



Faut-il faire un bilan d'hémostase en cas de pertes fœtales?



Rev Med Suisse 2011 ; 7: 361-4

J.-C. Gris
E. Cochery-
Nouvellon
E. Mercier

Are haemostasis-related investigations mandatory in women with pregnancy loss?

Pregnancy losses must be categorised into biochemical loss, early embryonic loss, late foetal loss and stillbirth cases. No haemostasis-related investigations are necessary for biochemical losses. Antiphospholipid antibodies must be checked for three early losses or one late loss. A complete blood count will reveal the rare essential thrombocytemias, a functional fibrinogen assay the exceptional dysfibrinogenemia cases. Vitamin B12 and intracellular folates levels must be checked in case of clinical or biological suspicion. Constitutive thrombophilias must not be routinely assessed because a therapeutic option is not definitively demonstrated. Screening for constitutive thrombophilias should be only indicated for clinical research purposes, only for late foetal loss and stillbirth cases.

Les fausses couches spontanées (FCS) doivent être catégorisées: FCS biochimiques, FCS précoces embryonnaires, FCS tardives fœtales, morts fœtales intra-utérines. Leur type et leur nombre indiquent le bilan à envisager. Les FCS biochimiques ne nécessitent aucun bilan d'hémostase. Les anticorps antiphospholipides sont à rechercher pour trois FCS précoces ou une FCS plus tardive. Une numération formule sanguine (NFS) détectera les rares thrombocytémies essentielles, un dosage du fibrinogène les exceptionnelles dysfibrinogénémies. La vitamine B12 et les folates intra-érythrocytaires sont à demander en cas d'orientation clinique ou biologique (NFS). La recherche d'une thrombophilie héréditaire ne fait pas partie de la routine: elle est à réserver aux initiatives de recherche clinique, seulement en cas de FCS tardive fœtale ou de mort fœtale intra-utérine.

La description de grossesses d'évolution péjorative, chez les patientes porteuses d'anticorps antiphospholipides (Ac-aPL),¹ avec individualisation progressive du syndrome obstétrical

des Ac-aPL,² a conduit à analyser l'implication d'autres particularités biologiques du système de l'hémostase dans les pertes fœtales inexplicées. Les propriétés thrombogènes des Ac-aPL et les images associées de souffrance vasculaire placentaire ont orienté les investigations vers les traits initialement connus comme exposant au risque de thrombose veineuse, les *thrombophilies*. Leur expression placentaire était supposée favoriser les dépôts de fibrine dans la chambre intervilleuse, l'ischémie seconde induire une mort fœtale. Les modèles murins transgéniques ont redressé cette perception en décrivant la fonction cytoprotectrice et facteur de croissance indirect du trophoblaste portée par le système de la protéine C,³ la propriété d'induction de la mort cellulaire trophoblastique associée aux produits de dégradation de la fibrine. L'affinement progressif des données épidémiologiques accumulées a permis de montrer que certaines thrombophilies constitutives induisent un réel sur-risque relatif modéré de perte fœtale mais un risque absolu minime,^{4,5} avec critique des limites d'appréciation causale de l'association thrombophilies constitutives/morts fœtales.⁶ Trois essais thérapeutiques récents, centrés sur le sous-groupe dominant de pertes fœtales, montrent l'absence d'efficacité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), que les patientes soient ou non thrombophiles.^{7,8,9}

Une exploration biologique, réalisée pour prise en charge des patients en dehors de toute recherche clinique, se justifie lorsqu'elle induit un avantage médical: thérapeutique de la pathologie ciblée (préventif ou curatif) ou d'autres complications qui pourraient survenir. Le bref historique précédent inclinerait à limiter de façon drastique, en cas de pertes fœtales, le bilan d'hémostase à la recherche d'Ac-aPL. Nous allons tenter d'approfondir cette perception et proposerons une conduite.

PERTES FŒTALES: LESQUELLES?

Les pertes fœtales ne constituent pas une pathologie uniforme mais un syndrome hétérogène, la grossesse elle-même passant par divers stades anatomi-



ques et physiologiques. Leurs définitions et classifications ont été revues à la lumière de l'abandon du chiffre de l'âge gestationnel en semaines de retard de règles pour l'adoption quasi unanime de la biométrie échographique,¹⁰ avec mesure initiale par voie transvaginale de la longueur cranio-caudale (LCC). Le terme «fœtus» signifie dès lors présence de battements cardiaques et/ou LCC > 10 mm.

Quatre catégories d'arrêt de grossesse sont définies. Une *perte biochimique* survient avant la sixième semaine (0-6 semaines), la grossesse n'est pas identifiée en échographie, les β -HCG plasmatiques restent basses puis chutent. Une *perte de grossesse précoce, embryonnaire*, survient typiquement entre les semaines 6 et 8 (4-10 semaines), sans détection de battement cardiaque, l'échographie trouve un sac ovaire vide ou un gros sac contenant des structures minimales, les β -HCG s'élèvent puis chutent. Une *perte de grossesse tardive, fœtale*, survient à partir de la douzième semaine (10-20 semaines), les battements cardiaques et la LCC ont pu être authentifiés, les battements cardiaques s'interrompent, les β -HCG s'élèvent puis restent statiques ou chutent. La *mort fœtale intra-utérine* est le décès d'un fœtus viable pesant au moins 500 g (ou après vingt semaines révolues, ou dont la LCC est d'au moins 25 cm), avant son expulsion complète. La transition embryon-fœtus, entre les huitième et dixième semaines, s'accompagne d'un changement de régime de vascularisation du conceptus: au réseau embryonnaire périvésicule ombilicale succède la circulation ombilico-placentaire fœtale. La nutrition du conceptus passe de l'extraction à partir de la vésicule ombilicale à l'extraction à partir du sang maternel, permise par le trophoblaste des villosités baignant dans la chambre placentaire intervilleuse.

Les données épidémiologiques récentes confirment que les femmes atteintes de fausses couches idiopathiques récidivent à la même période gestationnelle: les raisons des fausses couches semblent donc être spécifiques de l'âge gestationnel auquel elles surviennent.¹¹ Les séries de biopsies placentaires réalisées sur des fausses couches précoces ou tardives, toutes ayant bénéficié d'un caryotype, montrent que seules les fausses couches tardives s'accompagnent d'un défaut d'invasion utérine par un trophoblaste à pouvoir invasif altéré, avec transformation inadéquate des artères spiralées.^{12,13} Il y a donc une spécificité anatomique, circulatoire, physiopathologique et épidémiologique associée aux pertes tardives fœtales vraies, précisément définies. Elles sont cependant minoritaires devant les pertes précoces embryonnaires, majoritairement issues de la simple répétition statistique des pertes embryonnaires sporadiques par aneuploïdie, dont le pronostic spontané est excellent. La non-association des thrombophilies constitutives aux pertes précoces embryonnaires n'a été pointée que très tardivement.^{14,15} De fait, la majorité des études disponibles explorant l'association thrombophilie/fausses couches entretiennent la confusion. Les revues et méta-analyses récentes commencent à peine à souligner l'association préférentielle avec les événements tardifs^{4,5} mais ne peuvent se fonder que sur très peu d'études basées sur des catégories strictes de fausses couches. Les trois études récentes ayant testé les antithrombotiques^{7,8,9} ont très majoritairement et presque exclusivement inclus des pertes em-

bryonnaires de pronostic spontané moyen voisin de 70%: leur résultat négatif était ainsi hautement probable. Trop peu d'études se sont focalisées avec acuité sur la prévention secondaire, chez des femmes thrombophiles, de perte fœtale vraie: les résultats publiés, dont la méthodologie n'est pas parfaite, sont cependant encourageants et désignent l'objectif restant à valider.^{16,17}

Nous manquons enfin d'études, chez les femmes sans antécédent vasculaire souffrant d'une perte fœtale pour lesquelles le bilan de thrombophilie s'avérerait positif, nous décrivant le sur-risque vasculaire à venir.

QUEL BILAN D'HÉMOSTASE POUR QUELLES PERTES FŒTALES?

La réalisation d'une *numération formule sanguine (NFS)* fait partie du bilan. Les fausses couches spontanées (FCS) peuvent en effet révéler une hémopathie chronique de la femme jeune, en particulier un syndrome myéloprolifératif chronique Philadelphie négatif, telle une thrombocytémie essentielle (TE) ou une polyglobulie primitive. Le taux de pertes fœtales, en particulier les FCS du premier trimestre, est majoré en cas de TE,¹⁸ le statut mutationnel *JAK2 V617F* étant inconstamment relié à la majoration de l'incidence des FCS. Le traitement prophylactique par aspirine faible dose serait alors efficace. L'incidence de la mutation *JAK2 V617F* semble majorée en cas de FCS embryonnaire ou fœtale, chez des femmes à phénotype hémologique clinique et périphérique au demeurant normal:¹⁹ sa recherche ne fait cependant pas partie du bilan de base.

Les *anticorps antiphospholipides (Ac-aPL)* doivent être recherchés chez les femmes ayant développé trois fausses FCS inexplicables de type précoce, embryonnaires, ou au moins une fausse couche tardive, fœtale vraie.² L'association Ac-aPL/FCS fœtales est ici la plus spécifique et la moins discutable, l'association Ac-aPL/FCS embryonnaires répétitives étant plus sensible mais de faible niveau d'évidence.² Une étude observationnelle comparative récente conduite chez les femmes ayant développé une première perte embryonnaire, positive pour les Ac-aPL, montre une majoration des pathologies de la grossesse lors de la seconde tentative: ceci renforce l'association fausses couches embryonnaires répétitives/Ac-aPL.²⁰ Les sous-types d'Ac-aPL incriminés ici divergent encore du consensus progressif qui émerge dans le domaine des pathologies thrombotiques. Une méta-analyse a examiné la consistance de l'association de l'anticoagulant lupique (LA), des anticorps anticardiolipide (Ac-aCL) et des anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 (Ac- β 2GPI) avec les FCS de patientes non lupiques: le LA était fortement associé aux FCS tardives (< 24 semaines) mais pas aux FCS précoces < 13 semaines, des résultats similaires étant décrits pour les Ac- β 2GPI.²¹ En revanche, les Ac-aCL étaient associés aux FCS précoces et tardives.²¹ Chez les femmes atteintes de FCS, embryonnaires répétitives comme fœtales, la recherche d'un syndrome des Ac-aPL contient donc encore la recherche d'un LA, des Ac- β 2GPI et des Ac-aCL. Leur positivité confirmée à douze semaines d'intervalle permet d'envisager, lors d'une grossesse suivante, un traitement associant aspirine faible dose et héparine de bas poids moléculaire (HBPM).



De très rares anomalies moléculaires constitutives du fibrinogène, les *dysfibrinogénémies*, semblent s'accompagner d'un fort taux de FCS, embryonnaires et fœtales, et de mort fœtale intra-utérine.²² La substitution maternelle en fibrinogène semble alors prophylactique. Ces particularités sont exceptionnellement découvertes à l'occasion d'un bilan de FCS. Ce bilan doit donc contenir la réalisation d'un dosage fonctionnel et antigénique du fibrinogène. D'autres anomalies terminales de la formation du réseau de fibrine, le déficit quantitatif sévère en fibrinogène et le déficit facteur XIII, s'accompagnent de FCS dont le risque disparaît en général avec la substitution. Les FCS surviennent alors comme complications de déficits connus et ne les révèlent habituellement pas.

Une élévation modérée des taux plasmatiques d'homocystéine, habituellement conséquence de polymorphismes fonctionnels génétiques fréquents (*MTHFR* C677T homozygote) et de particularités métaboliques dépendantes du statut nutritionnel (déficit en folates, en vitamine B6,) est associée au risque de FCS, embryonnaire comme fœtale. Cette association n'est pas causale et la supplémentation préventive en folates est décevante.²³ Certaines élévations plus marquées de l'homocystéine sont en revanche la signature d'un déficit réel en vitamine B12 ou en folates passé inaperçu, à un âge où maladie de Biermer et maladie coéliqua sont classiques. Si le dosage de l'homocystéine ne fait plus partie du bilan systématique du bilan de FCS, l'existence d'un volume globulaire moyen non encore excessif mais déjà dans les valeurs hautes de la normale ou d'une carence martiale associée doit systématiquement faire penser à doser la *vitamine B12* et les *folates intra-érythrocytaires*. Le traitement substitutif assurera alors le succès des grossesses.

La recherche systématique des *thrombophilies constitutionnelles classiques*, avec dosage de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S (*thrombophilies rares à fort risque thrombogène*), recherche des polymorphismes facteur V Leiden (*F5* 1691A) et prothrombine 20210A (*F2* 20210A) (*thrombophilies fréquentes à faible risque thrombogène*) est encore très largement sujette à caution. Elle ne doit certainement pas être réalisée pour les FCS précoces, embryonnaires. Elle se justifie pour les femmes atteintes de FCS tardives fœtales pour raisons de recherche clinique et d'inclusion dans les essais de prophylaxie secondaire.^{4,5} En l'état des choses, elle ne se justifie pas en pratique routinière puisque nous

ne possédons pas, au-delà de résultats préliminaires très encourageants, de démonstration définitive du rapport bénéfice/risque de l'intervention thérapeutique, par les antithrombotiques par exemple. Au sein d'une famille porteuse d'une de ces thrombophilies constitutives, le dépistage chez les jeunes femmes asymptomatiques, avant une grossesse, ne doit reposer que sur le dessein d'analyser le risque thrombogène de la grossesse à visée de discussion de la meilleure attitude préventive spécifique, pas sur la volonté de prévenir une FCS. ■

Implications pratiques

- > Les fausses couches spontanées (FCS) doivent être catégorisées en quatre classes : FCS biochimiques, FCS précoces embryonnaires, FCS tardives fœtales, morts fœtales intra-utérines
- > Les FCS biochimiques ne nécessitent pas de bilan d'hémostase
- > Les FCS précoces embryonnaires récidivantes et toute FCS ultérieure, dès lors qu'elles sont inexpliquées, doivent bénéficier d'une NFS, d'un dosage du fibrinogène, de la recherche des anticorps antiphospholipides
- > La recherche des anticorps antiphospholipides comprend : anticoagulant lupique, anticorps anti- β 2-glycoprotéine I et anticorps anticardiolipide
- > Le dosage systématique de l'homocystéine ne fait pas partie du bilan. Le dosage de la vitamine B12 et des folates intra-érythrocytaires doit être demandé en cas de suspicion clinique ou de signe biologique d'orientation (NFS)
- > La recherche d'une thrombophilie constitutive ne se justifie pas en pratique courante. Elle n'est indiquée que pour des pratiques de recherche clinique et thérapeutique, limitée aux FCS tardives fœtales et aux morts fœtales intra-utérines

Adresse

Pr Jean-Christophe Gris
Drs Eva Cochery-Nouvellon et Eric Mercier
Laboratoire et consultations d'hématologie
Centre hospitalier universitaire
Groupe hospitalo-universitaire Caremeau
Place du Pr Robert Debré
30029 Nîmes cedex 9, France
jean.christophe.gris@chu-nimes.fr

Bibliographie

- 1 Nilson IM, Astedt B, Hedner U, et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant («antithromboplastin»). *Acta Med Scand* 1975;197:153-9.
- 2 ** Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- 3 * Isermann B, Sood R, Pawlinski R, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med* 2003;9:331-7.
- 4 * Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombophilia in pregnancy: A systematic review*. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
- 5 * Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7:e1000292.
- 6 Gris JC. Thrombophilia and pregnancy loss: Cause or association. *Thromb Res* 2009;123(Suppl. 2):S105-S110.
- 7 * Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: A multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-7.
- 8 * Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or heparin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362:1586-96.
- 9 * Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: A randomized multicenter trial. *Thromb Haemost* 2010;105, epub ahead of print.
- 10 ** Fraquharson RG, Jauniaux E, Exalto N on behalf of the ESHRE special interest group for early pregnancy. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 2005;20:3008-11.
- 11 ** Heuser C, Dalton J, Macpherson C, et al. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar ges-



tational ages. Am J Obstet Gynecol 2010;203:343.e1-5.

12 * Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, et al. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. J Pathol 2006;208:535-42.

13 Ball E, Robson SC, Ayis S, et al. Early embryonic demise: No evidence of abnormal spiral artery transformation or trophoblast invasion. J Pathol 2006;208:528-34.

14 Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, et al. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. Thromb Haemost 2004;91:290-5.

15 Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, et al. 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 2005; 3:2178-84.

16 * Gris JC, Mercier E, Quéré I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood 2004;103:3695-9.

17 Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, et al. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. Br J Haematol 2007;136:656-61.

18 Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. Blood 2007;110:485-9.

19 Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Gris JC. JAK2 V617F mutation in unexplained loss of first pregnancy. N Engl J Med 2007;357:1984-5.

20 Chauleur C, Galanaud JP, Alonso S, et al. Observational study of pregnant women with a previous spon-

taneous abortion before the 10th gestational week with and without antiphospholipid antibodies. J Thromb Haemost 2010;8:699-706.

21 * Opatrny L, David M, Kahn SR, et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: A metaanalysis. J Rheumatol 2006;33:2214-21.

22 Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. Thromb Haemost 1995; 73:151-61.

23 * Chiaffarino F, Ascone GB, Bortolus R, et al. Effects of folic acid supplementation on pregnancy outcomes: A review of randomized clinical trials. Minerva Ginecol 2010;62:293-301.

* à lire

** à lire absolument