

Pertes fœtales à répétition

par Bernard Couturier

CLASSIQUEMENT, trois avortements spontanés consécutifs avant la 20^e semaine de gestation ou trois pertes consécutives de fœtus d'un poids inférieur à 500 g définissent le syndrome de pertes fœtales à répétition, qui touche environ 1 % des femmes fertiles. Étant donné que 10 à 15 % des grossesses cliniques se terminent par une perte fœtale, cette prévalence est supérieure au risque théorique, évalué à 0,5 %.

Plusieurs barrières naturelles expliquent la faible performance reproductive chez l'être humain. Ainsi, on estime qu'environ 50 à 60 % des ovocytes fécondés ne progresseront pas jusqu'à une grossesse clinique. Des anomalies chromosomiques affectent 10 % des spermatozoïdes et 20 % des ovules. Ce risque s'accroît avec l'âge, et plus de 85 % des ovocytes sont anormaux chez les femmes de plus de 40 ans. À un stade de développement embryonnaire plus avancé, on note des arrêts de division préimplantatoires chez environ 20 à 30 % des embryons, et des arrêts précliniques chez environ 30 %. Finalement, 10 à 15 % des pertes surviennent après un diagnostic clinique de grossesse. La très grande majorité des pertes fœtales sont donc dues à des anomalies chromosomiques au stade prézygotique ou postzygotique.

Le risque de récurrence après deux ou trois pertes fœtales consécutives est d'environ 25 à 40 %. Il est donc généralement recommandé de procéder à une exploration après trois avortements spontanés consécutifs. On y aura toutefois recours plus ou moins rapidement selon différents facteurs, dont

l'âge de la patiente, ses antécédents personnels et familiaux, l'infertilité associée, l'âge gestationnel lors des pertes fœtales et l'histoire antérieure d'une grossesse à terme. Il est important de noter qu'un facteur causal n'est retrouvé que dans seulement 30 à 50 % des cas, et que peu d'études prospectives avec randomisation sont à la base des recommandations thérapeutiques.

Nous passerons donc en revue les causes possibles des pertes fœtales à répétition et leurs traitements potentiels : les facteurs étiologiques peuvent être génétiques, anatomiques, immunitaires, infectieux, endocriniens, thrombophiliques ou environnementaux.

Afin d'aider le lecteur, nous précisons les niveaux de preuve appuyant les recommandations citées dans cet article :

- Niveau A : essais avec randomisation ;
- Niveau B : études importantes, expérimentales ou observationnelles ;
- Niveau C : preuves plus restreintes, mais les recommandations se fondent sur l'observation des experts et ont été sanctionnées par des groupes reconnus.

Facteurs génétiques

Les pertes fœtales sont souvent causées par des facteurs génétiques. Ainsi, environ 70 % des pertes fœtales précoces sont dues à des anomalies chromosomiques. Trente pour cent des pertes fœtales du deuxième trimestre et 3 % de la mortinatalité sont également associés à des anomalies chro-

mosomiques. La majorité de ces pertes (95 %) sont dues à des anomalies du nombre de chromosomes (trisomies 16 et 22, monosomie XO), et non à des anomalies structurales.

Chez environ 5 à 8 % des couples où la femme a eu trois pertes fœtales consécutives, on trouvera une translocation équilibrée chez un partenaire. Dans un tel cas, le risque que le nouveau-né soit atteint d'une trisomie est de 1 à 15 %.

Alors qu'une anomalie chromosomique structurale détectée chez un nouveau-né laisse le plus souvent présager une translocation équilibrée chez l'un des parents, une anomalie du nombre de chromosomes est habituellement due au hasard.

Il est donc généralement recommandé, en présence de pertes fœtales à répétition, d'effectuer un caryotype chez les deux conjoints (niveau C) et sur le produit de conception (niveau C) pour conseiller ultérieurement le couple quant au risque de récurrence et aux possibilités de diagnostic prénatal.

Facteurs anatomiques

Une anomalie utérine se rencontre chez 1 à 3 % des femmes fertiles, 3 % des femmes infertiles, et 10 à 15 % des femmes ayant des pertes fœtales à répétition. Ces anomalies, qui sont soit congénitales (septum utérin), soit acquises (fibromes sous-muqueux et synéchies), empêcheraient le développement embryonnaire ou fœtal en perturbant l'apport vasculaire ou en

Le Dr Bernard Couturier, obstétricien-gynécologue, exerce chez Procréa services cliniques et laboratoires diagnostiques, à Mont-Royal.

Tableau I

Thrombophilie et pertes fœtales à répétition

Thrombophilie	Avortement spontané	Mort <i>in utero</i>	Prééclampsie
Résistance à la protéine C (Facteur V Leiden)	++	++ +	++
↓ Antithrombine III	++	++	+
Déficit en protéine C	+	++	+
Déficit en protéine S	+	++	+
Hyperhomocystéinémie	+	+	+

+ : association possible
++ : association démontrée

restreignant l'espace vital.

Le diagnostic s'effectue par hystérosalpingographie, hystérosonographie, hystérocopie avec laparoscopie ou imagerie par résonance magnétique. Malheureusement, aucune étude prospective avec randomisation n'a évalué l'efficacité des traitements chirurgicaux. En présence de septum utérin, de fibromes sous-muqueux ou de synéchies, on peut proposer une chirurgie correctrice, idéalement par hystérocopie, après avoir exclu les autres causes reconnues de pertes fœtales et s'être assuré que les données de l'anamnèse concordent (niveau C). Dans un tel cas, on peut espérer un taux de naissances vivantes d'environ 70 %. Pour les autres anomalies utérines, un consensus se dégage pour adopter plutôt une attitude conservatrice et éviter la chirurgie (niveau C).

Facteurs immunitaires

Facteurs auto-immuns

Le **syndrome des antiphospholipides** se définit comme une manifestation clinique, soit de thrombose vasculaire (artérielle ou veineuse), soit de

complication obstétricale (mort *in utero* après la 10^e semaine de grossesse, trois pertes fœtales avant la 10^e semaine ou accouchement avant la 34^e semaine avec hypertension artérielle grave) chez des patientes ayant des anticardiopholipines ou des anticoagulants lupiques.

On trouve un niveau important d'anticorps antiphospholipides chez 15 % des femmes ayant des pertes fœtales à répétition, alors qu'un tel niveau n'est décelé que chez 2 % des femmes ayant des antécédents obstétricaux normaux.

Il est donc recommandé de faire un dosage de ces anticorps lorsqu'une femme a des pertes fœtales à répétition (niveau A). Si le résultat est positif (de préférence avec deux prélèvements décalés d'au moins six semaines), il est recommandé de traiter avec de l'aspirine à faible dose (80 mg *die*) et de l'héparine à dose prophylactique (5000-6000 UI s.c. b.i.d.) (niveau A). La probabilité que le fœtus soit viable passe alors de 10 à 75 %.

Facteurs allo-immuns

Une trop grande similarité entre les conjoints des antigènes majeurs d'his-

tocompatibilité leucocytaire (HLA) peut occasionner un déficit de production d'anticorps bloquants maternels avec rejet du produit de conception : telle fut la théorie à l'origine des traitements « immunitaires ». Ces traitements visent à stimuler soit l'immunité passive par transfusion d'immunoglobulines, soit l'immunité active par transfusion de leucocytes paternels.

Il n'y a cependant pas de test permettant de sélectionner les couples qui pourraient potentiellement bénéficier d'un tel traitement. En fait, les études récentes ne montrent pas que l'immunité passive ou active a une efficacité significative, et ses effets secondaires potentiels, à court et à long terme, n'en justifient pas l'usage (niveau A).

Facteurs infectieux

Toute infection maternelle grave, bactérienne ou virale, peut causer une perte fœtale sporadique. Aucun agent infectieux n'est toutefois reconnu comme étant l'instigateur de pertes fœtales à répétition. Les tests sérologiques ou les cultures du tractus gé-

Tableau II

Pertes fœtales à répétition : évaluation et traitement

Catégories de facteurs étiologiques	Évaluation	Traitement
Environnementaux	Anamnèse	Éviter l'exposition.
Infectieux	Nil	Traitement empirique à la doxycycline ?
Endocriniens	TSH	Thyroxine
	Insuffisance lutéale ?	Traitement empirique au citrate de clomiphène ?
	Épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (résistance à l'insuline ?)	Metformine (syndrome des ovaires polykystiques et résistance à l'insuline ?)
Génétiques	Caryotype (homme et femme)	Conseils génétiques
	Caryotype du produit de conception	Diagnostic préimplantation Insémination thérapeutique avec donneur
Anatomiques	Hystérocopie/laparoscopie	Chirurgie
	Hystérosonographie ou hystérosalpingographie	
	Imagerie par résonance magnétique	
Immunologiques	Anticoagulants lupiques	Héparine + AAS
	Anticardiolipines	
Thrombophiliques	Résistance à la protéine C (Facteur V Lieden)	Héparine
	Mutation du facteur II	
	Protéine C	
	Protéine S	
	Antithrombine III	

nital ne sont donc plus recommandés (niveau C).

Facteurs endocriniens

Un diabète mal équilibré ou une hypothyroïdie manifeste peuvent provoquer une perte fœtale, mais pas les états contrôlés ou subcliniques. L'insuffisance lutéale avec sécrétion inadéquate de progestérone en phase lutéale en début de grossesse fut longtemps considérée comme le facteur causal. Une analyse des taux de gros-

sesses avec différents traitements hormonaux ne montre pas hors de tout doute qu'ils offrent des bénéfices, et une méta-analyse de six études révèle que l'utilisation postconceptionnelle des suppléments de progestérone n'est pas efficace (niveau A).

L'hyperinsulinisme noté dans un sous-groupe de patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques est possiblement en cause dans le taux élevé (30 %) de pertes fœtales qui accable ces patientes. Les résultats préliminaires d'études sur le sujet per-

mettent d'espérer que la normalisation de l'insulinémie améliorera le taux de nidation.

Thrombophilies

Des modifications affectant certains facteurs de coagulation provoquent des états d'hypercoagulabilité avec thrombose des artères spiralées et intervillieuses entraînant des complications obstétricales, dont les pertes fœtales à répétition. Les connaissances dans ce domaine évoluent toutefois

beaucoup. Le *tableau I* résume l'état actuel des connaissances.

La coagulopathie est traitée avec de l'héparine à une dose ajustée en fonction du déficit. L'efficacité de cette approche reste toutefois à démontrer (niveau C).

Facteurs environnementaux

Il semble que la consommation de plus de 900 mL d'alcool par mois ou de plus de 16 cigarettes par jour double le risque de perte fœtale. En cas d'exposition à d'autres produits toxiques, il faut procéder à une évaluation individualisée du risque.

Il est à noter que, comme nous l'avons mentionné antérieurement, le dépistage des maladies infectieuses ou de l'insuffisance lutéale n'est pas recommandé. Toutefois, si le résultat du bilan est complètement négatif, certains auteurs suggèrent un traitement empirique avec de la doxycycline pour éradiquer un mycoplasme potentiel, ou encore d'utiliser du citrate de clomiphène pour traiter l'insuffisance lutéale.

Le *tableau II* résume les examens d'investigation et les traitements présentement recommandés. D'autre part, il semble que le soutien psychologique d'une équipe dévouée améliore les chances de succès, bien que cet aspect n'ait pas été évalué par des études comparatives.

LES PATIENTES ayant des pertes fœtales à répétition courent un risque plus élevé de problèmes obstétricaux, et une surveillance plus étroite est fortement recommandée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse. □

Bibliographie

1. Acien P. Incidence of Muëllerium defects in fertile and infertile women. *Human Reproduction* 1997 ; 12 : 1372.
2. Ans, et al. Antiphospholipides and anti-protein syndromes in non thrombotic, non auto immune women with unexplained primary, early fetal loss. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 228.
3. Anasari A, et al. Recurrent pregnancy loss. *J Reprod Med* 1998 ; 43 (9).
4. Benkhalifa SM. De l'ovocyte au blastocyste. Contribution des anomalies chromosomiques dans les échecs de développement embryonnaire.
5. Brigham, et al. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reprod* 14 (11) : 2868.
6. Brunenfeld, et al. Thrombophilia – associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999 ; 2 (5) : 765.
7. Duyas. The effectiveness of allogenic leucocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. Recurrent miscarriage immunotherapy trialists group. *AJRI* 1994 ; 32 : 294-302.
8. Jivraj, et al. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum Reprod* 2001 ; 16 (1) : 102-106.
9. Kutteh W, et al. Antiphospholipid antibodies and reproduction. The antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999 ; 41 : 133.
10. Li TC. Recurrent miscarriage: principles of management. *Hum Reprod* 1998 ; 13 (2).
11. Poland, et al. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *AJOG* 1977 ; 127 : 685.
12. Prolog. Reproductive endocrinology and fertility. *ACOG* 1999.
13. Reindollar R. Contemporary issues for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol Clin North Am* septembre 2000.
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6^e éd. Baltimore : Williams and Wilkins, 1999.
15. Warburton, et al. Spontaneous abortion risk in human. *AMJ Human Genetic* 1964 ; 16 : 1.
16. Early Pregnancy Loss. *ACOG Technical Bulletin* 1995 ; (212).

FMOQ – Formation continue

L'appareil locomoteur/La santé au travail

15 et 16 novembre 2001, Hôtel Wyndham, Montréal
Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499

