

Fausses couches spontanées et morts fœtales *in utero* liées à des anomalies de l'hémostase

Denis Massignon^{a,*}

RÉSUMÉ

Il existe au cours de la grossesse une hypercoagulabilité physiologique qui peut être majorée par des facteurs de risque génétiques et/ou acquis de thrombose. Cela augmente le risque de maladie thromboembolique et le risque de thrombose dans les vaisseaux du placenta et ainsi d'arrêt de grossesse. Parmi les facteurs génétiques de risque de thrombose, le facteur V Leiden et le facteur II muté sont responsables de fausses couches spontanées (FCS), tardives essentiellement. Les rares déficits en antithrombine, protéine C et protéine S sont également impliqués. Les facteurs génétiques de risque de thrombose d'origine paternelle qui pourraient affecter directement le fœtus ne semblent pas impliqués. C'est le syndrome des antiphospholipides (SAPL), à l'origine de 15 % des FCS récidivantes, qui est le plus fréquent avec des FCS qui surviennent à tous les stades de la grossesse, précocement en perturbant l'invasion trophoblastique, ou tardivement par thrombose des vaisseaux du placenta. Le traitement du SAPL chez la femme enceinte, aspirine et héparine bas poids moléculaire, est efficace. La production excessive de microparticules phospholipidiques, une diminution de l'annexine V à la surface des trophoblastes, le génotype 4G/4G du PAI-1 pourraient expliquer des arrêts de grossesse.

Grossesse – perte fœtale – avortement spontané – thrombophilie – syndrome des antiphospholipides.

1. Introduction

L'intérêt pour l'étude de l'implication des facteurs de risque biologiques prothrombotiques génétiques ou acquis de la coagulation dans la survenue de fausses couches spontanées et de morts fœtales *in utero* (MFIU) découle de plusieurs constats. 1. Dans la population générale le nombre de FCS est élevé [1] puisque 15 à 20 % des femmes ayant une grossesse médicalement reconnue ont au moins 1 perte fœtale, 5 % ont au moins 2 pertes fœtales et 1 à 2 % ont 3 FCS consécutives ou plus avant la 20^e semaine de grossesse. On parle alors de fausses couches spontanées récidivantes (FCSR) [1].

^a Laboratoire d'hématologie

Centre hospitalier universitaire Lyon Sud (Hospices civils de Lyon)
Université Claude-Bernard Lyon 1
69495 Pierre-Bénite cedex

* Correspondance

denis.massignon@chu-lyon.fr

article reçu le 12 janvier, accepté le 28 janvier 2010.

© 2010 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Spontaneous abortions and in utero fetal death related to abnormalities of haemostasis

During pregnancy there is a hypercoagulable state that is sometimes enhanced by genetic and/or acquired thrombosis risk factors. This enhances the risk of thromboembolic events and the risk of thrombosis in the vessels of the placenta and thus pregnancy losses. Among genetic risk factors, factor V Leiden and prothrombin gene mutations are responsible of spontaneous abortions, mainly late abortions. The rare antithrombin, protein C or protein S deficiencies are also implicated in some spontaneous abortions. Paternal genetic risk factors of thrombosis that could affect directly the foetus do not seem implicated in pregnancy losses. Antiphospholipid syndrome (APS) is the main acquired risk factor of spontaneous abortions, in 15% of cases. There are early abortions, by impaired trophoblast invasion by lupus anticoagulant or antiphospholipid, and late abortions by thrombosis in placental vessels. The treatment of APS in pregnant women, with aspirin and low molecular weight heparin, is safe. An excessive generation of phospholipidic microparticles, low levels of annexin V on trophoblasts, the 4G/4G PAI-1 genotype could also explain some pregnancy losses.

Pregnancy loss – spontaneous abortion – thrombophilia – antiphospholipid syndrome.

2. Un nombre important, 30 à 40 %, de FCSR restent inexpliquées après les investigations courantes gynécologiques, hormonales et de caryotype [1]. 3. Une circulation sanguine utéro-placentaire normale est nécessaire pour le bon déroulement de la grossesse. Cette circulation sanguine est perturbée en cas de thrombose. 4. Enfin 10 à 15 % de la population dite caucasienne présente un facteur de risque génétique de thrombose [2].

Au cours de la grossesse, se produisent d'importantes modifications de l'hémostase qui entraînent un état d'hypercoagulabilité [3]. Cette hypercoagulabilité physiologique de la grossesse peut être accentuée par un trouble moléculaire prothrombotique qui favorise thromboses et embolies pulmonaires et possiblement FCS, pré-éclampsie, retard de croissance du fœtus.

Après avoir traité les variations de l'hémostase au cours de la grossesse, nous envisagerons les thromboses pendant

Tableau I – Définitions.

- Fausses couches spontanées récidivantes (FCSR) : 3 fausses couches consécutives avant la 20^e semaine de grossesse ou 22^e semaines d'aménorrhée (SA).
- FCS précoce = FCS du 1^{er} trimestre (avant 15 SA).
- FCS tardive = FCS du 2^e trimestre (15^e-25^e SA).
- Mort fœtale *in utero* de la 25^e SA jusqu'au terme.

cette période et les différents troubles de l'hémostase à l'origine de FCS et de MFUI. Les études sur ce sujet sont très nombreuses, hétérogènes et le plus souvent rétrospectives. Elles varient notamment par le nombre de FCS pris en compte pour l'inclusion des patientes, par le terme de survenue de la FCS, par la définition des FCS précoces ou tardives. Les auteurs ont ainsi inclus dans leurs études des femmes ayant eu 1, 2, 3 ou plus de 3 FCS à des termes compris entre 10 et 28 semaines d'aménorrhée. Le **tableau I** rapporte quelques définitions. Peu d'études différencient les femmes qui n'ont aucun antécédent de thrombose avant la grossesse [4] et celles qui ont une histoire de maladie thrombo-embolique veineuse (on ne parle de thrombophilie que si la thrombose est associée à un facteur de risque génétique). Ces différences expliquent un certain nombre de conclusions discordantes. Enfin, si l'hypercoagulabilité d'origine maternelle a été beaucoup étudiée, celle d'origine paternelle pouvant affecter le fœtus lui-même l'a peu été. La finalité est bien sûr de préciser au mieux les indications et les modalités (durée, posologie, molécules) d'un traitement anticoagulant pour prévenir la survenue d'une nouvelle FCS.

2. L'hypercoagulabilité au cours de la grossesse

L'hypercoagulabilité est due à une augmentation de la génération de thrombine et à des causes mécaniques.

- Il y a d'une part une augmentation pendant toute la grossesse de certains facteurs de coagulation [3] : fibrinogène, facteurs de la coagulation V, VII (2 à 3 fois la normale), X, VIII, IX à l'origine d'une augmentation de la génération de thrombine *in vivo*, ce que traduit une augmentation des marqueurs d'activation de la coagulation, le fibrinopeptide A, le fragment F1+2 de la prothrombine, les complexes thrombine-antithrombine qui atteignent en fin de grossesse des taux comparables à ceux observés dans les thromboses évolutives. Cette augmentation des taux des facteurs de la coagulation est d'ailleurs responsable d'un net raccourcissement du TQ et du TCA chez toutes les femmes en fin de grossesse. Le taux du facteur Willebrand est multiplié par 2 à 3, permettant une correction biologique et clinique des formes modérées de la maladie de Willebrand pendant la grossesse et une absence de sur risque hémorragique chez ces femmes. Au niveau du placenta, il y a une expression très importante du facteur tissulaire et de microparticules procoagulantes dérivées des cellules endothéliales, des plaquettes activées et des trophoblastes [5].

- Il y a d'autre part une diminution de la régulation de la génération de thrombine favorisée par une baisse très

précoce de la protéine S, à 40 % ou moins. Au cours de la grossesse apparaît une résistance physiologique à la protéine C activée en dehors de tout facteur V Leiden qui est très significative en fin de grossesse chez 40 % des femmes. Les taux d'antithrombine et de protéine C ne sont pas modifiés.

- Enfin, concernant la fibrinolyse, il y a un triplement du taux du PAI-1, principal inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) profibrinolytique, apparition d'un 2^e inhibiteur du tPA, le PAI-2 produit par le placenta et une augmentation modérée du TAFI, un autre inhibiteur de la fibrinolyse, activé par la thrombine. Les productions de plasminogène et de tPA augmentent également mais le tPA est rapidement neutralisé par les PAI-1 et PAI-2. Il existe cependant une augmentation continue du taux des D-Dimère atteignant 1 000 ng/ml en fin de grossesse. Ceci traduit une fibrinolyse accrue en réaction à une production accrue de fibrine dans les vaisseaux sanguins, permettant un maintien de l'intégrité des vaisseaux, et donc de la circulation sanguine.

Cette activation de la coagulation suivie d'une fibrinolyse réactionnelle salutaire peut être considérée comme une CIVD de bas grade sans atteinte de l'endothélium vasculaire [6]. Au final, il existe un équilibre entre hémostase et fibrinolyse, mais cet équilibre peut être rompu plus facilement qu'en dehors de la grossesse.

Des causes mécaniques propres à la grossesse majorent l'hypercoagulabilité : il existe une stase augmentée due à une hypervolémie, une compression des vaisseaux (veine iliaque commune et veine cave en particulier) par l'utérus gravide. Enfin, on note une distension veineuse, en particulier des veines para-utérines pendant la grossesse et dans le post-partum et une diminution du tonus veineux. Après l'accouchement il y a une baisse très rapide des facteurs I, VIII, Willebrand et VII. L'activité fibrinolytique se normalise en 30 minutes (chute du PAI-2 placentaire). Il y a également une baisse de l'antithrombine et de la protéine S, une augmentation rapide des plaquettes entraînant un risque accru de thrombose. Les différents facteurs se normalisent en 3 à 6 semaines.

L'augmentation des thromboses au cours de la grossesse reflète bien cette hypercoagulabilité.

Il y a de 5 à 10 manifestations thromboemboliques pour 10 000 grossesses, 80 % de thromboses veineuses profondes (TVP) et 20 % d'embolies pulmonaires (EP) contre 1 pour 10 000 en dehors de la grossesse [7]. Cinquante pour cent des manifestations thromboemboliques des femmes de moins de 40 ans survient au cours de la grossesse ou du post-partum. Les embolies pulmonaires constituent l'une des premières causes de mortalité maternelle en Europe, expliquant 20 à 30 % des cas.

La thrombose survient dans 50 à 60 % des cas avant l'accouchement (la moitié des cas durant le dernier trimestre) et 40 à 50 % des cas dans les 6 semaines qui suivent l'accouchement.

Les facteurs de risque les plus importants sont l'insuffisance veineuse, un poids corporel supérieur à 80 kg, la multiparité, un âge supérieur à 35 ans, le tabagisme, les cardiopathies (trouble du rythme...), le diabète sucré, les troubles de l'hypertension liés à la grossesse, ainsi que des antécédents de prothèse valvulaire dans les cas de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7658481>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7658481>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)