

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXI
publié le 3.12.1997**



*VINGT ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1997*

AVORTEMENTS SPONTANÉS À RÉPÉTITION

D.VINATIER*, P. DUFOUR*, J. BÉRARD*

Lille

L'avortement spontané à répétition est la complication la plus fréquente de la grossesse, touchant de 0,4 % à 0,8 % des grossesses. 2 à 5 % des couples sans enfants en souffrent.

I. DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

L'avortement spontané (AS) selon l'OMS (1977) est « l'expulsion d'un embryon ou d'un fœtus pesant moins de 500 grammes ». Ce qui correspond à une grossesse de 20-22 semaines. La plupart des auteurs ne retiennent pas les grossesses molaires et ectopiques. Les grossesses « biochimiques » et les « pertes embryonnaires précoces » sont exclues. Le taux d'avortements spontanés (AS) varie de 12 % à 15 % (Tableau I). La nomenclature des obstétriciens groupant les pertes avant 20 semaines sous le vocable d'avortements et les pertes fœtales plus tardives sous le terme de mort fœtale est inappropriée pour classer les avortements à répétition (ASR). La prise en compte des accidents en fonction des périodes de déve-

* Hôpital Jeanne de Flandre - CHRU de Lille - 59037 LILLE CEDEX.
Email : dvinatier@chru-lille.fr

*Tableau I.
Risque de fausses couches spontanées à travers quatre études*

Auteurs	Nb. de grossesses cliniques	Nb. d'avortements spontanés	Risque d'avortement spontané
Edmonds 1982	41	6	14,6 %
Whittaker 1983	85	11	12,9 %
Wilcox 1988	154	18	11,7 %
Regan 1988	226	23	10,3 %

loppement correspond mieux à la réalité étiologique avec trois périodes : 1) la période pré-embryonnaire, de la fécondation jusqu'à 5 semaines de gestation ; 2) la période embryonnaire, de 5 à 9 semaines de grossesse ; 3) la période fœtale, au-delà de 10 semaines. Le suivi de 232 grossesses apparemment normales a montré que 13,4 % des grossesses se terminaient par un échec. 87 % des échecs ont lieu durant les deux premières périodes, 13 % des interruptions en période fœtale [19].

L'avortement spontané à répétition (ASR) est défini par la succession de trois ou plus avortements spontanés. Plusieurs arguments sont en faveur de l'existence réelle de l'entité « avortement spontané à répétition » en tant que maladie et non simple répétition accidentelle d'un phénomène fréquent :

1. La prévalence des avortements à répétition. En retenant l'hypothèse la plus pessimiste d'un taux d'avortements spontanés de 15 %, la probabilité pour un couple d'avoir deux AS successifs, si les événements sont indépendants, serait de 2,3 % ($0,15 \times 0,15$), trois AS successifs seraient observés dans 0,34 % ($0,15 \times 0,15 \times 0,15$) des cas. Ces probabilités calculées ne coïncident pas avec la prévalence estimée dans la population d'avoir trois avortements spontanés, de 0,4 % à 1 %. Une étude multicentrique évaluant l'incidence des avortements dans une population de patientes diabétiques insulino-dépendantes observe que 2,3 % des femmes témoins présentèrent trois AS et plus [33].

2. L'évolution du risque d'avortement en fonction des antécédents.

L'augmentation du risque d'avortement avec le nombre d'accidents précédents est également un argument de poids en faveur de la réalité du syndrome « avortements à répétition ».

En présence du seul hasard, le risque de nouvel avortement serait constant entre 12 et 15 %. Or ce risque augmente avec le nombre d'avortements. Alberman montre qu'après 1, 2, 3 avortements spontanés, le risque d'un nouvel avortement est respectivement de 16 %, 36 % et 60 %

[1]. Le risque continue d'augmenter au-delà de trois avortements. Cette augmentation du risque avec chaque AS supplémentaire ne peut pas être expliquée par le seul hasard. Ce risque est difficile à évaluer à cause de plusieurs variables confondantes : 1) la gravidité : Reagan a calculé un risque global d'avortements de 10,3 %. Ce risque augmente avec la gravidité quelle que soit l'issue des grossesses précédentes même quand les grossesses précédentes ont toutes été normales [42]; 2) l'âge : dans une série de 201 femmes ayant souffert d'au moins 3 avortements, 63 femmes (31 %) récidivèrent lors de la grossesse suivante. Le risque était de 25 % pour les patientes de moins de 30 ans et 52 % pour les femmes de plus de 40 ans [10]; 3) l'âge de la grossesse au moment de l'accident : les avortements à répétition auraient tendance à survenir plus tardivement. 45,1 % des avortements chez les femmes souffrant d'ASR surviennent après 14 semaines tandis que 29,7 % des avortements sporadiques apparaissent après cette date.

Certains travaux différencient les ASR primaires qui ne sont pas précédés de grossesses normales et les ASR secondaires où les trois avortements suivent une grossesse ayant abouti à la naissance d'un enfant vivant. Warburton souligne l'intérêt à distinguer ces deux types d'avortements à répétition, puisque lors d'une 4^e grossesse le risque d'un nouvel avortement est de 60 % si la grossesse index suit trois avortements alors que ce risque est seulement de 11 % si l'une des grossesses précédentes a été normale.

II. PRISE EN CHARGE ET LES FACTEURS DE RISQUE

La prise en charge des ASR repose sur la recherche des facteurs de risque à distinguer des variables confondantes (gravidité, âge, issue de la grossesse précédente). Pour un couple donné la découverte d'un facteur étiologique permet rarement de conclure définitivement à la cause de l'ASR, mais aboutit à l'identification d'un risque avec l'espoir que sa suppression thérapeutique améliorera le pronostic. Le praticien, tout en se montrant rassurant, résistera à la constante pression psychologique pour trouver une « cause » pour faire « quelque chose ». Il saura répéter que, même après trois avortements, la probabilité de mener à bien une grossesse se situe autour de 60 %.

La prise en charge au cours du troisième avortement permet de recueillir des informations utiles pour l'avenir. Au cours de l'évacuation utérine, la morphologie utérine sera vérifiée. Les produits de conception seront adressés au laboratoire pour confirmer le diagnostic et étudier le

caryotype. En cas d'avortement au cours du second trimestre, il faudra encourager le couple à accepter une autopsie. Il faudra se méfier des examens limités au trophoblaste à cause du mosaïcisme et des aneuploïdies inhabituelles qui ne sont pas toujours retrouvés sur le fœtus.

La plupart des couples consulteront à l'issue du troisième accident. Quelques principes améliorent la prise en charge, il faut : 1) organiser une consultation spécialisée « avortements à répétition », qui est plus appropriée qu'une consultation surchargée de gynécologie ou de consultation prénatale ; 2) savoir reconnaître la pression « pour trouver une cause » sur laquelle « agir » à tout prix ; 3) informer précisément pour diminuer l'anxiété du couple ; 4) l'essentiel de la recherche étiologique peut être réalisé dans un service de gynécologie générale. Seule l'évaluation de certains risques se fera en milieu spécialisé (génétique, immunologie, endocrinologie, endoscopie).

Le tableau II présente les éléments d'investigation des ASR ayant fait l'objet d'un consensus européen (Tableau II).

Tableau II.

Protocoles d'investigation des ASR. (D'après les conclusions d'ETEP : Euro-team Early Pregnancy Protocol for Miscarriage 1995)

Antécédents	âge, stérilité, avortements
Facteurs génétiques	caryotype des parents caryotype du produit d'avortement ou diagnostic anténatal lors de la grossesse suivante.
Facteurs utérins	hystérosonographie, échographie parfois hystérogographie, cœlioscopie
Causes endocriniennes	échographie pelvienne, dosage LH et FSH au jour 8 du cycle
Causes auto-immunes	Ac anticoagulants circulants, Ac anticardioline (IgM et IgG), BW, Ac antinucléaires, taux de prothrombine, temps de céphaline-kaolin Ac antithyroïdiens
Causes infectieuses	sérologie : listériose, chlamydiae, mycoplasme
Causes allo-immunes	Anticorps anti-paternels, numération des cellules NK,

II.1. Les facteurs génétiques

II.1.1. Les anomalies parentales

3 % à 6 % des couples souffrant d'ASR ont une anomalie chromosomique, prévalence 10 à 20 fois supérieure à celle de la population générale. Par ordre de fréquence, il peut s'agir d'une translocation équilibrée, d'une mosaïque et plus rarement d'une délétion ou d'une inversion. La probabilité qu'un des membres du couple ait une anomalie chromosomique augmente avec le nombre d'avortements spontanés. Les femmes sont plus souvent affectées. Ces couples bénéficieront d'un diagnostic prénatal lors de la grossesse suivante.

II.1.2. Anomalies du caryotype embryonnaire

La fréquence des anomalies du caryotype des produits d'AS est d'au moins 50 % au cours du premier trimestre et 20 % durant le second. La découverte d'une monosomie, d'une triploïdie et même d'une trisomie lors d'un avortement n'augmente pas le risque d'un nouvel avortement avec une anomalie identique. La proportion des ASR aneuploïdes varie de 6 % à 60 % [46]. La nature des tissus examinés (trophoblaste ou fœtus) et le recrutement différent des patientes expliqueraient la dispersion des chiffres publiés. On retiendra que : 1) les anomalies chromosomiques répétitives sont rarement la cause d'ASR, mais la fréquence des anomalies dans les avortements spontanés est telle que le hasard peut les faire se succéder; 2) l'anomalie chromosomique la plus fréquemment diagnostiquée chez l'embryon dans les ASR est la translocation déséquilibrée transmise par l'un des parents.

Le clinicien devrait être capable de distinguer avortement à répétition aneuploïde ou euploïde pour proposer un traitement et pour juger de son efficacité. Le rapport coût - efficacité de bilans endocriniens ou immunologiques sera mauvais pour les couples ayant des ASR aneuploïdes dus à une répétition d'erreur de la gamétogenèse chez l'un des parents. Une prise en charge logique des avortements aneuploïdes devrait trouver l'origine précise de l'aneuploïdie. Nous ne disposons pas de techniques permettant de déterminer l'origine parentale d'une aneuploïdie. Seule est disponible l'étude de l'hétéromorphisme génétique qui, s'il est présent chez un des parents (chez 8 à 10 % des individus d'une population normale), permet de distinguer chaque membre d'une paire de chromosomes et d'identifier les éléments d'une aneuploïdie. Les conceptions aneuploïdes seraient plus fréquentes après une série d'avortements (0,3 % versus 1,6 %), ce qui n'est pas confirmé lorsque l'on stratifie l'analyse sur l'âge des patientes. Le risque d'un avortement ultérieur serait augmenté quand le caryotype de l'embryon index est normal. Après AS, le risque de récurrence est de 16 % à 17 % si le caryotype embryonnaire était anormal et de 23 % s'il était

normal. L'avortement suivant un avortement d'un embryon diploïde a une forte probabilité d'être diploïde.

II.1.3. Les anomalies géniques

Des mutations géniques peuvent être responsables d'ASR même avec un caryotype embryonnaire normal. Elles entraînent : 1) mutations d'un gène codant une protéine critique pour le développement; 2) mutations des gènes de l'homéo-box; 3) mutations aboutissant à une anomalie métabolique létale; 4) anomalies des oncogènes.

Le bilan génétique comprendra l'étude du caryotype des parents. S'il est normal et qu'un quatrième avortement se produit, des informations pronostiques et d'évaluation du traitement seront tirées de l'étude du caryotype du produit d'avortement.

II.2. Les malformations utérines

Une malformation utérine est trouvée dans 15 % à 30 % des cas. La prévalence des malformations utérines congénitales dans la population générale est estimée entre 0,1 % et 10 %. Une enquête auprès de 680 femmes ayant une histoire gynécologique normale a recensé 3,2 % d'anomalies mullériennes dont 90 % sont des utérus cloisonnés, 5 % des utérus unicornes et 5 % des utérus bicornes. Malgré de nombreuses controverses concernant la responsabilité des malformations, les travaux les plus récents semblent confirmer l'association causale.

II.2.1. L'utérus unicorne

L'arrêt du développement d'un canal de Müller aboutit à l'utérus unicorne dont le pronostic n'est pas très bon puisque seulement 38 % à 75 % des patientes ayant cette malformation ont un enfant vivant. Le taux de fausses couches évalué à travers quelques séries atteint 48 %. La présence d'une corne rudimentaire (65 % des cas) n'est pas un élément pronostique défavorable (34 % des grossesses aboutissent à la naissance d'un enfant vivant en présence d'une corne rudimentaire, contre 11 % en son absence). La place du cerclage prophylactique en présence d'un utérus unicorne est mal définie du fait du petit nombre d'observations et du manque d'expérience. Cependant un consensus apparaît pour exclure ce cerclage chez les patientes sans antécédents d'avortements tardifs ou d'accouchements prématurés [36].

II.2.2. L'utérus bicorne bicervical et unicervical

Le taux de fausses couches en présence d'un utérus bicorne bicervical se situe autour de 42 %. Certains auteurs ont proposé un traitement chi-

rurgical, type intervention de Strassman, pour unifier les deux hémimatrices. Les séries chirurgicales publiées étant anecdotiques, la chirurgie ne sera proposée qu'aux patientes dûment sélectionnées. Le pronostic des grossesses sur utérus bicorne unicervical est mauvais avec de 28 % à 44 % d'avortements.

II.2.3. L'utérus cloisonné

Les avortements sont fréquents dans les utérus cloisonnés. 9 % à 30 % des femmes souffrant d'ASR auraient un utérus cloisonné. Buttram publie une série de 72 femmes ayant un utérus cloisonné qui ont eu 208 grossesses avec un taux d'avortements de 67 % [5]. La réimplantation d'embryons dans un utérus cloisonné aboutit à 60 % d'avortements [31]. Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer les avortements : 1) un défaut de croissance de taille de l'utérus qui ne peut s'adapter à la grossesse, théorie contredite par les résultats des métroplasties abdominales qui réduisent la taille de l'utérus ; 2) une incompétence cervicale, parfois secondaire aux manœuvres instrumentales lors des avortements précédents mais qui n'explique pas les avortements du premier trimestre ; 3) une vascularisation et une innervation anormale de la cloison à l'origine d'une implantation défectueuse. Le site d'implantation est fondamental, les grossesses qui s'implantent ailleurs que sur la cloison se déroulent normalement.

Les métroplasties abdominales bien qu'efficaces avaient l'inconvénient théorique d'imposer une césarienne, mais avaient surtout la réputation d'entraîner environ 30 % de stérilités post-opératoires. La métroplastie contrôlée par hystérocopie ou échographie est efficace et sans danger. Indirectement Ludmir milite en faveur du traitement puisque la prise en charge obstétricale très suivie des patientes avec une cloison utérine n'améliore pas le pronostic (avant prise en charge 46 % d'avortements contre 44 % pour les patientes ayant une surveillance plus attentive) [30].

L'importance de la cloison influe peu sur les résultats. La métroplastie endoscopique ne modifie pas la fécondité des patientes. Les résultats sont meilleurs par voie basse que par laparotomie. Aucune des modalités (ciseaux, électrorésection, échographie, laser) de métroplastie par voie basse n'a montré sa supériorité.

L'indication de la résection hystérocopique de la cloison sera posée dans un contexte d'avortements à répétition, d'avortement au second trimestre, d'accouchement prématuré.

II.2.4. Le DES syndrome

Le devenir des grossesses après exposition in utero au DES est compromis. La proportion d'avortements spontanés varie de 18 % à 26 %, significativement supérieure à celle de témoins. L'exposition au DES induit

des anomalies utérines (forme en T, élargissement de l'isthme, constriction du corps, défaut de remplissage et irrégularité des bords) observées chez 42 % à 69 % des femmes exposées.

Classiquement les anomalies utérines du DES syndrome n'étaient pas traitées chirurgicalement. Récemment 5 femmes souffrant d'ASR ont bénéficié d'une correction hystéroscopique des parois utérines, intervention suivie pour 3 d'entre elles d'une grossesse normale. Des travaux doivent confirmer ces résultats et préciser si l'amélioration est due à une augmentation du volume utérin ou à la création d'une néovascularisation au niveau des incisions.

II.2.5. Le syndrome d'Asherman

Les synéchies utérines sont impliquées dans les ASR. Dans une grande série de synéchies (2151 cas), 296 patientes (14 %) ont une histoire d'ASR. 40 % des 292 grossesses se terminent par un avortement [43]. Lorsque le diagnostic de synéchies utérines est posé, le traitement chirurgical hystéroscopique peut être proposé. Les anomalies d'implantation placentaire seraient plus fréquentes après traitement aveugle qu'après hystéroscopie (Tableau III).

*Tableau III.
Avortement avant et après traitement hystéroscopique de synéchies*

	Avant traitement		Après traitement	
	Nombre de grossesses	Pourcentage d'avortements	Nombre de grossesses	Pourcentage d'avortements
Caspi 1975	122	67 %	33	15 %
Hamou 1984	33	24 %	20	25 %
Lancet 1981	157	60 %	41	37 %
Marsch 1981	84	42 %	39	31 %
Oelsner 1974	57	84 %	20	30 %
Total	453	67 %	156	26 %

II.2.6. L'utérus fibromyomateux

Si la plupart des auteurs pensent que la présence d'un fibrome est un facteur péjoratif sur le déroulement de la grossesse, peu d'études s'intéressent à l'association fibrome et avortement. Une revue, reposant sur des études non contrôlées, note que 441 sur 1063 (41 %) grossesses chez des femmes ayant un utérus fibromyomateux se terminent par un avortement. Le taux d'avortements tombe à 19 % après myomectomie. Cette revue renforce l'impression de l'effet délétère des fibromes [5].

La recherche de malformations utérines sera proposée à toutes les patientes souffrant d'ASR. L'échographie et l'hystérosonographie semblent être les examens les plus performants. La probabilité que l'anomalie diagnostiquée soit la cause des ASR est autant plus grande que les avortements surviennent tardivement. Les traitements endoscopiques des cloisons, des synéchies et des fibromes sous-muqueux permettront la restauration d'une anatomie normale.

II.3. Les anomalies endocriniennes

De toutes les étiologies proposées pour expliquer les avortements à répétition, les anomalies endocriniennes sont les plus controversées.

II.3.1. L'insuffisance lutéale (IL)

Les ovariectomies expérimentales, les effets du RU 486 illustrent l'importance de la progestérone et du corps jaune dans le maintien de la grossesse. La définition, le diagnostic et le traitement de l'insuffisance lutéale, tout est controversé. L'association de l'insuffisance lutéale et de l'avortement à répétition n'est que depuis récemment l'objet d'études contrôlées et d'investigations scientifiques. Les résultats des travaux sur l'infertilité ne peuvent être extrapolés car on suspecte plusieurs types d'insuffisance lutéale : les uns responsables de l'infertilité et les autres des avortements.

L'insuffisance lutéale est caractérisée par une production suboptimale de progestérone retentissant sur la qualité de l'endomètre nuisant à l'implantation. Certains incluent dans ce groupe les défauts de réceptivité de l'endomètre. Le dysfonctionnement du corps jaune pourrait trouver son origine dans une anomalie de la folliculogénèse. Un retard dans la sécrétion de l'hCG pourrait induire un mauvais corps jaune. Un embryon défectueux peut sécréter trop peu d'hCG pour stimuler le corps jaune. Il est impossible de différencier une IL maladie du corps jaune et une IL secondaire à un défaut embryonnaire. La phase lutéale est évaluée sur sa durée, sur les dosages de progestérone et de protéines endométriales, sur le développement de l'endomètre (histologiquement, échographiquement). Toutes ces techniques ont de nombreux inconvénients, mais si l'on considère qu'il puisse y avoir plusieurs types d'insuffisance lutéale, leurs avantages risquent de se cumuler. Le corps jaune gravidique étant différent du corps jaune lutéal, une limite essentielle à l'évaluation du corps jaune dans les ASR est que celle-ci se fait chez des femmes alors qu'elles ne sont pas enceintes. Aucune conclusion ne peut être tirée du dosage plasmatique de la progestérone mesurée pendant la phase lutéale précédente. Pour le moment l'évaluation fonctionnelle d'un corps

jaune gravidique n'est pas possible. Les explorations ultrasoniques, qui objectivent les modifications utérines de la phase sécrétoire, n'ont pas encore répondu aux espoirs attendus.

Le diagnostic d'IL est souvent réalisé sur des biopsies d'endomètre mesurant le décalage entre la date chronologique du cycle (le repère étant soit le premier jour des règles suivantes, soit le pic de LH) et la date histologique. Un décalage entre les deux datations de plus de trois jours témoigne d'une IL.

L'incidence des insuffisances lutéales lors des avortements à répétition est variable de 3 % à 60 %. Cette grande variation traduit les difficultés à mettre en évidence ce déficit lutéal. Stray-Pederson, qui définit le plus strictement l'IL, ne retient que 3 % d'insuffisances lutéales. À l'opposé Grant, avec l'incidence la plus élevée (60 %), n'exige qu'une biopsie et deux avortements pour impliquer l'insuffisance lutéale [20]. Tulppala, le seul retenant 3 avortements à répétition et deux biopsies anormales, enregistre une incidence d'anomalies lutéales dans 17,4 % des cas [48].

Le traitement des IL dans le cadre des ASR est controversé. Théoriquement il faut soit compenser par un apport de progestérogène (voie intravaginale, per os), soit stimuler la production de progestérogène par le corps jaune (le clomiphène et les gonadotrophines (hCG)). L'évaluation des traitements est difficile parce qu'ils sont proposés pour traiter indistinctement deux types d'IL non identifiables actuellement : IL avec embryon normal et IL avec anomalie embryonnaire.

Plusieurs méta-analyses, évaluant l'efficacité de la progestérogène se contredisent. L'une incluant 11 essais trouve un intérêt à la progestérogène [13]. Une autre incluant 15 essais, mais pondérant leur influence dans l'analyse en fonction de leur qualité, ne trouve pas d'avantages à ce traitement [18]. Une dernière revue plus récente conclut que ne pas savoir conclure [25]. Étant donné les controverses pharmacologiques, il convient de ne proposer que des progestérogènes naturelles. Le traitement doit commencer 3 jours après l'ovulation qui sera détectée soit sur la courbe de température soit sur le pic de LH.

Le traitement par hCG semble améliorer le fonctionnement du corps jaune. Trois essais suggéraient un bénéfice apporté par ce traitement. Un essai randomisé et aveugle retient un avantage de l'hCG uniquement chez les patientes associant avortement à répétition et oligoménorrhée (85 % de succès si oligoménorrhée contre 40 % en son absence) [39]. Seules les patientes ayant des cycles irréguliers recevront ce traitement.

Il n'existe pas de travaux évaluant l'efficacité du clomiphène sur l'insuffisance lutéale associée à des avortements.

Les progestérogènes seront prescrites en premier. S'il y a persistance des échecs, une biopsie d'endomètre permettra de juger du retentissement sur la

fonction lutéale. En cas d'insuccès persistant ou de cycles irréguliers, le traitement par hCG sera proposé (dès la confirmation échographique de la grossesse avant la sixième semaine 10000 UI d'hCG sont injectées; puis 5000 UI deux fois par semaine jusqu'à la quatorzième semaine). Certains, devant les difficultés à diagnostiquer les IL, proposent ces traitements systématiquement dans les ASR même en l'absence de preuve d'insuffisance lutéale.

II.3.2. Le diabète sucré

Les femmes souffrant de diabète insulino-dépendant correctement équilibré n'ont pas d'excès d'avortements [33]. Mais un mauvais contrôle de la glycémie augmente le risque (15 % d'avortements lorsque l'hémoglobine glycosylée est normale contre 45 % en cas d'anomalie). Une augmentation de 1 déviation standard du taux d'hémoglobine glycosylée entraîne une augmentation de 3 % du taux d'avortements [33].

II.3.3. Les maladies thyroïdiennes

L'évaluation de la fonction thyroïdienne est classiquement recommandée en cas d'avortement à répétition. Pourtant peu de dysthyroïdies sont enregistrées. Harger ne trouve aucune anomalie thyroïdienne chez 119 femmes souffrant d'avortements à répétition [22].

La présence d'anticorps antithyroïdiens accroît le risque d'avortement [17]. Probablement le risque accru entre dans le cadre d'un dysfonctionnement auto-immun généralisé puisque les tests thyroïdiens sont souvent normaux [28]. Cependant certains ont montré une plus grande fréquence des anticorps antithyroïdiens que des auto-anticorps dirigés contre d'autres organes chez les patientes souffrant d'avortements à répétition [38]. Le bilan thyroïdien, bien que simple, peu coûteux, mais peu utile, ne fait plus partie du bilan étiologique des avortements à répétition contrairement à la recherche des anticorps antithyroïdiens [9].

II.3.4. Ovaires polykystiques et hypersécrétion de LH

Un aspect moderne de l'étiologie endocrinienne des ASR se focalise sur les ovaires polykystiques et sur l'hypersécrétion de LH. Les premières observations suggèrent que chez les femmes incluses dans un protocole de fécondation in vitro, une sécrétion élevée de LH en phase folliculaire aboutit à moins de fécondations et à plus d'avortements. Ceci fut confirmé chez les femmes concevant spontanément ou après induction de l'ovulation. Une hypersécrétion de LH est à la fois un marqueur d'infertilité et de risque d'avortements. Trois mécanismes sont proposés pour expliquer l'effet délétère : 1) LH agirait sur l'oocyte en induisant prématurément la seconde méiose, donc œuf âgé; 2) LH stimule la sécrétion thécale stimulante de

testostérone : les ovaires polykystiques sont plus fréquents en cas d'avortements à répétition, mais cet aspect n'est pas prédictif d'un avortement ultérieur, contrairement aux concentrations plus élevées de testostérone totale, libre et de sulfate de DHEA ; 3) LH aurait des effets néfastes directement sur l'endomètre.

82 % des patientes souffrant d'ASR présentent des ovaires polykystiques en échographie contre 18 % des femmes d'un groupe témoin. La concentration de LH évaluée au hasard est normale dans les deux groupes. 56 % des 500 patientes évaluées par Clifford possèdent des ovaires polykystiques contre 22 % dans une population générale voisine. Une étude sur 538 femmes incluses dans un protocole de fécondation in vitro montre un taux d'avortements de 23,6 % lorsque l'échographie montre des ovaires normaux, contre un taux de 35,8 % en cas d'ovaires polykystiques [3]. Le lien entre ovaires polykystiques et ASR serait l'hypersécrétion de LH. Le dosage de LH sérique en milieu de phase folliculaire est un test peu sensible d'évaluation de la sécrétion de LH. Pour Clifford, seulement 12 % des patientes ayant des ovaires polykystiques ont une anomalie de LH sur un dosage sérique, alors qu'un dosage urinaire ou sérique quotidien permet de diagnostiquer dans la même population 57 % de femmes hypersécrétantes. La sécrétion de LH étant très pulsatile, un dosage unique ne permet pas de détecter à coup sûr une hypersécrétion [8]. La concentration urinaire de LH dépasse la normalité à un moment du cycle chez 76 % des patientes ayant des avortements à répétition. La sécrétion totale de LH pendant le cycle est plus importante chez ces patientes (1107 ± 409 IU/l) que chez les femmes témoins (862 ± 256 IU/l). Le dosage de la LH dans les urines matinales serait la meilleure technique pour évaluer la sécrétion de LH. L'observation d'hypersécrétion de LH en l'absence d'ovaires polykystiques suggère que c'est plus la LH que les ovaires polykystiques qui intervient dans le risque d'avortements [49].

Si LH est néfaste, que devient le taux d'avortements après freination de la LH endogène par les analogues de la LHRH ? On peut inférer des études rétrospectives une certaine efficacité de cette approche [3]. Dans une population de patientes présentant des ovaires polykystiques, le taux d'avortements est plus bas lorsque des analogues de LHRH sont utilisés avant induction de l'ovulation (16,2 % versus 39,4 %) [24]. Une étude prospective randomisée traitant 106 femmes pour ASR ne confirme pas ces résultats (35 % d'avortements après freination et induction de l'ovulation contre 24 % sans traitement) [9].

II.3.5. Oligoménorrhée

Des techniques d'analyse de risques ont montré une aggravation du pronostic ultérieur en présence d'une oligoménorrhée (36 % d'avortements

en cas de cycles dépassant 34 jours contre 13 % en cas de cycles réguliers). Cette oligoménorrhée est présente chez 39 % des patientes avec ASR. La seule différence du profil hormonal chez ces patientes oligoménorrhéiques serait une réduction de la concentration lutéale d'œstradiol [39].

Une échographie pelvienne à la recherche d'anomalies ovariennes et un dosage de LH et FSH au jour 8 ou 9 du cycle seront demandés. Lorsque la patiente aura un taux de LH > 10 UI/l, une freination par analogue LHRH pourrait être proposée avant d'induire l'ovulation.

II.4. Le syndrome des antiphospholipides

Les maladies auto-immunes, en particulier le lupus, sont associées à des fausses couches et à des morts fœtales plus tardives. Le syndrome antiphospholipide (APS) associe au moins une anomalie clinique (décès fœtal, thrombose et thrombopénie auto-immune) et une anomalie biologique (présence d'un anticoagulant circulant lupique, et/ou d'une IgG anticardiolipine à concentration moyenne ou élevée).

Les anticorps antiphospholipides les mieux étudiés sont l'anticoagulant lupique (LA) et l'anticorps anticardiolipine (ACL). Une étude récente recherchant 6 auto-anticorps anti-phospholipides (anticardiolipine, -phosphosérine, -phosphoglycérol, -phosphoéthanolamine, -acide phosphatidique et -phospho-inositol), a montré que 59 % des femmes souffrant d'ASR possédaient au moins un des ces anticorps, contre 4,6 % des femmes témoins [32]. Environ 90 % des grossesses sans traitement sont interrompues en présence de LA. Les avortements en présence d'un APL seraient plus tardifs (plus de la moitié des cas ont lieu en période fœtale après 10 semaines de grossesse).

La prévalence des LA est de 5 à 10 % et des ACL de 5 à 15 % chez les patientes souffrant d'ASR. Le syndrome APS serait à l'origine de 7 % à 25 % des ASR [26]. Il faut savoir que les APL sont présents chez des femmes normales (28 % des adultes saines américaines possèdent au moins un auto-anticorps dirigé contre les phospholipides, les histones ou les nucléotides) mais, dans ces cas, le taux d'anticorps reste faible. Une faible concentration d'ACL (IgM et IgG), sans anomalie clinique, n'aurait pas de signification défavorable.

Certains pensent que la présence de LA est plus grave que celle de ACL, pour d'autres ce serait l'inverse. Comme certaines patientes avec APS auront des LA sans ACL et vice versa, il est recommandé de rechercher LA et ACL quand un APS est suspecté.

La fréquence des anticorps antinucléaires (ANA) lors des ASR varie de 8 % à 50 %. Aucune association directe entre les anticorps anticardiolipines

et la présence de ces anticorps ANA n'a pu être démontrée. Le pronostic des ASR n'est pas modifié par ces ANA.

L'association entre les anticorps anti-ADN et ASR est évoquée par deux études qui objectivent ces anticorps chez 4,9 % et 2 % des patientes souffrant d'ASR alors qu'ils ne trouvent pas ces anticorps chez les femmes témoins [12, 37].

Singh observe 32 % d'avortements lorsque les anticorps antithyroïdiens sont présents contre 16 % en leur absence [44]. Bussen note des anticorps antithyroïdiens chez 36 % des patientes souffrant d'ASR contre 9 % chez les nullipares et 4,5 % chez les multipares [4]. Aucune des patientes positives ne souffrant d'anomalie thyroïdienne, l'avortement n'est pas secondaire à une dysthyroïdie. Les anticorps antithyroïdiens semblent être un facteur de risque d'avortement indépendant des anticorps anticardiolipines [38].

II.4.1. Physiopathologie

Le mécanisme le plus souvent reconnu conduisant aux complications obstétricales serait des thromboses placentaires et/ou des artères spiralées.

Sans avoir de toxicité directe vis-à-vis du placenta, les APL augmentent la synthèse de la thromboxane de placenta maintenu en culture, synthèse normalisée par l'aspirine. En clinique humaine les taux sériques d'IL-3 sont faibles en cas d'avortements dus aux APL [16]. Dans des modèles expérimentaux d'induction d'avortements par APL, l'apport d'IL-3 exogène corrige complètement la situation. L'aspirine stimule la production d'IL-3 qui serait indispensable à la croissance placentaire.

Les APL pourraient nuire à la formation du placenta. Les deux auto-anticorps les plus fréquents sont dirigés contre la phosphosérine et la phosphoéthanolamine, protéines adhésives impliquées dans la formation et l'invasion trophoblastique. Des APL inhibent la synthèse d'hCG par du trophoblaste murin en culture.

II.4.2. Les tests de recherche des anticorps antiphospholipides

Seules les méthodes de dosage des LA et des ACL sont suffisamment standardisées pour être utiles en clinique.

L'anticorps anticoagulant (LA)

La mise en évidence d'une prolongation du temps de coagulation (TCA) (rapport TCA de la patiente/TCA témoin > 1,3) impose la confirmation de la présence d'un anticoagulant circulant dont la nature doit être précisée. Du sérum de la patiente étant mélangé à du sérum témoin, la persistance de l'anomalie de coagulation témoigne de la présence d'un anticoagulant circulant. Si la patiente est déficiente en l'un des facteurs de

coagulation, le plasma témoin corrigera les anomalies. L'addition ou la soustraction de phospholipides (Test de Triplett) lors de la réaction de coagulation permet de s'assurer de la dépendance phospholipide de l'anomalie.

Les anticorps anticardiolipines

Les ACL (IgM et IgG) sont mis en évidence par ELISA. Les résultats s'expriment en unités « GPL » pour les IgG et unités « MPL » pour les IgM. La présence d'un auto-anticorps n'est retenue que si le taux d'IgG est > 16 unités GPL et le taux d'IgM est > 10 unités MPL avec confirmation réalisée huit semaines plus tard. La pathologie auto-immune est sévère si le titre est supérieur à 80 GPL unités.

II.4.3. Traitements des APL dans le cadre des avortements

Plusieurs traitements ont été proposés : aspirine à faible dose, corticoïdes, héparine, γ globulines intraveineuses. Ces traitements interviennent soit sur la coagulation pour limiter les effets des anticorps, soit sur le système immunitaire pour inhiber la formation des anticorps.

II.4.3.1. Les corticostéroïdes

Le premier traitement proposé pour prévenir les morts fœtales chez les patientes possédant du LA fut la prescription de corticoïdes à forte dose (prednisone 40 mg par jour) associés à de faibles doses d'aspirine. Ces traitements proposés à des patientes considérées à haut risque (d'après les antécédents obstétricaux et les antécédents de thromboses) permettaient d'obtenir entre 60 et 76 % de naissances. Rapidement sont apparus des effets secondaires maternels et fœtaux. Un essai randomisé comparant prednisone (40 mg) contre héparine et aspirine à faible dose a dû être interrompu étant donnée la fréquence des prééclampsies et des accouchements prématurés après une rupture des membranes. La diminution de posologie des corticoïdes ou l'adaptation au taux d'APL n'a pas modifié sensiblement la fréquence des complications.

II.4.3.2. L'héparine

L'utilisation de l'héparine a été logiquement proposée par Rosove pour traiter des désordres d'origine thrombotique. En plus de ses effets anticoagulants, l'héparine inhibe les plaquettes et se fixerait sur les anticorps antiphospholipidiques protégeant les phospholipides trophoblastiques d'une attaque par les APL. Aucune étude n'a montré la supériorité d'une posologie anticoagulante sur une posologie prophylactique, sauf si la patiente a une phlébite concomitante. Dans la plupart des protocoles, l'héparine commence dès que l'activité cardiaque a été observée pour réduire l'exposition à l'héparine et pour éviter de traiter des grossesses ectopiques ou non viables. L'usage des héparines à bas poids moléculaire se développe au cours de la grossesse. Les

thrombopénies sont moins fréquentes qu'avec les héparines, l'importance de l'ostéoporose semble par contre être identique. Plusieurs études montrent la supériorité de l'héparine associée ou non à l'aspirine sur la prednisone.

II.4.3.3. L'aspirine

De faibles doses d'aspirine pourraient améliorer le pronostic obstétrical en bloquant l'action plaquettaire des cyclo-oxygénases, en inhibant la synthèse de thromboxane et prévenant ainsi les thromboses placentaires. L'aspirine diminue le taux d'avortements dans les syndromes APL induits expérimentalement chez la souris. L'aspirine seule a rarement été soumise à l'épreuve des essais contrôlés. Ballast a obtenu 90,5 % de naissances vivantes chez 18 patientes présentant un APS, 6,1 % des grossesses sans traitement étaient menées à bien [2]. Dans une étude récente la proportion d'issues favorables est passée de 19 % à 70 % après traitement par aspirine à faible dose chez toutes les patientes et association à l'héparine chez celles ayant des antécédents thrombotiques [29]. L'association de prednisone à l'aspirine à faible dose n'améliore pas les résultats mais augmente le nombre de complications maternelles. Deux études randomisées contrôlées récentes objectivent de meilleurs résultats avec l'association aspirine et héparine qu'avec aspirine seule [27, 40].

II.4.3.4. Les γ globulines intraveineuses

À l'instar des immunomodulations pour traiter les maladies auto-immunes, l'administration intraveineuse de γ globulines a été proposée pour diminuer le taux d'auto-anticorps circulants [45]. Ces γ globulines agirait en relançant l'activité des cellules T suppressives, en réduisant la fonction des cellules B, en bloquant les récepteurs Fc, en bloquant les auto-anticorps par transfert passif d'anticorps anti-idiotypiques et en bloquant l'activation des cellules NK. Si les bases théoriques peuvent justifier ce traitement, les séries publiées sont restreintes à quelques patientes. Les protocoles utilisés sont soit une injection de 300 mg/kg de poids trois jours consécutifs, suivie par des injections uniques mensuelles, soit une dose mensuelle unique de 1 g/kg de poids. Les γ globulines sont actuellement réservées à des cas particuliers à cause de leur coût élevé, de l'absence de preuve définitive de l'activité, du risque de transmission de maladie infectieuse. Les patientes devront être prévenues de l'éventualité de risques encore méconnus.

II.4.3.5. En pratique

Les essais randomisés comparant les différentes combinaisons de médicaments précédentes étant rares, une attitude pragmatique peut être proposée :

AVORTEMENTS À RÉPÉTITION

APL avec ou sans antécédents thrombotiques : Aspirine (100 mg/j) et faibles doses d'héparine. Contre-indications : allergie à l'aspirine, thrombopénie < 100 000, maladie hémorragique.

APL avec un lupus ou une thrombopénie modérée : Aspirine (100 mg) et, pour certains, corticoïdes à faible dose. Contre-indications : allergie à l'aspirine, thrombopénie < 100 000, maladie hémorragique, diabète, toxoplasmose.

Échecs des traitements précédents, thrombopénie sévère, lupus actif : L'attitude sera plus agressive avec : Aspirine (100 mg/j) et corticoïdes à dose immunodépressive. Les patientes seront averties des effets secondaires des corticoïdes.

L'aspirine sera arrêtée à 32 semaines de grossesse et sera remplacée par des doses prophylactiques d'héparine. Après l'accouchement l'héparine sera prescrite à dose anticoagulante et les corticoïdes seront augmentés s'ils étaient prescrits.

II.5. Environnements

Le tabagisme et l'alcoolisme maternels pourraient avoir un rôle dans les AR. Les champs magnétiques (écrans vidéo, couvertures et matelas chauffants) ont été accusés, mais leur responsabilité ne pourra être retenue qu'après évaluation des doses et des fréquences des champs magnétiques environnants. Des expositions à certains polluants (gaz anesthésiques, formaldéhyde, plomb, oxyde d'éthylène) ont été impliquées dans les avortements sporadiques. Le sélénium, élément essentiel à la fonction de l'enzyme glutathion-peroxydase protecteur de l'oxydation, pourrait faire défaut dans certains cas d'ASR.

II.6. Les facteurs psychologiques

Les facteurs psychologiques étaient considérés comme fondamentaux dans l'étiologie des avortements à répétition. Plusieurs auteurs ont décrit une personnalité type de la patiente. Berle évalue 32 patientes ayant des avortements à répétition. Il les décrit comme étant tendues, ayant besoin d'amour et d'attention... elles n'auraient ni psychose ni névrose, mais auraient dans 19 % des cas des troubles de la personnalité. Mann, après un examen psychiatrique préconceptionnel de 70 femmes ayant des avortements à répétition, observe souvent une réaction inappropriée au stress. Ces femmes auraient en commun de répondre somatiquement à certaines situations psychiques (nausées, vomissements, céphalées, colite). Leur édu-

cation aurait été marquée par une mère dominante et hyperprotectrice. Le père aurait été inexistant psychologiquement ou physiquement. La dynamique familiale créerait une personne psycho-immature qui voit plus son conjoint comme le substitut de la mère qu'un mari. Pour ces femmes qui ne se sentent pas capables d'agir de façon mature, la grossesse est un trop grand stress auquel elles répondent corporellement par des contractions, des saignements et des avortements. Simon dans une autre série trouve que ces patientes rejettent leur féminité et auraient des impulsions sadomasochistes. Les avortements seraient une manière de répondre à ces pulsions. Toutes ces descriptions de profils psychologiques ont été réalisées après la série d'avortements. Ces traits de personnalité sont fortement imprégnés par l'expérience vécue. Ces publications anciennes, anecdotiques et non contrôlées sont peu convaincantes pour retenir les causes psychologiques des avortements à répétition.

À l'époque, cette vision psychologique des avortements à répétition avait une telle influence que Grimm a pu créer un institut tourné vers l'étude de ce problème. Elle a pu soumettre de nombreuses femmes à une batterie de tests. Souvent ces patientes sont émotives avec tendance à la somatisation des émotions. Elles ont un sentiment de culpabilité vis-à-vis de la sexualité qui entraîne une grande tension qui empêche de résoudre les problèmes. Malgré cette description, elle ne croit pas à la spécificité de cette personnalité. Les anomalies observées chez 18 femmes qui ont ensuite eu une grossesse normale ont disparu, leur personnalité devenant identique à celle de patientes sans expérience d'avortement [21].

II.7. Les infections

Divers agents infectieux peuvent induire des avortements sporadiques (*Herpes simplex virus*, virus de la rubéole, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma hominis*). Plusieurs conditions doivent être remplies pour retenir la responsabilité d'un agent infectieux dans les avortements à répétition : 1) longue persistance ; 2) infestation peu symptomatique pour échapper au diagnostic et au traitement ; 3) avoir accès au fœtus soit pour infecter les tissus fœtaux, soit pour y entretenir une réponse inflammatoire. Peu d'agents infectieux répondent à ces exigences. L'intérêt s'est récemment déplacé vers les infections vaginales qui pourraient intervenir dans les avortements tardifs et les accouchements prématurés. La prévalence des anticorps IgG anti-*Chlamydia trachomatis* serait plus élevée chez les patientes souffrant d'ASR, 13 %, 41 % et 60 % après respectivement 2, 3 et 4 avortements. La prévalence des avortements serait plus importante lorsque le titre des IgG > 1/128. Étudiant les anticorps anti-

Chlamydia trachomatis, deux études n'ont pas confirmé de différence chez des femmes témoins et des femmes souffrant d'avortements à répétition [35]. Devant l'absence de preuves de responsabilité, l'efficacité des traitements anti-infectieux reste soumise à évaluation, ils ne seront prescrits que dans des études prospectives contrôlées.

II.8. Les avortements immunologiques

Pour 40-60 % des couples, la cause de leur maladie reste inconnue. Certains de ces ASR pourraient être dus au rejet de l'unité fœto-placentaire par le système immunitaire maternel qui la considère comme une greffe semi-allogénique. Malgré la prolifération des travaux, aucune preuve directe du rôle de l'allo-immunisation n'a pu être apportée.

II.8.1. Hypothèses physiopathologiques

L'unité fœto-placentaire pourrait être rejetée par des anticorps qui léseraient le trophoblaste. Des anticorps antithyroïdiens présents chez 34 % des femmes souffrant d'ASR pourraient témoigner d'une activation non spécifique des cellules B productrices d'anticorps, de plus ils pourraient reconnaître des épitopes présents sur le trophoblaste [38]. Des anticorps anti-trophoblaste abîmeraient le trophoblaste, inhibant la croissance, modifiant son antigénicité, le rendant vulnérable aux autres effecteurs de l'immunité. Mais il n'est pas totalement exclu que les anomalies observées soient secondaires aux avortements. La grossesse pourrait échouer par défaut d'anticorps bloquant. L'hypothèse des anticorps bloquants a inspiré les traitements immunologiques dont les fondements théoriques sont : 1) la mère met en place une réponse immunitaire cellulaire qui doit être bloquée ; 2) les anticorps bloquants apparaissent dans toutes les grossesses d'évolution normale ; 3) en l'absence de ces anticorps, il y a avortement. L'identité des antigènes HLA entre les deux partenaires a été accusée d'être à l'origine du défaut de synthèse des facteurs bloquants. La réalité de ces avortements HLA dépendants est contestée. Des dysfonctionnements de l'immunité cellulaire sont à l'origine de plusieurs hypothèses. Une orientation de la réponse cellulaire T vers la voie Th1 produirait des cytokines responsables de l'avortement. Chez les femmes affectées, le trophoblaste, le sperme, les microbes activeraient le système immunitaire maternel qui produirait les cytokines Th1, IFN- γ et TNF- α , capables d'inhiber la prolifération, les fonctions du trophoblaste et la croissance embryonnaire. TNF- α induit la formation de thromboses. Selon les séries, 50 à 80 % des femmes souffrant d'ASR inexplicables auraient une réponse cellulaire anormale de type Th1 vis-à-vis des antigènes trophoblastiques. 3 % des femmes normales

auraient cette anomalie de réponse [23]. À l'inverse, les femmes ayant des grossesses normales auraient une réponse T de type Th2 vis-à-vis des mêmes antigènes trophoblastiques avec libération d'IL-4 et IL-10. Cette hypothèse qui demande confirmation est renforcée par un autre travail qui objective un excès d'IL-2 et de TNF- α (deux cytokines Th1) dans le sérum des patientes souffrant d'ASR. Chez la souris les cytokines Th1 prédominent dans la *decidua* en cas d'avortement, alors que, si le déroulement est normal, ce sont les cytokines Th2 qui apparaissent. Le trophoblaste n'exprime pas les antigènes d'histocompatibilité HLA de classe I et II classiques, il serait à l'abri de la cytotoxicité cellulaire HLA-dépendante. Une molécule HLA de classe I particulière, HLA-G, est exprimée par le trophoblaste. Les tissus exprimant cette molécule HLA-G, comme le trophoblaste, sont protégés de la cytotoxicité des cellules NK (*Natural Killer*). Les cytokines Th1, en particulier IFN- γ , peuvent induire l'expression des antigènes HLA par le trophoblaste *in vitro*, le rendant vulnérable aux cellules NK. Mais cette expression anormale ne doit pas être un mécanisme essentiel des avortements, aucune différence dans l'expression des antigènes HLA n'a pu être objectivée sur du trophoblaste d'avortement spontané ou de grossesse normale. Le trophoblaste exprime des protéines régulatrices du complément. Le trophoblaste déficient en ces facteurs régulateurs pourrait être attaqué par le complément. L'activité des cellules NK serait plus élevée dans certains cas d'ASR (12 % des ASR). Ces hypothèses (défaut de reconnaissance, absence de facteurs bloquants, déficit en cytokines de type Th2, excès de cytokines Th1, excès d'activité NK) n'ont pas trouvé de confirmation pour l'instant.

II.8.2. Évaluation de la reconnaissance fœtale

Les tests biologiques sont rétrospectifs à distance de l'événement et tentent d'évaluer en périphérie des phénomènes localisés à l'interface tropho-utérine. La plupart des tests proposés sont inutiles et peu informatifs. Le partage d'au moins deux loci du système HLA ne permet pas de distinguer les couples fertiles de ceux présentant des avortements à répétition. Le typage HLA, tel qu'il est pratiqué aujourd'hui, n'apporte pas d'informations valables sur la reconnaissance fœtale. Une définition plus précise des antigènes associés au complexe majeur d'histocompatibilité et codant pour des antigènes du trophoblaste pourrait aider à caractériser des troubles immunologiques de la gestation. Témoins de la reconnaissance maternelle, les anticorps antipaternels lymphocytotoxiques ne sont certainement pas représentatifs de la réponse immunitaire induite pendant les premiers stades de la gestation. L'apparition de ces anticorps traduirait plutôt le passage de cellules fœtales dans la circulation maternelle en fin de grossesse ou au moment de l'accouchement. Par contre l'apparition d'anticorps non cytotoxiques mais

capables d'inhiber la réponse proliférative en culture lymphocytaire mixte serait un événement fréquent et précoce au cours de la grossesse. Dans tous les cas, ces deux types d'anticorps antipaternels ne sont que les témoins d'une réactivité normale, ce qui est démontré par l'augmentation de leur fréquence en relation avec l'âge gestationnel et la parité. Dans l'état actuel de nos connaissances, ces tests immunologiques sont apparemment dénués d'intérêt, car les paramètres qu'ils étudient ne sont pas directement impliqués dans la tolérance de la mère au fœtus. Le diagnostic d'avortement allo-immun est un diagnostic d'exclusion, la dénomination d'avortement inexpliqué serait plus appropriée. L'implication récente des cellules NK dans les ASR a conduit à évaluer leur activité cytotoxique dans les ASR, qui est anormalement élevée dans 12 % des cas. Des travaux sont en cours pour évaluer la réponse Th1 ou Th2 dans les diverses situations.

II.8.3. Immunothérapies

Les anomalies embryonnaires conduisant à l'avortement pourraient être dues soit à un défaut de facteurs trophiques, soit à la présence de substances toxiques. Ces deux types de facteurs peuvent être produits par le système immunitaire maternel après reconnaissance de l'unité fœto-placentaire. La grossesse exige l'installation d'un équilibre entre ces deux tendances qui est parfois rompu. Des manipulations peuvent réorienter la réponse immunitaire dans la bonne voie. Ces traitements seront sans effet sur les embryons intrinsèquement anormaux (6 % à 60 % ASR sont aneuploïdes). L'évaluation de l'efficacité des traitements dépendra des populations traitées. Si 30 % des avortements sont dus à une anomalie génétique, les méthodes d'évaluation seront assez puissantes pour mettre en évidence un bénéfice. La puissance nécessaire ne sera plus atteinte avec un taux d'anomalies génétiques de 70 %. Les anomalies immunologiques ne sont pas uniformes. Les traitements actuels traitent globalement les avortements dits immunologiques.

La comparaison des résultats n'aura de valeur que si l'analyse est stratifiée sur le nombre d'avortements antérieurs puisque la probabilité d'avoir un enfant vivant diminue de 23 % à chaque avortement supplémentaire au delà du troisième avortement.

II.8.3.1. Immunisation par leucocytes allogènes

Des immunostimulations et des immunosuppressions ont été proposées selon que l'on pensait que le système immunitaire maternel était hypo ou hyperréactif à la stimulation antigénique de l'unité fœto-trophoblastique. La justification de l'immunostimulation par immunisation par des leucocytes, des membranes de cellules trophoblastiques et du plasma séminal reposait sur la théorie controversée des anticorps bloquants dont le défaut

serait responsable des avortements. Le principe serait de stimuler la réponse immune maternelle en exposant la patiente aux antigènes paternels ou extra-conjugaux par une voie extra-utérine. Depuis dix ans, les résultats publiés étaient souvent contradictoires. Ces divergences s'expliquent partiellement par des échantillons trop petits, par l'hétérogénéité des couples et les effets des interventions conjointes. Pour essayer de trouver une réponse, deux méta-analyses utilisant des techniques statistiques différentes incluant 9 essais randomisés ont été réalisées par deux groupes indépendants, elles-mêmes présentées à une réunion de consensus de l'American Society of Reproductive Immunology [41]. Un effet bénéfique est retenu avec une différence absolue du taux de grossesses entre les groupes traités et les témoins de 8 % et 10 % pour les deux méta-analyses. Les effets secondaires liés à l'immunisation touchent 2 % des patientes. Ce faible bénéfice peut être expliqué de deux façons : 1) l'immunothérapie a un faible impact sur une maladie de forte prévalence. Dans ce cas des progrès doivent être accomplis pour augmenter le bénéfice ; 2) le traitement est très efficace mais bénéfique à seulement 8 à 10 % des patientes. Une meilleure identification des patientes s'impose. Quelle que soit l'hypothèse retenue, ce traitement ne sera bénéfique qu'à un petit nombre de patientes, onze femmes doivent être immunisées pour obtenir une naissance supplémentaire. Pour mieux définir les éventuelles bénéficiaires de ces traitements, une étude organisée par le même groupe a retenu les données des patientes ayant uniquement des ASR primaires, sans anticorps antipaternels et sans auto-anticorps. Pour ces patientes, cette analyse objective un effet bénéfique du traitement avec une différence absolue de 16,3 %. Il faut traiter 6 patientes pour obtenir une naissance vivante supplémentaire. Une première sélection des patientes pourrait améliorer les résultats de 50 % (effet absolu du traitement de 10 % sans sélection vs 16,5 % après sélection) [14]. L'efficacité de l'immunisation persiste au-delà de 5 avortements, mais serait nettement diminuée chez les patientes ayant un taux de LH élevé en phase folliculaire [6]. L'immunisation par voie sous-cutanée serait plus efficace que la voie intraveineuse. L'apparition d'anticorps antipaternels, une diminution de l'activité cytotoxique NK, l'apparition de récepteurs à la progestérone sur les lymphocytes [7] témoigneront de l'efficacité immunologique du traitement qui devra être confirmée par une grossesse.

II.8.3.2. *Gammaglobulines IV*

Mueller-Eckhardt a été le premier à prescrire les γ globulines dans les ASR. Il postulait que les γ globulines extraites d'un large pool de donneurs contiendraient les anticorps nécessaires pour éviter le rejet de l'unité fœto-placentaire [34]. Le mécanisme d'action des γ globulines n'est pas compris mais il est clair qu'elles font plus que compenser un apport d'anticorps

manquants. L'immunomodulation interviendrait à plusieurs niveaux : 1) blocage du récepteur C3 du complément; 2) blocage du récepteur Fc des macrophages; 3) stimulation de l'immunité T cellulaire; 4) inhibition de la cytotoxicité NK; 5) apport d'anticorps anti-idiotypiques intervenant dans la régulation de la réponse immune.

Les premières séries qui enrôlaient un nombre limité de patientes obtenaient un taux prometteur de grossesses de 50 % à 82 %. Deux essais randomisés en double aveugle n'ont pas confirmé l'optimisme du début. Le premier essai, réalisé par les promoteurs de cette thérapeutique, comparait en aveugle la prescription de γ globulines IV dès la conception (600 ml de γ globulines IV suivies de 400 ml toutes les trois semaines jusqu'à 25 semaines de grossesse) contre de la sérumalbumine. Le taux de naissances est identique dans les deux groupes (20/27 soit 74 % dans le groupe γ globulines, 21/30, soit 70 % dans le groupe sérumalbumine) [47]. Un essai contrôlé en double aveugle américain enregistre une différence absolue de 28 % attribuable aux γ globulines [11]. Il y a plusieurs explications à ces conclusions opposées : 1) l'effet nul de la série allemande pourrait être dû au manque de puissance de l'essai par petitesse de l'échantillon; 2) l'albumine utilisée comme placebo pourrait avoir un effet bénéfique, gommant la différence entre les deux groupes; 3) le traitement pourrait n'être efficace que s'il est commencé avant la conception; 4) la série américaine traite des patientes ayant eu 2 avortements seulement contrairement à la série allemande où toutes les patientes ont au moins 3 avortements. Dans la série américaine, le taux de grossesses du groupe témoin est plus faible, suggérant des inclusions différentes dans les deux essais. Les γ globulines diminueraient la cytotoxicité et le nombre des cellules NK périphériques chez les patientes qui mèneront une grossesse normale. La mesure de l'activité NK pourrait servir à évaluer l'efficacité théorique des injections. L'activité NK resterait élevée en cas d'échec du traitement. L'injection intraveineuse de γ globulines peut entraîner des réactions allergiques. Les préparations qui présentent des agrégats peuvent entraîner des symptômes anti-complément (frissons, nausées, oppression thoracique). Ces symptômes sont parfois liés à une injection trop rapide. Les γ globulines sont extraites d'un pool de milliers de dons de sang, il y a donc un risque de transmission d'agents infectieux (hépatite B, hépatite C, HIV, prions). Aucun cas de transmission d'hépatite B n'a été enregistré. L'hépatite C ne semble pas être transmise dans les préparations de γ globulines. Il est probable que les techniques d'extraction détruisent le virus HIV.

Les manipulations du système immunitaire sont probablement efficaces chez un petit nombre de patientes. Tout doit être mis en œuvre pour les identifier. La découverte simultanée d'une augmentation de l'activité NK dans 12 % des ASR et de la régularisation de cette activité par les immu-

nisations et les γ globulines a relancé l'intérêt de ces thérapeutiques dont on peut suivre le résultat en mesurant l'activité NK. Des tests in vitro de cytotoxicité NK en présence de γ globulines permettent de prévoir la réponse in vivo et de choisir entre immunisation et γ globulines ou même l'association des deux. Pour progresser au milieu de ces incertitudes, la prise en charge coûteuse de ces patientes ne peut être envisagée que dans le cadre de protocoles de recherche.

III. CONCLUSIONS

Les essais thérapeutiques publiés ne sont pas assez spécifiques. Connaissant assez mal les facteurs contrôlant les premiers stades de la grossesse, les résultats des traitements proposés sont analysés comme s'il s'agissait d'une panacée destinée à guérir des pathologies différentes touchant un groupe de patientes hétérogènes. Tant que les indications seront aussi vagues, il est peu probable qu'un traitement se révèle bénéfique. Tous les efforts doivent aboutir à identifier un groupe homogène de patientes pour corriger les résultats en fonction des variables confondantes. Le clinicien est confronté à une difficulté. En appliquant un protocole rigoureux, il trouve une cause d'avortement dans plus de 50 %, mais cela ne signifie pas que « la » cause a été diagnostiquée. Un avortement chromosomique peut survenir sur un utérus cloisonné. Le recours à la fécondation in vitro, dont les premiers résultats sont contradictoires, se heurte probablement aux mêmes difficultés, à savoir que ces techniques sont probablement bénéfiques à un petit nombre de patientes, mais nous ne savons pas encore les désigner.

Les mécanismes intimes expliquant les interruptions de grossesse doivent encore être élucidés et des tests diagnostiques doivent être développés pour indiquer les embryons perdus par un mécanisme extrinsèque, les seuls qui tireront bénéfice d'un traitement.

Pourquoi ne rien faire est-il jugé inacceptable quand les données objectives suggèrent que « l'inactivité maîtrisée » est la réponse appropriée ? N'oublions jamais la leçon à tirer du DES syndrome. Après avoir trouvé que 77 % des femmes souffrant d'ASR avaient une grossesse normale, Smith en 1997 concluait en toute bonne foi : « les résultats publiés ne peuvent pas être attribués à la chance, ils établissent sans aucun doute l'efficacité du traitement par le DES ». Non seulement le traitement est inefficace, mais les enfants continuent à en payer le prix.

AVORTEMENTS À RÉPÉTITION

Résumé

Les avortements spontanés à répétition (ASR) touchent 2 % à 5 % des couples sans enfant. Des arguments épidémiologiques montrent qu'il ne s'agit pas de la répétition hasardeuse d'avortements spontanés accidentels, mais bien d'une entité propre. Le bilan étiologique permet parfois de trouver un facteur de risque d'avortement. L'élimination ou le traitement de ce facteur permet souvent d'obtenir de bons résultats. Le recueil des antécédents permet de voir les variables confondantes (âge, nombre de grossesses antérieures, nombre d'avortements) dont il faut tenir compte dans l'évaluation des risques. Un bilan de premier niveau trouve un facteur de risque dans 40 % à 60 % des cas. Mais pour 40 % à 60 % des couples aucun facteur n'est retrouvé. Longtemps ces cas inexplicables formaient un vaste groupe mystérieux et fourre-tout appelé « avortements immunologiques ». Sans respect pour l'orthodoxie médicale et fort de l'expérience acquise dans les transplantations, des traitements immunomodulateurs (immunisation par lymphocytes paternels ou injection de γ globulines) furent proposés et appliqués aux patientes de ce groupe. Les premiers résultats semblaient prometteurs, mais les essais thérapeutiques méthodologiquement valables montraient certes une certaine efficacité, mais surtout que le bénéfice n'était pas distribué également et ne concernait qu'un faible nombre de patientes. Ces traitements ne sont pas la panacée universelle. Il y a urgence à mieux identifier les mécanismes pathologiques sous-jacents pour ne proposer ces traitements coûteux qu'aux patientes adéquates et pour mettre au point de nouveaux traitements. Ces exigences ne sont satisfaites que dans le cadre d'essais diagnostiques et thérapeutiques de deuxième niveau proposés par quelques centres spécialisés multidisciplinaires.

Bibliographie

1. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In : Beard RW, Sharp F, eds. Early pregnancy loss : mechanisms and treatment. London : RCOG, 1988 : 9-17.
2. Balasch J, Carmona F, Lopez Soto A et al. Low dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. Hum Reprod 1993 ; 8 : 2234-2239.
3. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. Hum Reprod 1993 ; 8 : 959-964.
4. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non pregnant women with recurrent spontaneous abortions. Hum Reprod 1995 ; 10 : 2938-2940.
5. Buttram VC jr. Mullerian anomalies and their management. Fertil Steril 1983 ; 40 : 159-163.
6. Carp HJA, Toder V, Torchinsky A, Portuguese S et al. Allogenic leukocyte immunization after five or more miscarriages. Hum Reprod 1997 ; 12 : 250-255.

7. Chiu L, Nishimura M, Ishii Y et al. Enhancement of the expression of progesterone receptor on progesterone-treated lymphocytes after immunotherapy in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Am J Repro Immunol* 1996; 35 : 552-557.
8. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage : preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9 : 1328-1332.
9. Clifford K, Rai R, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Br Med J* 1996; 312 : 1508-1511.
10. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12 : 387-389.
11. Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34 : 333-337.
12. Cowchock S, Smith JB, Gocial S. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with related abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155 : 1002-1010.
13. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 : 275-280.
14. Daya S, Gunby J and the RMITG. The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32 : 294-302.
15. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PL. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982; 38 : 447-453.
16. Fishman P et al. Aspirin-interleukin-3 interrelationships in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35 : 80-84.
17. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities : maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991; 73 : 421-427.
18. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks H, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 : 265-274.
19. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy : a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994; 84 : 294-297.
20. Grant MC, Bride WG, Moyes JM. Luteal phase defects in abortion. *Int J Fertil* 1959; 4 : 323.
21. Grimm ER. Psychological investigator of habitual abortions. *Psychom Med* 1962; 24 : 369-378.
22. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62 : 574-581.
23. Hill JA. T-helper 1-type immunity to trophoblast : evidence for a new immunological mechanism for recurrent abortion in women. *Am J Reprod Immunol* 1995; 10 : 114-120.
24. Homburg R, Levy T, Berkovitz D, Farachi J, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59 : 527-531.
25. Karamardian LM, Grimes DA. Luteal phase deficiency : effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167 : 1391.
26. Khamashta MA, Mackworth-Young C. Antiphospholipid (Hughes') syndrome. A treatable cause of recurrent pregnancy loss. *Br Med J* 1997; 314 : 244.
27. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 : 1584-1589.
28. Lejeune B, Grun JP, De Nayer P, Servais G, Glioner D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100 : 669-672.
29. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMN, Kerlake S, Hunt BJ, Hughes GRV. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp*

Rheumatol 1996; 14 : 131-136.

30. Ludmir J, Samuels P, Brooks S, Mennuti MT. Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting. *Obstet Gynecol* 1990; 75 : 906-910.

31. Marcus S, Al-Shawaf T, Brinsden P. The obstetric outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with congenital uterine malformation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 : 85-89.

32. Matzner W, Chong P, Xu G, Ching W. Characterization of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Med* 1994; 39 : 27-30.

33. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Eng J Med* 1988; 319 : 1617-1623.

34. Mueller-Eckhardt G, Heine O, Neppert J, Kunzel W, Mueller-Eckhardt C. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. *Vox Sang* 1989; 51 : 122-126.

35. Osser S, Persson K. Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 : 137-141.

36. Patton PE. Anatomic uterine defects. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37 : 705-721.

37. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-Okeefe Q, Hellman D, Corash L. The frequency of Lupus anticoagulant in systemic Lupus erythematosus. *Ann Internal Med* 1987; 106 : 524-531.

38. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with nonorganspecific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 : 837-841.

39. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage : what is important? *Obstet Gynecol* 1993; 82 : 132-138.

40. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phos-

pholipid antibodies or antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 1997; 314 : 253-257.

41. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group (RMITG). Worldwide collaborative observational study and metaanalysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32 : 55-72.

42. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Br Med J* 1989; 299 : 541-545.

43. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions : an updated appraisal. *Fertil Steril* 1982; 37 : 593-610.

44. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure : biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995; 63 : 277-281.

45. Spinnato JA, Clark AL, Pierangeli SS, Harris EN. Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 : 690-694.

46. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996; 65 : 250-253.

47. The German RSA/IVD Group. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101 : 1072-1077.

48. Tulppala M, Bjorses UM, Stenman UH et al. Luteal phase defect in habitual abortion : progesterone in saliva. *Fertil Steril* 1991; 56 : 41.

49. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993; 8 : 829-833.

50. Whittaker PG, Taylor A, Lind T. Unsuspected pregnancy loss in healthy women. *Lancet* 1983; 1 : 1126-1127.

51. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al. Incidence of early loss pregnancy. *N Eng J Med* 1988; 319 : 189-194.

Une bibliographie complète est à la disposition des lecteurs qui le souhaiteraient.