

Titre: Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial.

Auteurs: Quenby S et coll.

Source: Lancet 2023;402:54-61

Type d'étude : ERC ouverte, multicentrique, 1/8/2012-30/01/2021

Pays: Royaume-Uni, Pays-Bas, États-Unis, Belgique, Slovénie

Buts : Étudier l'impact des HBPM sur la réussite de la grossesse chez les femmes avec thrombophilie héréditaire et avortements à répétition

Méthodologie: Rando 1 :1 avec blocs de 6, avec minimisation ou stratification (âge maternel \pm 36 ans, \pm 3 fausses couches, et centre tertiaire vs non-tertiaire) ; Suivi standard vs suivi standard + HBPM dose prophylactique débutée en grossesse mais à \leq 7.0 sem de grossesse (prise jusqu'à l'accouchement). Fausses couches à répétition = 2 avortements spontanés consécutifs ou non ou mort intra-utérine. AAS selon le MD

Issues primaires : Naissance vivante \geq 24,0 sem. Issues secondaires: complications de grossesse. Issues de sécurité : saignement, thrombocytopenie, dermatopathie.

Inclusions : âge maternel 18-42 ans, pertes fœtales \geq 2, thrombophilie héréditaire confirmée, pré-grossesse ou \leq 7 sem de grossesse. Exclusions : pds <50kg, indication d'HBPM ou contre-indication à HBPM, allergie aux HBPM, participation antérieure à ALIFE2.

Statistiques : taille de l'échantillon de 400 femmes pré-grossesse calculée basé sur un % de naissances vivantes de 55% dans le groupe contrôle avec \uparrow de 15% sous HBPM. Puissance de 80%, analyse en intention de traiter (30 du groupe contrôle ont reçu de l'HBPM). Tests de X2, ajustement pour âge maternel \pm 36 ans, \pm 3 fausses couches, et centre tertiaire vs non-tertiaire. Études de sous-groupes planifiées.

Résultats: 164 femmes sous HBPM et 162 contrôles avec 116 et 112 incluses dans les analyses, respectivement.

Caractéristiques de base des femmes : la majorité sont caucasiennes (82%), ont \geq 3 fausses couches (70%), sont non fumeuses et hétérozygotes FV Leiden ou G20210A. 11% sous AAS.

% Naissances vivantes : 72% vs 71% (RCa 1,08- IC 95% 0,65-1,78).

Aucune différence statistiquement significative pour les issues de sécurité, secondaires et de sous-groupes.

Discussion des auteurs : Forces : atteinte de la taille prévue malgré les difficultés; étude pragmatique et multicentrique; bonne observance;

Limitations : définition de fausse couche «large» mais elle correspond à celle utilisée en clinique et prônée par les guides de pratique européens; HBPM débutée après l'implantation; 3 différentes HBPM mais c'est un reflet de la clinique; étude ouverte mais issue objective; pas de puissance pour les sous-groupes de thrombophilies.

Conclusions des auteurs : Les auteurs s'opposent à l'utilisation des HBPM chez les femmes avec thrombophilie et fausses couches à répétition et à la recherche de thrombophilie héréditaire chez ces femmes.

Discussion du groupe : Bravo pour persévérance mais l'intérêt pour les thrombophilies héréditaires a changé en 10 ans. Problème méthodologique majeur : pas de données fournies sur les résultats de l'investigation des fausses couches à répétition notamment sur l'analyse des produits de conception. Étude multicentrique mais principalement 2 pays et femmes caucasiennes. Validité interne (autre cause exclue?) et externe (caucasiennes) modérées.

Conclusions : Il serait préférable de se concentrer sur les autres causes de fausses couches à répétition que de rechercher une thrombophilie héréditaire car sa présence ne changera probablement pas la prise en charge en grossesse.