (MFIU).....	27
La thrombophilie	29
1. Physiologie de l'hémostase	29
1.1 L'hémostase primaire	29
1.2 L'hémostase secondaire.....	31
1.3 La fibrinolyse.....	33
1.4 Modifications de la fibrinolyse	35
2. Thrombophilies héréditaires ou acquises	36
2.1 Les thrombophilies héréditaires.....	36
2.2 Thrombophilies acquises : le Syndrome des Antiphospholipides.....	40
Relation entre thrombophilie et pathologie vasculaire placentaire.....	43
1. L'hémostase locale placentaire.....	43
2. L'hypothèse thrombogène	45

2.1 Thrombophilies héréditaires	45
2.2 Thrombophilies acquises (SAPL).....	47
Relation entre thrombophilies et PVP : données cliniques	48
1. Thrombophilies héréditaires et complications obstétricales	48
2. Thrombophilies acquises et complications obstétricales	53
Traitement	59
1. Moyens thérapeutiques curatifs et préventifs des pathologies vasculaires placentaires	59
1.1 HNF et HBPM	59
1.2 Antagonistes de la vitamine K.....	61
1.3 Aspirine.	61
2. Effets secondaires et risques.....	63
2.1 Chez le nouveau-né	63
2.2 Chez la maman	64
Quel conseil préconceptionnel proposer	68
Thrombophilie et grossesse : perspectives d'avenir	70
CONCLUSION.....	72
BIBLIOGRAPHIE	74

ABREVIATIONS :

ACL	: anticorps anti-cardiolipines
APL	: anticorps anti-phospholipides
AT	: antithrombine
AVK	: antivitamine K
FCP	: fausse couche précoce
FCSR	: fausses couches spontanées à répétition
FCT	: fausse couche tardive
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
HELLP Sd	:syndrome associant une hémolyse, une élévation des enzymes hépatiques et une thrombopénie (hemolysis, elevated liver (enzyme), low platelets)
HNF	: héparine non fractionnée
HRP	: hématome rétro-placentaire
HTA	: hypertension artérielle
MFIU	: mort foetale <i>in utero</i>
PC	: protéine C
PE	: prééclampsie
PS	: protéine S
PVP	: pathologie vasculaire placentaire
RCIU	: retard de croissance intra utérin
SA	: semaine d'aménorrhée
SAPL	: syndrome des antiphospholipides
TA	: tension artérielle

Liste des figures :

Figure 1 : Pénétration du blastocyste dans la muqueuse (*Tsatsaris, source personnelle*).

Figure 2 : Mise en place de la chambre intervillieuse (*Tsatsaris, source personnelle*)

Figure3 : Anomalie du remodelage des artères spiralées (*Beaufils 2007*) [15]

Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques de la prééclampsie (*Tsatsaris 2008*) [14]

Figure 5 : Schéma synoptique de l'hémostase primaire (*Belluci 2005*) [22]

Figure 6 : : La cascade de la coagulation.

Figure 7 : Cibles d'action des régulateurs de la coagulation (*Emonts 2007*) [23]

La circulation utéro placentaire (*Redline 2005*) [13]

Figure 8 : : Mécanismes d'action de l'antithrombine (*Emonts 2007*) [23]

Figure 9 : Mécanisme d'action de la protéine C (*Emonts 2007*) [23]

Figure 10 : Anomalies placentaires des PVP [13]

Liste des tableaux :

Tableau 1: Répartition des différents types de thrombophilies et risque de MTEV

Tableau 2 : Thrombophilies héréditaires et pertes foetales, méta-analyse de Rey [48]

Tableau 3 : Thrombophilies héréditaires et PVP, *méta-analyse de Robertson* [58]

Tableau 4 : Thrombophilies acquises et PVP, *méta-analyse de Robertson* [58]

REMERCIEMENTS :

A TOUS NOS MAÎTRES

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

*Vous nous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos
précieux conseils.*

*Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure
formation qui puisse être.*

*Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous
formuler notre profonde gratitude.*

*Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et
toujours disciples dévoués*

INTRODUCTION

Les pathologies vasculaires placentaires (PVP) regroupent des pathologies hétérogènes au point de vue clinique (prééclampsie, HELLP syndrome, retard de croissance in utéro, hématome rétro placentaire, mort fœtale in utéro) mais dont le point commun réside dans la présence d'anomalies de la vascularisation placentaire ; entraînant une circulation materno fœtale inadéquate.

Les états d'hypercoagulation ou thrombophilie (héréditaires ou acquises) sont associés à un risque élevé de complications thrombo-emboliques. Cet état de « procoagulation » inclu d'une part par le syndrome des Antiphospholipides (pathologie acquise) et d'autre part des anomalies héréditaires comme le déficit en protéine C, protéine S, ou antithrombine. On ajoute à ces anomalies d'autres facteurs génétiques prédisposant aux thromboses : la mutation du facteur V Leiden qui entraîne une résistance à la protéine C activée et la mutation du gène de la prothrombine G20210A (facteur II)

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

Les pathologies vasculaires placentaires représentent 30% des causes des naissances prématurées et 20% des causes de mortinatalité.

La prise en charge des patientes porteuses d'une thrombophilie, et ayant des antécédents thrombo-emboliques est bien définie sur le plan du traitement.

Nous essayons dans ce travail d'exposer un cas pris en charge au service de gyneco obstetrique II , de thrombophilie par mutation du facteur V compliqué de PVP en absence et en présence de traitement.

Difficulté ou limites de l'étude :

Nous présentons une étude d'un seul cas, à cause de la difficulté d'avoir un bilan de thrombophilie considéré exhaustif vu le bas niveau socio économique de notre population qui sont dans la majorité des habitantes du milieu rural.

En général nous recevons la patiente à sa récurrence de pathologie vasculaire placentaire et le bilan demandé n'est pas réalisé, ou le bilan est réalisé mais les grossesses suivantes ne sont pas suivies dans notre structure.

Donc le seul cas qu'on a pu suivre ces quatre années est celui de notre patiente.

OBSERVATION

On rapporte le cas d'une patiente de 27 ans, G3P2, 0 enfant vivant, ayant été hospitalisée au service de gynéco obstétrique pour prise en charge d'une grossesse et thrombophilie sur **mutation du facteur v**.

La première grossesse a été menée à 7 mois avec une mort fœtale in utero dans un contexte de **preeclampsie** et accouchement par voie basse non fait dans notre structure.

Admise dans notre structure pour prise en charge d'une **thrombose veineuse profonde du membre inférieur** à 3 mois du post partum.

La patiente a bénéficié d'un bilan de thrombophilie revenu pathologique par **mutation du facteur V de leiden**.

La deuxième grossesse est une grossesse suivie dans notre structure sur le plan obstétrical et avec les internistes.

La patiente fut mise sous héparines à bas poids moléculaire et aspirine faible dose dès 18 semaines d'aménorrhée.

Le deuxième trimestre est de déroulement normal notamment sans signes cliniques ou biologiques de pré éclampsie, le suivi échographique ne montre pas d'anomalies.

Une hospitalisation a été faite à 37 SA, par ailleurs la patiente était sortie contre avis médical et pour des raisons économique a interrompu son traitement et elle fut admise aux urgences maternité à 38 SA à dilatation complète dans un tableau d'**hématome retro placentaire**.

Un accouchement par voie basse était imminent d'un mort né de sexe féminin avec un poids de naissance de 2300g. Avec des suites de couches simples.

La patiente a été mise par les internistes sous héparine pendant 6 mois après l'accouchement.

La troisième grossesse a été suivie dès l'âge gestationnel de 13 SA. Avec un bon déroulement sur le plan obstétrical et hématologique. Un suivi clinique et échographique était normal, et un accouchement par voie haute programmé pour thrombophilie et ATCD chargés fut réalisé d'un nouveau-né de sexe féminin de poids de 2800g, avec de bonnes suites de couches.

La quatrième grossesse est une grossesse suivie, avec un déroulement obstétrical marquée par un diabète gestationnel pour lequel la patiente a été mise sous régime seul puis insulinothérapie dès 32 SA.

Elle est restée stable sur le plan clinique électrique et échographique, avec hospitalisation a 34 SA pour mise au point, un accouchement par voie haute a été réalisé a 39SA d'un nouveau-né de sexe féminin, APGAR 10/10 poids de naissance 3400g. .

Les suites pot partum entaient normales.

Nous sommes partis de l'hypothèse que les anomalies biologiques prédisposant à la thrombose pourraient être des facteurs de risque de complications obstétricales vasculaires, aussi des facteurs de risque de récurrence d'accidents vasculaires placentaires. Le bilan de thrombophilie complet ayant été réalisé. Nous avons observé les grossesses suivant cet accident.

Notre premier objectif est de décrire les différents accidents vasculaires placentaires survenue chez cette patiente thrombophile, de confirmer leur récurrence en l'absence d'une bonne prise en charge , et de décrire le déroulement de la grossesse suivie avec prise en charge de sa thrombophilie.

DISCUSSION

Définition et épidémiologie :

Le terme « thrombophilie » désigne habituellement les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses ou la « tendance » aux thromboses. Les ambiguïtés sur le mot « thrombophilie » viennent du fait que ce mot a été créé récemment par analogie avec « hémophilie » [1].

Habituellement, la thrombophilie désigne un ensemble d'anomalies moléculaires congénitales ou acquises entraînant un risque accru de thromboses, mais il est reconnu qu'une proportion importante de sujets porteurs de cette anomalie ne développera jamais de thromboses. A l'inverse, chez presque la moitié des patients ayant une maladie thrombotique récidivante, voire familiale, les investigations biologiques les plus poussées ne mettent en évidence aucune anomalie. Cette difficulté à définir la thrombophilie incite à regrouper sous ce terme :

- les anomalies biologiques, congénitales ou acquises s'accompagnant d'un risque accru et démontré de thrombose .
- les états cliniques de maladies thromboemboliques récidivantes chez un même sujet

(thrombophilie personnelle, héréditaire ou acquise) ou multiples dans une même famille (thrombophilie familiale) [1].

le diagnostic positif de thrombophilie nécessite la mise en évidence, chez un patient ayant une histoire personnelle et/ou familiale documentée de MTEV, d'un déficit constitutionnel en AT et/ou en PC et/ou en PS et/ou d'un polymorphisme touchant le gène du facteur V (facteur V Leiden) et/ou celui du facteur II (allèle 20210A).

La mutation du facteur V Leiden découverte en 1994 par Bertina est la cause génétique la plus fréquente de thrombose veineuse.

Il s'agit d'une mutation ponctuelle qui conduit au remplacement en position 506 d'une arginine par une glutamine (R506Q) ce qui affecte l'un des sites de clivage du facteur V par la protéine C activée, inactivant alors son substrat de façon moins efficace. En pratique le facteur V Leiden perd sa fonction de cofacteur du système de la protéine C. Le résultat de ceci est une augmentation du niveau de thrombine dans le sang et un risque accru de thromboembolie veineuse.

Synonymes : mutation 1691G >A ; mutation R506Q ; mutation Q506 ; Facteur V Leiden, FVL

Une personne avec la mutation du facteur V Leiden peut être hétérozygote (une copie du gène muté et un gène normal) ou homozygote (deux copies du gène muté, ce qui est plus rare). Ceux qui sont hétérozygotes ont un risque de 3 à 8 fois supérieur à la normale de développer une TEV, tandis que ceux qui sont homozygotes ont un risque 50 à 80 fois plus élevé de thrombose. . La prévalence de porteurs hétérozygotes est estimée à environ 5% dans la population Européenne et Nord-Américaine d'origine caucasienne [2].

Sa prévalence est élevée en Europe et aux États-Unis puisqu'elle est comprise entre 3 et 7 % [3].

Nous ne disposons pas des données concernant le Maroc.

La notion de thrombophilie en obstétrique se pose sous forme de trois problèmes distincts : Premièrement, le risque de maladie thromboembolique veineuse pendant la grossesse ; deuxièmement, le risque de fausses couches spontanées à répétition, clairement démontré pour le SAPL et suspecté pour les thrombophilies héréditaires , et enfin, le risque de pathologies vasculaires du deuxième trimestre de la grossesse et notamment leur récurrence.

Dans cette étude, nous présentons le cas d'une patiente dont la thrombophilie a été découverte sur un accident obstétrical et thrombo embolique.

La pathologie vasculaire placentaire (PVP)

1. Physiopathologie de la pathologie vasculo-placentaire

1.1 Placentation normale

Afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques de la pathologie vasculaire et de ses rapports avec la thrombophilie, il est nécessaire de revenir sur les bases physiologiques de la placentation.

v Développement morphologique du placenta.

Six jours après la fécondation, le blastocyste limité par une surface cellulaire externe, le trophoectoderme s'accroche à l'épithélium utérin. Puis, à partir du trophoectoderme, se différencie une assise cellulaire interne constituée de cytotrophoblastes (CT) et une assise cellulaire externe : le syncytiotrophoblaste (ST).

A ce stade, le syncytiotrophoblaste (ST) est très invasif, il permet l'ancrage puis l'enfouissement complet du blastocyste dans la muqueuse utérine.

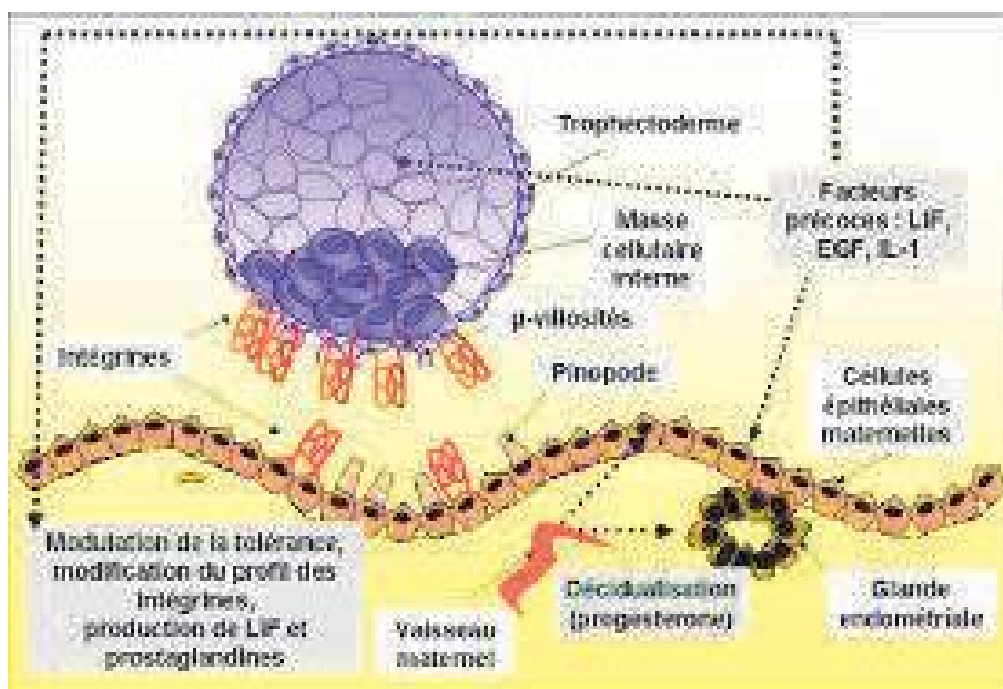


Figure 1 : Pénétration du blastocyste dans la muqueuse

Vers le 8ème jour qui suit la fécondation, des vacuoles apparaissent dans la masse syncytiale. Ces vacuoles vont progressivement former des lacunes qui forment un espace qui deviendra la chambre intervillieuse.

Au 13ème jour, les zones inter lacunaires vont être envahies par les cytotrophoblastes qui vont former les villosités primaires. La migration du mésenchyme d'origine embryonnaire dans le CT constitue les villosités secondaires.

La prolifération du mésenchyme permet la croissance des villosités .

La cellule trophoblastique se différencie donc en cytotrophoblaste villositaire (CT), qui fusionne et forme le syncytiotrophoblaste ; et en cytotrophoblaste extravillous (CTEV), indispensable à l'implantation et au remodelage des vaisseaux utérins (fig.1).

Le syncytiotrophoblaste borde la chambre intervillieuse et est en contact direct avec le sang maternel dès la fin du premier trimestre de gestation.

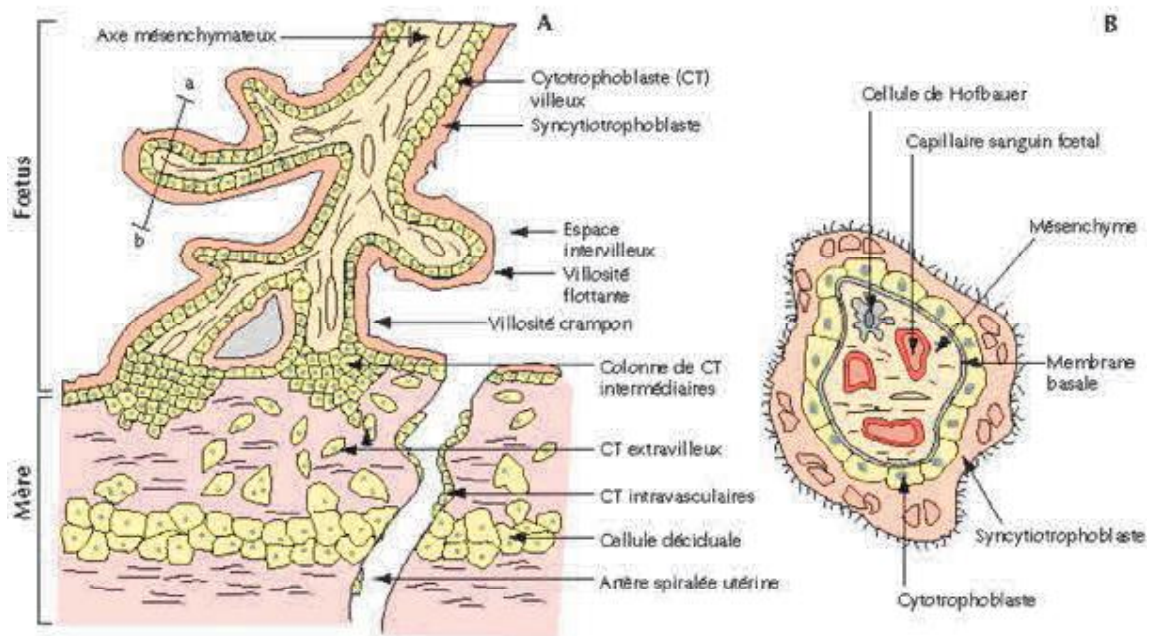


Figure 2 : Mise en place de la chambre intervillieuse

Mise en place de la circulation materno - fœtale

Le premier trimestre de la grossesse est caractérisé par une invasion profonde de l'endomètre utérin par les CTEV. Ces cellules extrêmement invasives colonisent l'endomètre et le myomètre superficiel (jusqu'au tiers supérieur), mais aussi les artères spiralées maternelles.

Au premier trimestre de la grossesse, les CTEV engainent les branches endométriales des artères spiralées créant des bouchons trophoblastiques ou PLUGS qui protègent l'embryon de l'hyperoxie maternelle [4].

Ainsi, au premier trimestre la chambre intervillieuse est perfusée par un ultra filtrat plasmatique. Ces bouchons disparaissent progressivement vers 9 -10 SA, ce qui permet une perfusion progressive de la chambre intervillieuse, et une augmentation progressive de la pression partielle en oxygène.

De plus les CTEV vont envahir dès 5 SA la paroi des artères spiralées ; ce qui conduit à la disparition de la tunique musculaire lisse artérielle mais aussi à la disparition des cellules endothéliales maternelles qui sont alors remplacées par le trophoblaste extravillieux. Cette invasion trophoblastique se fait de manière continue pendant la grossesse.

L'artère spiralée perd son caractère contractile à l'origine d'une vasodilatation utérine et d'une instauration d'un débit sanguin continu nécessaire à la croissance foetale au cours des 2ème et 3ème trimestre.

Le sang maternel traverse donc le myomètre via les artères utéro-placentaires, remodelées par les cellules trophoblastiques, et entre dans la chambre intervillieuse sous forme d'un jet produit par la pression artérielle maternelle. Le sang maternel circule ensuite autour des villosités placentaires permettant les échanges entre la mère et le fœtus. Le drainage vers la circulation maternelle systémique se fait via les plexus veineux myométriaux organisés en un système anastomotique.

Le remodelage des artères spiralées par les cellules cytotrophoblastiques aboutit à un système artériel utéro placentaire de basse résistance et permet un débit sanguin élevé dans la chambre intervillieuse.

Cette invasion de la paroi artérielle par la cellule trophoblastique extra villieuse conduit à une disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par le trophoblaste extra villieux. La tunique de l'artère devient alors atone, insensible aux éléments vasoactifs.

1.2 Le défaut d'invasion trophoblastique, primum novens de la PVP

L'absence de remodelage vasculaire a été initialement décrite en 1972 chez les patientes prééclamptiques ou hypertendues ; puis ce défaut d'invasion trophoblastique a été mis en évidence en cas de retard de croissance in utero ou de fausses couches spontanées à répétition.

De plus, des lésions d'athéroses et d'athéroscléroses aiguës ont été mises en évidence dans les artères spiralées non remodelées des patientes prééclamptiques . [5].

Ces lésions d'athéroses aiguës sont caractérisées sur le plan histologique par des dépôts de nécrose fibrinoïde, des thrombus ainsi que la présence de cellules adipeuses au sein de la paroi des artères spiralées.

On comprend donc qu'un défaut d'invasion des artères spiralées conduit à une hypoxie placentaire, pouvant entraîner des anomalies morphologiques du placenta (hypotrophie, thromboses, infarctus) ; et des anomalies de la croissance foetale pouvant conduire à la MFIU.

Au défaut d'invasion s'ajoute un défaut de remodelage par les cellules trophoblastiques ; il en résulte un diamètre plus petit des artères qui gardent alors leur pouvoir contractile (persistance de la couche musculaire lisse).

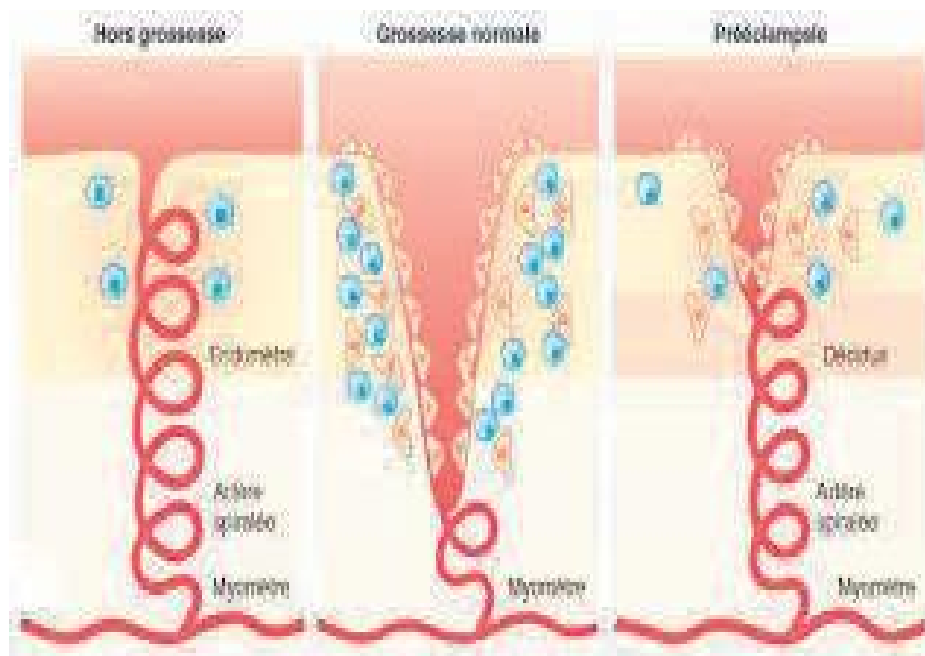


Figure 3 : Anomalie du remodelage des artères spiralées

D'autres mécanismes s'ajoutent au défaut d'invasion trophoblastique, notamment pour la physiopathologie du RCIU d'origine vasculaire et la prééclampsie:

- l'endothélium vasculaire jouerait un rôle fondamental : il assure un système de régulation de la réponse du tissu musculo élastique endothélial par la synthèse de substances comme le monoxyde d'azote (NO) et l'endothéline. L'endothéline est un puissant vasoconstricteur alors que le NO est un vasodilatateur et un antiagrégant plaquettaire. Il agit également sur la coagulation locale en modulant la synthèse de protéine C et de PGI2 ;
- le système des prostaglandines joue un rôle important dans la régulation des flux sanguins utéroplacentaires : la PGI2 qui possède une action vasodilatatrice et antiagrégante et le thromboxane (TXA2) qui possède des propriétés inverses.

L'équilibre entre ces deux molécules est indispensable à la régulation du débit utéroplacentaire puisque leur production augmente au cours de la grossesse avec une balance en faveur de la PGI₂.

Le RCIU d'origine vasculaire est donc lié :

- _ d'une part au défaut d'invasion trophoblastique qui va entraîner une absence de vasodilatation des vaisseaux nourriciers, une oblitération vasculaire par du matériel trophoblastique (emboles trophoblastiques) et une capacité conservée de ces vaisseaux à répondre aux hormones vasopressives, ces phénomènes conduisent à un débit insuffisant dans la chambre intervillueuse et par conséquent à une ischémie placentaire et des thromboses au niveau de la chambre intervillueuse.
- _ d'autre part à la « maladie endothéliale », probablement elle-même induite par le défaut de remodelage vasculaire et qui peut entraîner entre autre une hypertension artérielle. La cellule endothéliale va libérer en excès de l'endothéline et du TXA₂, la production excédentaire de cette dernière étant générée par le placenta, ce qui entraîne une augmentation des résistances vasculaires.

De plus, la cellule endothéliale lésée libère de façon réduite les facteurs vasodilatateurs comme le NO ou la PGI₂. Il en résulte une inversion progressive des rapports TXA₂/PGI₂ et peroxydes/vitamine E. Cette inversion va conduire à des lésions de l'endothélium vasculaire mais aussi à une activation de la cascade de la coagulation.

L'agrégabilité plaquettaire augmente avec l'apparition de microthrombi. Les conséquences de ces différents événements conduisent à une vasoconstriction, une micro angiopathie et une micro coagulopathie intravasculaire disséminée. Cet excès de vasoconstriction agit sur le placenta et les vaisseaux fœtaux, entraînant alors un

RCIU, mais peut se diffuser à la circulation maternelle générale et entraîner une prééclampsie. Ainsi, l'origine du RCIU vasculaire n'est pas la prééclampsie mais une pathologie gravidique plus complexe, ce qui représente une des formes cliniques de la maladie.

Pour la prééclampsie, cette « maladie endothéliale » ne reste pas confinée aux vaisseaux utéro placentaires mais se propage à l'ensemble de la circulation maternelle, touchant tout d'abord le rein, avec l'apparition d'une protéinurie et d'une hypertension, puis les vaisseaux hépatiques (HELLP syndrome) et au maximum le cerveau maternel (éclampsie).

Les mécanismes physiopathologiques de la prééclampsie sont multiples. Ils sont liés d'une part à l'ischémie placentaire entraînée par le défaut de remodelage vasculaire des artères spiralées et d'autre part à la maladie endothéliale maternelle.

Le défaut d'invasion trophoblastique pourrait être lié à des thromboses, des mécanismes immunologiques et à une anomalie de l'angiogenèse.

La maladie endothéliale maternelle serait due à plusieurs mécanismes[6].:

_ le VEGF et son récepteur le sflt-1 : durant la grossesse, ces facteurs sont produits par le placenta et apparaissent à un taux élevé dans la circulation maternelle. Ils ont une action systémique vasodilatatrice et stimulent la production endothéliale de prostacycline. Ils agissent tous deux en se liant à un récepteur membranaire, le flt-1.

La forme soluble de ce récepteur (sflt-1) inhibe l'activité du VEGF et du PlGF. En cas de pré éclampsie, il existe une augmentation importante du sflt-1 au niveau placentaire, ainsi que du VEGF et PlGF, mais l'augmentation de ces derniers est proportionnellement moindre que celle du sflt-1 : il y a donc une aggravation de l'hypoxie placentaire. Cette libération dans la circulation maternelle du sflt-1

conduit à une diminution du PIGF libre et du VEGF libre, entraînant ainsi la « maladie endothéliale ».

_ stress oxydant : le stress oxydatif est caractérisé par un excès de production de radicaux oxygénés couplé à une diminution des mécanismes de défense antioxydants.

Les antioxydants sont importants pour inhiber les réactions de peroxydation (notamment des lipides) et protéger les cellules de l'apoptose. Le stress oxydatif serait responsable d'une augmentation de l'apoptose placentaire avec libération de débris cellulaires dans la circulation maternelle.

_ inflammation : en cas de pré éclampsie, certains marqueurs de l'inflammation comme le TNFa et l'IL6 sont retrouvés à des taux comparable aux sepsis. Les débris placentaires nécrotiques libérés dans la circulation maternelle seraient responsables de cette inflammation conduisant à la maladie endothéliale.

Dans la prééclampsie, le défaut de remodelage vasculaire conduit donc à une ischémie placentaire, entraînant elle-même la libération de certaines substances dans la circulation maternelle et conduisant à une pathologie systémique.

Tous ces mécanismes sont résumés dans le schéma suivant :

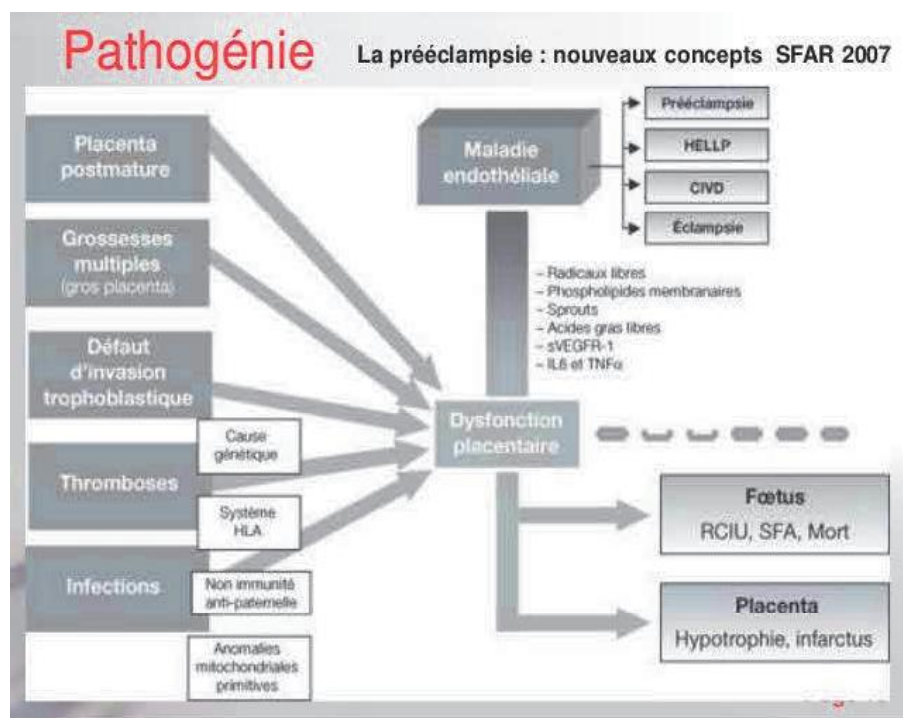


Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques de la prééclampsie

Pour l'hématome rétro placentaire, le défaut de remodelage des artères spiralées, associé à des lésions d'infarctus, conduit à une fragilité vasculaire placentaire. La restauration brutale de ce flux sanguin (comme au décours d'une poussée hypertensive) va entraîner un hématome au sein de ces tissus lésés. Il s'en suit un cercle vicieux de dépôt de fibrine et de fibrinolyse conduisant à un épuisement du fibrinogène et à l'extension de l'hématome.

2..Les pathologies vasculaires placentaires

La PVP regroupe certaines pathologies obstétricales liées à une anomalie de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire : la PE, l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire (HRP), une part importante des morts foetales in utero (MFIU) et des retards de croissance intra-utérins (RCIU). Pour qu'une étiologie vasculaire du RCIU ou de la MFIU soit retenue comme probable, il est nécessaire qu'une enquête étiologique bien menée ait été réalisée, permettant d'éliminer les autres causes non vasculaires.

2.1 La prééclampsie (PE)

La prééclampsie (PE) est définie par une hypertension artérielle induite par la grossesse après 20 SA, associée à une protéinurie et/ou à des œdèmes.

La prééclampsie est associée à une mortalité maternelle entre 0.1 et 5 pour 1000. Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés dans une revue de la littérature récente [7].

D'autres facteurs de risques sont connus comme les néphropathies maternelles ou le lupus.

L'immunisation anti-paternelle, notamment la primi-paternité et la « faible durée de cohabitation sexuelle » serait un facteur de risque de pré éclampsie.

2.2 L'hématome rétro-placentaire (HRP)

L'hématome rétro placentaire (HRP) est défini par le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré avant l'accouchement. Son diagnostic peut être suspecté devant l'apparition de métrorragies associées à une contracture utérine, ou confirmé par l'examen macroscopique et histologique du placenta.

La fréquence de l'HRP est de 0.25/1000 grossesses en France. Il représente 5 à 10% des cas de mortalité périnatale et une source importante de morbidité (10% de troubles neurologiques importants au décours chez l'enfant). L'hématome rétro placentaire entraîne un décès périnatal dans 20 à 35% des cas [8].

Les facteurs de risque d'HRP retrouvés dans la littérature sont :

- âge et parité : plus fréquent après 35 ans et chez les multipares ;
- hypertension artérielle chronique, gravidique et prééclampsie ;
- post traumatique ;
- grossesses multiples ;
- métrorragies du premier et deuxième trimestre (RR : 38) ;
- dépassement de terme ;
- tabagisme, consommation de cocaïne ;
- rupture prématurée de la poche des eaux
- terrain prothrombotique maternel.

2.3 Le retard de croissance in utéro (RCIU) et petit poids par rapport à l'âge gestationnel PAG

Le petit poids pour l'âge gestationnel ou PAG (équivalent français de Small for Gestational Age ou SGA) est défini par un poids isolé (estimation pondérale in utero ou poids de naissance) inférieur au 10^e percentile, (accord professionnel).

Le PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3^e percentile (accord professionnel).

Le RCIU (équivalent français de fetal growth restriction (FGR) ou intra-uterine growth retardation IUGR) correspond le plus souvent à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou

infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à trois semaines d'intervalle) (accord professionnel).

Plus rarement, un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance, avec un poids proche du 10e percentile sans être PAG.

Du fait de la grande disparité des définitions, l'incidence est variable selon les études, et va de 3 à 10%. Dans une étude excluant les femmes à risque[9]., il n'est retrouvé que 1.7% des fœtus en dessous du 3e percentile et 7% en dessous du 10e A l'inverse, chez les patientes présentant des facteurs de risque , [10] le pourcentage d'enfant ayant un poids de naissance inférieur au 3e percentile est de 8.3%.

Les facteurs de risque de PAG :

- Un antécédent de PAG multiplie par 4 le risque de PAG.
- L'âge maternel de plus de 35 ans augmente le risque d'un facteur 3 par rapport aux femmes de 20 à 30 ans .
- La primiparité et la grande multiparité : risque multiplié par 2 .
- Les troubles hypertensifs augmentent la fréquence de PAG : hypertension artérielle chronique (d'un facteur 2), prééclampsie (d'un facteur 5 à 12 selon la sévérité de l'atteinte et les études), hypertension gravidique (d'un facteur 2).
- Un diabète préexistant à la grossesse avec atteinte vasculaire est associé au PAG (risque multiplié par 6).
- Tabagisme actif pendant la grossesse : risque multiplié par 2 pour une consommation de 10 cigarettes par jour avec un effet dose .
- La consommation alcoolique multiplie le risque par 2.
- Une consommation de drogues pendant la grossesse est associée à une fréquence augmentée de PAG (risque multiplié par 3).
- Autres facteurs de risque (augmentation du risque inférieure à 2) :

insuffisance pondérale, obésité, niveau socio-économique défavorisé .

Les principales étiologies du RCIU peuvent être classées en trois grandes causes : causes « maternelles », causes « fœtales » et causes « placentaires ». Le RCIU dit « vasculaire » exclu les causes fœtales de son étiologie.

2.4 La mort Foetale in Utéro (MFIU)

Dans une étude Américaine réalisée en 2002 l'Incidence de l'MFIU : 1,6 / 1000 naissances.

La MFIU concerne le décès intra utérin après la période embryonnaire (après 2 mois de grossesse). La limite d'âge gestationnel est confuse dans la littérature avec de grande variabilité. Les seuils les plus fréquemment utilisés sont 12 SA, 22 SA (définition OMS de la viabilité foetale) et parfois 28 SA. On peut séparer les pertes foetales en deux catégories : les pertes précoces (entre 10 SA et 22 SA) et tardives (survenant après 22 SA).

L'existence d'un HRP représente un facteur de risque majeur. Le risque relatif de MFIU est estimé à 9.2. Le RCIU augmente également le risque de mort foetale avec un risque relatif de 7.

Les causes de MFIU sont multiples, et ne sont pas toutes liées à la pathologie vasculaire_placentaire.

Une étude rétrospective récente portant sur 2635 MFIU (parmi 563719 naissances entre 1992 et 2001) a retrouvé comme étiologie [11]:

- Anomalies congénitales 10% (anomalies rénales, cardiovasculaire, chromosomique...)
- Prééclampsie 7% ;
- Hémorragie 15% (placenta praevia, HRP...) ;
- Cause mécanique 1% (brèche de la poche des eaux, noeud au cordon...) ;

- Pathologie maternelle 6% (diabète, HTA, infections, lupus et autres maladies de système...);
- Divers 2% ;
- Inexpliquée sans RCIU 36% ;
- Inexpliquée avec RCIU 23%.

Les classifications internationales habituellement utilisées pour la MFIU ne retrouvent pas de cause dans environ 2/3 des cas. Une nouvelle classification (Tulip classification) a été récemment proposée par une équipe néerlandaise afin de diminuer le nombre de MFIU inexpliquée [12]. Cette classification est la seule qui inclut les causes placentaires ; et donc réduit la cause inexpliquée à 23% par rapport aux autres classifications. Il est donc indispensable de pratiquer une analyse anatomopathologique du placenta dans ce contexte, afin de retrouver une étiologie.

La thrombophilie

1. Physiologie de l'hémostase :

On distingue classiquement 3 temps:

- l'hémostase primaire, qui permet la fermeture de la brèche vasculaire par la formation du clou plaquettaire
- la coagulation, qui consolide le premier thrombus par un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge)
- la fibrinolyse, qui aboutit à la destruction des caillots ou à la limitation de leur extension

Le déclenchement du processus d'hémostase permet l'initiation simultanée de ces trois temps.

1.1 L'hémostase primaire

L'hémostase primaire fait intervenir trois facteurs principaux : les plaquettes, le facteur Willebrand (VWF) et l'endothélium.

Après formation de la brèche vasculaire, une vasoconstriction apparaît. Ce phénomène est favorisé par la libération d'adrénaline, de noradrénaline, de sérotonine ainsi que de thromboxane A₂ (TXA₂) par les plaquettes.

Le facteur Willebrand va alors se fixer au récepteur GP1b présent à la surface des plaquettes, qui vont elle-même adhérer au sous-endothélium. Cette adhésion déclenche l'activation du récepteur GPIIb/IIIa à la surface plaquettaire, qui va se fixer au fibrinogène circulant, permettant une agrégation plaquettaire.

La fixation du fibrinogène au GPIIb/IIIa entraîne l'activation plaquettaire (hydrolyse des phospholipides membranaires entraînant la synthèse de TXA₂, libération des granules plaquettaires, sécrétion d'ADP).

Dans le même temps, un réarrangement de la surface membranaire plaquettaire survient, entraînant une exposition de phospholipides pro coagulants, permettant alors la fixation des facteurs de coagulation et la formation d'un complexe enzymatique dédié à la formation de thrombine.

Tous ces mécanismes sont résumés dans le schéma suivant [13-14].

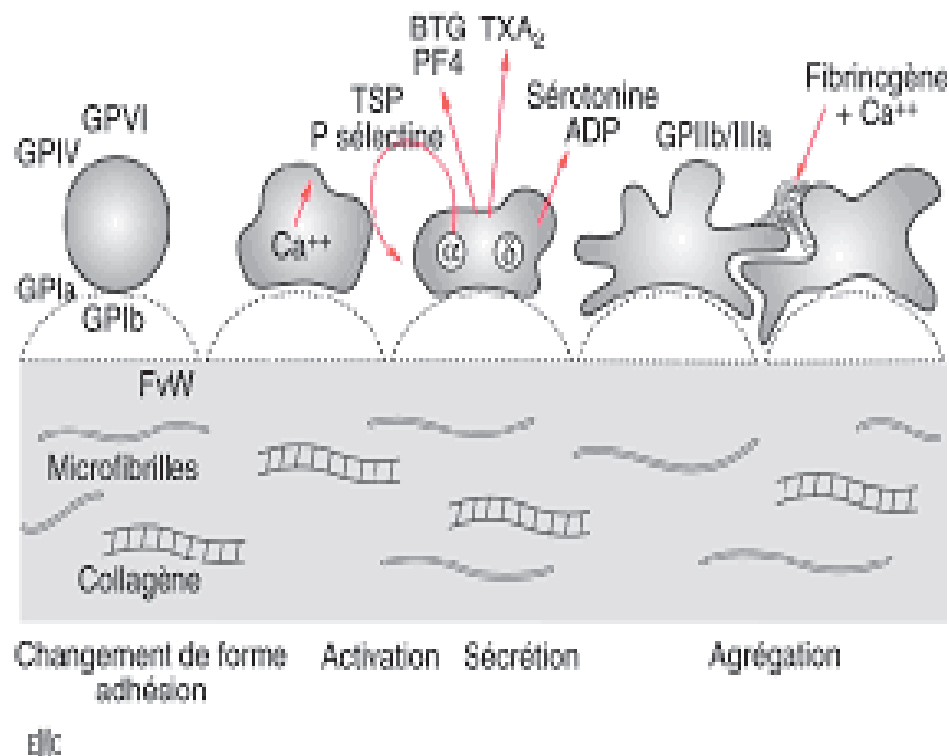


Figure 5 : Schéma synoptique de l'hémostase primaire

1.2 L'hémostase secondaire

v Cascade de la coagulation

Les facteurs de coagulation sont présents dans le sang circulant sous forme de précurseurs qui seront ensuite activés en cascade.

Cette activation en série est résumée dans le schéma

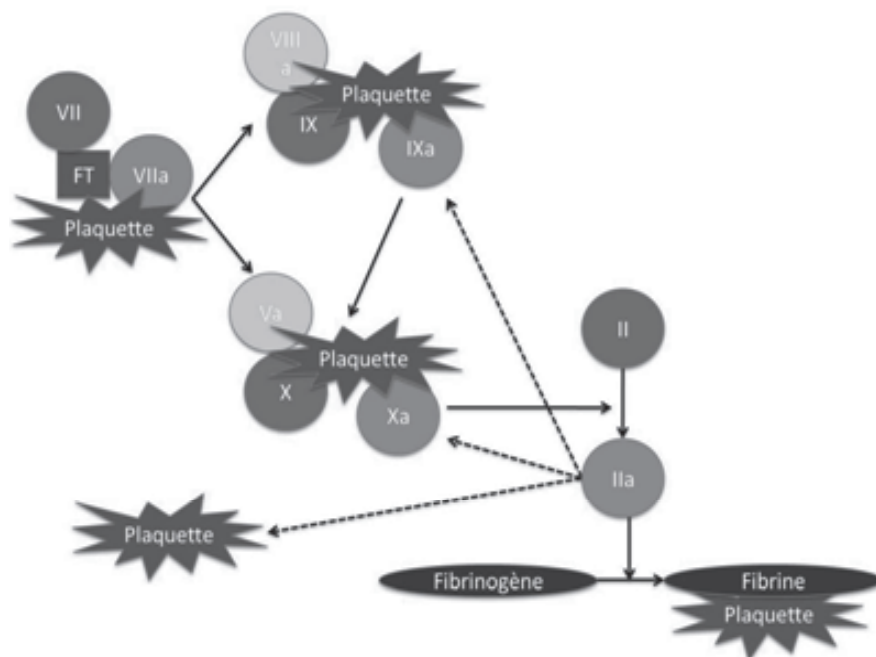


Figure 6: cascade de coagulation

v Régulation de la coagulation

L'endothélium participe à la limitation de l'activation plaquettaire par l'intermédiaire du PGI₂, du monoxyde d'azote (NO) et l'ecto adénosine bi phosphatase.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation permettent la limitation de la cascade de coagulation en agissant à différents niveaux. Ils sont représentés par l'antithrombine, la protéine C et son cofacteur la protéine S ainsi que par le *Tissue Factor Pathway Inhibitor* : le TFPI.

L'antithrombine circule sous forme inactive dans le sang et s'active en se liant avec l'héparan sulfate de la surface des cellules endothéliales, entraînant un changement de conformation.

Elle capte les facteurs Xa et IXa, empêchant ainsi la diffusion à distance de la coagulation.

La protéine C participe à la régulation de la synthèse de thrombine. La thrombine se fixe à un récepteur de surface des cellules endothéliales : la thrombomoduline. Elle change alors de conformation et perd son activité procoagulante, permettant l'activation de la protéine C. Un autre récepteur de surface, l'EPCR (*Endothelial Proteine C Receptor*), intervient aussi dans l'activation de la protéine C. La protéine C ainsi activée en présence de la protéine S va inhiber la protéolyse des facteurs Va et VIIIa.

Le TFPI est libéré par l'endothélium dans la circulation. Il capte le facteur Xa et se lie au complexe Facteur Tissulaire/FVIIIa pour former un complexe quaternaire. Celui-ci bloque l'activité du facteur Tissulaire qui perd sa capacité d'initier la coagulation.

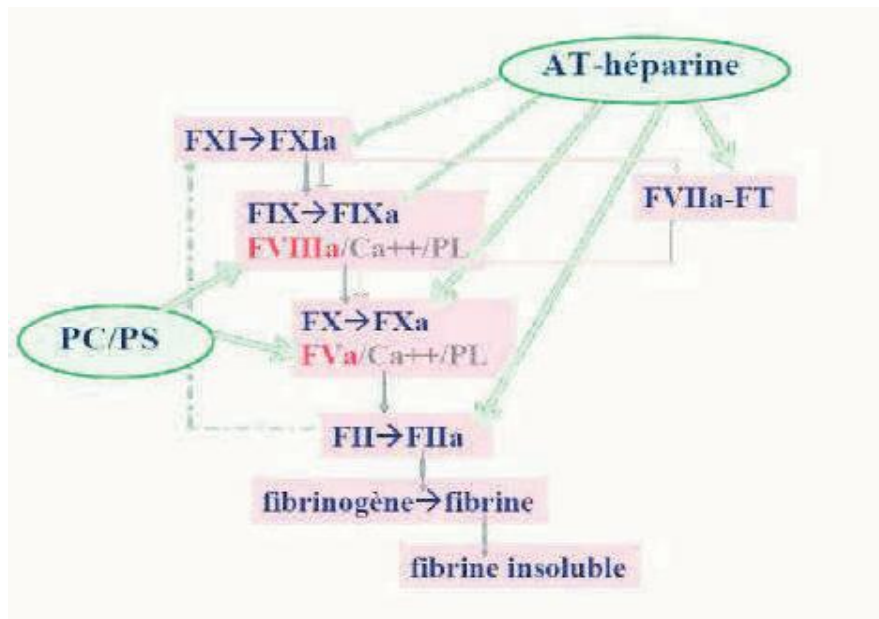


Figure 7 : Cibles d'action des régulateurs de la coagulation[14].

1.3 La fibrinolyse

v Le processus fibrinolytique

La fibrinolyse est le processus qui permet la redissolution progressive de la fibrine, empêchant l'extension du thrombus dans la lumière vasculaire. Elle est réalisée par l'intermédiaire du *tissue-Plasminogen Activator* (t-PA) et de son inhibiteur le *Plasminogen*

Activator Inhibitor de type 1 (PAI-1), synthétisés par les cellules endothéliales.

En cas de formation de fibrine, le t-PA se fixe à la fibrine aux mêmes sites que le plasminogène. Celui-ci, sous l'action du t-PA, se transforme en plasmine, enzyme protéolytique dégradant la fibrine en produits solubles.

v Régulation de la fibrinolyse :

La fibrinolyse est elle-même régulée par :

- l'inhibition du t-PA par le PAI-1
- l'inhibition de la plasmine par l'alpha-2-antiplasmine

- la diminution de l'activité fibrinolytique par le TAFI (*Thrombin-Activatable-Fibrinolysis-Inhibitor*), qui activé par le complexe thrombine/thrombomoduline, protéolyse les sites de fixation du plasminogène sur la fibrine.

Pendant la grossesse, l'organisme maternel s'adapte afin de prévenir les phénomènes hémorragiques pouvant survenir au niveau placentaire. Après l'accouchement, un retour à l'état de base est constaté dans les 6 à 8 semaines de post partum.

v Modifications de l'hémostase primaire

Une thrombopénie modérée est souvent mise en évidence pendant la grossesse. Elle est attribuée à une augmentation de la consommation plaquettaire et à un turn-over accéléré.

Cette diminution physiologique varie de 7.3% à 11.6% entre le cinquième mois et le terme et n'entraîne pas de complications hémorragiques.

Une augmentation progressive du VWF est observée.

v Modifications de la coagulation

Une prédominance du versant procoagulant est constatée pendant la grossesse et la plupart des facteurs de la coagulation augmentent :

- les facteurs XIII, XII, X, VII, FVII augmentent
- les facteurs II, V et IX restent stables
- le facteur XI diminue

Il est constaté en parallèle des modifications du système de régulation :

- stabilité de la thrombine et de la protéine C ;
- une chute des fractions libres de la protéine S, avec une diminution de 50% environ au premier semestre ;
- une majoration de la résistance à la protéine C activée ;

- une augmentation des complexes thrombine/antithrombine permettant la régulation de la cascade de la coagulation.

Il résulte de ces changements une augmentation de la synthèse de thrombine et de la prothrombine ainsi qu'une augmentation de la synthèse de fibrinogène en fibrine.

1.4 Modifications de la fibrinolyse

Cette augmentation des mécanismes procoagulants est associée à une diminution du système fibrinolytique avec :

- une augmentation de PAI-1 et PAI-2 inhibant le tPA ;
- une augmentation de l'antigène du t-PA mais avec une diminution de son activité ;
- une stabilité de TAFI.

Malgré une diminution de l'activité fibrinolytique, on constate une augmentation des taux de produits de dégradation de la fibrine et des D-dimères, dont l'origine est probablement placentaire.

On peut résumer toutes ces modifications dans le tableau ci-dessous

Tableau 1 : Répartition des différents types de thrombophilies et risque de MTEV

[15].

	Pop générale	ATCD de thrombose	RR de MTEV
Déficit en antithrombine	0.02%	1 à 3%	10 à 40
Déficit en protéine C	0.2 à 0.4%	3 à 5%	7 à 10
Déficit en protéine S	0.03 à 0.1%	10%	5 à 10
Mutation facteur V	3 à 5%	20 à 50%	5
Allèle 20210A du facteur II	2%	6 à 18%	3

2. Thrombophilies héréditaires ou acquises

2.1 Les thrombophilies héréditaires

2.1.1 Déficit des systèmes anticoagulants

v Le déficit en antithrombine (AT)

Décrit pour la première fois en 1965 par Egeberg, le déficit constitutionnel en AT est rare : sa prévalence serait de 1/2000 à 1/5000 dans la population générale [16].

Le gène codant pour l'antithrombine est situé sur le chromosome I. La pathologie résulte de mutations ponctuelles, délétions, insertions. Elle est transmise sur le mode autosomique dominant.

Le déficit est le plus souvent quantitatif par diminution de la synthèse de la protéine normale (type I) ou qualitatif par production d'un variant moléculaire inactif (type II).

Il s'agit de l'anomalie héréditaire la plus thrombotique : plus de 50% des sujets porteurs de ce déficit ont un épisode thrombotique avant 30 ans. Cependant, compte tenu de sa faible prévalence, il n'est présent que chez 1 à 2% des patients ayant eu une complication thrombo embolique.

En dehors de la grossesse, le risque de MTE est multiplié par un facteur 10 à 40.

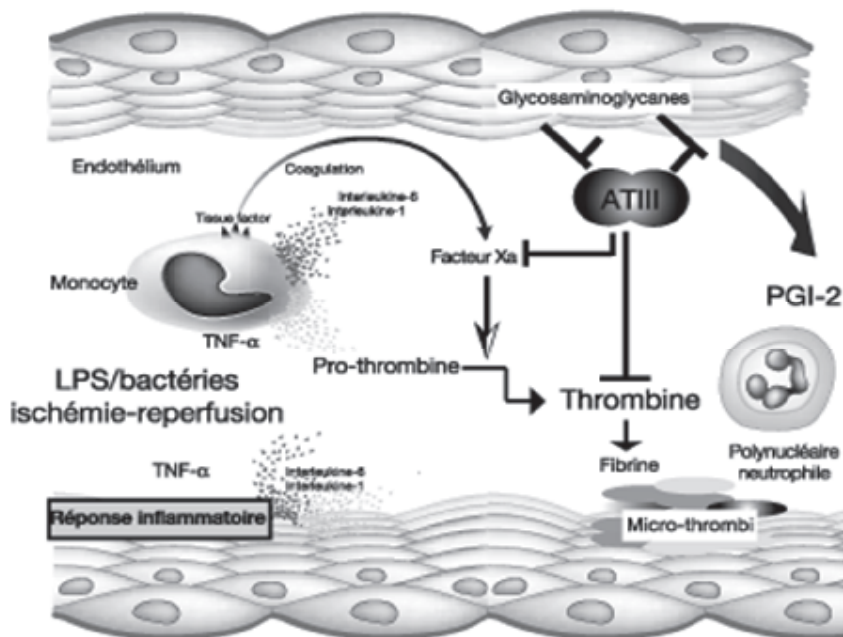


Figure 8: Mécanismes d'action de l'antithrombine (Emonts 2007) [13].

v Le déficit en protéine C (PC)

La PC est un anticoagulant naturel de synthèse hépatocytaire, vitamine K dépendante.

Les déficits héréditaires en protéine C peuvent être quantitatifs (type I) ou qualitatifs (type II) ; leur fréquence est d'environ 1/500 [16].

Le gène codant pour la protéine C se situe sur le chromosome 2. Plus de 80 mutations ont été décrites, majoritairement de type faux sens, responsables d'un défaut d'expression du gène plus ou moins complet, transmises sur le mode autosomique dominant. Les déficits quantitatifs sont les plus fréquents. Les sujets homozygotes ont une concentration circulante basse (0 à 30%) avec une présentation clinique sévère dès la naissance, à type de purpura fulminans, nécessitant un traitement par des concentrés de PC purifiée et le maintien sous anticoagulant à vie.

La forme hétérozygote du déficit est beaucoup plus fréquente et se traduit par des thromboses (surtout veineuses) récidivantes. Ces complications surviennent dans 50% des cas avant l'âge de 40 ans.

Le risque thrombotique du déficit hétérozygote en PC, en dehors de la grossesse, est multiplié par un facteur 5 à 10.

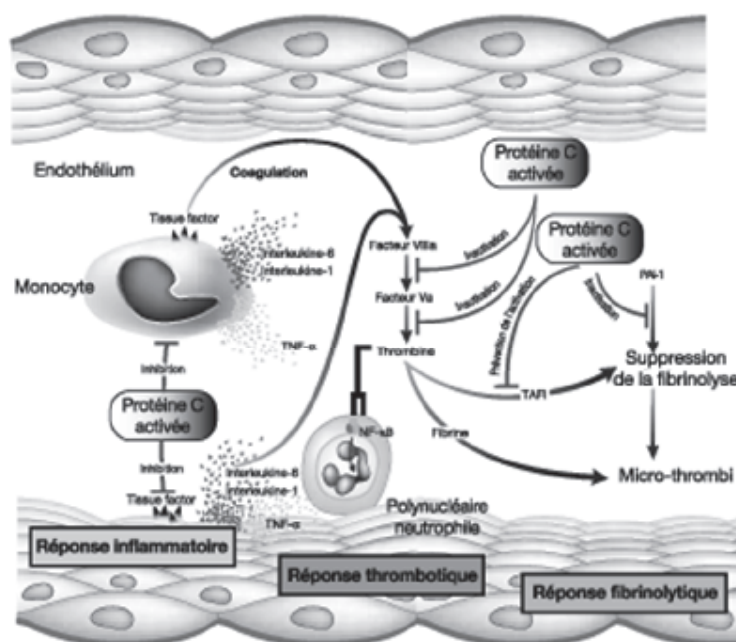


Figure 9 : Mécanisme d'action de la protéine C (Emonts 2007) [13].

v Le déficit en protéine S (PS)

La PS est une glycoprotéine issue du foie, des mégacaryocytes et de l'endothélium. C'est le principal cofacteur de la protéine C. Sa synthèse est vitamine K dépendante.

Dans la circulation, elle est liée en majeure partie (60%) à la C4b-binding protéine de façon réversible. Seule la protéine S libre (qui représente moins de 40% de la PS totale) est fonctionnelle.

Les déficits héréditaires en PS sont liés à des mutations ou des délétions d'un gène situé sur le chromosome 3.

Leur prévalence est de 0.7 à 2.3% dans la population générale [16]. De rares déficits homozygotes ont été décrits mais la grande majorité des patients sont hétérozygotes. La transmission se fait également sur le mode autosomique dominant. Il existe 3 types de déficit en protéine S :

- type I : diminution de 50% de la concentration circulante
- type II : déficit qualitatif
- type IIa : anomalie au niveau de la PS libre
- type IIb : concentration en PS libre normale mais activité anticoagulante abaissée

Le risque thrombotique est multiplié par un facteur 5 à 10 en dehors de la grossesse.

2.1.2 Exacerbation des systèmes pro coagulants

v Résistance à la protéine C activée et mutation du facteur V Leiden

Dahlback, en 1993, décrit le premier des cas de thrombophilie liés à une résistance à la

Protéine C activée (RPCA) [16]. En présence de cette dernière, le temps de coagulation du plasma des patients atteints de maladie thromboembolique ne s'allonge pas suffisamment, d'où le nom de résistance à la protéine C activée.

La mutation du facteur V Leiden est l'anomalie génétique la plus fréquemment observée dans la maladie thromboembolique puisque 20 à 40% des sujets d'origine caucasienne souffrant d'une MTE sont porteurs hétérozygotes de cette mutation. La mutation est associée à un risque relatif de thrombose veineuse de l'ordre de 5 à 10 à l'état hétérozygote.

L'homozygotie est rare et augmente le risque de 50 à 100, mais la maladie n'apparaît pas avant la puberté.

La RPCA peut être due à d'autres mutations génétiques ou bien être acquise.

v La mutation du facteur II ou prothrombine

La prothrombine est une pro enzyme. C'est le précurseur de la thrombine, ou facteur IIa. La transformation de la prothrombine en thrombine se fait par l'intermédiaire du complexe prothrombinase, formé par les facteurs Xa et Va. La thrombine ainsi obtenue est une enzyme clé de la coagulation. Elle permet la transformation du fibrinogène en fibrine. C'est une protéine vitamine K dépendante synthétisée par le foie.

Port et coll, en 1996, ont caractérisé la variation G20210A du gène de la prothrombine, responsable d'une augmentation de la prothrombine. Cette mutation est une substitution nucléotidique en position 20210 dans la région non transcrite 3'. Le gène de la prothrombine est porté par le chromosome 11. Cette anomalie est parfois liée à la mutation Leiden du facteur V.

Le risque de thrombose est modéré et évalué à 3. La prévalence de cette mutation du facteur II varie de 2 à 3% dans la population caucasienne avec un gradient nord-sud

2.2 Thrombophilies acquises : le Syndrome des Antiphospholipides

Ont rapportés il y a plus de 50 ans, chez des patientes atteints de lupus érythémateux disséminé, des cas de positivité dissociée de la sérologie syphilitique, liés au fait que le VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) contient de la cardiolipine. C'est en 1963 qu'ont été décrits des cas de thromboses associées à un allongement des tests de coagulation lié à la présence d'un anticoagulant circulant type lupique (LA). L'association de fausses couches répétées et d'évènement thrombotiques en présence d'un LA a été rapportée en 1980 par Soulier et Boffa. En 1983, Harris retrouve dans le LES une association thrombose et présence d'anticorps anticardiolipine (aCL). Alors que la première conférence internationale sur les APL a

lieu en 1984, le SAPL est finalement décrit en 1987 par Harris comme l'association d'au moins un critère biologique à au moins une manifestation clinique.

La thrombophilie acquise regroupe toutes les conditions pathologiques (biologiques ou cliniques) acquises entraînant une prédisposition à la thrombose. Le syndrome des antiphospholipides se rencontre isolément (SAPL primaire) ou associé à des pathologies autoimmunes (SAPL secondaire).

La prévalence des anticorps antiphospholipides chez les sujets jeunes serait de 1 à 5% pour les anticardiolipides et anticoagulants lupiques.

Il a été démontré que le SAPL est responsable de plus de 50% des atteintes vasculaires cérébrales chez les moins de 50 ans. On le retrouve chez plus de 20% des patients présentant une thrombose veineuse profonde.

2.2.1 Diagnostic

Les critères cliniques et biologiques de Sapporo (définis lors du 8^e symposium international sur les Ac antiphospholipides en 1998) ont été retenus pour définir le SAPL. Ils ont été revus en 2005 à Sydney [17]. Le SAPL est caractérisé par l'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique :

2.2.2 Critères cliniques :

Les critères cliniques comportent la thrombose vasculaire et/ou les manifestations obstétricales :

- La thrombose vasculaire :

Elle est définie par un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par imagerie doppler ou par histologie, à l'exception des thromboses veineuses superficielles.

Pour l'histopathologie, la thrombose doit être présente sans manifestation inflammatoire de la paroi vasculaire.

- Les manifestations obstétricales sont définies par au moins un de ces critères:
 - une ou plusieurs morts inexpliquées de fœtus morphologiquement normaux (échographie ou examen direct du fœtus) à la 10^e semaine de gestation (SG) ou au-delà ;
 - une ou plusieurs naissances d'un nouveau-né à la 34^e semaine de gestation (SG) ou avant en raison d'une prééclampsie, d'une éclampsie ou d'une insuffisance placentaire sévère ;
 - trois avortements spontanés ou plus, inexpliqués avant la 10^e semaine de gestation (SG), après exclusion d'anomalies hormonales ou anatomiques maternelles et des causes chromosomiques paternelles ou maternelles.

2.2.3 Critères biologiques :

Présence d'anticorps antiphospholipides (au moins un parmi les suivants) :

- Anticoagulant circulant (ACC) de type lupique retrouvé dans le plasma à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines.
- Anticorps anticardiolipines IgG et/ou IgM > 40 GPL ou MPL présents à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines.
- Ac anti β 2-GPI IgG et/ou IgM > 99^{ème} percentile présents à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines.

Pour le diagnostic du SAPL, la présence d'ACC est peu sensible mais spécifique.

Il semblerait que les ACC représentent au sein des APL le plus fort marqueur biologique du risque thrombotique veineux ou artériel.

Les anticorps Anti Cardiolipines (ACL).

Relation entre thrombophilie et pathologie vasculaire placentaire

I) L'hémostase locale placentaire

Afin de comprendre les relations possibles entre accident vasculaire placentaire et thrombophilie, il est nécessaire de revenir sur les mécanismes de contrôle de l'hémostase au niveau placentaire.

Après l'invasion des artères spiralées, les cellules trophoblastiques sont donc en contact direct avec le sang maternel (syncytiotrophoblastes au niveau de la chambre intervillieuse et cytotrophoblastes extra villoux (CTEV) au niveau du lit vasculaire des artères spiralées).

L'activation et la régulation des phénomènes de coagulation dépendent de mécanismes locaux placentaires [18-19], faisant intervenir des éléments de l'hémostase maternelle et embryonnaire (foetale). Les cellules trophoblastiques expriment à leur surface différentes molécules dont le rôle est de contrôler l'hémostase locale [19].

_ Initiation de la coagulation :

Le facteur tissulaire (FT) : Glycoprotéine transmembranaire synthétisée par les fibroblastes et les macrophages.

Le FT n'est normalement pas exprimé par les cellules endothéliales, sauf en cas de néoangiogenèse ou d'inflammation locale.

Il a été mis en évidence en large quantité à la surface des cellules syncytiotrophoblastiques, et est aussi exprimé par les CTEV.

Sa fonction principale est d'initier la coagulation : il s'associe au facteur VII et l'active ; le couple facteur VII- FT va alors activer les facteurs IX et X pour générer la production de thrombine.

_ Inhibition de la coagulation :

Le TFPI (*Tissue Factor Patway Inhibitor*):

Normalement synthétisé par les cellules endothéliales, il est exprimé en forte quantité pendant

le développement placentaire par le syncytiotrophoblaste..

Il inhibe la voie coagulante initiée par le Facteur Tissulaire en formant un complexe ternaire entre le facteur VIIa, le facteur Xa et le FT.

La thrombomoduline (TM) :

C'est une glycoprotéine transmembranaire réceptrice de la thrombine qui, une fois liée, perd son activité coagulante et active la protéine C.

Elle est localisée au niveau du syncytiotrophoblaste et sur l'endothélium des vaisseaux placentaires.

Le récepteur endothélial de la protéine C (EPCR) :

Il potentialise l'activation de la protéine C par le complexe thrombomoduline-thrombine ; il diminue la production de thrombine et la réponse inflammatoire maternelle [20].

La présence de l'EPCR à la surface des cellules endothéliales multiplie par 100 l'activation de la protéine C par le complexe thrombine/thrombomoduline.

L'annexine V :

Molécule exprimée à la surface du syncytiotrophoblaste, elle agit comme un anticoagulant local au niveau des villosités placentaires.

Il existe donc au niveau placentaire des molécules capables d'initier la coagulation et d'autres (le complexe thrombomoduline-protéine C-EPCR) de l'inhiber ; ces structures étant en contact direct avec le sang maternel.

Il existe également au niveau placentaire des mécanismes d'inhibition du système fibrinolytique : le PAI-1 et le PAI-2 (Plasminogen Activator Inhibitor 1), synthétisés par les cellules trophoblastiques ; qui inhibent le t-PA (Tissue Plasminogen Activator) et l'u-PA (urokinase Plasminogen Activator) ; qui activent le système fibrinolytique.)

II) L'hypothèse thrombogène

II.1 Thrombophilies héréditaires

L'état procoagulant induit par les thrombophilies ainsi que les lésions vasculaires retrouvées dans les analyses anatomopathologiques des placentas en cas de PVP ont conduit à l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre thrombophilies et accidents vasculaires placentaires.

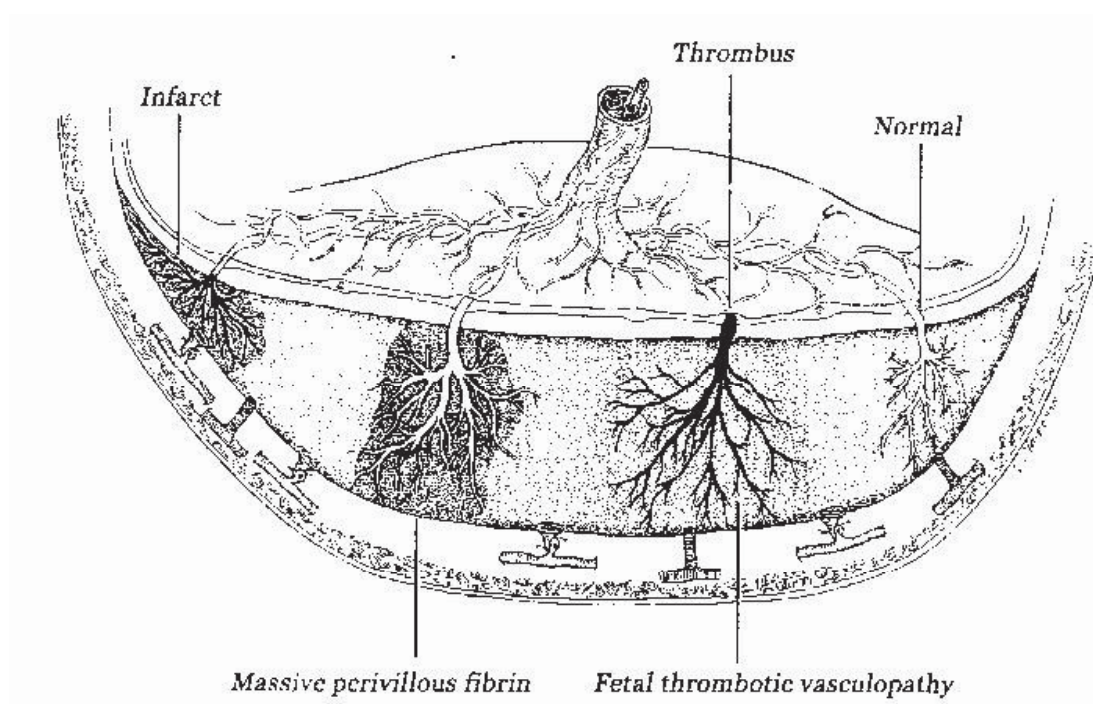


Figure 10 : Anomalies placentaires des PVP [21].

Plusieurs études ont comparé la fréquence de ces anomalies vasculaires placentaires en cas de complications obstétricales à type de PVP en présence ou non de thrombophilie.

Ces anomalies vasculaires placentaires sont non spécifiques car identiques en présence ou non Thrombophilie. [22].

Cependant, elles sont retrouvées de manière plus fréquente en cas de thrombophilie :

_ Many, dans une étude portant sur les placentas de 68 femmes ayant présenté des complications obstétricales vasculaires, retrouve un placenta de plus petit poids, une augmentation du nombre d'infarctus villositaires et une augmentation de nécrose des vaisseaux déciduaux en cas de thrombophilie par rapport aux femmes témoins sans anomalies de la coagulation [23].

_ Gris, dans une étude cas témoin portant sur les pertes fœtales tardives, retrouve ces lésions vasculaires dans 28% des cas en l'absence de thrombophilie et dans 92% des cas en présence de thrombophilie[24].

II.2 Thrombophilies acquises (SAPL)

Sur le même principe que les thrombophilies héréditaires, l'association de complications

thrombo-emboliques et de complications obstétricales placentaires, corrélées à des anomalies histologiques vasculaires du placenta, a contribué à générer l'hypothèse d'une relation entre anticorps antiphospholipides (APL) et PVP.

Les anomalies histologiques vasculaires des placentas examinés après complications obstétricales à type de PVP ne sont pas spécifiques du SAPL mais retrouvées de manière plus fréquente.

Dans plusieurs études, lorsque la présence d'anticorps circulants de type antiphospholipides est confirmée en cas de PVP, l'examen histologique des placentas montre un plus grand nombre d'anomalies placentaires, une majoration des zones nécrotiques, des thromboses des artères spiralées et plus de dépôts de fibrine [25].

III) Relation entre thrombophilies et PVP:

De nombreuses études cliniques se sont intéressées à la relation entre thrombophilie et pathologie vasculaire. L'analyse de la littérature est rendue difficile par des problèmes de

définitions (pertes fœtales précoces et tardives, définition du RCIU..), mais aussi parce que la majorité des études sur le sujet sont rétrospectives, avec un faible nombre de patientes et comprennent de nombreux biais de sélection.

III.1) Thrombophilies héréditaires et complications obstétricales

III.1.1) Thrombophilie héréditaire et pertes fœtales

L'étude EPCOT (*European Prospective Cohort on Thrombophilia*) est la première publiée sur le sujet en 1996 [49]. Cette étude a recensé rétrospectivement les taux de pertes fœtales précoces (avant 28 SA) et de mort fœtale in utéro (pertes fœtales survenues après 28 SA) chez 571 patientes atteintes de thrombophilie héréditaire (déficit en antithrombine, protéine C et S et mutation du facteur V Leiden). Les patientes témoins appariées étaient les partenaires des hommes thrombophiles issus du même registre européen (n=395).

Le taux de MFIU est de 4.3% (25/571) pour les patientes thrombophiles et de 1.2% (5/395) dans le groupe témoin. Il ressort de cette étude un risque global augmenté par 3.6 de mort fœtale in utéro chez les femmes enceintes thrombophiles, ce même risque étant très augmenté (OR 14.3) lorsque plusieurs anomalies biologiques coexistent chez une même patiente. Dans cette étude, le risque global de perte fœtale précoce n'est pas augmenté significativement [OR 1.27 (0.94- 1.71)] chez les patientes thrombophiles.

L'étude NOHA 5 est la plus large série publiée sur le sujet, comprenant 232 patientes ayant un antécédent de pertes foetales inexpliquée après 22 SA incluses consécutivement [24].

Chaque patiente a été appariée avec deux patientes témoins en prenant en compte l'âge et la parité, soit un total de 464 témoins. Toutes les patientes ont été testées pour l'ensemble des anomalies biologiques de la thrombophilie.

La RPCA [OR 6.9 IC 95% (2.5-19), $p=0.0002$], les anticorps Anticardiolipines [OR 9.8 IC 95% (2.8-33), $p=0.0003$] et le déficit en protéine S [OR 41 IC 95% (4.8-359), $p=0.0007$] sont associées aux pertes foetales tardives de manière significative et en analyse multivariée. Par ailleurs, la fréquence de ces anomalies biologiques est plus élevée pour les patientes ayant au moins deux pertes foetales tardives.

De nombreuses études ont été publiées depuis sur le sujet avec des résultats discordants, reflétant le fait que la plupart d'entre elles inclues un faible nombre de patientes, présentent de nombreux biais de sélection et ne font pas de différence entre pertes foetales du premier trimestre et pertes tardives.

Lindqvist et coll., dans la seule étude prospective en population non sélectionnée (suivi prospectif de 2480 grossesses avec recherche systématique d'une résistance à la protéine C activée), retrouve un taux de perte foetale entre 13 SA et 27 SA plus élevé mais de manière non significative chez les patientes porteuses de l'anomalie (OR 1.42 [0.76-2.65]).

Dans plusieurs autres études rétrospectives, la mutation du facteur V Leiden est retrouvée de manière plus fréquente chez les femmes dont la grossesse s'est compliquée d'une perte foetale tardive [25-26-27-28].

Toutes ces études sur la perte foetale ont été combinées en 2003 dans une méta analyse qui montre une association significative de la mutation Leiden du facteur V, de la mutation

20210A du facteur II et du déficit en protéine S, en cas de perte foetale après 19 SA. [29].

Notre observation est en accord avec ces études. En effet , chez notre patiente, deux grossesses se sont compliquées de MFIU de 7 mois et a terme

Tableau 2 : Thrombophilies héréditaires et pertes foetales, méta-analyse de Rey[30].

	Pertes foetales précoces OR [IC]	Pertes foetales tardivesOR [IC]
Facteur V	2.01 [1.13-3.58]	3.26 [1.82-5.83]
Facteur II	2.05 [1.18-3.54]	2.30 [1.09-4.87]
Protéine S		7.39 [1.28-42.83]

III.1.2) Thrombophilie héréditaire et prééclampsie

Les relations entre thrombophilie et prééclampsie ont été très largement documentées ces dernières années. Cette association est controversée, avec des résultats très discordants en fonction des séries. Les premières études publiées retrouvaient une association forte :

Kupferminc et coll. retrouvent une prévalence de la thrombophilie chez 110 patientes ayant une prééclampsie sévère de 65% comparée à 18% chez 110 patientes témoins [31].

En 1996, Dizon-Townson retrouve une association entre la mutation du facteur V Leiden et la prééclampsie sévère [32]. Cette association n'est pas retrouvée lorsque l'on s'intéresse aux prééclampsie modérées [33].

En effet notre patiente a présente dans sa deuxième grossesse une prééclampsie sévère compliquée même d'HRP .

D'autres séries ont pour leur part montré des résultats négatifs , [34-35] mais ces deux études présentent des biais majeurs, notamment un nombre insuffisant de cas contrôles.

La dernière étude est celle de Mello et coll., publiée en 2005 [36].C'est une étude rétrospective portant sur 808 patientes ayant présenté une prééclampsie (406 sévère et 402 non sévère) et sur 808 témoins (grossesse normale) appariés. Ils retrouvent une association significative pour la prééclampsie sévère, avec une prévalence augmentée du facteur V Leiden

[OR 5,2 (2,9-9,8) $p < 0,001$], du facteur II G20210A [OR 6 (2,7-14,1) $p < 0,001$] et des anticorps antiphospholipides [OR 3,8 (2,1-7,2) $p < 0,001$].

III.1.3) Thrombophilies héréditaires et RCIU

Les données concernant le RCIU et la thrombophilie sont contrastées et limitées. Kupferminc, dans une étude portant sur 44 patientes thrombophiles et 110 témoins, retrouve une prévalence augmentée pour les mutations des facteurs V et II chez les femmes ayant présenté un RCIU sévère (35% et 15.4%) [37].

A l'inverse, dans une étude rétrospective portant sur 488 patientes thrombophiles et 470 contrôles, la prévalence de ces deux mutations n'est pas augmentée [38].La différence principale entre ces deux séries réside dans le fait que Kupferminc ne s'est intéressé qu'aux RCIU sévères et précoces, alors que dans la série d'Infante-Rivard, tous les RCIU inférieurs au 10ème percentile ont été inclus.

Pour notre patiente , la première grossesse n'était pas suivie, et dans les autres grossesses ultérieures suivies il n'y a pas eu de RCIU.

III.1.4) Thrombophilies héréditaires et HRP

Peu d'études existent sur l'association entre HRP et thrombophilie héréditaire, et une fois encore les données sont discordantes.

Wiener-Megnagi et coll. [39].ont étudié 27 patientes ayant eu un HRP et 29 témoins appariés. 63% des patientes ayant présenté un HRP présentaient une résistance à la protéine C activée vs 17% chez les sujets témoins (OR 8.16).

D'autre part, trois autres études ne retrouvent pas d'association entre la mutation du facteur V et l'HRP.

Notre patiente a présenté dans sa deuxième grossesse une prééclampsie compliquée d'HRP.

Au total, toutes ces données ont été combinées dans plusieurs méta analyses qui retrouvent toutes un lien entre PVP et thrombophilie. La plus récente et la plus complète d'entre elles est celle de Robertson parue en 2006, dont les données sont résumées dans le tableau ci dessous [40].

L'association thrombophilie et PVP est particulièrement forte s'il existe plusieurs anomalies biologiques associées.

On peut conclure de ces études que la pathologie vasculaire placentaire est fréquente en cas de thrombophilie héréditaire .

Tableau 3 : Thrombophilies héréditaires et PVP, *méta-analyse de Robertson* [34].

	MFIU	PE	RCIU	HRP
Facteur V Leiden (hétérozygote)	2,06 (1,10 – 3,86)	2,19 (1,46 – 3,27)	2,68 (0,59 – 12,13)	4,70 (1,13 – 19,59)
Facteur II G20210A (hétérozygote)	2,66 (1,28 – 5,53)	2,54 (1,52 – 4,23)	2,92 (0,62 – 13,7)	7,71 (3,01 – 19,76)
Déficit AT	7,63 (0,3 – 196,4)	3,89 (0,16 – 97,19)		1,08 (0,06 – 18,12)
Déficit protéine C	3,05 (0,24 – 38,51)	5,15 (0,26 – 102,2)		5,93 (0,23 – 151,6)
Déficit protéine S	20,09 (3,7 – 109,1)	2,83 (0,76 – 10,57)		2,11 (0,47 – 9,34)

III.2) Thrombophilies acquises et complications obstétricales

Les relations entre complications obstétricales et SAPL sont beaucoup plus claires que pour les thrombophilies héréditaires.

Le risque de fausses couches spontanées à répétition est estimé de 5 à plus de 20% dans la plupart des séries . [41-42].

Les anticorps antiphospholipides sont retrouvés chez 10 à 15% des femmes ayant présenté une perte foetale après 20 SA [43-44].

La relation entre SAPL et prééclampsie a été démontrée dans de nombreuses études [44-45].

Dans une série portant sur plus de 300 patientes ayant une prééclampsie sévère, l'incidence des ACL était de 27,4% pour les prééclampsies sévères avec un accouchement avant 30 SA et de 19.3% pour le groupe ayant accouché après 30 SA. [46].

Il est important de souligner que deux études prospectives n'ont pas retrouvé de relation entre le SAPL et la prééclampsie . [47-48].Mello, dans sa série de 808 patientes ayant présenté une prééclampsie, retrouve une incidence des APL dans 14.5% des cas de PE sévère et dans 3.2% des cas de PE modérée [36].

IV) Récidive d'accident vasculo placentaire.

Les données de la littérature sur le risque de récurrence de PVP en cas de thrombophilie sont étonnamment limitées. Ces études donnent le taux de naissance vivante dans les grossesses suivant un accident placentaire et ne détaillent pas le type de récurrence.

Deux études retrouvent un taux de naissance vivante après une perte fœtale tardive de 11% à 23% pour les patientes porteuses des mutations des facteurs V et II et de 40% à 49% pour les patientes non atteintes par ces mutations[49-50].

Dans une étude prospective, l'équipe de Rai a comparée l'issue de grossesses non traitées chez des patientes porteuses du facteur V Leiden (n=25) qui avaient un antécédent de fausses couches (plus de 3 FCS précoces ou au moins un après 12 SA) par rapport à des témoins (n=198) aux mêmes antécédents mais non mutées pour le facteur V Leiden [49]. En cas d'antécédent de perte fœtale tardive, le taux de naissance vivante était significativement plus bas chez les patientes porteuses du facteur V Leiden (11.1%) en comparaison aux patientes témoins (48.9%).

Coppens a étudié les issues de grossesses chez 58 patientes porteuses des mutations du facteur V ou II, ayant un antécédent de perte fœtale précoce ou tardive et les a comparées à 35 patientes aux mêmes antécédents sans mutation [51]. Les 93 patientes comparées à 825 patientes sans antécédent ont un risque deux fois plus élevé de perdre leur deuxième grossesse. Pour les patientes ayant un antécédent de perte fœtale tardive, le taux de grossesse vivante est de 68% pour les patientes thrombophilies et de 80% pour les témoins (RR 0.9 IC 95% 0.5-1.3).

Les résultats de toutes ces études sont discordants et le fait que des patientes avec un seul antécédent de perte fœtale précoce aient été incluses représente un large biais de sélection.

D'autre part, il est probable que toutes les patientes incluses aient bénéficié d'une surveillance accrue lors de la grossesse suivante et aient subi des extractions foetales précoces en cas de pathologie vasculaire, ce qui augmenterait le taux de naissance vivante. Aucune de ces études ne détaille le terme de naissance et l'évolution de la grossesse, il est par conséquent impossible de comparer le taux de récurrence de PVP.

Pour notre patiente , le nombre de naissances vivante est de deux , avec un terme de naissance de 38 SA – 39 SA reflète probablement une prise en charge adaptée à ce type de pathologie.

En effet, cette patiente ayant un antécédent de PVP et une mutation de facteur V , a bénéficié lors des grossesses suivantes d'une échographie avec biométries mensuelles dès 22 SA, et d'une hospitalisation et mise au point et surveillance par monitoring foetal dès 32 SA.

V) Facteurs de risque de pathologie vasculaire placentaire .

v Définition de groupes à risque de PVP

Les patientes sont classiquement hiérarchisées dans des groupes à risques déterminés à partir du cumul des différents facteurs de risques associés à la maladie thromboembolique.

v Patientes ayant un risque élevé de PVP

D'après les antécédents cliniques

- HTA chronique : augmente le risque de PE ($\times 3$ à 5), de MFIU et de RCIU ;
- maladie rénale compliquée (grade A) ou greffe rénale ;
- diabète compliqué (risque de PE $\times 5$) ;
- lupus systémique actif ou avec APL ou avec atteinte rénale ;
- SAPL (augmentation du risque de PVP grave) ;
- maladie de système active avec atteinte rénale ou viscérale
- thrombocythémie essentielle.

D'après le statut obstétrical

- antécédent personnel de PE sévère (risque de PE $\times 10$ à 15 , d'HRP $\times 10$), d'éclampsie, de MFIU, d'HRP (risque d'HRP $\times 4$ à 5) ou d'hypotrophie sévère ;
- anomalies franches du doppler des artères utérines à 24 semaines d'aménorrhée (SA). La réalisation du doppler est recommandée dans une population à risque élevé, (c'est-à-dire chez des patientes ayant un antécédent de PVP ou un autre facteur de risque de PVP) dans laquelle il est discriminant, mais pas en population générale.

D'après le statut biologique

- taux significatifs et persistants d'anticorps antiphospholipides (APL) (anticorps anticardiolipine [ACL] d'isotype IgG), avec anticoagulant circulant (ACC) de type lupique (LA) : augmentent les pertes fœtales après 12 SA (dans environ $1/3$ des cas) et le risque de RCIU, de PE et de MFIU ;

- thrombophilie avec facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état homozygote, ou anomalies combinées ou déficit en AT : augmente les pertes fœtales après 28 SA ($\times 3$ à 4).

v Patientes ayant un risque modéré de PVP

D'après les antécédents cliniques

- âge < 20 et > 40 ans : risque de PE $\times 2$ à 3 ;
- obésité (IMC > 30) : risque de PE $\times 2$;
- antécédent familial de PE (risque jusqu'à $\times 5$) ;
- élévation modérée du risque ($\times 1,5$) dans les populations afro-antillaises ;
- cocaïne : augmente le risque d'HRP (grade C) ;
- tabagisme élevé : risque augmenté d'HRP ($\times 2$), de RCIU et de mortalité périnatale ;
- diminution des PE ($\times 0,5$) ;
- lupus et autres maladies de système en rémission ;
- diabète équilibré.

D'après le statut obstétrical

- primiparité : augmente le risque de PE (environ $\times 5$) ;
- grossesse obtenue avec un nouveau partenaire ;
- hypoplasie utérine et malformations utérines, notamment le DES syndrome (syndrome d'exposition au diéthylstilbestrol)

- grossesse obtenue après procréation médicalement assistée
- grossesses multiples : en cas de grossesse gémellaire
risque augmenté de PE ($\times 3$), d'HRP ($\times 7$) et de RCIU ($\times 2$) ;
- diabète gestationnel : risque augmenté de PE ($\times 3$) ;
- hCG > 2 MoM au deuxième trimestre (test de dépistage d'anomalies chromosomiques).

D'après le statut biologique

- facteur V Leiden ou FII 20210A à l'état hétérozygote, ou déficit isolé en PC ou PS ;
- hyperhomocystéinémie.

Le tableau ci-dessous résume les 4 groupes à risque. :

Tableau 4 : Catégories de risque de MTEV maternelle

Risque majeur : Malades traitées définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie • Déficit en AT symptomatique * • SAPL (clinique et biologique)
Risque élevé : ☒ Antécédent de MTEV, sans facteur déclenchant, avec ou sans facteurs biologiques de risque • Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : C statut hétérozygote pour le déficit en PC ou en PS ; C statut homozygote pour le facteur V Leiden ; C statut homozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II ; C anomalies combinées.
Risque modéré : Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant et sans facteur biologique de risque • Les facteurs biologiques de risque suivants, asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale : C statut hétérozygote pour le facteur V Leiden ; C statut hétérozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II ; • Facteurs de risque tirés de la clinique : C césarienne (surtout en urgence) ; C âge > 35 ans ; C un ou plusieurs facteurs prédisposants cliniques : obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA ; C un ou plusieurs facteurs prédisposants obstétricaux : multiparité > 4, pré-éclampsie, allègement prolongé, etc.) ; C maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI, infection, etc.).
Risque faible : Âge < 35 ans • Sans autre facteur de risque associé

* Pour les formes asymptomatiques, l'évaluation du risque, majeur ou élevé, est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux.

Comme on le constate notre patiente appartient au groupe à risque élevé. Et donc une prise en charge adéquate multidisciplinaire a été nécessaire.

Traitement

1. Moyens thérapeutiques curatifs et préventifs

Les médicaments évalués pour le traitement curatif ou préventif de la MTEV sont l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les héparinoïdes, le pentasaccharide, les AVK et les inhibiteurs directs de la thrombine. Au cours de la grossesse, le pentasaccharide et les inhibiteurs directs de la thrombine qui traversent la barrière placentaire n'ont pas été étudiés et ne sont donc pas recommandés

Le but du traitement est d'éviter les thromboses ou leur extension, ainsi que de réduire la fréquence de certaines complications de la grossesse : pertes fœtales précoces à répétition, pertes fœtales tardives, RCIU, PE.

1.1 HNF et HBPM

Les effets bénéfiques de l'héparine ont été décrits chez les patientes ayant des antécédents obstétricaux vasculaires, associés ou non à des thrombophilies.

Les premiers essais cliniques portant sur le sujet étaient basés sur l'hypothèse que les mécanismes thrombotiques placentaires étaient la principale voie physiopathologique dans les accidents obstétricaux vasculaires et que par conséquent les traitements anticoagulants diminueraient le taux de PVP.

L'effet anticoagulant seul ne semble pas pouvoir expliquer l'action de l'héparine dans la prévention des pertes foetales. Plusieurs mécanismes ont été démontrés in vitro :

1. l'héparine restaure l'invasion trophoblastique et la différenciation des trophoblastes en empêchant les APL de se lier aux phospholipides présents à leur surface [52].

2. Bose a démontré que les HBPM préviennent l'effet apoptotique induit par les anticorps circulant type lupique sur les cellules trophoblastiques [53].

3. Girardi a démontré que l'héparine prévient les pertes fœtales liées aux APL en inactivant le complément, même en l'absence d'effet anticoagulant. L'héparine agirait ainsi grâce à un effet anti-inflammatoire[54].

4. L'équipe d'Aharon [55] a montré que le TFPI est diminué en cas de PVP chez les patientes présentant une thrombophilie héréditaire et que ce taux de TFPI est restauré par l'injection maternelle d'exonaparine.

La conférence de consensus de l'ANAES de 2003 recommande de traiter les patientes thrombophiles ayant un antécédent de PVP par de l'aspirine à faible dose, avant 12 SA si possible et au moins jusqu'à 35 SA. [56] Une association avec de l'héparine de bas poids moléculaire est discutée en fonction du risque de maladie thrombo-embolique veineuse, définit en 4 stades selon les antécédents et les anomalies biologiques.

Pour le SAPL, l'association de l'aspirine et des HBPM dès le début de grossesse a montré son efficacité (grade B). Pour les autres types de thrombophilies, il n'existe pas d'argument scientifique suffisant pour émettre des recommandations.

L'HNF par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) est efficace pour le traitement initial de la MTEV en dehors de la grossesse (grade A). Il est plus important d'adapter la dose initiale que de privilégier une voie d'administration. Les avantages des HBPM sont une durée de vie plus longue qui leur confère une plus grande facilité d'emploi (1 ou 2 injections quotidiennes, dose adaptée au poids), une meilleure relation effet-dose, ce qui permet de limiter la surveillance biologique, de même que le risque d'effets indésirables.

1.2 Antagonistes de la vitamine K.

L'utilisation des AVK chez la femme enceinte est actuellement limitée à des circonstances très particulières : la prophylaxie antithrombotique des patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques. Il faut noter cependant qu'aux États-Unis, les AVK sont proposés comme une alternative raisonnable aux héparines dans la prophylaxie de la MTEV du post-partum.

1.3 Aspirine.

De nombreuses études ont montré que la qualité de la circulation utéro-placentaire dépend largement de la synthèse des prostaglandines et de leur régulation pendant la grossesse (plus particulièrement de la prostacycline (PGI₂) et du thromboxane A₂ (TXA₂) qui sont des métabolites de l'acide arachidonique par l'intermédiaire de la cyclo-oxygénase 1 (COX1) [57].

La prostacycline est produite à partir de l'acide arachidonique grâce à la COX1 dans les cellules trophoblastiques et dans l'endothélium vasculaire. Elle entraîne une relaxation du muscle lisse utérin et une inhibition de la contraction utérine. Elle joue également un rôle d'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et diminue ainsi le risque de thrombose et d'infarctus placentaire.

Le thromboxane A₂ largement synthétisé dans les plaquettes à partir de l'acide arachidonique grâce à la COX1 est un puissant agent vasoconstricteur. Il stimule aussi l'agrégation plaquettaire et la contractilité utérine.

De façon physiologique au cours de la grossesse, la synthèse de prostacycline est augmentée, conduisant à une prédominance de son action sur le thromboxane A₂. Il en résulte une vasodilatation, une réduction des résistances vasculaires systémique et une diminution de la contractilité utérine.

L'acide acétylsalicylique agit par acétylation irréversible et inactivation de la cyclooxygénase, ce qui inhibe la synthèse des prostaglandines. Cette inactivation se produit dans les plaquettes, le trophoblaste et les cellules endothéliales. Les plaquettes qui sont des cellules anucléées ne peuvent pas restaurer une activité cyclooxygénase alors que les autres cellules nucléées peuvent resynthétiser de la COX2 (inductible) et ainsi produire de la prostacycline à partir de l'acide arachidonique.

La prescription de faibles doses d'aspirine permettrait ainsi de réduire la production de thromboxane A2 par les plaquettes sans affecter la synthèse de prostacycline. Par ces effets sur la synthèse des prostaglandines et son action inhibitrice de l'activité plaquettaire, l'aspirine aurait un effet bénéfique dans la prévention de la prééclampsie et des RCIU.

L'aspirine n'a pas d'indication dans le traitement de la MTEV. Sa place privilégiée est l'antécédent de PVP (en particulier PE et RCIU), bien qu'elle n'ait pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Plusieurs études montrent un bénéfice significatif de l'aspirine dans la prévention de la récurrence de PE sévère, de morts fœtales et néonatales, de RCIU, et donc de prématurité d'indication médicale (grade B). Son administration doit être précoce et elle n'a pas d'effet curatif. Cependant, les études concernant l'aspirine sont très disparates, concernant des populations, des indications, des posologies et des termes de début de traitement très différents. Chez des patientes à très haut risque d'avortements à répétition ou de PE, l'association de l'aspirine à l'HNF ou à une HBPM a été proposée. Une étude randomisée montre une augmentation significative du nombre de naissances vivantes (grade B).

2 – Risques chez le fœtus et le nouveau-né

- L'HNF a fait la preuve de son innocuité fœtale et néonatale. Elle ne traverse pas le placenta et n'est pas responsable d'hémorragie fœtale, ni néonatale. De même il n'y a pas de passage dans le lait maternel et donc pas de contre-indication à l'allaitement maternel (grade A).

- En l'absence d'étude montrant que les HBPM n'entraînent pas d'embryopathie ou de fœtopathie lorsqu'elles sont utilisées pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, les recommandations actuelles en France sont de ne pas utiliser les HBPM au cours du 1^{er} trimestre. Les levées de restriction pour certains de ces produits (enoxaparine et dalteparine) concernent les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Les HBPM sont autorisées chez la femme qui allaite.

- Contrairement aux héparines, les AVK passent la barrière placentaire, sont tératogènes et responsables d'hémorragies chez le fœtus. L'utilisation des AVK est formellement proscrite entre 6 et 12 SA du fait du risque tératogène. Des anomalies cérébrales fœtales ont aussi été décrites après prise d'AVK quel que soit le terme de la grossesse. Les AVK sont peu recommandés en fin de grossesse du fait du délai de leur réversibilité d'action en cas d'événement obstétrical (accouchement prématuré), du fait de leur passage placentaire et de leur effet chez le fœtus et le nouveau-né (risque d'hémorragie intracrânienne néonatale notamment). En France, les AVK n'ont pas d'AMM chez les femmes allaitantes, alors que certains AVK sont utilisés dans d'autres pays. - Pour l'aspirine, le risque tératogène paraît faible. Une méta-analyse récente (décembre 2002) portant sur 22 études ne montre pas d'élévation du risque global de malformation après exposition à l'aspirine au cours du 1^{er} trimestre ; néanmoins, cette même étude met en évidence un risque significativement augmenté pour le laparoschisis (OR : 2,37).

3– Risques chez la mère

- Les saignements : - l'incidence des hémorragies liées à l'HNF est évaluée à 2%, essentiellement en cas de surdosage. La durée d'action de l'HNF pourrait être allongée pendant la grossesse (> 24 heures), avec un risque majoré d'hémorragie de la délivrance si l'accouchement survient trop tôt après la dernière injection. Il est donc recommandé d'interrompre l'héparine 24 heures avant un accouchement programmé ;
- il n'a pas été décrit d'hémorragie majeure sous HBPM au cours de la grossesse ; - aucune complication maternelle hémorragique n'est signalée chez les femmes traitées par l'aspirine (grade B)
- La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) : la fréquence de survenue de TIH est variable, pouvant concerner jusqu'à 3 % des traitements par HNF en dehors de la grossesse. La TIH est fréquemment compliquée d'une aggravation de la MTEV préexistante ou d'une thrombose artérielle. Elle doit être différenciée de la thrombopénie précoce, bénigne et transitoire du début de traitement par HNF. La TIH doit être suspectée quand le nombre des plaquettes diminue d'au moins 50 % par rapport à la valeur de référence obtenue avant le traitement par HNF. La TIH apparaît essentiellement entre le 5e et le 21e jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10e jour), mais peut survenir beaucoup plus précocement lorsque existent des antécédents de thrombopénie sous héparine, ceux-ci seront systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. La suspicion de TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé ; - chez les femmes enceintes qui développent une TIH, l'utilisation du danaparoïde sodique est recommandée en raison du risque thrombotique majeur inhérent à la TIH. C'est en

effet un agent antithrombotique efficace, qui ne traverse pas la barrière placentaire et qui a une faible réactivité croisée avec les anticorps héparine-dépendants, ces derniers devant être recherchés systématiquement. Les HBPM ne doivent pas être prescrites en relais d'une HNF lors d'une TIH.

- L'ostéoporose :

- la survenue d'ostéoporose pouvant induire des fractures, en particulier vertébrales, a été rapportée lors de l'utilisation prolongée d'HNF pendant la grossesse. La fréquence des fractures vertébrales varie de 2 à 15 % selon les auteurs. L'HNF est responsable de perte osseuse à la fois par diminution de la formation osseuse et augmentation de la résorption, avec un effet persistant après l'arrêt

- le risque d'ostéoporose sous HBPM est nettement plus faible dans la population générale. Lorsqu'elle survient elle est réversible.

Une large étude rétrospective portant sur 624 grossesses traitées par de l'énoxaparine a montré que cette HBPM était particulièrement bien tolérée chez la mère et l'enfant [58]. Les taux d'hémorragies et de thrombopénies maternelles étaient respectivement de 1,8 et de 1,6% et aucun accident pouvant être directement lié au traitement n'a été rapporté chez le fœtus et le nouveau-né.

4. Modalités du traitement

Les modalités du traitement anticoagulant (durée et posologie) sont dépendantes du risque thrombotique estimé pour chaque patiente selon la classification citée ci-dessus.

Les patientes thrombotiques avec SAPL ont par exemple un risque très élevé de récurrence d'accidents thrombotiques qui est compris entre 20 et 70% [34]. Il est donc généralement recommandé, chez ces patientes, un traitement anticoagulant à

doses curatives pendant toute la durée de la grossesse puis dans le postpartum, car elles sont considérées comme étant à haut risque de thrombose. Le risque de récurrence d'accidents thrombotiques semble relativement faible sous ce traitement à la lecture des quelques séries rétrospectives publiées [4–6].

Le traitement anticoagulant (héparines calciques non fractionnées le plus souvent) était débuté dès le premier trimestre de la grossesse, en association avec de l'aspirine à faibles doses, à doses préventives fortes initialement puis à doses curatives, dès le deuxième trimestre de la grossesse [4–6].

Les données concernant les thrombophilies thrombotiques héréditaires sont encore très parcellaires concernant l'impact d'une prophylaxie anticoagulante sur un éventuel risque obstétrical surajouté. Les quelques données disponibles ne semblent pas rapporter de complications obstétricales augmentées chez ces patientes lorsqu'elles sont traitées par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) [58-60].

Un traitement préventif par aspirine à faible dose (100 à 160 mg/j) prescrit entre 12 et 35 SA est recommandé chez les patientes ayant un antécédent de PVP (PE, HRP, MFIU et RCIU lorsqu'une origine vasculaire placentaire est retenue après enquête étiologique). Un traitement par HBPM peut être associé au traitement par aspirine si un risque de MTEV (selon le niveau de risque établi précédemment) est associé à la PVP. Comme il est le cas de notre patiente qui a été mise sous HBPM ET ASPIRINE des I3SA de chaque grossesse avec une prophylaxie en post partum.

Cette association aspirine–HBPM prescrite dès le début de la grossesse a montré une efficacité dans la prévention du risque de pertes fœtales précoces à répétition associées à un APL.

Les données actuelles ne permettent pas de recommander un traitement préventif de la PVP en présence d'un facteur biologique mineur de thrombophilie sans antécédent de PVP.

Dans les autres situations (facteurs biologiques mineurs de thrombophilie associés à un antécédent de PVP ou facteurs biologiques majeurs isolés), le niveau de preuve de l'efficacité des thérapeutiques publiées (aspirine $\pm$ HBPM) est actuellement insuffisant pour que des recommandations puissent être formulées sur ce sujet.

+Pour le traitement par Aspirine les posologies de l'aspirine efficaces pour prévenir la PVP varient de 100 à 160 mg/j.

Aucun test biologique ne permet actuellement de préjuger de l'efficacité du traitement ou d'estimer un éventuel risque hémorragique. Il est recommandé d'interrompre ce traitement à 35 SA.

Quel conseil préconceptionnel proposer ?

Selon plusieurs études les patientes qui ont présenté un accident vasculaire placentaire sont plus à risque de développer un nouvel accident (sous la même forme ou non) lors de la grossesse suivante. Les thrombophilies paraissent être un facteur prédisposant de la PVP et sont associées à un risque plus élevé de récurrence. La question se pose alors du conseil pré conceptionnel à donner en cas d'antécédent de PVP. Les recommandations françaises de l'ANAES proposent de réaliser un bilan de thrombophilie héréditaire en cas d'antécédent de perte fœtale après 12 SA, de naissance avant 34 SA compliquée de PE et de PVP sévère ou multiples.

Outre Atlantique, les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) publiées en 2004 ont été revues en 2008 [61].

Il est recommandé de rechercher un SAPL chez les patientes présentant des fausses couches précoces récurrentes (3 ou plus) (grade 1A) et chez les patientes présentant une prééclampsie ou un RCIU, sévère ou récurrent(e) (grade 2C).

Concernant les traitements, il est recommandé :

- de traiter les patientes présentant un SAPL et des fausses couches précoces récurrentes (3 ou plus) ou des fausses couches tardives par l'association aspirine et héparine pendant la grossesse (grade 1B).
- de traiter les femmes à haut risque de prééclampsie par de faibles doses d'aspirine pendant la grossesse (grade 1B).
- de ne pas traiter par héparine les femmes aux antécédents de prééclampsie (grade 2C).

Concernant le dépistage de la thrombophilie constitutionnelle, celle-ci reste controversée étant donné que l'association avec les PVP reste toujours incertaine et que les bénéfices d'un traitement prophylactique ne sont pas réellement prouvés.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists propose ce dépistage pour les patientes ayant un antécédent de perte foetale inexpliquée après 20 SA, une PE sévère avant

34 SA, un RCIU sévère, ou une histoire familiale de MTEV (grade IIIC).

En dehors du dépistage de la thrombophilie, toutes les patientes ayant des PVP sévères doivent être suivies de manière rapprochée lors des grossesses suivantes.

Thrombophilie et grossesse : perspectives d'avenir

La question des relations entre thrombophilie et PVP reste à ce jour non résolue. Doit-on considérer la thrombophilie comme une cause de PVP ou un comme facteur associé ? Une majorité des patientes thrombophiles ne compliqueront jamais leurs grossesses et ne présenteront jamais d'accident thrombo-embolique. Ceci est probablement lié à la pénétrance variable des mutations génétiques associées aux thrombophilies héréditaires, mais aussi au fait que ces pathologies soient multi causales.

A l'inverse, aucune anomalie biologique de thrombophilie n'est retrouvée dans 2/3 cas de patients présentant des pathologies thrombotiques à répétition. Existe-t-il des facteurs prédisposant à la thrombose non découverts à ce jour ? Ces mêmes facteurs sont-ils responsables de pathologies vasculaires placentaires ?

Plusieurs équipes s'intéressent actuellement à de nouveaux marqueurs de thrombophilie, notamment au polymorphisme des gènes du Recepteur Endothélial de la protéine C (EPCR) :

Les patients porteurs de l'haplotype A3 du gène de l'EPCR présentent un taux de sEPCR (forme soluble du récepteur) augmenté, ce qui augmente le risque thromboembolique. Il pourrait être intéressant de déterminer le taux circulant de sEPCR et l'haplotype du gène de l'EPCR chez les patientes témoins de notre étude afin de rechercher un lien entre la PVP et ce nouveau marqueur de la thrombose. Ce dosage du taux circulant des EPCR a déjà été réalisé par l'équipe d'hématologie de Nîmes sur les plasmas des patientes incluses dans l'étude

NOHA (étude rétrospective évaluant la prévalence des anomalies de l'hémostase chez des femmes aux antécédents de fausses couches ou de MFIU). Ils concluent qu'un taux élevé de

sEPCR (>290 ng/ml) est un facteur de risque indépendant de MFIU ou de FCT ($p=0,005$) [62].

D'autre part, les microparticules circulantes pourraient jouer un rôle dans les pertes fœtales inexplicées.

Enfin, les mécanismes physiopathologiques responsables des PVP ne sont pas encore élucidés. Les travaux réalisés sur les modèles animaux laissent entrevoir que ces mécanismes qui altèrent la prolifération et la différenciation placentaire se font par le biais de molécules impliquées dans la régulation de la coagulation plus que par des phénomènes thrombotiques.

CONCLUSION

La question des relations entre thrombophilie et grossesse reste à ce jour non résolue, même si les données de la littérature permettent de penser que les anomalies biologiques de

thrombophilie représentent une prédisposition à la PVP..

L'intérêt d'un dépistage de la thrombophilie en cas de PVP sévère reste à ce jour discuté argument de plus en faveur de ce dépistage.

Une prophylaxie anticoagulante, en association avec de l'aspirine, peut être discutée chez ces patientes pour réduire la fréquence et/ou la gravité de ces accidents. Cette prophylaxie est partiellement efficace (même à doses curatives) en cas de thrombophilie thrombotique avec SAPL et doit, de ce fait, nous amener à rechercher de nouvelles stratégies thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Schved, J.F., *Definition de la thrombophilie*. Ann Med Interne (Paris), 2003. 154(5-6):p. 279-82.
- [3] Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. Ann Int Med, 1997; Suppl 127: 895-903
- [4] Jauniaux, E., et al., *Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies*. Am J Pathol, 2003. 162(1): p. 115-25.
- [5] Brosens, J.J., R. Pijnenborg, and I.A. Brosens, *The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature*. Am J Obstet Gynecol, 2002. 187(5): p. 1416-23.
- [6] Tsatsaris, V., T. Fournier, and N. Winer, *[Pathophysiology of preeclampsia.]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2008. 37(1): p. 16-23.
- [7] Duckitt, K. and D. Harrington, *Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies*. Bmj, 2005. 330(7491): p. 565.
- [8]. Ph.Merviel, D.S., L.Carbillon, E.Mathieu, N.Berkane, M.Uzan et S.Uzan, Hématome rétro-placentaire *Traité d'obstétrique* Flammarion.
- [9]. Goffinet, F., et al., *Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial*. Bjog, 2001. 108(5): p. 510-8.
- [10]. *CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women*. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet, 1994. 343(8898): p. 619- 29.
- [11] Smith, G.C. and R.C. Fretts, *Stillbirth*. Lancet, 2007. 370(9600): p. 1715-25.

- [12] Korteweg, F.J., et al., *A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used*. Placenta, 2008. 29(1): p. 71-80.
- [13] Belluci, s., *Physiologie de l'hémostase primaire*. EMC-Hématologie, 2005. [13-019- A-05].
- [14] Emonts.p, *Prédisposition maternelle à la pré éclampsie*. Thèse de médecine 2007, Université de Liege. p. 274.
- [15] Brenner, B., *Haemostatic changes in pregnancy*. Thromb Res, 2004. 114(5-6): p. 409-14.
- [16] Schved, J.F., *Definition de la thrombophilie*. Ann Med Interne (Paris), 2003. 154(5-6): p. 279-82.
- [17] Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost, 2006. 4(2): p. 295-306.
- [18] Sood, R., et al., *Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells*. Blood, 2006. 107(8): p. 3173-80.
- [19] Lanir, N., A. Aharon, and B. Brenner, *Haemostatic mechanisms in human placenta*. Best Pract Res Clin Haematol, 2003. 16(2): p. 183-95.
- [20] Redline, R.W., *Thrombophilia and placental pathology*. Clin Obstet Gynecol, 2006. 49(4): p. 885-94.
- [21] KRAUS Frederick, R.R., GERSELL Deborah, *Placental Pathology*. Atlas of nontumor pathology. 2004: American Registry of Pathology. 331.
- [22] Mousa, H.A. and Z. Alfircvic, *Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome?* Hum Reprod, 2000. 15(8): p. 1830-3.

- [23] Many, A., et al., *Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia*. Obstet Gynecol, 2001. 98(6): p. 1041-4.
- [24] Gris, J.C., et al., *Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent--the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5)*. Thromb Haemost, 1999. 81(6): p. 891-9.
- [25] Gharavi, A.E., et al., *Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome*. Clin Obstet Gynecol, 2001. 44(1): p. 11-9.
- [26] Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost, 2006. 4(2): p. 295-306.
- [27]. Sood, R., et al., *Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells*. Blood, 2006. 107(8): p. 3173-80.
- [28]. Lanir, N., A. Aharon, and B. Brenner, *Haemostatic mechanisms in human placenta*. Best Pract Res Clin Haematol, 2003. 16(2): p. 183-95.
- [29] Rey, E., et al., *Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis*. Lancet, 2003.361(9361): p. 901-8.
- [30] Hanly, J.G., *Antiphospholipid syndrome: an overview*. Cmaj, 2003. 168(13): p. 1675-82.
- [31] Kupferminc, M.J., et al., *Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy*. N Engl J Med, 1999. 340(1): p. 9-13.

- [32] Dizon-Townson, D.S., et al., *The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 1996. 175(4 Pt 1): p. 902-5.
- [33]. Grandone, E., et al., *Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria*. Thromb Haemost, 1999. 81(3): p. 349-52.
- [34] Livingston, J.C., et al., *Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2001. 185(1): p. 153-7.
- [35] . De Groot, C.J., et al., *Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a casecontrol study*. Am J Obstet Gynecol, 1999. 181(4): p. 975-80.
- [36] Mello, G., et al., *Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study*. Hypertension, 2005. 46(6): p. 1270-4.
- [37] Kupferminc, M.J., et al., *Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia*. Bjog, 2002. 109(12): p. 1373-6.
- [38]. Infante-Rivard, C., et al., *Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction*. N Engl J Med, 2002. 347(1): p. 19-25.
- [39] Wiener-Megnagi, Z., et al., *Resistance to activated protein C and the leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae*. Am J Obstet Gynecol, 1998. 179(6 Pt 1): p. 1565-7.
- [40]. Robertson, L., et al., *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. Br J Haematol, 2006. 132(2): p. 171-96.

- [41] Branch, D.W., et al., *Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome*. Obstet Gynecol, 1997. 89(4): p. 549-55.
- [42] Yetman, D.L. and W.H. Kutteh, *Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies*. Fertil Steril, 1996. 66(4): p. 540-6.
- [43] Bocciolone, L., et al., *Antiphospholipid antibodies and risk of intrauterine late fetal death*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1994. 73(5): p. 389-92.
- [44] Branch, D.W., et al., *Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience*. Obstet Gynecol, 1992. 80(4): p. 614-20.
- [45] Kupferminc, M.J., *Thrombophilia and pregnancy*. Reprod Biol Endocrinol, 2003. 1: p. 111.
- [46] van Pampus, M.G., et al., *High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 1999. 180(5): p. 1146-50.
- [47] Lynch, A., et al., *Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study*. Ann Intern Med, 1994. 120(6): p. 470-5.
- [48] Out, H.J., et al., *A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies*. Am J Obstet Gynecol, 1992. 167(1): p. 26-32.
- [49] Rai, R., et al., *Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies*. Hum Reprod, 2002. 17(2): p. 442-5.

- [50] Lissalde-Lavigne, G., et al., *More on: factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control "NOHA First" study*. J Thromb Haemost, 2006. 4(7): p. 1640-2.
- [51] Coppens, M., et al., *Outcome of the subsequent pregnancy after a first loss in women with the factor V Leiden or prothrombin 20210A mutations*. J Thromb Haemost, 2007. 5(7): p. 1444-8.
- [52] Di Simone, N., et al., *Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome*. Hum Reprod, 1999. 14(2): p. 489-95.
- [53] Bose, P., et al., *Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro*. Am J Obstet Gynecol, 2004. 191(6): p. 2125-31.
- [54]. Salmon, J.E. and G. Girardi, *Theodore E. Woodward Award: antiphospholipid syndrome revisited: a disorder initiated by inflammation*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2007. 118: p. 99-114.
- [55]. Aharon A. et al., *Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment*. J Thromb Haemost, 2005. 3(10): p. 2355-7.
- [56] CONFERENCE DE CONSENSUS DE L ANAES *Thrombophilie et grossesse. Prevention des risques thrombotiques maternels et placentaire*. Ann Med Interne (Paris), 2003. 154(5-6): p. 422-30.

- [57] M.UZAN, B.HADDAD, *Aspirine et grossesse*, in *JOURNEES DE TECHNIQUES AVANCEES EN GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE*. 1995: Fort de France.
- [58] Gris, J.C., et al., *Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent--the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5)*. *Thromb Haemost*, 1999. 81(6): p. 891-9.
- [59] Gharavi, A.E., et al., *Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome*. *Clin Obstet Gynecol*, 2001. 44(1): p. 11-9.
- [60] Isermann, B., et al., *The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy*. *Nat Med*, 2003. 9(3): p. 331-7.
- [61] Bates, S.M., et al., *Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest*, 2008. 133(6 Suppl): p. 844S-886S.
- [62] Lissalde-Lavigne, G., et al., *More on: factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control "NOHA First" study*. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(7): p. 1640-2.