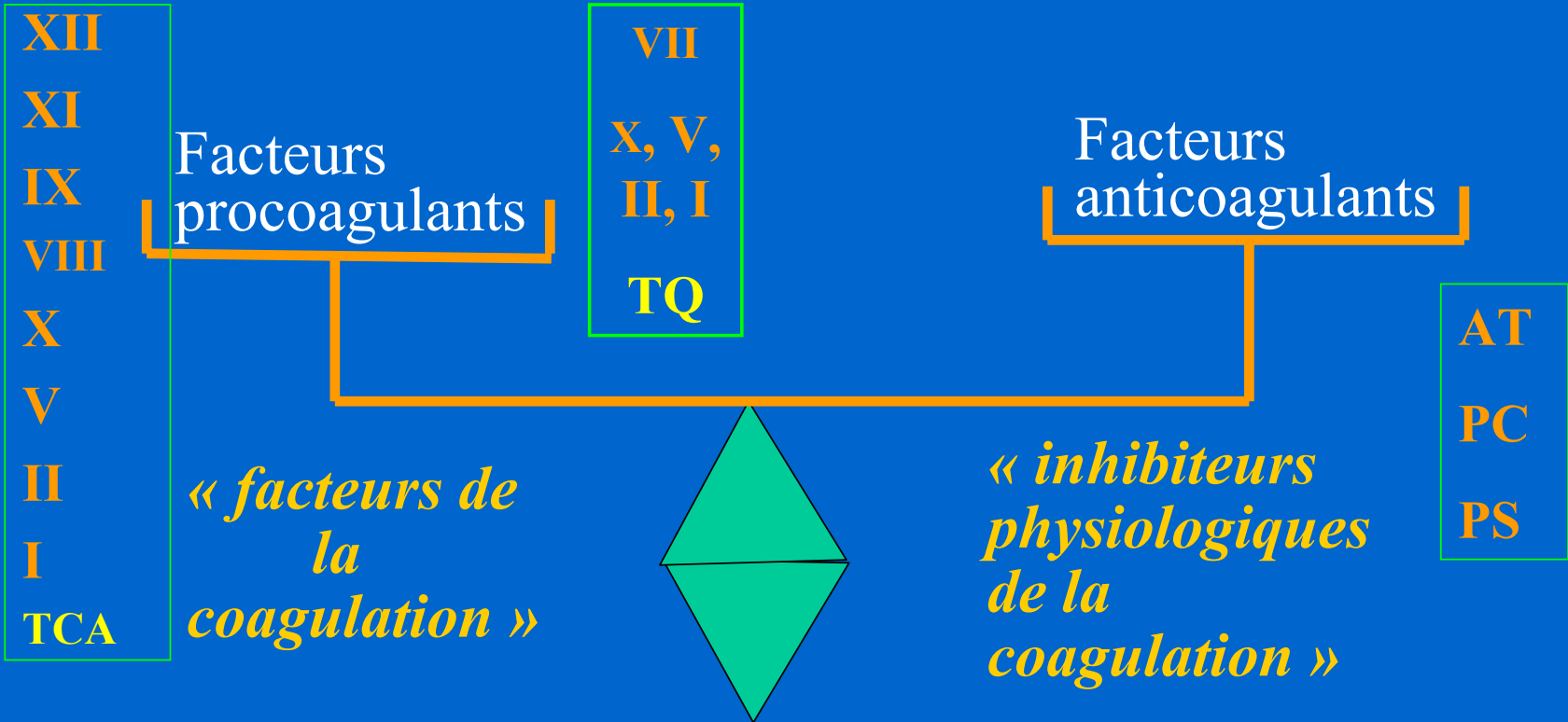


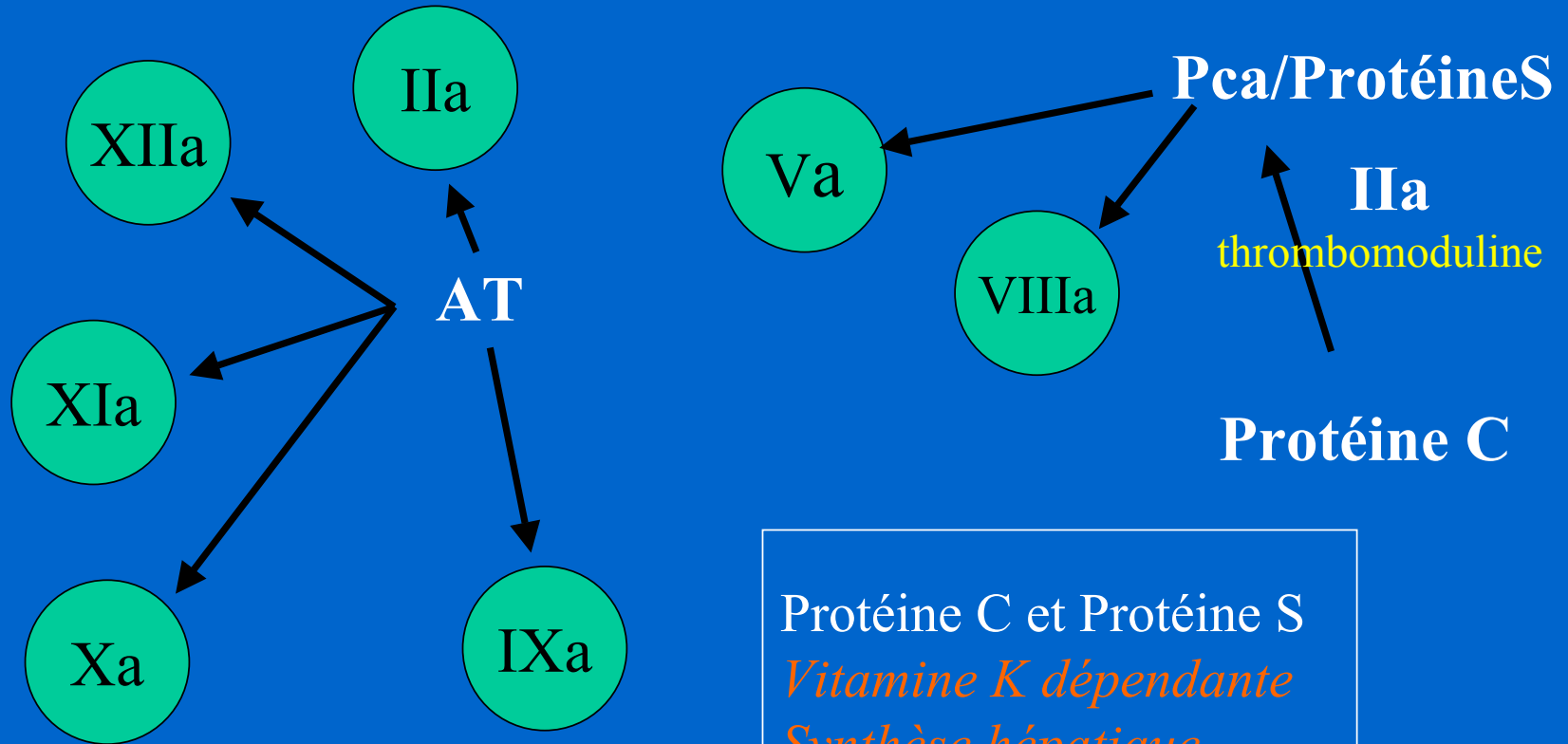
HEMOSTASE ET FAUSSES COUCHES SPONTANÉES RÉCIDIVANTES

Florence MATHONNET
Laboratoire d'Hémostase,
Service de Biologie Médicale, site de Poissy
CHI Poissy-Saint-Germain



LA COAGULATION : UN EQUILIBRE

COAGULATION : INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES



Antithrombine (AT)
Cofacteur de l'héparine
Synthèse hépatique

Protéine C et Protéine S
Vitamine K dépendante
Synthèse hépatique
Protéine S
2 formes : libre et liée à C4BP

HEMOSTASE ET GROSSESSE NORMALE

EN RESUME

- Les modifications de la coagulation et de la fibrinolyse observées au cours de la grossesse vont dans le sens d'une **hypercoagulabilité** et d'une **hypofibrinolyse**

➤ FACTEURS PROCOAGULANTS

⚡ FACTEURS ANTICOAGULANTS

⚡ FIBRINOLYSE

- Elles se normalisent en **6 semaines** environ après l'accouchement

Non modifiés	Augmentés	Diminués
II	Fibrinogène	XI
V	VII	XIII
IX	X	Plaquettes
Antithrombine	VIII	Protéine S
Protéine C	Facteur Willebrand	
	XII	
	D-dimères	
	Plasminogène	
	PAI-1	

Reece et coll, 1999

HEMOSTASE ET FAUSSES COUCHES SPONTANÉES A REPETITION IMPLICATION DES FACTEURS DE LA COAGULATION

AUGMENTATION du taux de **FACTEUR VIII** > 151 **UI/dL**

Associée à un risque augmenté de fausses couches
spontanées précoces récidivantes

(90 th percentile) [Risque relatif 2, 5 (0, 7-8, 9, 95 % IC)]

Dossenbach-Glaninger, 2004

DEFICIT isolé en FACTEUR XII

Retrouvé chez 9, 4 % des femmes (500 patientes)

ayant présenté ≥ 3 FCS avant 16 SA

Gris, 1999 ; Pauer 2003

HEMOSTASE ET FAUSSES COUCHES SPONTANÉES A REPÉTITION

Une thrombophilie **acquise et/ou constitutionnelle** peut augmenter la susceptibilité aux pertes fœtales récurrentes.

Cette tendance thrombotique pourrait se manifester comme des lésions thrombotiques dans le placenta avec une circulation utéro-placentaire compromise.

Le degré d'association entre la thrombophilie et la perte fœtale varie dans les études publiées en fonction du type de perte fœtale et du type de thrombophilie *REY et coll, 2003*

THROMBOPHILIES : QUELQUES GENERALITES

La thrombophilie constitutionnelle ou acquise est définie comme une **prédisposition à la thrombose**

① Apporter des **précisions** complémentaires à ce terme (constitutionnelle, acquise, symptomatique, asymptomatique)

Expression clinique d'une thrombophilie constitutionnelle peut être très **variable** au sein d'une même famille ou de plusieurs familles ayant la même altération biologique. De même pour les thrombophilies combinées

Les thrombophilies homozygotes sont elles-mêmes hétérogènes

5 principales thrombophilies héréditaires, toutes transmises selon le mode autosomal et dominant :
Deux groupes de thrombophilies constitutionnelles se trouvent opposés principalement :

les 3 déficits (**AT, PC, PS**), rares et sévères ;

les 2 autres altérations génétiques (**V Leiden et mutation G20210A de la prothrombine**), beaucoup moins rares (5 et 2 % des français, respectivement), mais moins sévères dans leurs conséquences cliniques.

INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA COAGULATION : ANTITHROMBINE, PROTEINE C, PROTEINE S

- La plupart de ces déficits sont **quantitatifs** (dits de type I) :
↳ activité fonctionnelle et ↳ taux d'antigène.
- Parfois déficits qualitatifs (dits de type II) :
↳ activité fonctionnelle mais taux d'antigène N

ANTITHROMBINE

- **Taux normaux d'Antithrombine** entre **80 et 100%**
*Les déficits sont dans la quasi-totalité des cas hétérozygotes (taux ~ 50%).
Les déficits homozygotes de type I ne semblent pas compatibles avec la vie.*
- L'AT est physiologiquement normale ou peu diminuée au cours de la grossesse.

INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA COAGULATION PROTEINE C

- **Taux normaux de protéine C : compris entre 70 et 130 %**
- **Déficits de type I et de type II .**
- **Chez les femmes enceintes, les taux de PC sont significativement augmentés à partir de la 18ème semaine de grossesse. Cette augmentation pourrait masquer un déficit.**
- **Déficits acquis : atteintes hépatiques, néoplasies, choc septique, CIVD, traitements par AVK ou L-asparaginase.**

INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA COAGULATION PROTEINE S

- Les valeurs usuelles sont comprises entre **65 et 130 %**
- Les taux de PS diminuent au cours de la grossesse, parfois de façon très importante et dès les premières semaines. **Diminution de PS totale et PS libre dès le 2^{ème} mois (entre 6 et 11 semaines).** *BREMME 2003.*

De même pour la PS activité. *BORG*

- Déficits acquis en PS : AVK, CO, L-asparaginase, affection hépatique, syndrome inflammatoire.
- **Seuls des taux effondrés de protéine S libre sont des facteurs de risque de thrombose veineuse**

BROUWER 2005

RECHERCHE D'UNE RESISTANCE A LA PROTEINE C ACTIVEE

- RPCA : anomalie décrite en 1993 par DAHLBÄCK.
Absence d'allongement du TCA en présence de PC activée
→ Ratio : TCA avec Pca / TCA sans Pca
ratio normal $> 2, 2$ (dépend des réactifs)
- Le test original reflète dans 90 à 95% des cas une mutation unique sur le gène codant pour le facteur V qui conduit au remplacement en position 506 d'une arginine par une glutamine : facteur V Leiden.
- Facteur V Leiden Homozygote ou Hétérozygote \pm autre anomalie
- RPCA acquise : grossesse, oestroprogestatifs, cancers,

THROMBOPHILIE ET MALADIE ABORTIVE

FACTEUR V LEIDEN : controverse

- Facteur de risque de pertes fœtales tardives : 2ème et 3ème trimestres *Rey et coll, 2003*
- Chez les femmes ayant déjà constitué au moins 3 fausses couches avant 13 semaines, le risque de récurrence est 4 fois supérieur s'il existe une mutation V Leiden

Rai et coll, 2002

- Le Facteur V Leiden n'est pas un facteur de risque de perte fœtale précoce < 12 SA *Roqué et coll, 2004*

La majorité des porteuses de la mutation du facteur V Leiden reste asymptomatique

Gris et coll, 2005

RECHERCHE DE LA MUTATION 20210A DU FACTEUR II (PROTHROMBINE)

- Anomalie génétique décrite en Décembre 1996 par POORT : gène de la prothrombine
- Mécanisme retenu : élévation du taux de F. II plasmatique mais inutilisable pour détection de l'anomalie moléculaire
- Facteur de risque artériel ?
- Grande fréquence de thrombophilies associées.

THROMBOPHILIE ET MALADIE ABORTIVE MUTATION G20210A DU FACTEUR II : controverse

Pas un facteur de risque de développer 2 fausses couches
avant 10 semaines *Roqué et coll, 2004*

La mutation de la prothrombine G20210A est associée aux
pertes fœtales récurrentes précoces (OR 2, 56 ; 95 % CI,
1, 04 -6,29) *Rey et coll, 2003*

Majoration moyenne du risque de fausse couche précoce fournie par les 3 méta-analyses ayant porté sur les mutations facteur V leiden et prothrombine 20210 G>A ; Pertes multiples, $n \geq 2$.

<i>Rey et coll, 2003</i> Référence Prothrombine G20210A	< 13 SA 3 à 4 % × 2, 3
<i>Kovalevsky et coll, 2004</i> Référence Facteur V Leiden Prothrombine G20210A	1er trimestre 3 à 4 % × 1, 6 × 3, 4
<i>Dudding et Attia, 2004</i> Référence Facteur V Leiden	1er trimestre 3 à 4 % × 2, 6

HYPERHOMOCYSTEINEMIE

- L'homocystéine est un acide aminé soufré, dont la synthèse intracellulaire se fait à partir de la méthionine, acide aminé essentiel.
- **L'hyperhomocystéinémie peut être d'origine génétique (CBS ou MTHFR) ou secondaire à une carence en vitamines B6, B12 ou folates.**
- Les hyperhomocystéinémies peuvent être modérées ou sévères $> 100 \mu\text{mol} / \text{L}$: exceptionnelles
- Risque accru de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de sténose carotidienne et de maladie thrombo-embolique veineuse.

HYPERHOMOCYSTEINEMIE (suite)

- Une mutation particulière MTHFR thermolabile C677T est observée à l'état homozygote chez 10 à 15% des sujets dans la population générale. La présence de cette mutation entraîne une augmentation des taux plasmatiques d'homocystéine, surtout lorsqu'elle est couplée à une carence en folates.
- hyperhomocystéinémie et carence en folates sont des facteurs de risque indépendants de pertes fœtales précoces (folates < 8.4 mM/L et homocystéine > 18.3 uM/L en dehors de la grossesse : risque important) ; MTHFR T/T aggrave la situation carencielle → supplémenter toutes les grossesses ayant une thrombophilie.
- V Leiden + MTHFR homozygote → pertes fœtales

Wouters, 1993 ; Nelen 2000 ; Quere, 2001

Polymorphisme C677T de la MTHFR et risque de fausses couches récurrentes inexplicées : une méta-analyse.
Ren et Wang, 2006

26 études ; 2120 cas de pertes fœtales récurrentes inexplicées ; 2949 témoins

Associations significatives fortes entre MTHFR C677T et fausses couches présentes dans les 5 études Chinoises (OR 2, 96 pour TT vs CC ; OR 1, 73 pour Allèle T vs allèle C)

mais pas dans les autres études, incluant les études conduites dans les pays Européens.

Aucune conclusion possible sur une relation causale bien que ↗ 50 % du risque de FCSR associé à MTHFR C677T dans la population chinoise.

THROMBOPHILIE ET MALADIE ABORTIVE
AUTRES ANOMALIES

- Exceptionnels déficits homozygotes en **fibrinogène** ou en **facteur XIII**

Merviel et coll, 2005

- Dysfibrinogénémies thrombogènes, afibrinogénémies, hypofibrinogénémies
- **Polymorphismes du Facteur XIII**
- **PAI-1 4G/4G (Augmentation PAI-1)**

Dossenbach-Glaninger, 2003

- Déficit en **Protéine Z**

DYSFIBRINOGENEMIES

Souvent révélées par un examen préopératoire

Suspicion :

↗ Temps de Quick ↗ +/- Temps de thrombine ↗ ou N Temps de Reptilase

Diagnostic :

Résultats différents de la concentration du fibrinogène selon les techniques : ↘ chronométrique et N immunologique

Signes cliniques variables selon les cas :

Absence ; Hémorragies ; Thromboses artérielles ou veineuses

Troubles de cicatrisation des plaies

Avortements répétés

LA PROTEINE Z

- Vitamino K dépendante ; synthèse hépatique
- protéine Z humaine isolée dans le plasma humain en 1984
- Très large répartition de la PZ dans la population générale
(0, 40 – 2, 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$) *Ankri et coll, 2006*
5 à 10 % de la population témoin : taux de PZ < 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$
Pas de variation significative du taux de PZ au cours de la grossesse *Vasse et coll, 1996*
- Fréquence accrue de déficits en protéine Z chez des sujets jeunes avec antécédents **d'accidents ischémiques cérébraux** *Vasse et coll, 2001* ; chez des sujets jeunes avec **angor instable** *Bouziane et coll, 2001* ; chez des femmes ayant des **pertes fœtales précoces** *Gris et coll, 2002 ; Bretelle et coll, 2005*

Bilan à effectuer en cas d'ATCD de pertes fœtales

si > 3 FCS avant 10 SA

Examens de 1ère intention en-dehors de la grossesse

ACL ; TCA (→ XII...) ; ACC ; NFS ; Homocystéinémie

Examen de 2ème intention

Si ACL et ACC négatifs : antibéta2GPI

Si hyperhomocystéinémie : MTHFR 677 T

Examen non recommandé

PS ? Pertes fœtales tardives

Bilan à effectuer par priorités **Blickstein, 2006**

Priorité élevée	Priorité intermédiaire	Priorité faible
RPCA	Protéine C activité	Dysfibrinogénémie
Facteur V Leiden	Protéine S libre	↗ Fibrinogène
Facteur II mutation	Antithrombine	↗ Facteurs IX
Hyperhomocystéinémie	ACL	↗ Facteurs XI
↗ Facteur VIII		MTHFR
ACC lupique		

Jivraj, Rai et coll, 2006 (1)

357 couples Caucasiens pertes fœtales ≥ 3 avant 12 SG

68 couples Caucasiens sans histoire de pertes fœtales

- Fréquences alléliques FVL (2 %), Prothrombine G20210A (2 %), MTHFR C677T (31 %) similaires entre cas et contrôles

- Prévalence de mutations thrombophiliques multiples

(> 1 mutation) similaire entre cas et contrôles

Jivraj, Rai et coll, 2006 (2)

Parmi les couples ou **un des partenaires porte plus d'un allèle thrombophilique**, le risque relatif de fausse couche précoce dans une future grossesse non traitée était de 1,9 (95 % IC ; 1,3-2,8) comparé avec les couples qui ne portent aucune mutation thrombophilique

Chez les couples avec pertes fœtales précoces, **la multiplicité des mutations thrombophiliques génétiques chez n'importe lequel des partenaires** augmente significativement le risque de fausse couche dans une grossesse ultérieure

Goodman et coll, 2006

550 femmes avec pertes fœtales récurrentes

Analyses de 10 gènes thrombophiliques :

Facteur V G1691A, Facteur V H1299R (R2), Facteur V Y1702C, Facteur II prothrombine G20210A, Facteur XIII V34L, beta-fibrinogène –455G>A, PAI-1 4G/5G, HPA1 a/b (L33P), MTHFR C677T, MTHFR A1298C.

Comparaison des fréquences de ces mutations avec les contrôles publiés dans la littérature : similaires

Un panel de mutations thrombogéniques Facteur V G1691A, Facteur V H1299R (R2), Facteur II prothrombine G20210A, Facteur XIII V34L, beta-fibrinogène –455G>A, PAI-1 4G/5G, HPA1 a/b (L33P), MTHFR C677T, MTHFR A1298C peut identifier les individus à risque de perte fœtale récurrente

Coulam et coll, 2006

Comparaison de la prévalence de 10 mutations de gènes thrombophiliques : 150 femmes ≥ 2 fausses couches récurrentes et 20 femmes contrôles sans histoire de fausses couches

Pas de différence dans la fréquence des mutations des gènes spécifiques entre femmes avec pertes fœtales récurrentes comparées aux femmes contrôles

Mais prévalence des mutations homozygotes et des mutations géniques totales parmi les patientes avec fausses couches récurrentes **significativement plus élevée** que chez les contrôles (59 % vs 10 % MHOMO ; 68 % ≥ 3 mutations vs 21 %)

Les thrombophilies constitutionnelles sont associées aux fausses couches récidivantes. Cette association est manifeste par le nombre total de mutations plutôt que par les gènes spécifiques impliqués.

Coulam et coll, 2006

Conclusion

Des anomalies des **facteurs de coagulation** et des **thrombophilies constitutionnelles** sont associées aux fausses couches précoces récidivantes.

Une meilleure description et appréciation des cofacteurs biologiques, personnels et familiaux est nécessaire car le **risque** est **multifactoriel**.