

Avortements Spontanés à Répétition



Dr; Chouali leila
Maitre Assistante Hospitalo-Universitaire
Gynecologie Obstetrique



Définitions

- ▶ *Appelés aussi : Maladie abortive*
- ▶ *trois avortements spontanés successifs correctement documentés (dépistage plasmatique ou urinaire de bêta-HCG ; échographie ; examen anatomopathologique...) ; et sans grossesse intercalaire menée à terme. chez une femme n'ayant pas changé de partenaire.*

Épidémiologie

Concernent 1 à 2 % des couples désirant une grossesse

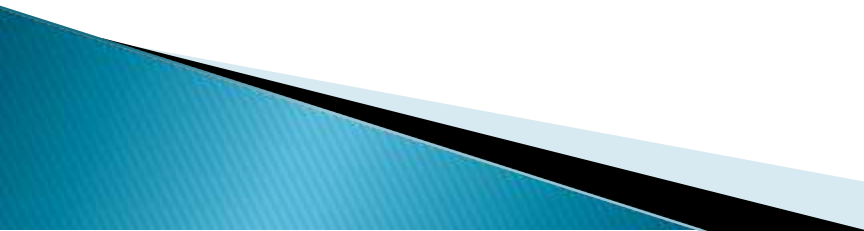
*Le risque de récurrence augmente avec le nombre
d'accidents :*

17-35 % après 2 FCS,

25-46 % après 3 FCS

50 % après 6 FCS (50).

INTERET DE LA QUESTION

- ▶ *FREQUENCE*
 - ▶ *PROBLEME ETIOLOGIQUE*
 - ▶ *DANS 50% DES CAS MULTIFACTORELS*
 - ▶ *ENQUETE BASE SUR L'INTEROGATOIRE
MINUTIEUSE POUR LIMITER LES EXPLORATIONS
ABUSIFS*
 - ▶ *C'EST UN PROBLEME DU COUPLE*
 - ▶ *POSSIBILITE DE PREVENTION (ASPEGIC
,CERCLAGE)*
 - ▶ *REPERCUSSION PSYCHOLOGIQUE*
- 

Facteurs de risque

l'âge féminin ≥ 36 ans

les malformations congénitales utérines

l'obésité (IMC ≥ 30)

l'hypothyroïdie

la présence d'anticorps anti-thyroïdie

l'endométrite chronique

l'exposition maternelle au tabac

carences en vitamines B9, B12 et

l'hyperhomocystéinémie

*une consommation de caféine quotidienne supérieure à
100 mg/j*

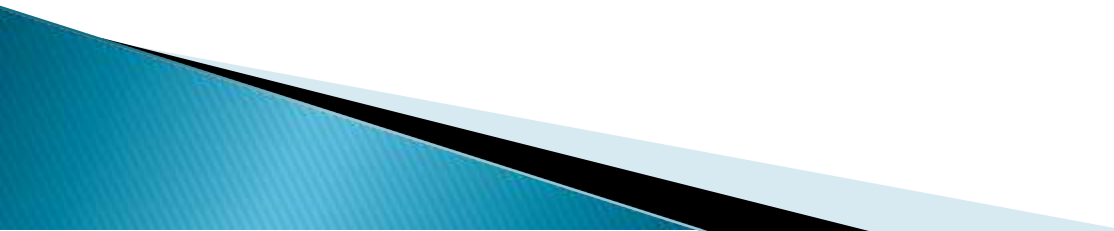
le stress

Étiologies

- ▶ *MASCULINE*
 - ▶ *FEMENINE*
 - ▶ *MIXTE*
- 

Anomalies Génétiques et chromosomiques

- ▶ *Les anomalies chromosomiques représentent la cause la plus fréquente des FCS sporadiques soit 5 à 10 % de toutes les grossesses).*
- ▶ *Elles sont mises en évidence par culture puis caryotype du trophoblaste de la grossesse arrêtée*
Les pistes actuelles sont la recherche de translocations parentales, et les biais d'inactivation de l'X.

- *L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est une translocation réciproque (échange de matériel entre 2 chromosomes).*
 - *On peut également retrouver des translocations robertsoniennes ou fusions centriques (fusion de 2 chromosomes par leur centromère).*
 - *Plus rarement, on peut retrouver des inversions péri ou paracentriques, qui sont parfois difficiles à mettre en évidence.*
- 

Certains couples font préférentiellement des FCS sur les embryons mâles, faisant évoquer l'hypothèse de maladies géniques léthales récessives liées à l'X.

L'inactivation de l'X est un mécanisme de régulation génique du chromosome X de la femme

. Elle consiste en un arrêt de la transcription des gènes d'un des deux X dans chaque cellule.

Cette inactivation entraîne un arrêt d'expression des gènes, ce qui rend la cellule monosomique pour les gènes de l'X.

Prise en charge des couples après découverte d'une translocation équilibrée parentale

La consultation de génétique est indispensable, et doit être idéalement pratiquée avant la réalisation du caryotype

Il est donc recommandé de réaliser une amniocentèse ou une biopsie de trophoblaste

Un diagnostic pré-implantatoire (DPI) de translocation peut être parfois proposé. Il consiste dans l'entrée pour le couple dans un protocole de fécondation in vitro (FIV) avec sélection des embryons réimplantés après un DPI effectué sur quelques cellules embryonnaires avant remplacement.

Ce DPI n'est possible que sur certaines translocations.

Il faut expliquer à ces couples le choix qu'ils ont à faire entre un risque de FCS élevé lors d'une conception naturelle, et la lourdeur des protocoles de FIV.

Les Causes Hormonales

- ▶ *L'insuffisance fonctionnelle du corps jaune
(Insuffisance lutéale)*
- ▶ *L'Hypothyroïdie*
- ▶ *Dysovulation ,*
- ▶ *OPK, PRL*
- ▶ *Hyperandrogénie*
- ▶ *Diabète mal équilibré*

Causes utérines

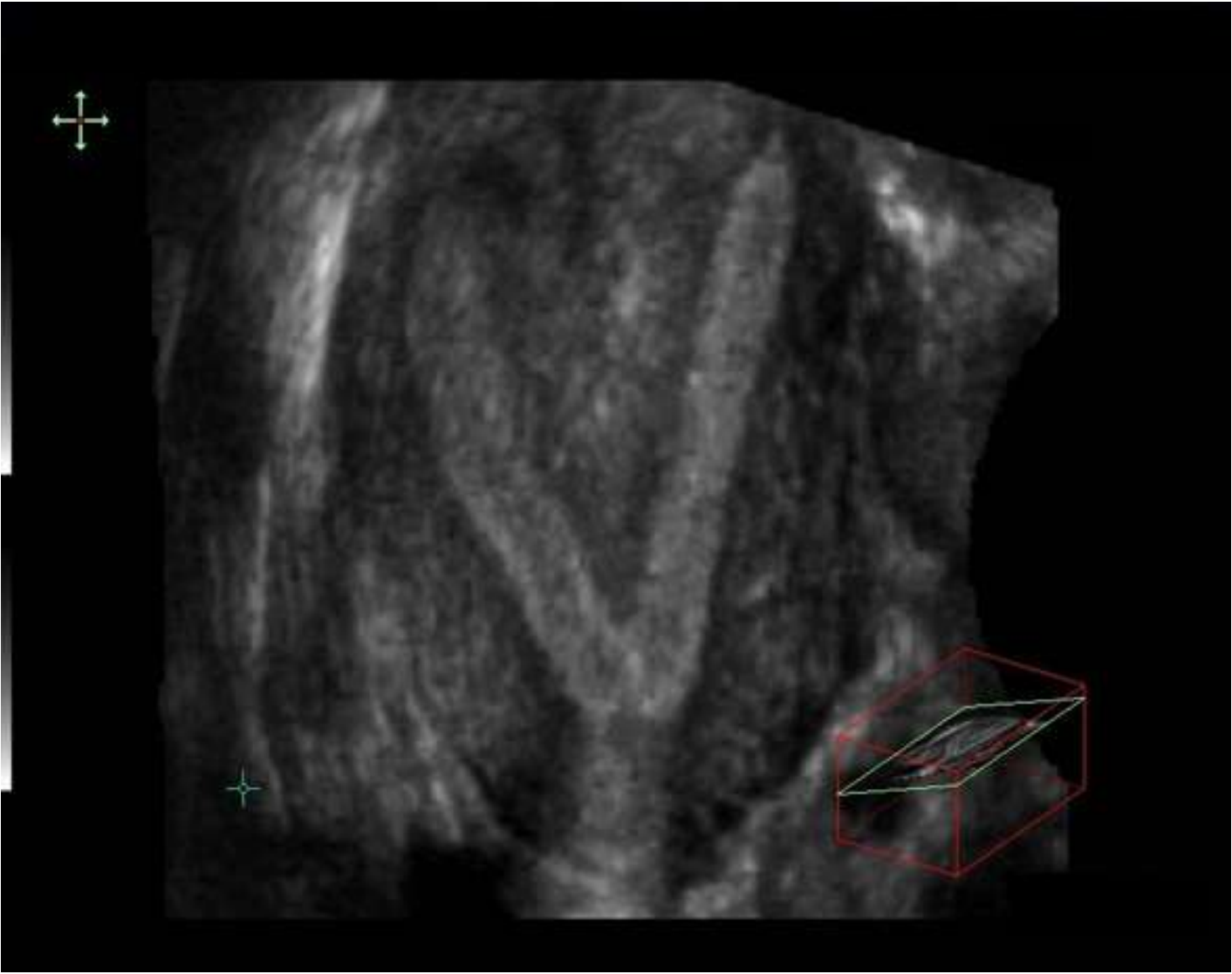
- ▶ *Congénitales: Utérus bicorne , unicolore , hypoplasie , béances , DES , cloisoné*
- ▶ *Acquises: fibromes, synéchies , béances*
- ▶ *15 à 30%*
- ▶ *Caractéristiques: responsables d'avortements à répétition plus ou moins tardifs ou d'accouchements prématurés*

Œuf vivant

Utérus Cloisonné

**Diagnostic : échographie 2D ou 3D,
hystérosalpingographie, hystérosonographie et
hystéroscopie.**

**La physiopathologie des FCSR en cas de cloison
utérine n'est pas consensuelle. Classiquement, la
pauvreté de la vascularisation du tissu fibreux de la
cloison serait responsable d'un défaut de perfusion
trophoblastique**





Synéchies utérines

La fréquence des synéchies estimée entre 4 et 7 %

Diagnostic ;

L'hystéroscopie est là encore la méthode de référence, qui permet à la fois le diagnostic et le traitement.

L'hystérosalpingographie paraît moins performante

Le mécanisme évoqué est celui d'un défaut de vascularisation endométriale et d'une mauvaise réponse aux stimuli œstrogéniques

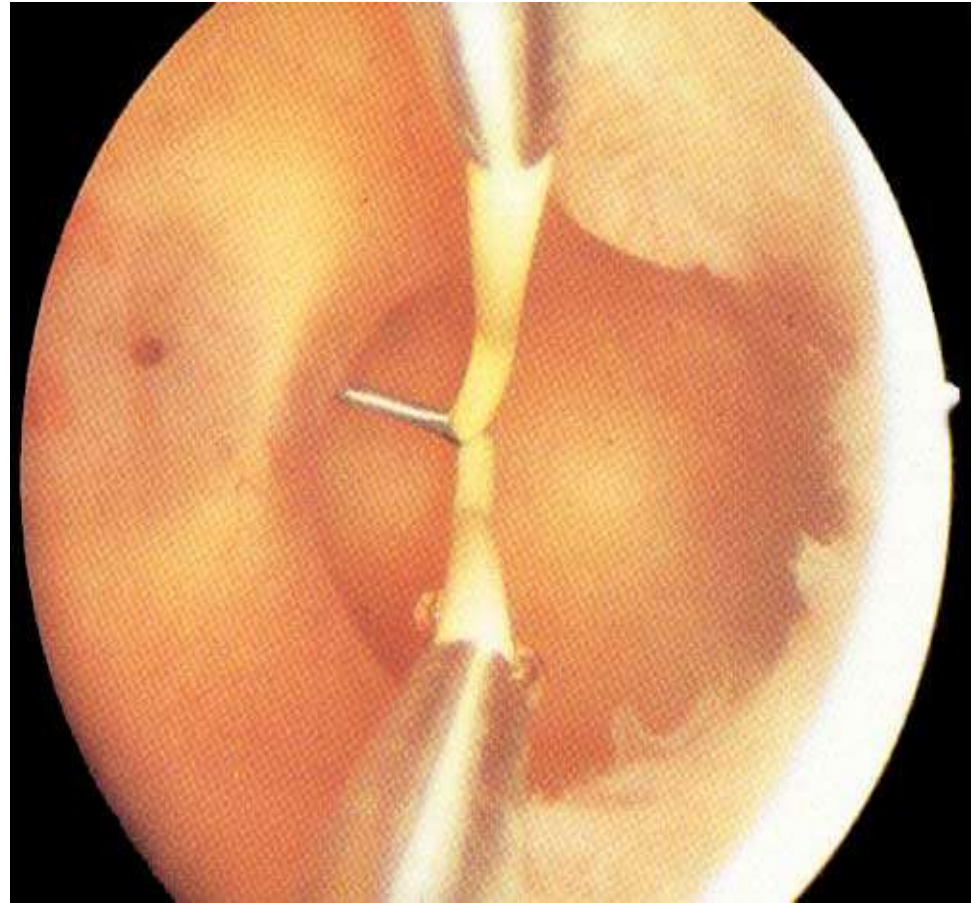
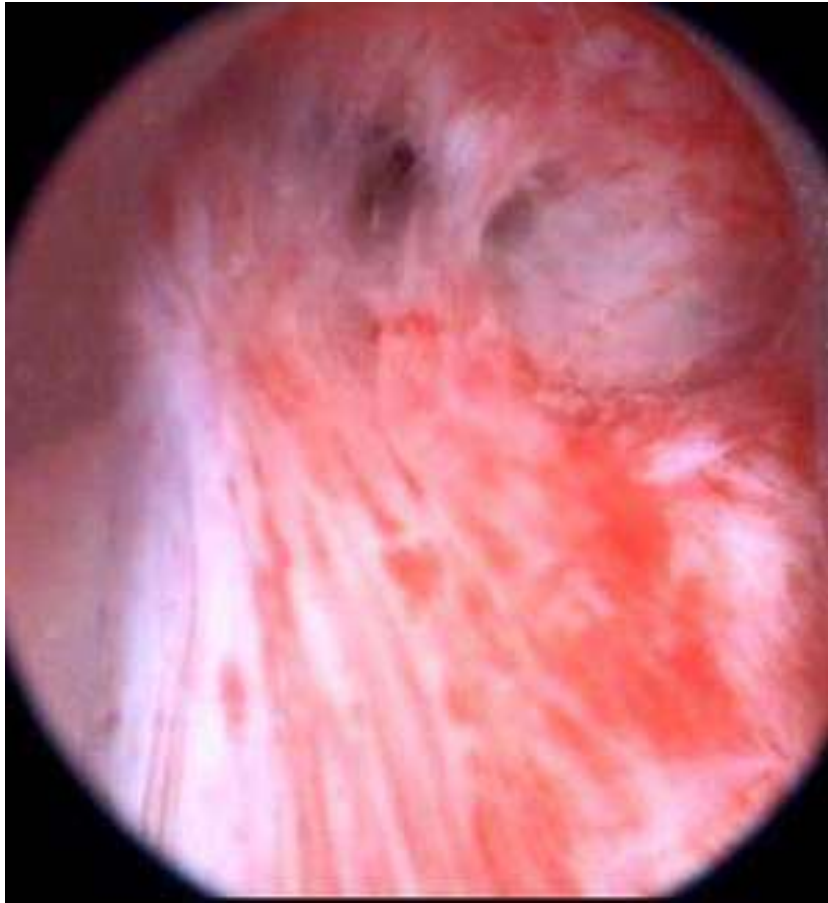
Endométrite

Le diagnostic ;

Hystérocopique reposait sur la constatation d'une congestion endométriale comparé au résultat de la biopsie d'endomètre.

les prélèvements bactériologiques vaginaux et endocervicaux sont peu fiable

Rôle des cytokines dans l'apoptose trophoblastique



Les causes infectieuses

- ▶ *Contamination*

voie ascendante

Voie hématogène

- ▶ *Germes banaux*

- ▶ *Virus: Rubéole , herpes , grippe , CMV*

- ▶ *Parasites: Toxo , paludisme , Rickettsios*

Causes immunologiques

Humorale ,

- ▶ *Auto-immune : problème antérieur grossesse. Production d'AC contre propres antigènes*
- ▶ *Allo-immune : réponse de la mère contre la contribution génétique paternelle chez l'embryon*

Dgc; groupage phénotypé ,RAI ,test de combs , antécédants de transfusion , HLA

Cellulaire , *certaines phénotypes de lymphocytes T ou cytokines seraient des éléments prédictifs de l'évolution d'une grossesse.*

- ▶ *La réponse cellulaire est capitale pour la reconnaissance de l'allogreffe semi allogénique représentée par l'embryon. intervention des cellules natural killer*

▶ *Facteurs Auto-immuns*

La présence d'auto-anticorps spécifiques d'organes seraient le témoin d'un désordre immunitaire global avec un dysfonctionnement lymphocytaire qui pourrait exercer des effets péjoratifs sur l'implantation et au-delà Rejet immunologique du fœtus allogénique exp; SAPL, Thrombophilie

Syndrome des Antiphospholipides

Entité complexe associant ;

Critères cliniques

THROMBOSE VASCULAIRE ARTERIELLE OU VEINEUSE SANS VASCULARITE.

THROMBOSES PLACENTAIRES :

Au moins un épisode de mort fœtale inexplicée à partir de 12 SA, sans anomalies morphologique ou anatomopathologique.

Au moins trois fausses couches spontanées avant 12 SA, avec un bilan maternel normal, hormonal, infectieux, chromosomique et anatomique

Au moins un épisode de prématurité avant 34 semaines de grossesse en rapport avec, soit une prééclampsie sévère, ou une éclampsie, ou un hématome rétroplacentaire, ou un retard de croissance intra-utérin sévère et un examen morphologique et infectieux normal.

. Critères biologiques

La présence d'anticorps de type antiphospholipides

Ces tests doivent respecter les critères de Sapporo et en particulier être positifs deux fois à au moins 6 semaines d'intervalle pour éliminer une positivité transitoire non spécifique (syndrome inflammatoire, infection virale...)

- ▶ *la recherche d'anticardiolipides, il faut utiliser des tests ELISA.*
- ▶ *La recherche associée des anticorps anti-bêta2-glycoprotéine anti2-GP1*
- ▶ *Il faut 1 critère clinique et 2 biologiques*

Physiopathologie du SAPL

- ▶ *effet direct sur la trophoblaste* ; *Induction d'un défaut de la placentation par:*
 - ↑ *Apoptose cellulaire*
 - ↓ *Prolifération trophoblastique*
 - ↓ *Invasion extravillieuse*
- ▶ *effet sur la voie alterne du complément*

▶ **effet thrombotique connu des**
APL

*Activation plaquettaire et action sur cellules endo.
Inhibition de la fibrinolyse et interférence avec la
protéine C*

*Liaison des APL aux protéines B2GP1 et
prothrombine*

Traitements proposés

Les objectifs thérapeutiques dans le SAPL sont de réduire les risques d'accidents obstétricaux (FCS, retard de croissance, pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire) et thrombotiques maternels.

De nombreux traitements ont été proposés (aspirine, héparine, corticoïdes, immunoglobulines, plasmaphérèses)

l'association d'aspirine et d'héparine de bas poids moléculaire, dont l'efficacité a été démontrée par plusieurs essais randomisés

- ▶ *Aspirine à faible dose : 100 mg/j en pré-conceptionnel ou dès diagnostic*
- ▶ *HBPM (Enoxaparine 40 mg/J en dose préventive
Traitement dès le début et pendant toute la grossesse.*

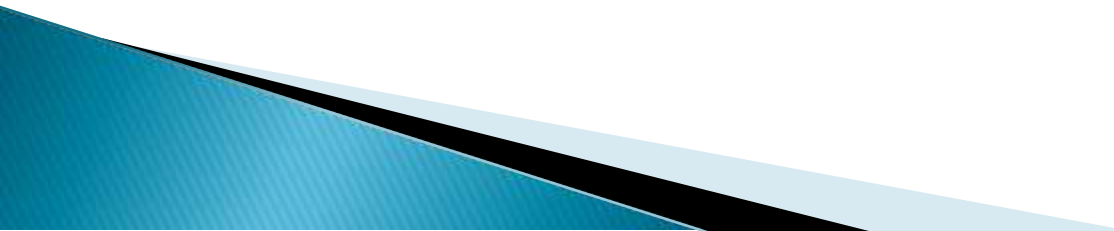
*Fenêtre thérapeutique de 24 à 48h
6 semaines PP.*

- ▶ *Corticoides si SAPL secondaire à M.autoimmune
Ig IV ou plasmaphérèses :en cas d'échec de ce TT*

Le Lupus Erythémateux Disséminé

maladie systémique d'origine auto-immune qui comporte des manifestations cliniques extrêmement polymorphes, cutané-viscérales, évoluant par poussées,

associées à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire. Il atteint fréquemment la femme jeune, ce qui rend sa rencontre au cours de la grossesse non exceptionnelle.



Le diagnostic de LED

réunissant 4 ou plus des 11 critères, simultanément ou successivement, à n'importe quel intervalle

- ▶ **1. rash malaire**
- ▶ **2. lupus discoïde**
- ▶ **3. photosensibilité**
- ▶ **4. ulcérations buccales ou nasopharyngées**
- ▶ **5. arthrites non destructives touchant 2 articulations périphériques ou plus.**
- ▶ **6. sérites : pleurésie, péricardite**
- ▶ **7. atteinte rénale :**
 - ▶ – protéinurie persistante supérieure à 0,5 g/24 h
 - ▶ – cylindres cellulaires hématiques, hémoglobinuriques, granuleux, tubulaires ou mixtes
- ▶ **8. atteintes neurologiques :**
 - ▶ – convulsions, en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique
 - ▶ – psychose, en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique

9. anomalies hématologiques :

- *anémie hémolytique avec réticulocytose*
- *leucopénie à au moins 2 reprises*
- *lymphopénie à au moins 2 reprises*
- *thrombopénie en l'absence de médicament*

responsable

10. anomalies immunologiques :

- *présence de cellules LE*
- *taux anormal d'anticorps anti-ADN*
- *présence d'anticorps antinucléaires anti-Sm*
- *tests sériques faussement positifs pour la syphilis*

11. présence d'anticorps antinucléaires

Traitements proposés

*Corticothérapie en périconceptionnel voir
préconceptionnel 10 à 20 mg en fonction du taux
d'AC pendant toute la grossesse et 2 mois en post
partum (poussées fréquentes en PP)*

*Antipaludéens de synthèse : Action anti-
inflammatoire et anti-thrombotique : 400 mg/j*

*Anti-agrégants : Aspirine 100 mg/j en
préconceptionne*

lHéparine (HBPM) : si SAPL associé

Autres pathologies dys-immunitaires et/ou inflammatoires

la maladie de Crohn ou les thyroïdites auto-immunes peuvent favoriser les FCS précoces par le biais de poussées inflammatoires. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Le traitement vise à éviter les poussées, et fait appel le plus souvent à la corticothérapie.

Hypothyroïdie ;

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la fonction trophoblastique et le développement neurologique fœtal,

Pour éviter cette hypothyroïdie, fréquente chez les femmes substituées par des hormones de synthèse, il est indispensable de contrôler régulièrement les taux de TSH, mais aussi de T4 et souvent d'augmenter les doses pendant la grossesse.

- ▶ **Thyroïdite auto-immune** ; La présence d'anticorps anti-thyroïde, avec à la fois des anti-thyroglobuline (anti-TG) et des anti-thyroperoxy-dase (anti-TPO) augmente le risque de FCS
- ▶ **Hyperthyroïdie** ; L'exposition fœtale à des taux trop élevés d'hormones thyroïdiennes est également un facteur de risque de FCS

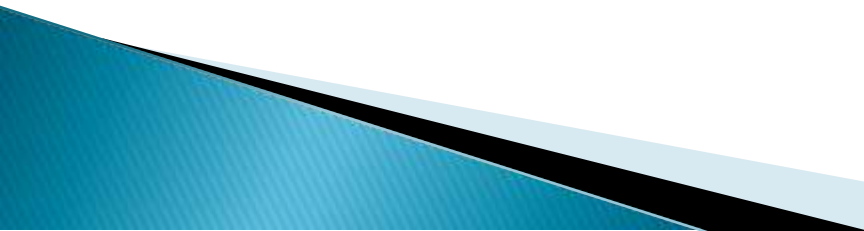
Thrombophilie

De nombreuses études ont été publiées décrivant des associations entre FCS précoces et/ou MFIU et des marqueurs biologiques de thrombophilie.

*Composante hémorragique ; Maladie Willabrand ,
défécite en fibrinogène*

*Composante thrombotique ; hyperhomocysténémie ,
défécite en protéine C, protéine S, antithrombine
mutation du V ou du II)*

Anomalies spermatiques

- ▶ *Les paramètres spermatiques et notamment les anomalies chromosomiques sont systématiquement étudiés chez les couples stériles*
 - ▶ *Exp; OAT Varicocele, infection, génétique*
 - ▶ *Dgc ; spermocytogramme spermoculture caryotype*
 - ▶ *Trt ; antioxydant vit C vit E*
- 

Bilan à réaliser devant des FCR

En cas de FCR, il est recommandé de rechercher un diabète

un SAPL

une hypothyroïdie avec la présence d'Ac anti-TPO et anti-TG

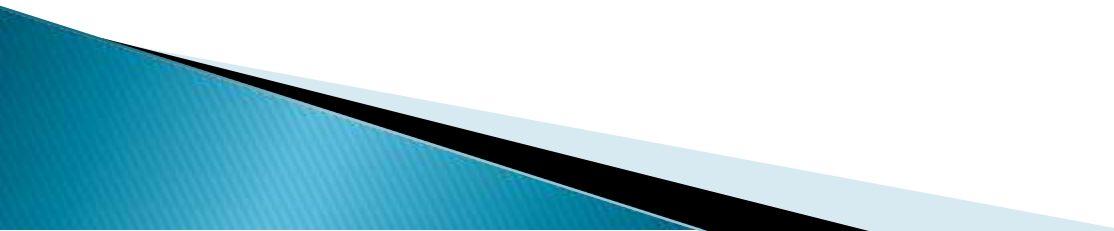
*une carence vitaminique (B9, B12) **

une hyperhomocystéinémie

une hyperprolactinémie

une altération de la réserve ovarienne à l'échographie pelvienne à J3 du cycle et/ou dosage d'AMH)

une malformation utérine ou une anomalie utérine acquise accessible à un traitement chirurgical

- ▶ *Abrt precoce ; Aberration*
 - ▶ *Abert tardif ; BCI , Infection*
 - ▶ *Femme agé; Aberration*
 - ▶ *Femme jeune; Hormonale, hypoplasie*
 - ▶ *Si hemorragie en premier ; œuf malade*
 - ▶ *Si la douleur en premier; uterus malade*
- 

Prise en charge des FCR

- ▶ *Chez les femmes ayant des FCR avec une carence vitaminique diagnostiquée en vitamine B9 et/ou une hyperhomocystéinémie, une vitaminothérapie est recommandée en antéconceptionnel et à poursuivre en cas de grossesse : association B6 (250 mg x 3/jour par voie orale) + B9 (15 mg/jour par voie orale).*
- ▶ *Chez les femmes ayant des FCR avec une carence vitaminique B12, une substitution en vitamine B12 (250 à 500 µg/jour par voie orale ou 1 000 µg/semaine par voie parentérale) est recommandée en antéconceptionnel et à poursuivre en cas de grossesse*

traiter par L-Thyroxine une patiente présentant une hypothyroïdie et/ou porteuse d'Ac anti-thyroïdiens (anti-TPO, ou anti-TG), que la patiente soit en euthyroïdie, hypothyroïdie ou hypothyroïdie sub-clinique.

traiter par bromocriptine une femme présentant une hyperprolactinémie isolée et des FCR

Il est recommandé de prescrire un traitement associant aspirine et HBPM uniquement chez les femmes présentant des FCR et un SAPL

Prévention

- ▶ *Conseil génétique si anomalie génétique connu*
- ▶ *Traitement des infections cervico--vaginales*
- ▶ *Anomalies utérines = résections cloisons cure synéchie myomectomie , cerclage si BCI*
- ▶ *Equilibrer diabète*
- ▶ *améliorer ovulation*
- ▶ *Immunologie : aspirine ±± corticoïdes Anti coagulants*

CONCLUSION

FCSR : motif fréquent de consultation .

Concernent 2% des couples

Définies par > 3 arrêts de grossesse

*Bilan non consensuel car cause souvent non précise en dehors
des maladies chromosomiques*

Seules des hypothèses physiopathologiques sont possibles

*Divers thérapeutiques essayées : pas de consensus en
dehors du syndrome des antiphospholipides*