

LE DOSSIER

Fausses couches spontanées à répétition

Thrombophilies et fausses couches spontanées à répétition

RÉSUMÉ : Bien que 50 % des fausses couches spontanées à répétition (FCSR) n'aient pas de cause identifiée, les thrombophilies jouent un rôle dans leur survenue, du fait des modifications vasculaires morphologiques observées en début de grossesse. Ainsi, en amont des bouchons trophoblastiques, toute augmentation du pouvoir thrombogène des femmes enceintes conduira à la formation d'un caillot et à l'interruption de la grossesse. Pour éviter la thrombose, le traitement reposera donc sur les anticoagulants, parfois associés à l'aspirine à faible dose du fait de l'action anti-agrégante de cette dernière. Il en est ainsi pour le syndrome des anticorps anti-phospholipides et des mutations thrombogènes (facteur V Leiden, facteur II G20210A et les mutations de la MTHFR). Enfin, bien que rares, les déficits en fibrinogène et facteur XIII interfèrent aussi avec le déroulement de la grossesse.



→ P. MERVIEL¹, R. CABRY²,
V. BOULARD², E. LOURDEL¹,
O. GAGNEUR¹, S. LANTA¹,
A. NASREDDINE¹

¹ Service de Gynécologie-Obstétrique
et Médecine de la Reproduction (CGO)

² Laboratoire de Biologie
de la Reproduction et Cytogénétique
CHU, AMIENS.

S'il est un sujet polémique dans les étiologies des fausses couches à répétition (FCSR), c'est bien celui-ci. En effet, depuis les premières publications mettant en évidence la responsabilité de l'anticoagulant lupique dans la survenue de FCSR précoces et tardives, de nombreux auteurs ont publié des résultats contradictoires sur l'implication des thrombophilies dans la survenue des FCSR. Le but de cet

article est de faire le point sur les données les plus récentes à ce sujet.

Les avortements spontanés à répétition (ASR) sont définis par la survenue d'au moins trois pertes embryo-fœtales avant 24 semaines d'aménorrhée. Ils affectent environ 1 à 2 % des couples fertiles. Les étiologies sont multiples (**fig. 1**), cependant dans 50 % des cas aucune cause n'est retrouvée.

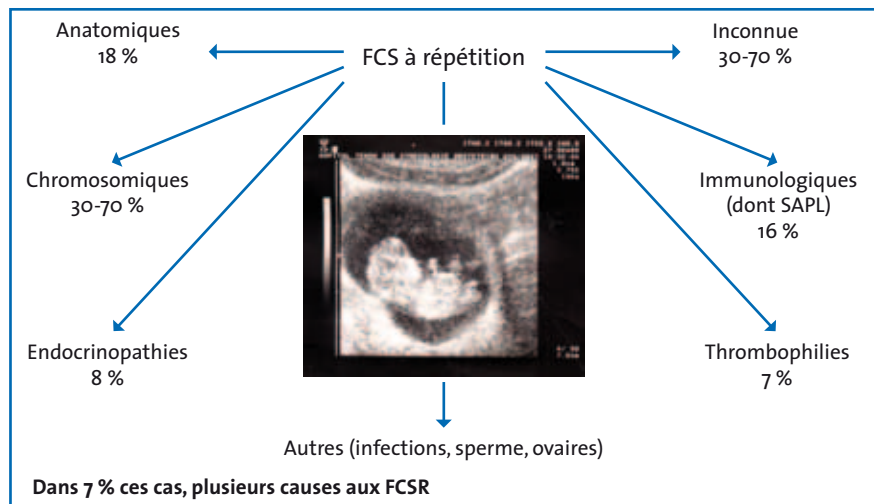


FIG. 1 : Principales étiologies des fausses couches spontanées à répétition (FCSR) du 1^{er} trimestre de la grossesse.

LE DOSSIER

Fausses couches spontanées à répétition

Pourquoi les thrombophilies sont-elles une cause de fausses couches à répétition ?

En début de grossesse (5 à 7 SA), l'invasion trophoblastique des artères spiralées utérines entraîne l'apparition de bouchons vasculaires (*plugs*) conduisant au maintien de l'hypoxie embryonnaire nécessaire à sa bonne évolutivité. En effet, l'embryon est à ce stade dépourvu des moyens de défense enzymatique contre les radicaux libres de l'oxygène, et ces *plugs* luttent également contre les variations tensionnelles maternelles et permettent la mise en route du cœur embryonnaire et l'extraction des déchets embryonnaires vers les premiers lacs intervillositaires. Le problème est qu'en amont de ces *plugs*, les éléments figurés du sang stagnent et peuvent conduire à la formation d'un thrombus si la femme présente des facteurs de risque comme une thrombophilie. Lorsque les *plugs* doivent commencer à disparaître (à partir de 8 SA), les thrombus restent et la grossesse s'interrompt par défaut de perfusion de l'embryon (qui doit alors vivre en normoxie) [1]. De même, ces thrombus peuvent empêcher la deuxième colonisation trophoblastique des vaisseaux utérins (artères spiralées myométriales) et conduire à la survenue d'une pathologie vasculaire de la grossesse (prééclampsie, retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire, hématome rétroplacentaire, éclampsie et HELLP syndrome). La recherche de telles pathologies lors de l'interrogatoire d'une femme avec FCSR est donc nécessaire [1]. La **figure 2** résume ce phénomène.

Les thrombophilies génétiques sont liées soit à un déficit des inhibiteurs naturels de la coagulation (antithrombine III, protéines S et C), soit à des mutations de la méthyltétrahydrofolate réductase (C677T ou A1298C de la MTHFR), du gène de la prothrombine (G20210A) ou du facteur V (mutation Leiden). Elles sont à distinguer des thrombophilies acquises (8 % [2]), dont la plus fréquente

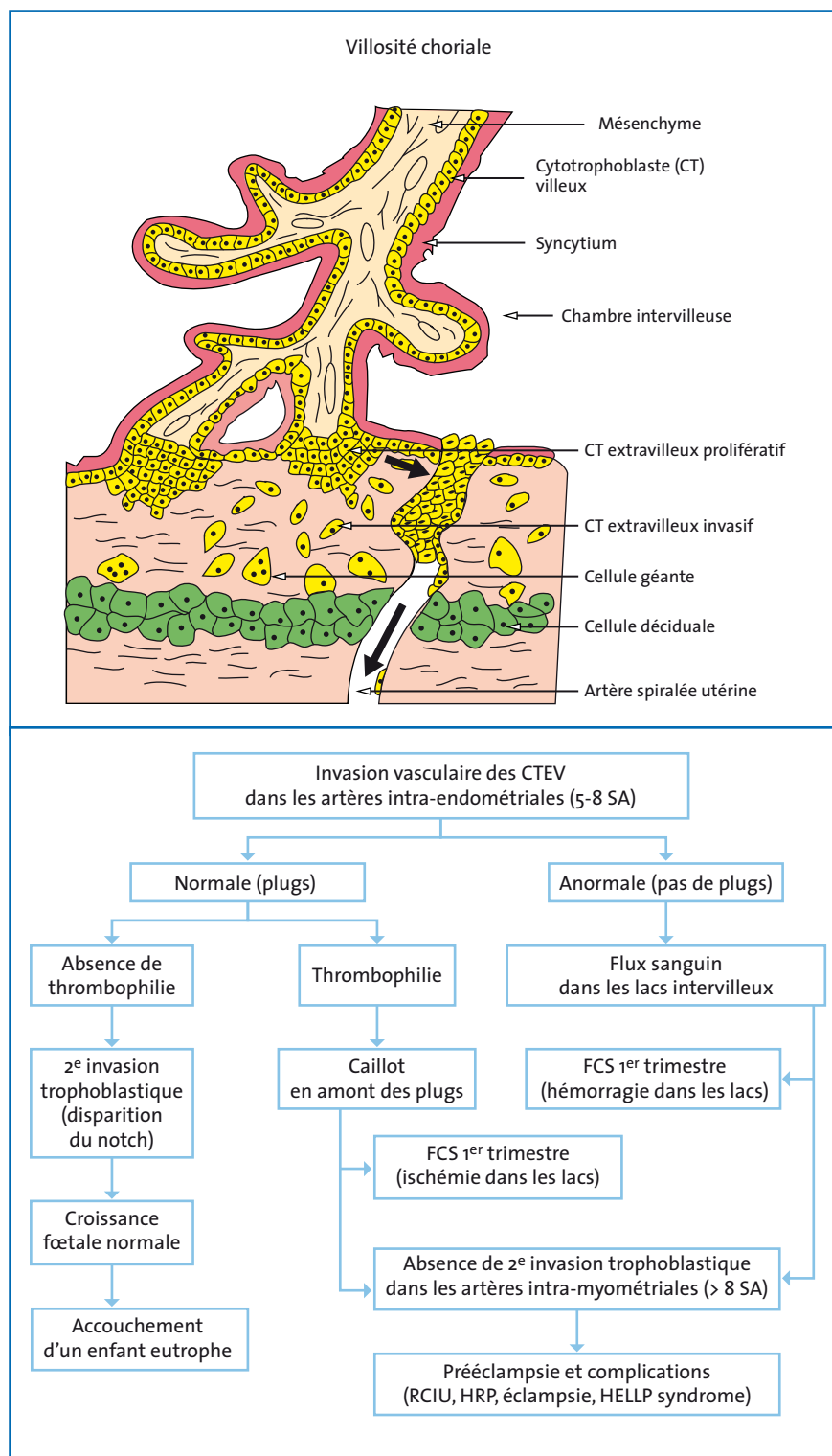


FIG. 2 : Invasion du cytotrophoblaste extravillous vers les vaisseaux utérins et conséquences de la présence ou non des bouchons trophoblastiques et de l'association à une thrombophilie.

est le syndrome des anticorps anti-phospholipides, avec par ailleurs l'anticoagulant circulant type lupique et l'hyperhomocystéinémie liée à un déficit en folates [3]. L'hyperhomocystéinémie n'est pas en soi une anomalie de l'hémostase, mais elle exerce une action délétère sur la cellule endothéliale en lui conférant des propriétés procoagulantes. La thrombocythémie essentielle semble elle aussi associée à un risque augmenté de perte fœtale. Cincotta [4] sur une série de 30 grossesses rapporte des taux élevés d'AS (17 %), mais aussi 23 % de MFIU et 17 % d'HRP. Une revue de la littérature en 1996 [5] retrouvait 43 % de pertes fœtales dont 36 % au 1^{er} trimestre de la grossesse.

L'existence d'un facteur génétique prédisposant aux thromboses, qui viendrait majorer l'état d'"hypercoagulabilité physiologique" de la femme enceinte pourrait donc être évoqué dans la survenue de tels accidents. Cependant, l'impact de ces facteurs reste encore controversé. Ainsi Rey, en 2003 [6], a montré dans sa méta-analyse des OR de l'ordre de 2 à 3 pour les mutations du facteur V et du facteur II, ainsi que pour le déficit en protéine S (OR 14,72, IC95 % [0,99-218]). Kovalevsky [7], dans une autre méta-analyse en 2004, sur 16 publications pour la mutation du facteur V Leiden et 7 pour la mutation du facteur II G20120A, retrouvait ce même facteur de risque. A l'inverse, en 2010, Rodger [8] a étudié la mutation du facteur V Leiden, de l'antithrombine III, des protéines S et C dans la survenue des AS et retrouve un OR de 1,13 avec un IC95 % de 0,64 à 2,01 (non significatif).

Les pathologies auto-immunes et le syndrome des anticorps anti-phospholipides

L'auto-immunité est définie par la réaction immunologique contre les propres antigènes tissulaires d'un individu. L'idée que des anomalies auto-immunes peuvent être associées à un risque élevé

de FCSR repose en premier lieu sur la constatation que les désordres médicaux historiquement associés à ce risque sont des pathologies auto-immunes reconnues, tel le lupus érythémateux disséminé. Plus récemment, on a retrouvé, chez des femmes en bonne santé apparente mais possédant différents types d'auto-anticorps, une fréquence élevée de pathologies obstétricales incluant les échecs de grossesse. Différents auto-anticorps ont été retrouvés, isolés ou associés, dans cette entité. Il s'agit essentiellement des anticorps antinucléaires et anti-DNA, des anticorps anti-Ro/SSA et des anticorps antiphospholipides.

Dans le lupus érythémateux disséminé (LED), il existe des taux plus importants d'avortements spontanés, de morts fœtales in utero et d'accouchements prématurés. L'antériorité de la dernière poussée entre en ligne de compte avec un risque de perte embryonnaire de 32 % si < 6 mois et de 12 % si > 6 mois. Alors que les femmes atteintes d'un LED présentent un risque de FCS de 20 %, celui-ci est de 60 % s'il existe un anticoagulant circulant (OR : 4,8 ; IC95 % [1-23,6]) ou un anticorps antiphospholipide de type anti-cardiolipine (OR : 20 ; IC95 % [1,3-97]) associé. Ces anticorps circulants sont à l'origine de thromboses vasculaires, placentaires et déciduales [9].

1. Les anticorps antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides comprennent l'anticoagulant circulant de type lupique et les anticorps anticardiolipines, phosphatidylsérines, phosphatidylinositols et phosphatidyléthanolamines. La complexité de ces anticorps s'est accrue avec la découverte de cofacteurs protéiques $\beta 2$ glycoprotéine I pour les anticardiolipines, prothrombine pour les anticoagulants circulants et kininogènes pour la phosphatidyléthanolamine. Retenons malgré tout que la présence d'anticorps antiphospholipides n'est pas forcément synonyme

d'un syndrome des anticorps antiphospholipides.

En effet, le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) comporte dans sa définition clinico-biologique des thromboses artérielles ou veineuses, des pertes fœtales répétées (au moins une mort fœtale > 10 SA inexpliquée, et/ou une naissance prématurée (< 34 SA) dans un contexte de prééclampsie ou d'insuffisance placentaire sévère, et/ou au moins 3 FCS < 10 SA consécutives et inexpliquées, la présence d'un anticoagulant circulant, et/ou d'un anticardiolipine IgG ou IgM, et/ou d'un anticorps anti- $\beta 2$ glycoprotéine I [10]. L'association entre échecs répétés de grossesse et anticorps antiphospholipides a été bien établie (le taux de pertes fœtales du 1^{er} trimestre de la grossesse variant de 25 à 67 % selon Empson [11]), soit dans le cadre d'un véritable SAPL, soit dans le cadre d'une entité clinique associant les anticorps antiphospholipides et d'autres auto-anticorps, nucléaires et thyroïdiens en particulier [12, 13].

Le complément pourrait jouer un rôle important dans la responsabilité des anticorps anti-phospholipides dans la survenue des FCSR [14]. En sélectionnant des patientes avec au moins trois interruptions de grossesse après la 12^e semaine de gestation et en utilisant dans un premier temps, comme marqueur biologique, l'anticorps anticardiolipine et/ou l'anticoagulant circulant, de nombreux travaux ont trouvé des fréquences élevées d'anticorps antiphospholipides chez les femmes avec échecs de grossesse. Les fréquences vont de 7 à plus de 30 % versus 3 à 5 % dans une population témoin, et des taux d'anticardiolipines IgG variables, souvent modérés, de 15 à 20 U(GPL)H, jusqu'à 50 UH et au-delà dans le tableau de SAPL [15]. Récemment, Gloria-Bottini [16] a montré que le taux de ces anticorps était corrélé au succès de la grossesse (OR : 5,01 entre des taux < 15 UH et > 15 UH, p : 0,009), mais pas en relation avec les taux d'anticorps anti-nucléaires.

LE DOSSIER

Fausses couches spontanées à répétition

Différents modes d'action ont été évoqués et prouvés par des modèles expérimentaux: le déséquilibre de la balance thromboxane/prostaglandine, l'action sur la thrombine, la protéine C, la protéine S, les plaquettes et la cellule endothéliale activée. De plus, Rand [17] a montré une raréfaction de l'annexine V, puissant anticoagulant, au cours de l'invasion trophoblastique de l'endomètre situé dans les villosités placentaires, chez des patientes avec antiphospholipides et échecs de grossesse. Les anticorps anti-annexine V ont été retrouvés avec une fréquence élevée chez des malades lupiques avec mort in utero et dans des modèles murins d'échecs de la reproduction.

2. Les anticorps antinucléaires et anti-DNA et les anticorps anti-Ro/SSA

Les anticorps antinucléaires ont été associés aux échecs précoces et tardifs de grossesses dans plusieurs travaux portant sur des cohortes de patientes ne présentant pas de pathologie auto-immune cliniquement déclarée. Cependant, il n'y a pas de consensus sur leur responsabilité dans les échecs de grossesse, puisqu'ils peuvent être retrouvés chez des femmes avec déroulement de grossesse normal avec une fréquence et un titre identiques à ceux des femmes pathologiques. Ces faits plaideraient pour attribuer à ces auto-anticorps le rôle de témoins d'une possible réaction auto-immune infraclinique.

Mavragani [18], dans une étude rétrospective comparant 154 femmes avec anti-Ro/SSA positif (78 LED et 76 sans LED) et 142 femmes sans anti-Ro/SSA (71 LED et 71 sans LED), a montré que chez les femmes sans LED, la présence d'anticorps anti-Ro/SSA (chez des femmes lupiques ou non) entraînait significativement plus de pertes fœtales à répétition (23,7 %) par rapport au groupe sans anti-Ro/SSA (7 %, $p: 0,0063$) et au groupe témoin (6,4 %, $p: 0,0004$).

3. Traitement des échecs de grossesse avec auto-immunité

Plusieurs types de traitement ont été utilisés dans les échecs de grossesse dans un contexte d'auto-immunité.

Il a d'abord été licite d'utiliser une thérapie immunosuppressive comme les corticoïdes, seuls ou en association avec de l'aspirine. A ce jour, il n'y a pas d'argument pour un effet préventif des corticoïdes au cours d'un syndrome des anticorps antiphospholipides vis-à-vis des FCSR. De plus, les effets secondaires de ce type de traitement que sont l'hypertension artérielle, le diabète, mais aussi la rupture prématurée de membrane et la prématurité ont été des arguments pour délaissier, sauf conditions pathologiques particulières, ce type de traitement.

Il en est de même de l'utilisation des immunoglobulines par voie intraveineuse dans ces circonstances, et d'ailleurs la méta-analyse d'Ata en 2011 [19] sur 272 femmes ne retrouvait pas d'intérêt à la prescription d'immunoglobulines intraveineuses en cas de FCSR.

La découverte des conséquences thrombotiques des anticorps anti-phospholipides a conduit à prescrire des associations aspirine à faible dose et héparine à dose préventive (0,4 mg/jour d'énoxaparine par exemple). L'aspirine faiblement dosée (100-150 mg/jour) est censée agir contre le déséquilibre protacycline/thromboxane A2 et réduire les phénomènes de thromboses, et l'héparine (désormais de bas poids moléculaire), du fait de son non-passage de la barrière placentaire, contribue à réduire la survenue des thromboses placentaires. Ce traitement présente l'intérêt d'une faible iatrogénie, à condition de respecter les contre-indications de l'aspirine et de dépister par la surveillance des plaquettes l'éventuelle mais redoutable thrombopénie induite par l'héparine. Ce traitement sera commencé soit un mois avant la conception ou dès la positivité

des β hCG, et continué jusqu'à 35 SA pour l'aspirine et jusqu'à l'accouchement et dans le post-partum (6 semaines) pour l'héparine.

Rai, en 1997 [20], a conduit une étude chez des femmes avec anticorps antiphospholipides et ayant eu au moins 3 AS et a montré que l'association aspirine (75 mg/j) + héparine (5 000 UI/j) était significativement plus efficace ($p < 0,001$) que l'aspirine seule dans la prévention des AS (taux respectifs de FCS de 11 vs 24 % et naissance d'un enfant vivant de 71 vs 42 %). De la même manière, Kutteh [21] retrouvait des taux de naissances vivantes de 80 % en cas d'association aspirine (81 mg/j) et héparine (5 000 UI/j) versus 44 % lors de la prescription d'aspirine seule. D'autres études n'ont pas permis de montrer cet effet positif, comme celles de Cowchock [22] (75 vs 75 % de naissances vivantes) et Farquharson [23]. Néanmoins, actuellement, on retient cette association comme recommandation de traitement de type 1B chez les femmes porteuses d'anticorps antiphospholipides en cas d'antécédents de thrombose, de FCSR, de perte fœtale tardive et/ou de prééclampsie sévère et/ou de retard de croissance intra-utérin sévère.

Les thrombophilies

1. La résistance à la protéine C activée (RPCa)

La PCa inactive le facteur Va par dégradation protéolytique de sa chaîne lourde en clivant le facteur Va en trois positions: d'abord l'Arg 506, puis l'Arg 306 et l'Arg 679. Le facteur V résistant à la PCa est, dans l'immense majorité des cas, un facteur V muté au niveau de l'Arg 506, ce qui empêche son inactivation par la PCa. Ce facteur V muté s'appelle le facteur V Leiden. La prévalence de cette mutation dans la population normale est très différente selon les ethnies (3 à 5 % dans la population caucasienne, beaucoup plus rare voire inexistante en Asie). Cette ano-

malie est de loin la cause la plus fréquente de la maladie thrombo-embolique veineuse familiale (15 à 20 % des cas en France).

Le rôle de la RPCa liée à la mutation du facteur V Leiden dans la survenue d'accidents obstétricaux de type FCSR est encore à l'heure actuelle controversé. Balasch [24] ne retrouve pas d'association entre la présence de la mutation Leiden et la survenue de FCSR précoces. Grandone [25] observe une fréquence légèrement supérieure, mais non significative, de la mutation lors des pertes fœtales du 1^{er} trimestre, alors que la différence est significative concernant les accidents des 2^e et 3^e trimestres. Meinardi [26] évalue le risque sur une cohorte de 228 femmes porteuses de la mutation et 121 dépourvues de cette anomalie, et constate une fréquence plus élevée de FCSR survenant avant la 20^e SA chez les femmes porteuses de la mutation comparées à la population témoin (29,4 % vs 17,4 %). L'homozygotie pour la mutation entraîne plus d'accidents que l'hétérozygotie. Le risque de récurrence est également plus important dans la population homo- et hétérozygote comparée à la population contrôle (10,1 % vs 4,1 %).

2. Mutation G20210A de la prothrombine

La prothrombine est le précurseur de la thrombine qui est une enzyme clé intervenant à la fois dans les processus d'activation de la coagulation en permettant la transformation du fibrinogène en fibrine, mais également dans les phénomènes d'inhibition de la coagulation en activant la protéine C. L'existence d'une mutation sur le gène de la prothrombine G20210A s'accompagne d'une augmentation de la quantité de prothrombine plasmatique, et est associée à un risque accru de thrombose veineuse. La fréquence allélique de cette mutation dans la population normale est d'environ 1 %. Kovalevsky [7] rapporte, dans une méta-analyse sur 7 études concernant cette mutation, un odds-ratio de 2 (IC 95 % : 1-4, p : 0,03).

3. Hyperhomocystéinémie et mutation de la MTHFR

Depuis quelques années, un regain d'intérêt s'est porté sur l'hyperhomocystéinémie comme facteur favorisant les thromboses veineuses et artérielles. Cette hyperhomocystéinémie peut être génétique (par déficit d'un enzyme du métabolisme de la méthionine : la cystathionine β synthétase [C β S] ou la méthylène-tétra-hydrofolate réductase [MTHFR]) ou acquise par déficit dans un cofacteur indispensable au métabolisme de la méthionine (vitamines B6 et B12, acide folique).

Une mutation du gène de la MTHFR, le polymorphisme Alanine 223 Valine (C677T), a été retrouvée associée à un risque accru de FCS. Ainsi, Nelen en 2000 [27], sur 599 cas de FCSR retrouve un risque relatif de la mutation C677T homozygote de 1,4 (IC95 % [1-2]), Unfried en 2002 [28] de 3,7 ([1,2-11,8]) et Ren en 2006 [29] de 1,49 (51,12-2) à l'état homozygote et de 1,4 en cas de mutation hétérozygote ([1,11-1,77]). De même, Behjati en 2006 [30] montre une plus grande fréquence des mutations de la MTHFR chez les femmes présentant des FCSR. La présence d'une hyperhomocystéinémie est-elle nécessaire à l'effet péjoratif de cette mutation sur l'évolution de la grossesse ?

Deux études en 2006 semblent répondre par la négative. Robertson [31] montre que l'hyperhomocystéinémie est significativement associée au risque de FCS (OR : 6,25 ; IC95 % 1,37-28,42), mais celle-ci n'est pas en relation avec le génotype de la MTHFR et des FCS du 1^{er} trimestre de la grossesse surviennent également en cas d'homocystéinémie normale. Mtiraoui [32], chez 200 femmes avec au moins 3 FCS comparées à un groupe témoin sans FCS, montre que le nombre de femmes présentant une hyperhomocystéinémie est similaire dans les deux groupes (27,7 vs 20,6 %, non significatif) et que celle-ci n'est pas

associée au risque de FCS (à l'inverse de la mutation MTHFR qui est présente de façon très significativement supérieure dans le groupe FCSR, p < 0,001). Dans l'étude de Jaslow [33], 36,4 % des femmes avec FCSR avaient une association hyperhomocystéinémie et polymorphisme du gène de la MTHFR, 18,2 % uniquement une hyperhomocystéinémie et 45,4 % uniquement une mutation de la MTHFR, soit significativement plus que ce qui était observé dans la population témoin sans FCSR.

Nous avons présenté une communication orale au congrès de l'ESHRE en 2011 (Merviel *et al.*, in *progress of the ESHRE meeting Stockholm 2011*) concernant une étude prospective menée à Amiens sur 164 femmes présentant entre 3 et 15 FCS, où la seule anomalie retrouvée sur le bilan était une mutation hétérozygote de la MTHFR C677T. Deux groupes ont été constitués, l'un recevant de l'aspirine à faible dose (100 mg/j) et l'autre de l'aspirine et de l'héparine de bas poids moléculaire (enoxaparine 0,4 mg/j) ; les deux groupes étant également supplémentés par 5 mg/jour d'acide folique. Il ressort de cette étude que le taux de FCS est significativement diminué avec l'association aspirine-héparine-acide folique (21 vs 51 %, p < 0,001), avec seulement 6,7 % des femmes présentant une hyperhomocystéinémie, également réparties dans les deux groupes. Cette étude rejoint celle d'Altomare [34] qui retrouve également un bénéfice de l'anticoagulation chez les femmes porteuses de mutation C677T de la MTHFR et présentant des FCSR.

Toutefois, la responsabilité isolée de cette mutation sur la survenue de FCS devrait également prendre en compte le statut vitaminique des patientes. En effet, Quere [35] montre que, chez les femmes présentant 3 ou 4 FCS dans leurs antécédents et une hyperhomocystéinémie, un traitement pendant un mois de 15 mg/jour d'acide folique et 750 mg/jour de vitamine B6 entraîne une diminution

LE DOSSIER

Fausses couches spontanées à répétition

significative (> 90%) du risque de FCS du 1^{er} trimestre de la grossesse. Hietala, en 2011 [36], retrouve ces mêmes résultats lorsque l'hyperhomocystéinémie est supérieure à 12 µmoles/L. Il semble toutefois que la supplémentation en acide folique doit être importante (5 mg/j au moins), car la prise de 0,4 mg/j comme cela est recommandé pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural est insuffisante pour la prévention des FCS [37].

4. Traitement des femmes avec FCSR et thrombophilie

Le sujet est bien évidemment très controversé, cependant Rai [38] indiquait en recommandation de faible niveau de preuve le traitement par héparine de ces femmes ayant fait des FCSR et porteuses d'une thrombophilie. De même, pour nous, dans ce contexte, il est nécessaire de traiter les femmes porteuses d'une mutation du facteur V Leiden, du facteur II G 20120A et de la MTHFR par de l'héparine de bas poids moléculaire (et de l'acide folique pour la MTHFR) dès le début de la grossesse et jusqu'à l'accouchement, ainsi que 6 semaines dans le post-partum.

Dans les ASR "idiopathiques" (en particulier sans thrombophilie détectée), l'association aspirine à faible dose et héparine de bas poids moléculaire a été testée par Kaandorp [39] qui n'y trouve pas d'effets bénéfiques. Nous avons tous des cas sporadiques où cette association s'est révélée bénéfique pour la femme, cependant elle ne peut être conseillée actuellement, en attendant les résultats de l'étude française PREFIX et d'autres qui permettront peut-être de mieux cerner les indications.

Autres facteurs impliqués dans la survenue de FCSR

Le facteur XII (facteur Hageman) est un des facteurs de la phase contact de la coa-

gulation plasmatique. Dans une étude prospective portant sur 500 patientes ayant présenté au moins 3 FCS survenues avant la 16^e SA, Gris [40] observe un déficit isolé en facteur XII chez 9,4 % des femmes. Pauer [41] montre qu'un déficit (< 60%) du facteur XII est très significativement lié à une augmentation des FCSR.

Preston [42] évalue, au cours de 1524 grossesses chez 571 femmes présentant un déficit en **antithrombine III** (AT), **protéine C** (PC) ou **protéine S** (PS), que le risque de pertes fœtales est plus élevé chez ces femmes (16,1 %) comparé à une population témoin (12,2 %), mais la date de survenue de l'accident est le plus souvent tardif, après la 28^e SA. Les risques d'accidents des 1^{er} et 2^e trimestres ne sont pas significativement différents de ceux observés dans la population contrôle. Dans une série plus limitée portant sur 188 grossesses chez 60 femmes déficitaires en AT, PC ou PS, Sanson [43] constate également une incidence accrue des complications obstétricales (22,3 % vs 11,4 %). Mais dans cette étude, l'accident survient avec la même fréquence (risque multiplié par 2 comparé à la population témoin) quel que soit le terme de la grossesse (après la 8^e SA).

Le **fibrinogène** et le **facteur XIII** apparaissent indispensables au début de la grossesse. Le taux hémostatique minimum pour le fibrinogène est de 1 g/L et celui du facteur XIII de 2 à 3 %. Dans une revue récente de la littérature, Asahina [44] montre que chez les patientes présentant une hypofibrinogénémie, une afibrinogénémie ou un déficit majeur en facteur XIII, la fausse couche spontanée survient inéluctablement en début de grossesse en l'absence de traitement substitutif. Ces déficits congénitaux se transmettent sur le mode autosomal récessif. Seuls le fibrinogène et le facteur XIII maternels sont impliqués dans le maintien de la grossesse. Ainsi, en cas d'afibrinogénémie, l'administration de

fibrinogène à partir de la 4^e SA permet le déroulement d'une grossesse normale. En cas de déficit en facteur XIII, le traitement substitutif doit être entrepris dès la 5^e SA.

Quel bilan de thrombophilie prescrire en cas de FCSR?

Pour notre équipe, le bilan doit comporter dans un premier temps la recherche des anticorps anticardiolipines G et M, l'anticoagulant circulant, le dosage du TCA, la recherche des mutations du facteur V Leiden, du facteur II G20120A et de la MTHFR. Par la suite, on complètera celui-ci avec la recherche d'anticorps antinucléaires, anti-ADN natif, anti-β2 glycoprotéine I (GP1), anti-phosphatidyléthanolamines et le dosage du fibrinogène et du facteur XIII.

Ces examens étant coûteux, il convient de les réaliser avec parcimonie et discernement.

Bibliographie

1. MERVIEL P, CARBILLON L, CHALLIER JC *et al.* Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004; 115: 134-147.
2. ALONSO A, SOTO I, URCELLES MF *et al.* Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187: 1337-1342.
3. BRENNER B, SARIG G, WEINER Z *et al.* Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost*, 1999; 82: 6-9.
4. CINCOTTA R, HIGGINS JR, TIPPETT C *et al.* Management of essential thrombocythaemia during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2000; 40: 33-37.
5. GRIESHAMMER M, HEIMPEL H, PEARSON TC. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leuk Lymphoma*, 1996; 22: 57-63.
6. REY E, KAHN SR, DAVID M *et al.* Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 2003; 361: 901-908.
7. KOVALEVSKY G, GRACIA CR, BERLIN JA *et al.* Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 558-563.
8. 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.
9. LUBBE WF, LIGGINS GC. Lupus anticoagulant and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 153: 322-327.
 10. 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.
 11. EMPSON M, LASSERE M, CRAIG JC *et al*. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*, 2002; 99: 135-144.
 12. CHAMLEY LW, DUNCALF AM, MITCHELL MD *et al*. Action of anticardiolipin and antibodies to β_2 glycoprotein I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet*, 1998; 352: 1037-1038.
 13. BATES SM. Consultative hematology: the pregnant patient pregnancy loss. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010; 2010: 166-172.
 14. GIRARDI G, REDECHA P, SALMON JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*, 2004; 10: 1222-1226.
 15. CARBONNE B, CABANE J, CUDEVILLE C *et al*. Syndrome des antiphospholipides primitifs et grossesse. In: Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique 2000, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Vigot, Paris-France, pp. 91-125.
 16. GLORIA-BOTTINI F, NICOTRA M, MAGRINI A *et al*. Immunologic factors and reproductive success in women with primary repeated spontaneous abortion. *Fertil Steril*, 2010; 93: 1014-1015.
 17. RAND JH, WU XX, GULLER S *et al*. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171: 1566-1572.
 18. MAVRAGANI CP, DAFNI UG, TZIOUFAS AG *et al*. Pregnancy outcome and anti-Ro/SSA in autoimmune diseases: a retrospective cohort study. *Br J Rheumatol*, 1998; 37: 740-745.
 19. ATA B, TAN SL, SHEHATA F *et al*. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 2011; 95: 1080.
 20. RAI R, COHEN H, DAVE M *et al*. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *BMJ*, 1997; 314: 253-257.
 21. KUTTEH WH, PARK VM, DEITCHER SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 1998; 71: 1048-1053.
 22. COWCHOCK FS. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Lupus*, 1998; 7, suppl. 2: 595-597.
 23. FARQUHARSON RG, QUENBY S, GREAVES M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 408-413.
 24. BALASCH J, REVETER JC, FABREGUES F *et al*. First-trimester abortion is not associated with activated protein C resistance. *Hum Reprod*, 1997; 12: 1094-1097.
 25. GRANDONE E, MARGAGLIONE M, COLAIZZO D *et al*. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost*, 1997; 77: 822-824.
 26. MEINARDI JR, MIDDELDORP S, DE KAMP PJ *et al*. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 736-739.
 27. NEELEN WL, BLOM HJ, STEEGERS EA *et al*. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*, 2000; 95: 519-524.
 28. UNFRIED G, GRIESMACHER A, WEISMULLER W *et al*. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol*, 2002; 99: 614-619.
 29. REN A, WANG JW. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a met-analysis. *Fertil Steril*, 2006; 86: 1716-1722.
 30. BEHJATI R, MODARRESSI MH, JEDDI-TEHRANI M *et al*. Thrombophilic mutations in Iranian patients with infertility and recurrent spontaneous abortion. *An Hematol*, 2006; 85: 268-271.
 31. ROBERTSON L, WU O, LANGHORNE P *et al*. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, 2006; 132: 171-196.
 32. MTIRAOU I, ZAMMITI W, JMILI BRAHAM N *et al*. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. *Reproduction*, 2006; 131: 395-401.
 33. JASLOW CR, CARNEY JL, KUTTEH WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*, 2010; 93: 1234-1243.
 34. ALTOMARE I, ADLER A, ALEDORT LM. The 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb J*, 2007; 5: 1-4.
 35. QUERE I, MERCIER E, BELLET H *et al*. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril*, 2001; 75: 823-825.
 36. HIETALA R, TURPEINEN U, LAATIKAINEN T. Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2001; 97: 527-529.
 37. GINDLER J, LI Z, BERRY RJ *et al*. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet*, 2001; 358: 796-800.
 38. RAI R, REGAN L. Recurrent miscarriage. *Lancet*, 2006; 368: 601-611.
 39. KAANDORP SP, GODDIJN M, VAN DER POST JA *et al*. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1586-1596.
 40. GRIS JC, QUERE I, MONPEYROUX F *et al*. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent – the Nine Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA 5). *Thromb Haemost*, 1999; 81: 891-899.
 41. PAUER HU, BURFEIND P, KOSTERING H *et al*. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril*, 2003; 80: 590-594.
 42. PRESTON FE, ROSENDAAL FR, WALKER ID *et al*. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*, 1996; 348: 913-916.
 43. SANSON BJ, FRIEDERICH PW, SIMIONI P *et al*. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost*, 1996; 75: 387-388.
 44. ASAHINA T, KOBOYASHI T, OKADA Y *et al*. Studies on the role of adhesive proteins in maintaining pregnancy. *Horm Res*, 1998; 50: 37-45.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.