

Que faut-il penser des fausses couches répétées d'origine thrombotique ?

P. Edelman
Club de Périfoetologie



De quoi parle-t-on ?

A la suite de différentes propositions :

- D.W. Branch, Lupus 2004
- R.G. Farquharson et al, Human Reprod 2005

Il est convenu que l'on définira les fausses couches répétées précoces par :

- . 3 arrêts de grossesse intra-utérins successifs
- . de terme < à 10-12 semaines d'aménorrhée



De quoi parle-t-on ?

Il est convenu également que cette pathologie de 3 FCSR de type embryonnaire (maladie abortive) présente une caractéristique majeure

Risque d'avortement spontané selon le nombre d'avortements antérieurs

Nombre d'avortements spontanés	TYPE D'ETUDE		
	Rétrospective (N = 4)	Cohorte (N = 2)	Prospective (N = 4)
0	12,8 (11,0-15,2)	10,7 (10,4-10,9)	-
1	21,3 (16,8-26,2)	20,0 (18,0-22,1)	13,5 (13,2-13,8)
2	29,0 (19,2-35,3)	27,4	24,4 (17,4-31,3)
<u>≥</u> 3	31,1 (26,2-37,0)	-	33,1(24,9-45,7)



De quoi parle-t-on ?

LES FCSR PRECOCES :

1/ concernent la période embryonnaire

2/ ont un pourcentage de réversion spontanée très important (65 %)



FCSR et Thrombophilie : quel constat ?

3 DOMAINES DIFFERENTS

- a) Thrombophilie acquise
- b) Thrombophilie génétique
- c) Autres situations thrombophiles



a) FCSR et Thrombophilie acquise : quel constat ?

1) SAPL

- . Les FCSR ont été parmi les premières à être explorées pour la présence d'APL
- . Les travaux jusqu'à 2006 retrouvaient jusqu'à 10 % d'APL dans cette population ; souvent des ac faibles
- . Elles ont donc été à l'origine de nombreux « pseudo- APL » : leurs caractéristiques étant l'absence de liaison à la thrombose et/ou au LED.
- . La recherche d'APL doit être effectuée selon les critères du Consensus de Sydney : elles constitueront majoritairement d'incontestables FCSR hémostasiennes



a) FCSR et Thrombophilie acquise : quel constat ?

2) HYPERHOMOCYSTEINEMIE

- Associant une mutation homozygote MTHFR +/+ à une carence en acide folique, la supplémentation obligatoire en acide folique au début de la grossesse doit supprimer les conséquences cliniques de la mutation MTHFR
- Recherche inutile pour la plupart des auteurs



b) FCSR et Thrombophilie génétique : quel constat ?

Il existe pour la plupart des auteurs une corrélation statistique entre les marqueurs de la thrombophilie génétique et les FCSR

Le résultat d'une dizaine d'années de publication peut être résumé ainsi selon S. Middeldorp :



Que faut-il penser des fausses couches répétées d'origine thrombotique

b) FCSR et Thrombophilie génétique : quel constat ?

Association between various forms of thrombophilia and types of pregnancy failure

1B. Case-control studies

Thrombophilia defect	Sporadic miscarriage OR (95% BI)	Recurrent miscarriage* OR (95% BI)	Intrauterine fetal death* OR (95% BI)	Pre-eclampsia
Lupus anticoagulant	3.0 (1.0–8.6) [6]	7.8 (2.3–26.5) [40]	2.4 (0.8–7.0) [6]	1.5 (0.8–2.8) [6]
Anticardiolipin antibodies	3.4 (1.3–8.7) [6]	5.1 (1.8–14.0) [6] 3.6 (2.3–5.7) [40]	3.3 (1.6–6.7) [6]	2.7 (1.7–4.5) [6]
Antithrombin deficiency	1.5 (1.0–2.5) [5]	0.9 (0.2–4.5) [5]	7.6 (0.3–196) [6]	3.9 (0.2–97.2) [6]
Protein C deficiency	1.4 (1.0–2.1) [5]	1.6 (0.2–10.5) [5]	3.1 (0.2–38.5) [6]	5.2 (0.3–102.2) [6]
Protein S deficiency	Heterogeneous data [5]	14.7 (1.0–218.0)[5]	7.4 (1.3–42.8) [5] 20.1 (3.7–109.2) [6]	2.8 (0.8–10.6) [6]
Factor V Leiden mutation	1.7 (1.2–2.5) [5] 1.7 (1.1–2.6) [6]	2.0 (1.1–3.6) [5] 1.9 (1.0–3.6) [6]	3.3 (1.8–5.8) [5] 2.1 (1.1–3.9) [6]	2.2 (1.5–3.3) [6]
Prothrombin 20210A mutation	2.1 (1.2–3.5)[5] 2.5 (1.2–5.0) [6]	2.3 (1.1–4.8)[5] 2.7 (1.4–5.3) [6]	2.3 (1.1–4.9) [5] 2.7 (1.3–5.5) [6]	2.5 (1.5–4.2)
Homozygous defects or combinations of defects	2.7 (1.3–5.6) [6]	–	–	1.9 (0.4–7.9) [6]
Mild hyperhomocysteinemia	6.3 (1.4–28.4) [6]	2.7 (1.4–5.2) [75] 4.2 (1.3–13.9) [6]	1.0 (0.2–5.6) [6]	3.5 (1.2–10.1) [6]

*Definition varies across studies.



b) FCSR et Thrombophilie génétique : quel constat ?

Ces données reposent sur une compilation de méta-analyses

- . Rey, Lancet 2003
- . Robertson, Brit J of Haematol, 2006
- . Nelen, Fertil Steril, 2000

Eminence based medicine ?

Méta-analyse négative ?

- . Krabbendam, Eur J Obstet Gynecol, 2005



Que faut-il penser des fausses couches répétées d'origine thrombotique

b) FCSR et Thrombophilie génétique : quel constat ?

Méta-analyse (Treats 2005)

Thrombophilies	FCS répétées	MIU (2 ^{ème} T)	MIU (3 ^{ème} T)
• AT	-	-	7,6 ns
• PC	-	-	3 ns
• PS	-	-	20 s
• FV hétéro	1,9 s	4,1 s	2,1 s
• FV homo	-	-	2 ns
• FII hétéro	2,7 s	8,6 s	2,7 s
<hr/>			
• Hyper homocystéinémie	4,2 s	-	1 ns
• ACL	5,5 s	-	3,3 ns
• ACC	-	14,2 s	2,4 ns



c) FCSR et autre situation thrombophile : quel constat ?

. 1/ Fibrinolyse et mécanismes reliés

Résultat négatif à l'exception du déficit en facteur XII

Sotiriadis A. et al, Obstet Gynecol 2007

. 2/ Thrombocytémie essentielle

Situation pathologique rare à haut potentiel abortif qui constitue la 2^{ème} forme de FCSR hémostasienne



c) Quel bilan ?

- 1/ Si la majorité des experts admet la corrélation statistique entre les FCSR et la thrombophilie génétique
 - . Rodgers, Kutteh, Middeldorp, Rey, Greer...
- 2/ certains parmi eux relèvent des faiblesses méthodologiques dans nombre d'études : voir la controverse Janiaud/Bohlmann (Human Reprod, 2007)
- 3/ et récusent la validité des premiers essais thérapeutiques avec des drogues modifiant l'hémostase : voir la controverse JC Gris et Rodger (J Thrombos Haemost, 2005)
- 4/ en concluant à l'inutilité des bilans de thrombophilie génétique au stade actuel avec comme argument principal l'absence de bénéfice démontré pour les patientes



Que reste-t-il du bilan ?

- . Histoire familiale et obstétricale
- . Âge,
- . IMC,
- . NFS,
- . anticorps APL (LA, aCL),
- . caryotypes parentaux
- . échographie pelvienne et ou HSG
- . Exposition aux toxiques : solvants organiques, alcool, mercure, plomb, tabac



En Conclusion

- 1/ En dépit d'un fort courant de données établissant une corrélation entre Thrombophilie génétique et FCSR, le bilan ne doit pas être prescrit systématiquement dans l'attente de données thérapeutiques méthodologiquement convaincantes
- 2/ Il ne doit pas intervenir avant qu'un dysfonctionnement ovarien n'ait été formellement éliminé
 - association accidents précoces et tardifs
 - maladie thrombo-embolique familiale
 - en cas de formes graves de maladie abortive (> 4 FCS) ou d'échecs répétés de traitement empirique



Epidémiologie : Place de la maladie abortive parmi les fausses couches répétées

**Cohorte de Ford : risque de FCS isolée
selon l'âge maternel calculé chez 549 patientes**

Age	< 25	25-29	30-34	35-39	≥ 40
FCS isolée	23 %	12 %	15 %	25 %	50 %
FCSr théorique*	1,2 % *	0,17 % *	0,33 % *	1,5 % *	12,5 %*

*** à comparer à la prévalence des FCSr quel que soit l'âge = 1 %**

Conclusion : La place de la maladie abortive diminuerait avec l'âge