

Association Rare Du Mutation Du Facteur V Leiden Et Polymorphisme Mthfr Et Grossesse : A Propos D'un Cas Clinique

S. Bengalha , S. Jayi ; FZ . Fdili alaoui , Z . tazi ; Y . belhaj ; H. Chaara et Mly A . Melhouf

Service De Gynécologie Obstétrique II Du CHU Hassan II De Fes-Maroc.

Abstract: *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 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. The MTHFR polymorphism is frequently identified during thrombophilia screening; however, its clinical significance remains highly controversial. Most professional societies do not recommend routine testing for MTHFR mutations in the evaluation of thrombophilia or recurrent pregnancy loss, as it does not independently predict thrombotic risk. We report the case of a 28-year-old pregnant woman, Mrs. F.Z. L , with a history of recurrent pregnancy loss, found to carry a heterozygous factor V Leiden mutation and a heterozygous MTHFR polymorphism . The patient was placed on therapeutic anticoagulation throughout the entire pregnancy, as prescribed by her internist.*

KEYWORDS: Mutation; Factor V Leiden (FVL); MTHFR polymorphism; Anticoagulation; Venous thrombosis.

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 qui est responsable 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.

Le polymorphisme de la Méthyl Tétra Hydro Folate Réductase (MTHFR) est fréquemment retrouvé lors de bilans, mais sa valeur clinique est très controversée : la plupart des sociétés savantes ne recommandent pas son dosage dans l'évaluation de la thrombophilie ou des pertes de grossesse, car il ne prédit pas à lui seul le risque thrombotique.

Nous rapportons le cas de la parturiente mme FZ . L âgée de 28 ans ; avec antécédents de perte des grossesses et porteuse d'un FVL a l'état hétérozygote et d'un polymorphisme MTHFR a l'état hétérozygote , qui a été Mise sous anticoagulation a dose curative par son médecin interniste pendant toute la grossesse .

MOTS CLÉS : **mutation** ; facteur V Leiden (**FVL**), polymorphisme **MTHFR**, anticoagulation , thrombose veineuse.

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 utéro (MFIU) découle de plusieurs constats . 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]. Un nombre important, 30 à 40 %, de FCSR restent inexplicables après les investigations courantes gynécologiques, hormonales et de caryotype [1]. Une circulation sanguine utéro-placentaire normale est nécessaire pour le bon déroulement de la grossesse. Cette circulation sanguine est perturbée en cas de thrombose. 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.

Le docteur Raj Rai (*Imperial College of Science, Hôpital Ste Mary, Londres, GB*) et ses collaborateurs ont cherché à savoir si parmi 25 femmes porteuses de la mutation du facteur V Leiden (FVL) à l'état hétérozygote, il existait un lien entre les histoires d'avortement répétés ou d'avortement spontanés après 12 semaines de grossesse, et une thrombose placentaire [4].

Il a été trouvé que le taux de naissance chez les femmes avec une histoire d'avortement répété était nettement inférieur chez celles porteuses de la mutation que celui des femmes avec un facteur V non muté [4].

Le polymorphisme MTHFR est fréquent dans la population générale. Les sociétés savantes et initiatives de "choosing wisely" insistent sur le fait que :Le génotype MTHFR isolé n'est pas un marqueur fiable de thrombophilie clinique. Les associations historiques avec TEV ou pertes de grossesse n'ont pas été confirmées de manière robuste dans des études mieux conçues. En conséquence, le génotypage MTHFR ne devrait pas faire partie du bilan standard de thrombophilie ou des fausses couches à répétition [5].

OBSERVATION MÉDICALE :

Il s'agit de madame FZ . L agée de 28 ans, sans antécédent personnel ou familiaux thromboembolique veineuse . Son histoire obstétricale est marquée par une première grossesse menée à terme, suivie chez un généraliste de déroulement normal ayant abouti à la naissance d'un enfant vivant de sexe masculin par voie haute dont l'indication était un bassin limite selon les dires de la parturiente agé actuellement de 5 ans de bon développement psycho-moteur , sans complication rapportée au cours de la grossesse ni en post partum . suivie par la survenue de 3 morts foetales in utéro a un age gestationnel variant entre 25 et 26 semaines d'aménorrhée et deux fausses couches spontanées précoces .

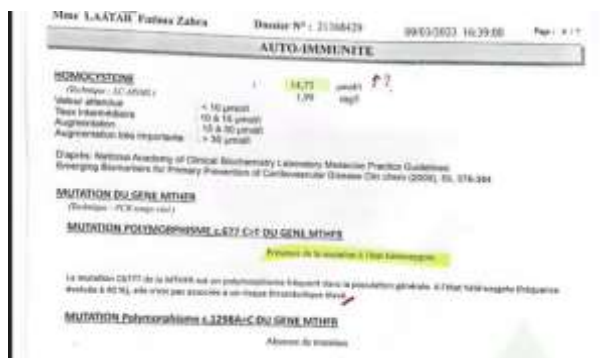
Devant Ces pertes de grossesse répétées son médecin l'avait référé chez un interniste afin de rechercher une étiologie thrombogène congénitale ou acquise sous-jacente.

. Un bilan biologique/thrombophilique complet a été demandé qui a objectivé :

- Mutation du facteur V leiden a l'état hétérozygote (figure 1)
- Mutation polymorphisme C677T du gène MTHFR a l'état hétérozygote (figure 2)
- Absence de Mutation du polymorphisme C1298A du gène MTHFR
- Homocystéine légèrement augmentée a 14.73 umol/L (figure 2)
- Pour le reste du bilan : Protéine C, protéine S, antithrombine étaient normales ; sans argument franc en faveur d'un syndrome des antiphospholipides .



(figure 1) : Mutation du facteur V leiden MTHFR



(figure 2) : Mutation polymorphisme C677T du gène

Au cours de la grossesse actuelle , la patiente a bénéficié d'un suivi obstétrical régulier au sein de notre service en concertation avec son médecin interne qui l'avait mis sous HBPM a dose curative depuis le début de la grossesse afin d'éviter les complications abortives en premier lieu vue que c'est une grossesse très précieuse .

Elle a été mise sous Mesures générales avec une bonne hydratation, une mobilisation régulière , et ainsi l'éviction des facteurs aggravants de sa pathologie . une Supplémentation en acide folique et en vitamines B6/B12 a été prescrit ayant comme objectif la normalisation du taux de l'homocystéine par une réaction de méthylation .

La parturiente a bénéficié d'une surveillance stricte ; elle n'as pas présenté de complications sur le plan clinique ni échographique notamment une bonne morphologie et une croissance fœtale qui était sans particularités.

La grossesse est menée a terme ; une voie haute a été réalisé a 39 semaines d'aménorrhée avec arret de l'anticoagulation 24h avant le geste après avis des réanimateurs . le geste s'est déroulé sans incidents avec issu d'un nouveau né de sexe féminin ; le poids de naissance était de 3200g (50° P) . avec décision de l'interniste de la mettre sous anticoagulation a dose préventive en post partum pendant 3 mois .

DISCUSSION

La grossesse augmente le risque de thrombose veineuse d'un facteur 5 à 6 comparativement aux femmes de même âge non enceintes [6] . Les données récentes françaises issues de la base de données SNIRAM apportent des résultats intéressants concernant le niveau de risque thromboembolique veineux pendant la grossesse et en post-partum. Si l'histoire familiale augmente ce risque, l'existence d'une thrombophilie biologique modifie ce risque de façon très variable dépendant du type de thrombophilie familiale [7] . Ainsi les données de la méta-analyse de F Croles [8] publiée fin octobre 2017 dans le BMJ confirme les résultats de la méta-analyse de Robertson [9] xx mais détaille de façon plus précise les différents niveaux de risque et fournit des risques absolus de thrombose veineuse. Pour ces auteurs, ce sont le déficit en antithrombine et les mutations homozygotes du facteur V ou du facteur II qui constituent les situations les plus à risque justifiant une thromboprophylaxie pendant la grossesse et/ou le post-partum. Ainsi le risque absolu de VTE des femmes ayant un déficit en antithrombine est de 7,3 % pendant la grossesse et de 11,1 en post-partum. Ces résultats sont issus de 4 études totalisant seulement 125 femmes. Les déficits en protéine C ou S sont aussi considérés comme des situations à risque. En revanche, les auteurs considèrent que les femmes ayant une mutation du facteur V ou du facteur II à l'état hétérozygote sont à un niveau de risque ne justifiant pas systématiquement une prophylaxie pendant la grossesse ou en post-partum s'il n'existe aucun antécédent familial de thrombose veineuse [10] . Ces données ne concernent que les femmes n'ayant pas eu de VTE avant la grossesse. Les recommandations sont bien sûr différentes s'il existe un antécédent personnel de VTE [11].

La thromboprophylaxie des VTE pendant la grossesse et le post-partum doit tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque, les thrombophilies biologiques prenant une place importante dans la discussion de cette prévention [12] .

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 anomalie 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 Fausse couches spontanées répétitives est encore à l'heure actuelle controversé.

Balasz [13] ne retrouve pas d'association entre la présence de la mutation Leiden et la survenue de FCSR précoces. Grandone [14] observe une fréquence légèrement supérieure, mais non significative, de la mutation lors des pertes fœtales du 1er trimestre, alors que la différence est significative concernant les accidents des 2° et 3° trimestres. Meinardi [15] 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 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 homozygote et hétérozygote comparée à la population contrôle .

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 (CBS) 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 [16] , sur 599 cas de FCSR retrouve un risque relatif de la mutation C677T homozygote de 1,4 , Unfried en 2002 [17] de 3.7 et Ren en 2006 [18] de 1,49 à l'état homozygote et de 1.4 en cas de mutation hétérozygote . De même, Behjati en 2006 [19] , montre une plus grande fréquence des mutations de la MTHFR chez les femmes présentant des FCSR. Deux études en 2006 semblent répondre par la négative. Robertson [20] , montre que l'hyperhomocystéinémie est significativement associée au risque de FCS, mais celle-ci n'est pas en relation avec le génotype de la MTHFR et des FCS du 1°

trimestre de la grossesse surviennent également en cas d'homocystéinémie normale. Mtiraoui [21], 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 . Dans l'étude de Jaslow [22], 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.

une communication orale a été présentée 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 , avec seulement 6,7 % des femmes présentant une hyperhomocystéinémie, également réparties dans les deux groupes. Cette étude rejoint celle d'Altomare [23] 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 [24] 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 significative (> 90%) du risque de FCS du 1 trimestre de la grossesse. Hietala, en 2011 (25), retrouve ces mêmes résultats lorsque l'hyperhomocystéinémie est supérieure à 12 mmol/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 (26).

CONCLUSION

Ce cas clinique illustre la complexité de la prise en charge des grossesses chez les patientes présentant une thrombophilie héréditaire associée à des antécédents obstétricaux sévères. La mutation du facteur V Leiden, même à l'état hétérozygote, peut constituer un facteur de risque de complications thromboemboliques et placenta-médiées au cours de la grossesse, en particulier lorsqu'elle s'inscrit dans un contexte de pertes fœtales répétées. Le polymorphisme du gène MTHFR, quant à lui, ne doit pas être considéré comme une thrombophilie à part entière. Son intérêt clinique réside essentiellement dans l'évaluation et la correction d'une éventuelle hyperhomocystéinémie, plutôt que dans le polymorphisme génétique isolé.

La prise en charge de ces patientes doit reposer sur une évaluation individualisée du risque, intégrant les antécédents obstétricaux, les facteurs de risque thrombotique associés et les données biologiques. Une approche multidisciplinaire, associant obstétriciens et internistes, permet d'optimiser le suivi materno-fœtal et d'améliorer le pronostic de la grossesse.

REFERENCES

- 1 Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153—68.
- 2 Bates SM, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, anti- thrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S—86S.
3. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191—6.
- Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 442-5
- Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden
- 4.Rai Raj, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage - prospective outcome of untreated pregnancies.
5. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013 Feb;15(2):153-6
6. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258—65.
7. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905—12.

8. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. *BMJ*. 2017 Oct 26;359:j4452. doi: 10.1136/bmj.j4452.
9. 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. 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x
10. Brill Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343: 1439—44.
11. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005;93:63—9. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 442-5
12. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401—7.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. NELEN 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.
17. 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.
18. REN A, WANG JW. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss : a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2006 ; 86 : 1 716-1 722.
19. 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.
15. ROBERTSON L, WU O, LANGHORNE P *et al*. Thrombophilia in pregnancy : a systematic review. *Br J Haematol*, 2006 ; 132 : 171-196.
21. MTIRAOUIN, ZAMMITIW, JMILIBRAHAM *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
22. JASLOW CR, CARNEY JL, KUTTEH WH. Diagnostic factors identified in 1 020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*, 2010 ; 93 : 1 234-1 243.
23. ALTOMAREI, ADLERA, ALEDORTLM. 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.
24. 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.
25. HIETALA R, TURPEINEN U, LAATIKAINEN T. Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2001; 97: 527-529.
26. GINDLER J, LI Z, BERRY RJ *et al*. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet*, 2001 ; 358 : 796-800.