

Les pertes foetales à répétition résoudre l'énigme

Chantal Marquis

Félicia, 34 ans, vient de vivre un second avortement spontané après 18 mois de tentative pour devenir enceinte. Désespérés, elle et son conjoint vous demandent conseil. Ils aimeraient en connaître la cause. Êtes-vous à l'aise de leur répondre ?

SELON LA SÉLECTION NATURELLE, de 30 % à 50 % des grossesses se terminent par un avortement spontané et seulement de 15 % à 20 % sont cliniquement reconnues¹⁻³. Par ailleurs, de 0,5 % à 4 % des femmes subissent des pertes foetales répétées^{2,4}. Chez une patiente en ayant eu deux, la possibilité que cela se reproduise est de 23 % à 30 %. Après trois avortements spontanés, le taux est de 29 % à 33 % et après quatre, de 30 % à 40 %^{2,5}.

Depuis plusieurs décennies, la définition officielle d'avortements spontanés récurrents est la suivante : « trois pertes foetales consécutives ou plus survenant avant vingt semaines de gestation, et ce, avec le même partenaire »^{5,6}. Les grossesses ectopiques et les môles hydatiformes sont exclues de cette définition. En outre, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la masse de l'embryon doit être inférieure à 500 grammes.

Depuis 2001, les recommandations commencent progressivement à se modifier. L'American Society for Reproductive Medicine et l'American College of Obstetricians and Gynecologists suggèrent d'entreprendre l'évaluation après deux pertes foetales consécutives prouvées^{5,6}, car les risques de récurrence sont similaires

La D^{re} Chantal Marquis, omnipraticienne, exerce à la Clinique de planification des naissances du Centre de santé et de services sociaux de Rimouski-Neigette.

Tableau 1

Facteurs de risque de pertes foetales répétées^{5,9}

- ⊗ Âge maternel avancé*
- ⊗ Âge paternel avancé
- ⊗ Nombre d'avortements spontanés
- ⊗ Grande multiparité
- ⊗ Absence de grossesse menée à terme
- ⊗ Pertes foetales précoces (avant 10 semaines)

*Les risques doublent de 20 à 40 ans

et le pourcentage de facteurs étiologiques découverts lors des examens paracliniques est comparable dans les cas de deux ou de trois avortements spontanés et plus.

Cette nouvelle approche préconisant une action rapide est surtout importante lorsque la mère a plus de 35 ans ou que le couple tente de procréer depuis plus d'un an¹. Un suivi particulier est nécessaire en cas de pertes foetales répétées, car le risque de complications d'une éventuelle grossesse est plus élevé, notamment la prématurité ou le retard de croissance intra-utérine⁷.

Quelles sont les principales causes ?

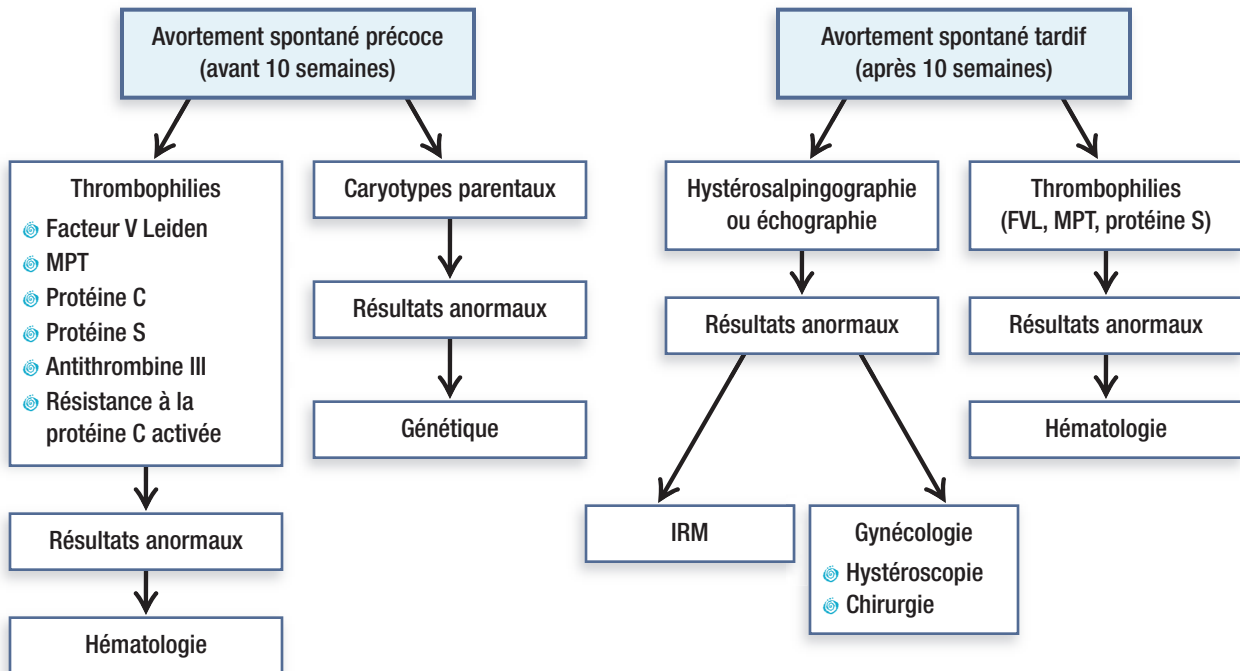
Une origine multifactorielle est de plus en plus envisagée. Généralement, on arrive à trouver au moins un facteur causal chez de 50 % à 60 % des couples^{5,8}.

L'American Society for Reproductive Medicine et l'American College of Obstetricians and Gynecologists suggèrent de commencer l'évaluation après deux pertes foetales consécutives prouvées.

Repère

Figure

Évaluation complémentaire selon l'âge foetal^{4,6,8,14,15}



MPT : mutation de la prothrombine

Les principaux facteurs de risque sont énumérés dans le *tableau F*^{5,9}.

Si les avortements spontanés surviennent précocement, c'est-à-dire avant dix semaines de gestation, il y a lieu de rechercher des causes génétiques et endocriniennes ou certaines thrombophilies. Dans le cas de pertes fœtales plus tardives, l'accent doit être mis sur l'évaluation des causes anatomiques et immunologiques et de quelques thrombophilies⁶.

Origines anatomiques

Une affection utérine est présente dans de 10 % à 15 % des cas de pertes fœtales répétées^{1,5,10}. Il peut s'agir de malformations congénitales (le septum intra-utérin demeurant le plus fréquent, suivi de l'utérus bicorne ou unicorn), d'anomalies utérines acquises, comme les léio-

myomes sous-muqueux, les polypes endométriaux et le syndrome d'Asherman (ensemble d'adhérences intra-utérines souvent causées par des curetages répétés ou effectués peu de temps après la période postnatale)^{1,5,10}.

Anomalies génétiques

Des anomalies chromosomiques sont découvertes dans la moitié des produits de conception fœtaux examinés lors des avortements spontanés^{5,11}. Les trisomies, les monosomies et les polyploïdies sont les plus fréquentes et sont essentiellement attribuables à des facteurs extrinsèques ou tératogènes (stress oxydatif, produits chimiques, médicaments, rayonnement ionisant, carence nutritionnelle, âge, etc.)^{2,8,11}.

Des anomalies chromosomiques d'origine parentale sont présentes dans de 3 % à 8 % des pertes fœ-

Lorsque les pertes fœtales répétées surviennent précocement, les causes sont souvent génétiques, endocriniennes ou thrombophiliques tandis que lorsqu'elles arrivent plus tardivement, leurs origines sont plus fréquemment anatomiques ou immunologiques.

Repère

tales répétées. Elles regroupent surtout les translocations réciproques, les translocations robertsonniennes et les mosaïques^{5,12}.

Thrombophilies

Les thrombophilies héréditaires ou acquises sont en cause dans 40 % des pertes fœtales répétées⁵. Une association claire a été mise en évidence avec de nombreux biomarqueurs. Ces anomalies sont plus fréquentes dans les cas de pertes fœtales précoces. Par contre, certaines le sont aussi lors des avortements spontanés plus tardifs, comme c'est le cas du facteur V Leiden, de la mutation de la prothrombine G20210A et du déficit en protéine S^{7,8,13} (figure).

Origine immunologique

La cause immunologique dominante est le syndrome des antiphospholipides, qui fait aussi partie de la catégorie des thrombophilies. À lui seul, ce syndrome est responsable de 15 % des cas de pertes fœtales répétées^{5,10}. Il peut être héréditaire ou acquis (comme le lupus érythémateux disséminé qui compte pour 37 % des cas)¹. D'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behçet, etc.), certains lymphomes et quelques médicaments peuvent aussi en être la cause. Le syndrome des antiphospholipides est souvent associé au facteur XII. Le *tableau II* résume les critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides selon l'International Society on Thrombosis and Hemostasis^{8,13}.

Origines endocriniennes

Une cause endocrinienne est présente dans de 15 % à 60 % des cas de pertes fœtales répétées^{5,10}. De 20 % à 40 % de ces endocrinopathies sont attribuables au syndrome des ovaires polykystiques.

Le diabète de type 1 non maîtrisé, l'hypothyroïdie non traitée et l'hyperprolactinémie sont liés de façon non équivoque aux pertes fœtales répétées^{1,8}.

L'insuffisance de la phase lutéale est associée clairement à 35 % des cas. Par contre, les critères diagnostiques et le traitement sont encore un sujet de controverse¹.

Autres causes

Les facteurs environnementaux, les produits chimiques (pesticides, oxyde nitreux, arsenic, mercure, etc.), les rayonnements ionisants, les infections (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, cytomégalovirus, etc.)

Tableau II

Critères diagnostiques du syndrome des antiphospholipides^{1,14}

Pour poser le diagnostic, le médecin doit constater la présence d'au moins un critère clinique et d'un critère de laboratoire

Critères cliniques

- ☉ Une ou plusieurs thromboses artérielles, veineuses ou microvasculaires
- ☉ Une ou plusieurs pertes fœtales inexpliquées avec morphologie normale après dix semaines de gestation
- ☉ Un ou plusieurs enfants nés prématurément avant 34 semaines de grossesse en raison d'une hypertension de la grossesse ou d'une insuffisance placentaire grave
- ☉ Trois pertes fœtales inexpliquées ou plus avant dix semaines de gestation

Critères de laboratoire

- ☉ Anticorps anticardiolipine (IgG, IgM)
- ☉ Anticoagulant lupique
- ☉ Anticorps antiphosphatidyl

et certains médicaments (dont les anti-inflammatoires) sont souvent liés aux cas idiopathiques. Les carences vitaminiques (acide folique, vitamine B₁₂), le tabagisme actif et passif, la caféine (plus de 375 mg/j, soit environ trois cafés), l'alcool (consommation supérieure à un verre par jour) et la cocaïne sont des éléments contributifs, en fonction de la dose^{2,5,8}.

Quels examens demander ?

L'évaluation d'un couple qui vit des pertes fœtales répétées doit être adaptée aux antécédents personnels et familiaux et surtout au nombre de semaines de gestation au moment des pertes fœtales (figure).

Le *tableau III* contient une liste des différents examens paracliniques pouvant être demandés selon la cause recherchée. Nous discuterons plus en détail de certains de ces examens.

Caryotype

Le caryotype permet d'évaluer les aberrations numériques et structurales, mais peut ne pas détecter les anomalies des gènes simples ou les petites délétions, duplications ou translocations^{6,14}.

Le caryotype fœtal est la meilleure façon d'orienter

Tableau III

Prise en charge des pertes fœtales répétées (bilans de base)^{1,2,4,12}

Bilan de base prégrossesse

- Groupe sanguin
- Anticorps antiparvovirus
- Anticorps antirubéole
- Anticorps antivaricelle (en cas de doute)
- Prélèvement pour ITSS (VIH, syphilis, hépatites B et C, chlamydiae, gonorrhée)

Bilan de base des pertes fœtales répétées

- Formule sanguine
- TSH
- Prolactine
- Glycémie à jeun
- Temps de coagulation activé (TGA)
- Bilan du syndrome des antiphospholipides
 - Anticorps anticardiolipine (IgG, IgM)
 - Anticoagulant lupique
 - AntiB₂ glycoprotéine-1
- Spermogramme
- Caryotype fœtal
- Caryotype parental (en cas d'antécédents familiaux ou de consanguinité)
- FSH au jour 3 (patiente plus de 34 ans)
- LH, FSH (en cas d'oligoménorrhée)

l'évaluation. S'il est anormal, le risque de récurrences est moins élevé. En effet, il est fort probable que le problème soit causé par des facteurs extrinsèques transitoires entraînant une aberration chromosomique chez le fœtus. Il faut malgré tout éliminer la possibilité d'un facteur génétique en demandant le caryotype des parents^{6,14}. Inversement, si le caryotype fœtal est normal, il faut rechercher une cause anatomique, immunologique ou endocrinienne ou encore une thrombophilie¹⁴.

Le caryotype des deux partenaires doit être priorisé s'ils ont moins de trente ans ou encore s'il y a une diathèse familiale de pertes fœtales répétées, de mortinaissances ou de malformations congénitales. Si le spermogramme du conjoint révèle une oligospermie grave (moins de 5 millions/ml ou moins de 4 % de formes normales), l'analyse du caryotype de ce dernier devient impératif⁵.

Bilan biochimique et hématologique spécifique

Lorsque des antécédents familiaux évoquent une thrombophilie (thrombophlébites profondes, embolies pulmonaires, bébés mort-nés, etc.), il est suggéré de faire le dépistage des thrombophilies (*figure*)^{1,4,8,14}.

Les tests immunologiques et de thrombophilies doivent être effectués à deux reprises à intervalle de six à douze semaines pour être valables, à l'exception du facteur V Leiden et du facteur II. Ces bilans sanguins doivent avoir lieu plus de six semaines après une grossesse ou un avortement¹.

Le dosage de la FSH au troisième jour du cycle menstruel est proposé si la patiente a plus de 34 ans afin d'évaluer les réserves ovariennes¹⁵. Si le résultat est supérieur à 15 mUI/ml, une insuffisance ovarienne précoce est probable⁵.

Imagerie médicale, quel est le meilleur examen ?

Pour une bonne évaluation de l'anatomie utérine et de la perméabilité tubaire, l'hystérosalpingographie est le test de dépistage à privilégier. Lorsque cet examen n'est pas accessible, l'échographie pelvienne et transvaginale est acceptable. Toutefois, sa moins grande sensibilité fait en sorte que la moitié des affections peuvent être manquées. Par contre, la fiabilité de l'échographie en 3D est meilleure, un septum intra-utérin pouvant être visualisé à partir de 10 millimètres^{4,16} (*figure*).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est indiquée seulement si le médecin découvre des anomalies imprécises lors des examens précédents⁶. En présence d'anomalies intra-utérines importantes, l'hystérocopie est l'outil diagnostique à privilégier. Elle permet aussi de retirer des polypes, des adhérences et certains septums intra-utérins lors de la même intervention⁶.

Quelles sont les options thérapeutiques ?

Pharmacothérapie

La conduite thérapeutique dépend des facteurs causaux découverts. De toutes les recherches effectuées dans le domaine des thrombophilies et des pertes fœtales répétées, c'est le traitement prophylactique du syndrome des antiphospholipides qui est le mieux documenté.

Il est suggéré de commencer par 80 mg d'acide acétylsalicylique (AAS) avant la conception, puis par une héparine de faible poids moléculaire ou par une héparine non fractionnée à dose prophylactique ou inter-

médiaire après la conception (ex. : daltéparine sodique (Fragmin) à raison de 5000 UI toutes les 24 heures ou héparine à raison de 5000 UI toutes les 12 heures). Cette recommandation de niveau 1B, appuyée par l'American College of Obstetricians and Gynecologists, le Royal College of Obstetricians and Gynecologists et l'American College of Chest Physicians, a pour objectif de prévenir les avortements spontanés. Il est préférable de cesser l'AAS vers 36 semaines de gestation ou de sept à dix jours avant l'accouchement^{1,15,17}. La patiente peut recommencer à le prendre douze heures après une césarienne ou six heures après un accouchement vaginal. En période postnatale, l'American College of Chest Physicians conseille de remplacer l'héparine par la warfarine lorsque le rapport international normalisé (RIN) est thérapeutique et de poursuivre l'AAS de quatre à six semaines. Cette dernière recommandation ne s'appuie cependant pas sur de grandes études contrôlées¹⁶.

Le traitement des autres thrombophilies est plus spéculatif, car les résultats des études contrôlées sont moins clairs. Une consultation en hématologie ou en gynécologie est idéale aux fins de discussion des risques et des avantages de chaque situation ambiguë.

Le traitement des endocrinopathies comme l'hypothyroïdie et le diabète va de soi. Par ailleurs, la prévention des pertes fœtales causées par le syndrome des ovaires polykystiques à l'aide de la metformine semble prometteuse, mais le nombre d'études à répartition aléatoire est insuffisant pour faire des recommandations officielles⁸.

Chirurgie

Dans les cas d'anomalies utérines, en particulier chez les patientes ayant un septum intra-utérin ou un utérus bicorne, des traitements chirurgicaux peuvent être envisagés selon l'importance de la malformation anatomique. Les méthodes de prédilection sont la résection transcervicale par hystérocopie pour les adhérences et les septums, la laparoscopie et la laparotomie correctrice^{4,16}.

Quand orienter en spécialité ?

Lorsque le caryotype d'un des deux partenaires est

anormal, il est recommandé de diriger le couple vers un généticien, notamment en raison des risques accrus de malformations congénitales. La possibilité de tests génétiques prénataux, comme l'amniocentèse ou la biopsie des villosités chorales, est donc à considérer¹².

L'insémination intra-utérine avec le sperme d'un donneur est une option thérapeutique en cas d'atteinte chromosomique masculine. La fécondation *in vitro* associée à un diagnostic génétique préimplantatoire est une autre option possible^{1,12}. Cette dernière modalité thérapeutique peut être utilisée en cas de pertes fœtales répétées idiopathiques¹.

DANS LE CAS DE FÉLICIA et de son conjoint, nous avons procédé à un questionnaire et à un examen physique chez les deux partenaires. Nous avons ainsi pu cibler les examens adéquats à faire en fonction de l'âge maternel, la survenue tardive des pertes fœtales répétées et des antécédents de thrombophlébites familiales (tableau III et figure). Nous avons effectué un bilan de base préalable à la grossesse et un autre relatif aux pertes fœtales répétées de même que le dosage de la FSH au troisième jour du cycle, un bilan de thrombophilies et une hystérosalpingographie. L'évaluation s'est révélée normale. Nous avons donc rassuré le couple, car ils ont de 60 % à 70 % de chances de devenir parents¹². Par contre, ils auront besoin d'une supervision rigoureuse de la période pré- et postconceptionnelle. ☞

Date de réception : le 14 septembre 2010

Date d'acceptation : le 17 novembre 2010

La D^{re} Chantal Marquis n'a déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50 (1) : 132-45.
2. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J et coll. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62 (5) : 335-47.
3. Carson SA, Branch DW. Management of recurrent early pregnancy loss. *Am Coll Obstet Gynecol Pract Bull* 2001; 24 : 1-12.
4. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2009; 93 (4) : 1234-43.

Dans le domaine des thrombophilies et des pertes fœtales répétées, c'est le traitement prophylactique du syndrome des antiphospholipides qui est le mieux documenté.

Repère

5. Tulandi T, Al-Fozan HM. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. *UpToDate*. Version 18.3 : septembre 2009. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 5 décembre 2010).
6. Tulandi T, Al-Fozan HM. Evaluation of couples with recurrent pregnancy loss. *UpToDate*. Version 18.3 : septembre 2009. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 5 décembre 2010).
7. Tulandi T, Al-Fozan HM. Management of couples with recurrent pregnancy loss. *UpToDate*. Version 18.3 : septembre 2010. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 5 décembre 2010).
8. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35 (4) : 609-22.
9. Tien JC, Tan TY. Non-surgical interventions for threatened and recurrent miscarriages. *Singapore Med J* 2007; 48 (12) : 1074-90.
10. Bick RL. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22 (1) : 107-20.
11. Tulandi T, Al-Fozan HM. Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. *UpToDate*. Version 18.3 : septembre 2009. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 5 décembre 2010).
12. Warren JE, Sylver RM. Genetics of pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51 (1) : 84-95.
13. Di Micco P, D'uva M, Strina I et coll. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. *Clin Lab* 2007; 53 (5-6) : 309-14.
14. Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS et coll. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66 (40) : 257-67.

Summary

Repetitive pregnancy loss: solving the enigma. After two successive foetal losses, it is more and more recommended to start an investigation. Main etiologies are anatomical, genetic, immunological, endocrinal and thrombophilia. Paraclinical tests must be targeted according to suspected causes. These are determined by personal and family history, age of pregnancy at the time of loss. The most documented pharmacological prophylactic treatment is for antiphospholipid syndrome. In cases of anatomical malformation, a surgery can be useful. A referral in genetics or to a fertility clinic must be considered in some clinical situations.

15. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et coll. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Am Coll Chest Phys* 2009; 133 : 844-86.
16. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T et coll. Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010; 93 (6) : 1983-8.
17. Lockwood CJ, Schur PH. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies or the antiphospholipid syndrome. *UpToDate*. Version 18.3 : janvier 2010. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : le 5 décembre 2010).