

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1991

THESE N° 170

**AVORTEMENTS SPONTANES A REPETITION  
EXPERIENCE DE DEUX EQUIPES**

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

**Annie CATTANEO**  
née le 15 octobre 1961 à Toulon

EXAMINATEURS DE LA THESE

**Mr le Professeur BAUDET**  
**Mme le Professeur ARCHAMBEAUD**  
**Mr le Professeur HEDON**  
(Université de Montpellier)  
**Mr le Docteur VALLEIX**  
**Mme le Docteur LA COUR**  
(Hôpital Sud Grenoble)

**Président**  
**Juge**  
**Juge**  
**Juge**  
**Membre invité**

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

\*\*\*\*\*

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD  
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Monsieur le Professeur BAUDET  
Professeur des Universités de Clinique Obstétricale et Gynécologique  
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux  
Chef de service.

Pour votre rigueur scientifique à laquelle je me référerai toujours

Pour la formation pratique que vous m'avez donnée

Pour votre forte personnalité

Pour avoir accepté de présider ce jury

Acceptez mes remerciements.

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD MOUVERAUX  
Professeur des Universités  
Professeur de Médecine Interne  
Médecin des hôpitaux

Pour l'intérêt que vous portez à ce travail

Pour avoir accepté de participer à ce jury

Acceptez mes remerciements

Monsieur le Professeur HEDON  
Professeur des Universités de Clinique Obstétricale et Gynécologique  
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux

Pour m'avoir inspiré le thème de ce travail

Pour votre soutien à toutes les étapes de cette thèse

Pour votre rigueur scientifique qui restera un exemple

Pour avoir accepté de diriger ce travail

Soyez convaincu de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur VALLEIX  
Maître de Conférence des Universités  
Praticien Hospitalier

Pour avoir guidé mon apprentissage chirurgical avec patience

Pour ton expérience clinique et tes qualités professionnelles

Pour avoir accepté de juger ce travail

Reçois mes remerciements.

Madame Isabelle LA COUR  
Chef de Clinique

Pour l'amitié et tout ce qui nous lie

Pour ton soutien quotidien au cours de ces dernières années

Pour avoir accepté de participer à ce jury

Reçois toute mon affection.

A ma grand mère

Pour l'amour qui nous lie  
Pour l'intérêt qu'elle portait à ma vie

A mes parents

Pour leur soutien quotidien  
Avec toute mon affection

A Thérèse, Alain, Marie-Elsa

Grâce à eux ma progression fut possible sans pour autant m'égarer  
Avec toute ma tendresse

A ma famille

A mes amies et amis

Pour leur fidélité et leur présence  
Pour avoir partagé mes enthousiasmes  
A toutes les personnes qui m'ont soutenu au cours de mon internat

A l'équipe montpelliéraine

Pour leur accueil chaleureux.

# PLAN

## I - INTRODUCTION

## II - NOTRE ETUDE

### A - DEFINITIONS

### B - ETUDE LIMOUGEAUE

- 1°) Patientes
- 2°) Méthodes
- 3°) Résultats

### C - ETUDE MONTPELLIERAINE

- 1°) Patientes
- 2°) Méthodes
- 3°) Résultats

## III - DISCUSSION

### A - QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### B - EN PRATIQUE QUAND DEBUTER LE BILAN ?

### C - POURQUOI RECHERCHER LES CAUSES DITES CLASSIQUES D'A.S.R ?

- 1°) Anomalies génétiques : sont-elles ici en cause ?
- 2°) Quelles étiologies endocriniennes ou métaboliques ?
- 3°) Les causes infectieuses mais dans quels cas ?
- 4°) Intérêt de l'hystérosalpingographie ?
- 5°) Existe-t-il une pathologie vasculaire utérine ?
- 6°) Mode de vie et intoxications exogènes.

### D - IMMUNITE ET ASR

- 1°) Alloimmunité et ASR : l'enthousiasme qu'en reste-t-il ?
  - a) Les bases
  - b) Traitement

c) Que reste-t-il de notre enthousiasme ?

2°) Mécanismes autoimmuns ou FCS à répétition d'origine  
hématologique

a) La maladie abortive autoimmune

b) Autres anomalies hématologiques et ASR.

E - VOIES DE RECHERCHE

IV - QUE PEUT-ON PROPOSER DE PLUS ?

V - CONCLUSION

VI - BIBLIOGRAPHIE

**- I -**

**INTRODUCTION**

Même si à l'heure actuelle les techniques médicales ont progressé à tel point que l'on puisse programmer une grossesse, il est des domaines où les espoirs semblent rester minimes.

Aujourd'hui, une femme peut disposer de sa vie sexuelle sans pour autant avoir de grossesse non désirée véritablement ; d'autres, au contraire, dont le couple présente un problème de stérilité pourront peut être bénéficier des nouvelles techniques de procréation médicalement assistée repoussant ainsi toujours plus loin les limites de la stérilité du couple.

Les avortements spontanés à répétition (ASR) représentent pour les couples un problème assimilé à une véritable stérilité et sont d'autant plus décevants que des débuts de grossesse existent mais se soldent toujours par des échecs. Le médecin se trouve confronté à un problème d'infécondité.

Quoiqu'il en soit ce domaine est encore celui de la recherche. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier les fausses couches spontanées à répétition dans deux groupes de couples ayant consulté pour ce problème entre février 1989 et juin 1991 dans les services de Gynécologie Obstétrique I et Médecine Interne B du CHU de Limoges d'une part, et les services de Gynécologie Obstétrique du CHU de Montpellier d'autre part.

Nous exposerons donc tout d'abord après un rappel de définitions, notre étude et ses résultats dans un premier chapitre.

La discussion fera l'objet du deuxième chapitre et nous essayerons alors de donner quelques réponses aux problèmes soulevés par notre étude :

- quand débiter le bilan, lourd des fausses couches spontanées (FCS) à répétition ?

- doit-on rechercher les causes classiques d'ASR : ainsi doit-on explorer les anomalies génétiques, endocriniennes ou métaboliques, infectieuses, anatomiques et vasculaires utérines ; doit-on prendre en compte le mode de vie des couples ?

Pour ce qui est des domaines plus récemment abordés, un grand problème reste en suspens : l'immunité et ses débouchés thérapeutiques.

Dans un troisième et dernier chapitre nous essayerons de proposer un bilan étiologique standardisé, afin que toutes les équipes préoccupées par ce problème puissent parler des mêmes phénomènes et envisager des thérapeutiques que l'on pourrait espérer plus rigoureuses.

**- II -**  
**NOTRE ETUDE**

Notre étude portera donc sur deux groupes de femmes : celles ayant consulté dans les services de Gynécologie I et Médecine interne du CHU de Limoges et celles ayant consulté à la Maternité de Montpellier.

Ces consultations motivées par des avortements spontanés à répétition du premier trimestre se situent sur une période allant de janvier 1989 à 1991.

## **A - DEFINITIONS**

Alors que l'avortement spontané est une pathologie fréquente touchant 12 à 15 % de grossesses diagnostiquées, il semble que les définitions données soient variables :

Ainsi pour les médecins que nous sommes, c'est l'interruption de la grossesse entre la fécondation et la période de viabilité foetale, soit environ 28 semaines d'aménorrhée. Pour la loi, c'est l'interruption d'une grossesse avant la limite légale de viabilité, soit 180 jours. Pour l'O.M.S., cependant, c'est l'expulsion d'un fœtus pesant moins de 500 grammes.

On ne parlera d'avortements spontanés à répétition ou maladie abortive ou fausses couches spontanées à répétition qu'à partir de trois avortements spontanés au moins, sans grossesse intercalaire menée à terme.

On distingue les formes primaires dans lesquelles aucune grossesse n'a donné naissance à un enfant viable, des formes secondaires consécutives à une ou plusieurs grossesses menées à terme.

Nous limiterons notre étude aux fausses couches à répétition dites précoces car elles interviennent au plus tard à 16 SA.

## **B - GROUPE I : Etude des cas limougeauds**

### 1°) Patientes

comporte 16 patientes

âge moyen : 30 ans (extrêmes : 22 / 41)

nombre moyen d'avortements spontanés 2,43 (extrêmes : 2/3)

### 2°) Méthodes

Le bilan étiologique pratiqué comporte :

a - bilan de l'ovulation : courbe ménothermique, dosage de progestérone en 2ème phase du cycle.

b - bilan hormonal :

- HGPO (hyperglycémie provoquée, par voie orale)
- Prolactine
- Androgènes : testostérone, Delta 4 androstenedione, sulfate de DHA, 17 OH progestérone
- Bilan thyroïdien : T3,T4, TSH.

c - bilan infectieux :

- Sérologies: toxo-rubéole, Rickettirose, ornithose, Psittachose, Grippe, CMV, Herpes, Hépatites A et B, BW, HIV, Chlamydiae, Mycoplasme
- Prélèvement vaginal : recherche de listéria
- ECBU

d - bilan génétique :

- Caryotypes féminin et masculin

e - bilan immunologique :

- Recherche anticoagulant circulant de type lupique par TCA
- Recherche de maladie auto-immune : Anticorps anti-noyau, anti-thyroïde, anti-microglobuline, anti-mitochondrie, anti-muscle lisse, anti SSA, SSB, SSM.

Les tableaux ci-après reconstituent les histoires cliniques de chaque patiente séparément.

NOM	TER	MICH	MCM	MCM	GIM	MAS
Age	23	24	33	25	26	
Nb de FCS	3	2	2	3	2	
HGPO	normale	non fait	perturbée		normale	normale
Caryotypes	normaux	normaux	normaux		normaux	non faits
Ovulation	dysovulation	dysovulation	normale		normale	normale
Bilan infectieux	négatif	ECBU : protéus	négatif		non fait	négatif
Bilan autoimmun	non fait	non fait	anormal		négatif	négatif
Spermogramme	oligotératospermie	normal	non fait		normal	normal
TCA	normal	normal	normal		normal	non fait
Hystérosalpingographie	polyype isthmique	irrégulière bord Gche	non faite		non faite	normale
RLM	non fait	non fait	non faite		non faite	négative
Traitement	1°) curetage biopsique 2°) Pergotime + Duphaston	Clomid --> ovulation tardive Clomid + métrodine ovulation à J 9	Lévothyrox 50 Régime hypoglycémique		en cours de bilan	Clomid
Devenir de la Gros.	en cours de bilan					Grossesse évolutive

NOM	DEL	SAL	DES	POUR	JOU
Age	32	41	28	30	33
Nb de FCS	2	2	3	3	2
HGPO	normale	normale	normale	normale	normale
Caryotypes	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux
Ovulation	normale	normale	normale	normale	normale
Bilan infectieux	négatif	Chlamydiae positif	négatif	négatif	négatif
Bilan autoimmun	anormal	anormal	normal	anormal	anormal
Spermogramme	non fait	non fait	non fait	non fait	non fait
TCA	normal	normal	normal	non fait	normal
Hystérosalpingographie	non faite	non faite	normale	non faite	non faite
RLM	non faite	non faite	non faite	non faite	non faite
Traitement				en cours de bilan	perdue de vue
Devenir de la Gros.	Début de grossesse spontanée	grossesse spontanée amniocentèse ITG Tri	grossesse spontanée évolutive		Grossesse évolutive

NOM	GAR	COL	MCN	DAC	GIR
Age	37	31	34	30	23
Nb de FCS	2	2	3	2	3
HGPO	normale	normale	normale	normale	non faite
Caryotypes	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux
Ovulation	normale	normale	normale	normale	normale
Bilan infectieux	négatif	négatif	négatif	négatif	non fait
Bilan autoimmun	normal	non fait	normal	normal	anormal
Spermogramme	non fait	non fait	normal	non fait	non fait
TCA	normal	normal	normal	normal	augmenté
Hystérosalpingographie	non faite	non faite	non faite	non faite	non faite
RLM	non .faite	non faite	négative	non faite	non faite
Traitement					Solupred 30 mg/j, puis 27 mg/j
Devenir de la Gros.	perdue de vue	grossesse spontanée débutante	grossesse spontanée évolutive	grossesse spontanée évolutive	Grossesse évolutive

NOM	BLA				
Age	31				
Nb de FCS	3				
HGPO	non faite				
Caryotypes	normaux				
Ovulation	non faite				
Bilan infectieux	chlamydiae positif				
Bilan autoimmun	anormal				
Spermogramme	non fait				
TCA	normal				
Hystérosalpingographie	non faite				
RLM	négative				
Traitement	Solupred 20 à 30 mg/J				
Devenir de la Gros.	grossesse spontanée évolutive				

### 3°) Résultats

Au vue des cas ayant bénéficié d'un bilan, il semble se dégager deux groupes génériques :

- Classe I : 9/16 patientes pour lesquelles le bilan a été pratiqué dès la deuxième fausse couche : 56,25 %

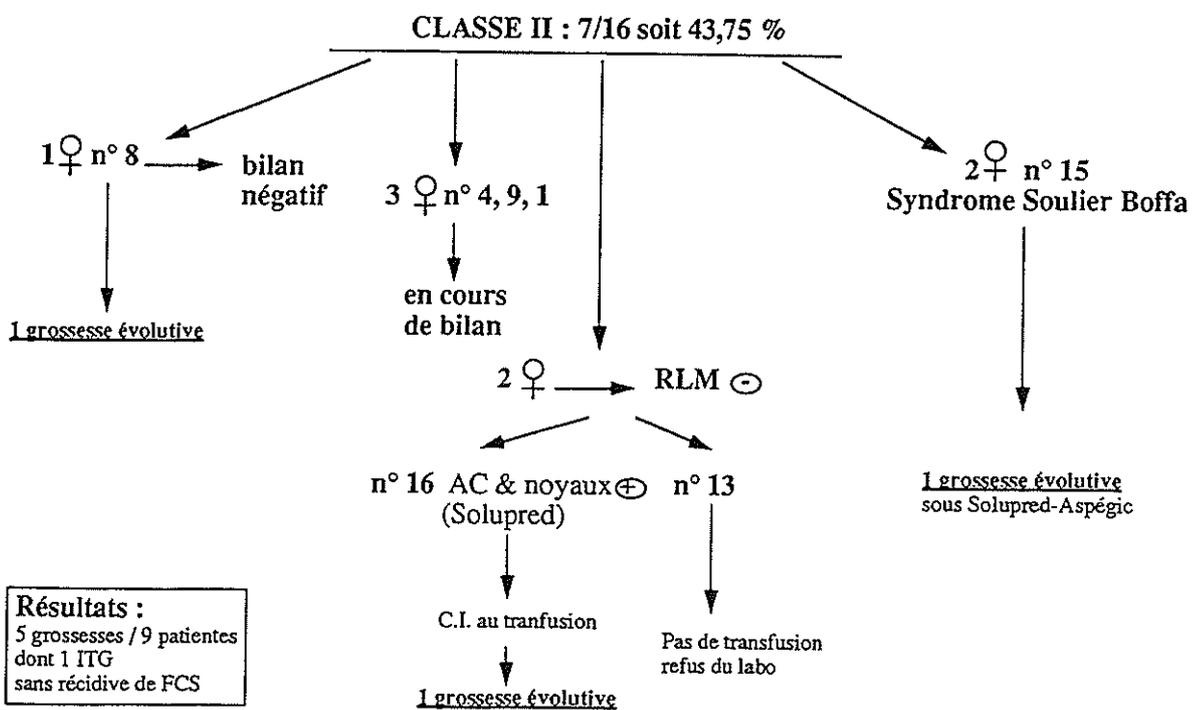
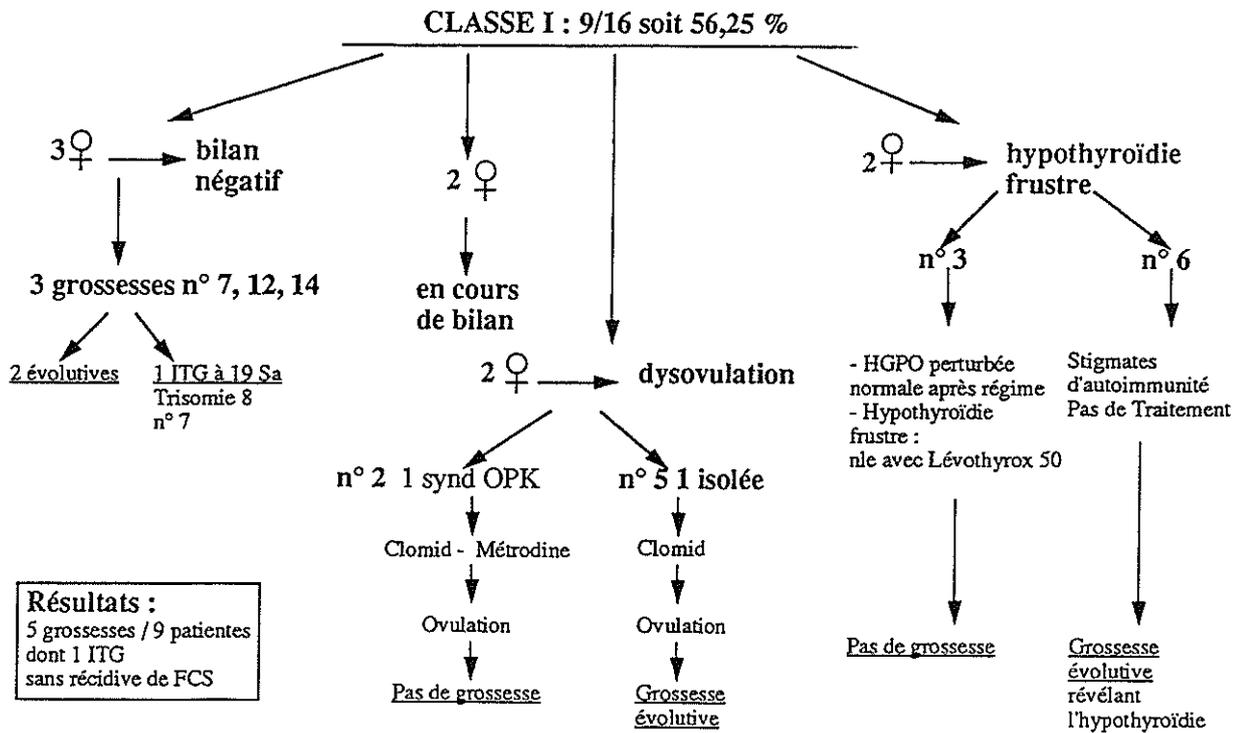
- Classe II : 7/16 patientes pour lesquelles le bilan a été pratiqué à la troisième fausse couche spontanée : 43,75 %.

En terme de grossesse les résultats seront exprimés dans la

- classe I : 5 grossesses évolutives pour 9 patientes : 55,5 %

- classe II : 3 grossesses évolutives pour 7 patientes : 42,8 %

en sachant que ces pourcentages n'ont aucune valeur statistique du fait du petit nombre de cas.



Dans la classe I :

- Pour 3 patientes : n° 7 - 12 - 14, le bilan est revenu négatif et trois grossesses ont été évolutives, une de ces grossesses a abouti cependant à une ITG après amniocentèse précoce pour indication d'âge maternel (Trisomie 8).

- Deux patientes sont en cours de bilan.

- La patiente n° 2 présente une dysovulation en rapport avec un syndrome OPK like, une association Clomid Métrodine a donné une ovulation normale, sans nouveau début de grossesse ;

- La patiente n° 3 présente deux problèmes :

- Une HGPO perturbée (à T1,2,3) avant un régime hypoglycémique qui a entraîné sa normalisation ;
- Une hypothyroïdie frustrée (FSH augmentée, T3,T4 normaux, AC antithyroïde positif) traitée par Lévothyrox 50, le bilan de contrôle après deux mois de traitement est normal. Depuis la normalisation, ni FCS, ni grossesse évolutive ne sont survenues.

- La patiente n° 5 qui est porteuse d'une endométriose pelvienne traitée pendant trois mois par Danatrol, avait par ailleurs bénéficié de :

- . 3 FIV sans succès
- . 1 GIFT avec FCS
- . 1 FCS après Danatrol

elle présente en fait un problème de dysovulation, pour lequel un traitement par Clomid 2cp/jour, a permis une grossesse actuellement évolutive.

- La patiente n° 6 : dans son bilan on retrouve des stigmates d'autoimmunité (AC antithyroïde, AC antimicrosomes) et sans traitement spécifique, une grossesse jusqu'ici évolutive a débuté dans ce contexte ; une hypothyroïdie frustrée s'est révélée pendant la grossesse : traitement actuel Lévothyrox 25 mg/j.

Dans la classe II :

- Pour une des patientes n° 8 : le bilan étiologique est revenu négatif, mais une grossesse est survenue.

- Deux autres patientes, n° 4 et n° 9 sont en cours de bilan (pour la n° 9 : les AC anti noyaux sont cependant positifs faiblement).

- Deux patientes, n° 13 et n° 16 présentent des réactions lymphocytaires mixtes négatives avec lymphocytes de partenaires ; une des patientes, n° 16 présente une contre indication aux transfusions de leucocytes puisque son bilan retrouve des stigmates d'autoimmunité AC anti noyaux positifs. Une grossesse évolutive a été obtenue après un traitement par Solupred 20-30 mg/jour.

- La patiente n° 13 présente une RLM négative isolée, mais le service de gynécologie s'est heurté au refus du laboratoire de pratiquer la préparation en vue de transfusion de leucocytes.

- La patiente n° 15 présente un véritable syndrome de Soulier et Boffa. Alors qu'elle consulte pour des FCS à répétition associées à un hirsutisme qui restera sans étiologie, on note :

- dans ses antécédents, trois phlébothromboses bilatérales dont une à 16 ans avec embolie pulmonaire, et 2 sous oestroprogestatif.

- au bilan de FCS pratiqué, on retrouve un allongement du TCA associé à un anticorps anti coagulant de type antiprothrombinase, alors que les facteurs de la coagulation sont normaux. La recherche de collagénose reste négative.

Dans ce contexte une grossesse a débuté, actuellement évolutive, à 27 SA, un traitement par corticoïdes a été débuté dès le diagnostic de la grossesse fait : Solupred 25 mg/jour, associé à un antiagrégant plaquettaire afin de prévenir les accidents thrombotiques ; une surveillance mensuelle a été débutée comportant : l'examen clinique, l'échographie obstétricale, l'hémostase avec TCA et anticardiolipines, le bilan rénal et dosage du complément. L'ACCL persiste malgré le traitement corticoïdes, ce qui incite donc à augmenter le Solupred à 30 mg/jour entraînant alors une normalisation du TCA après un mois de traitement.

En aout 1991 la grossesse évolue normalement sans retard de croissance intra utérin.

- La patiente n° 1, à l'heure actuelle encore en cours de bilan, présente plusieurs problèmes intriqués :

- . dans les antécédents on retrouve une tumeur surrenalienne gauche associée à un syndrome de Cushing opérée en 1987, et des fausses couches spontanées à répétition non explorées avec stérilité depuis quatre ans environ.

- . du point de vue endocrinien : en 1990 suspicion de récurrence du syndrome de Cushing avec réapparition récente de signe d'hypercortisisme.

- bilan biologique : hyperandrogénie d'origine ovarienne.

- scanner hypophysaire normal alors que le plancher sellaire semble incliner de la droite vers la gauche sur les clichés de face.
- examen ophtalmologique : fond d'oeil et champ visuel concluant à un rétrécissement du champ visuel central bilatéral avec exclusion papillaire évocateur d'une neuropathie optique. Les PEV permettent d'éliminer cette hypothèse.
  - . Par ailleurs bilan gynécologique : examen clinique normal,
  - . examens complémentaires :
- courbes de température : dysovulation à J 18, cycle 30 jours.
- HSG : image isthmique anfractueuse : synéchie ou polype.
  - . bilan hormonal :
- estrogènes, progestérone, FSH-LH sont dans les limites de la normale
- hyperandrogénie ovarienne.
  - . échographie pelvienne : évocatrice des ovaires polykystiques
  - . caryotype féminin : normal
  - . spermogramme : oligoasthénospermie sévère 4 Millions/MI spermatozoïdes
  - . spermoculture : peptococcus
  - . caryotype masculin non fait.

On propose donc :

- Traitement de la dysovulation par Pergotime 1 cp matin et soir associé à Duphaston en 2ème partie de cycle, sur trois cycles.

- Traitement du sperme par antibiothérapie pendant trois mois au moins, réalisation d'un caryotype masculin afin d'étayer ce problème.

Le bilan complexe de ce couple est en cours actuellement, ne permettant pas de conclure.

## **C - GROUPE II : Etude des cas montpelliérains.**

### **1°) Patientes :**

comporte 53 femmes (il est à noter que deux d'entre elles ont été prises en charge dès la deuxième fausse couche).

âge moyen 31,5 ans (extrêmes 22 ans / 45 ans)

nombre moyen 3,62 avortements spontanés (extrêmes 2 / 8).

### **2°) Méthodes**

Le bilan étiologique pratiqué comporte :

**un bilan de première intention s'adressant aux deux partenaires du couple et permettant de mettre en évidence les causes dites classiques d'ASR.**

Pour la femme :

- Bilan de l'ovulation : courbe ménothermique et dosages E1 + E2 urinaires de J 9 à J 21, dosages progestérone plasmatique à J 19 - 21 - 23.
- Morphologie utérine et vascularisation : hystéroplébosalpingographie
- Bilan hormonal :
  - prolactine,
  - androgènes : testostérone,
  - Delta 4 Androstenedione, Sulfate de DHA, 17 OH Progestérone,
  - bilan thyroïdien : T3, T4. TSH.
- Bilan infectieux : sérologies chlamydiae et mycoplasme.

Pour l'homme :

- Spermogramme, spermoculture si besoin

Pour le couple :

- Caryotypes masculin et féminin
- Enquête génétique si besoin.

**Si ce premier bilan revient négatif les investigations sont poussées plus loin : bilan de deuxième intention.**

Bilan autoimmunitaire : recherche anticorps anti DNA natif, AC antinucléaire.

Bilan de coagulation :

au début de l'étude ce bilan comportait un TCA avec recherche ACCL (anti coagulant circulant de type lypique) uniquement, actuellement ce bilan est complété comportant non seulement le TCA avec recherche ACCL mais aussi une étude des différents facteurs de coagulation notamment le XII, ainsi que de la fibrinolyse.

Bilan immunologique qui consiste en la recherche anticorps antipaternels chez la mère par réaction lymphocytaire mixte, et dans le cas où un traitement serait envisagé par transfusion de lymphocytes paternels :

- sérologies CMV - hépatites B - C - BW - HIV (masculin et féminin)
- bilan hépatique chez l'homme
- groupe sanguins + RAI chez l'homme et la femme.

Les tableaux ci-après reconstituent les histoires cliniques de chaque patiente séparément.

NOM	PAT	BCN	VIV	MAR	SAU
Age	32	28	26	35	28
Nb d'avort	8	4	3	4	4
grossesse antérieure	0 IVG		1	0	1 IVG
HSG	cloison	synéchie corporeale	myome sous muqueux	normale	normale
Hystéro phlébographie	hypovascularisation			normale	
ovulation	normale			normale	hyperprolactinémie
spermiogramme	normal			normal	normal
hystérocopie	cloison		3 fibro. sous muqueux	normale	
caryotype	normaux		normaux	normaux	normaux
bilan infectieux				-	-
ACCL				-	-
Antiphospholipides				-	-
Anti noyaux				-	-
Anti DNA				-	-
Facteurs XII				normal	
Fibrinolyse				normale	
TCA				normal	
RLM				-	-
Bilan hépatique				normal	normal
Traitement	résection de cloison par hystérescopie fin 1990	effondrement de synéchie par hystérescopie fin 1990	résection par hystérescopie	4 transfusions de leucocytes Juvéperine Ventoline	3 transfusions de leucocytes
Grossesse	0	perdue de vue	1		1
Devenir de la Gros.			actuellement évolutif	perdue de vue	FCS

NOM	BOS	LAH	HER	PRA	FOR
Age	26	33	32	27	30
Nb d'avort	5	2	3	4	2
grossesse antérieure	1	3 IVG	0	1	1
HSG	normale	normale	normale	normale	normale
Hystéro-phlébographie	normale			hypovascular. majeure	Dévascularisation
ovulation	dysovulation	normale	normale	normale	
spermiogramme	oligospermie		normal	asthénospermie	
hystérocopie			normale		
caryotype	normaux	normaux	normaux	normaux	
bilan infectieux	-	-	-	-	
ACCL	-	-	-	-	
Antiphospholipides	-	-	-	-	
Anti noyaux	-	-	-	-	
Anti DNA	-	-	-	-	
Facteurs XII	-	-	normal	normal	
Fibrinolyse	-	-	-	normale	
TCA	normal	normal	normal	normal	
RLM	-	-	-	-	
Bilan hépatique	normal	normal	normal		
Traitement	1°) Parlodel --> ovul. 2°) 3 transfusions de leucocytes	2 transfusions de leucocytes : actuelles en cours de traitement	1°) en cours de bilan 2°) 3 transfusions de leucocytes	Praxilène 100 : 3 cp Juvépérine 100 : 1cp	Ventoline : 6 cp Juvépérine 100 : 1cp
Grossesse	1°) : 1 2°) : 1	perdue de vue	1°) : 1 2°) : 1	1 (sous calciparine)	perdue de vue
Devenir de la Gros.	1°) : FCS 2°) : FCS		1°) : FCS 2°) : ANT	ANT	

NOM	MAN	MAR	BRU	IMB	CHA
Age	38	28		38	30
Nb d'avort	4	4		3	3
grossesse antérieure	2	1		0	1
HSC	synéchie du fond	normale	normale	0 1 GEU	normale
Hystéro phlébographie	hypovascularisation	hypovascu. majeure			normale
ovulation	normale	normale	normale		normale
spermogramme			normal		asthénospermie
hystérocopie	synéchie fibreuse	normale			normale
caryotype	normaux		normaux		normaux
bilan infectieux		-			
ACCL		-			
Antiphospholipides		-			
Anti noyaux		-			
Anti DNA		-			
Facteurs XII	normal				
Fibrinolyse	normale		normale		
TCA	normal				
RLM					
Bilan hépatique					
Traitement	Juvéperine 100 : 1 cp Vadillex : 6 cp en cours de traitement	Juvéperine 100 : 1 cp Ventoline : 6 cp	Calciparine 0,3 x 2	en cours de bilan	aucun
Grossesse		perdue de vue		1	1
Devenir de la Gros.			actuellement évolutif	perdue de vue	ANT

NOM	LAL	CHA	ROM	BER	BRU
Age	36	27	33	34	27
Nb d'avort	3	3	3	3	3
grossesse antérieure	0	0	0	3	0
HSG	normale	normale	pseudo bicorné	normale	normale
Hystéro phlébographie	normale	hyposvascula. modéré	normale	hypovascularisation	
ovulation	normale		normale	normale	
spermogramme	normal	normal	normal	normal	normal
hystérocopie					
caryotype	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux
bilan infectieux					-
ACCL	-	-	+	+	+
Antiphospholipides	-	-	+	+	
Anti noyaux	-	-	-	-	-
Anti DNA	-	-	-	-	-
Facteurs XII			ABC	normal	
Fibrinolyse	normale		normale		normale
TCA			normal	normal	normal
RLM	+		-		-
Bilan hépatique					normal
Traitement		Juvéprine 100 : 1 cp Ventoline : 6 cp	Lovénox : 20 mg sc	1°) Aspégic 100 : 1 cp Praxilène : 3 cp 2°) Lovénox : 20 mg sc de J 15 --> J 21	1°) Fraxiparine 0,3 ml J 15 --> J 21 2°) Idem + Décadron 2 cp/jour
Grossesse		perdue de vue		2 1°) : 1 2°) : perdue de vue	1°) : 1 2°) : 0
Devenir de la Gros.			2 FCS	1°) : 1 FCS	1°) : FCS

NOM	ANG	JEA	CAU	SAR	AUZ
Age	22	31	33	33	37
Nb d'avort	4	3	3	3	4
grossesse antérieure	0	1	1 IVG	2	0
HSG	normale	normale	normale	normale	myome
Hystéro phlébographie	normale	hyposvascula. diffuse	scierose	varicocèle gauche	normale
ovulation	normale	normale	normale	normale	normale
spermogramme	normal		normal		normal
hystéroscopie					normaux
caryotype	normaux	normaux	normaux	normaux	-
bilan infectieux		-	-	-	-
ACCL	-	+	-	-	-
Antiphospholipides	-	+	-	-	-
Anti noyaux	+	-	-	-	-
Anti DNA	-	-	-	-	-
Facteurs XII	normal	normal		normal	
Fibrinolyse		diminuée		ABC	
TCA		normal		normal	
RLM			-		+
Bilan hépatique			normal		
Traitement	1°) Calci : 0,25 x 2 2°) Solupred 60 mgr/Juvépérine 100 : 1 cp jusqu'à négativation des anti noyaux	Vadilex 6 cp	3 transfusions de leucocytes + Vadilex et juvépérine	1°) Juvépérine + Ventoline 2°) Fraxiparine : 0,3 ml/j	Juvépérine + Vadilex début juin 91
Grossesse	1°) : 0 2°) : 1	perdue de vue	perdue de vue	1°) : 1 2°) : 1	
Devenir de la Gros.	2°) : césarienne à 33 Sa			1°) : 1 FCS 2°) : gross. évolutive	

NOM	RUB	GAR		
Age	29	28		
Nb d'avort	4	4		
grossesse antérieure	0	0		
HSG	normale	normale		
Hystéro phlébographie				
ovulation	insuffisance lutéale	dysovulation		
spermiogramme	normal	normale		
hystérocopie				
caryotype	normaux	normaux		
bilan infectieux	-	normal		
ACCL		-		
Antiphospholipides		-		
Anti noyaux		-		
Anti DNA		-		
Facteurs XII				
Fibrinolyse		diminuée		
TCA				
RLM		-		
Bilan hépatique		normal		
Traitement	Clomid 2 cp/j J 3 --> J 7	1°) Clomid : 2 cp ovulation 2°) 3 transfusions de leucocytes 3°) Lovénox		
Grossesse		1°) : 1 2°) : 1		
Devenir de la Gros.		1°) : FCS 2°) : FCS		

NOM	BAL	BAR	BER	BERT	CIR
age	30	31	22	32	40
Nb avortements	6	4	5	3	6
motif d'exclusion	HBS +	O	0	0	0
traitement		0 3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes
grossesse	1 grossesse spontanée	1°) : 1 2°) : 1	perdue de vue		1 1°) : 1 2°) : 1
devenir de la grossesse	évolutive	1°) : FCS 2°) : FCS		ANT	1°) : FCS 2°) : évolutive

\* toutes les patientes de ce tableau présente une RLM négative, tous les autres paramètres étant normaux.

NOM	OOU	DEL	DUM	FAU	FOU
age	28	30	31	38	38
Nb avortements	5	3	3	2	5
motif d'exclusion		Grossesse spontanée	Divorce	Anticorps positifs	
traitement	3 transfusions de leucocytes				3 transfusions de leucocytes
grossesse	1 1°) : 1 2°) : 1			1	1
devenir de la grossesse	césarienne : BB DCD	1°) : FCS 2°) : évolutive à terme		BB DCD	évoutive

\* toutes les patientes de ce tableau présente une RLM négative, tous les autres paramètres étant normaux.

NOM	GID	GUI	JOU	MAL	MAN
age	33	37	45	27	38
Nb avortements	3	5	3	3	5
motif d'exclusion	HBS +				Antigène HBC positif
traitement		3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes	
grossesse		1°) : 1	1	1	
devenir de la grossesse		1°) : FCS	évolutive	FCS	

\* toutes les patientes de ce tableau présente une RLM négative, tous les autres paramètres étant normaux.

NOM	MAU	MOR	FOB	SEV	SEY
age	32	27	34	33	29
Nb avortements	3	4	3	3	2
motif d'exclusion				Grossesse spontanée	Anticorps positifs
traitement	3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes		
grossesse	1	1°) : 1 - 2°) : 1 3°) : 1	1		
devenir de la grossesse	FCS	1°) : FCS - 2°) : FCS 3°) : 1 évolutive	FCS	ANT	

\* toutes les patientes de ce tableau présente une RLM négative, tous les autres paramètres étant normaux.

NOM	SIN	STU	TAF	TEI	ZER
age	25	30	27	34	39
Nb avortements	5	3	3	4	4
motif d'exclusion	Anticorps positifs				
traitement			3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes	3 transfusions de leucocytes
grossesse			1		1
devenir de la grossesse	perdue de vue	perdue de vue	césarienne après épreuve du travail		ANT

\* toutes les patientes de ce tableau présente une RLM négative, tous les autres paramètres étant normaux.

NOM	BOU					
age	28					
Nb avortements	5					
motif d'exclusion	Anticorps positifs					
traitement						
grossesse	1					
devenir de la grossesse	FCS					

\* toutes les patientes de ce tableau présente une RLM négative, tous les autres paramètres étant normaux.

### 3°) Résultats

De cette étude ressortent 5 types d'étiologies différentes :

Type 1 : pathologie utérine congénitale ou acquise 3/53, soit 5,7%

Type 2 : hypovascularisation majeure : 6/53, soit 11,3 %

Type 3 : autoimmunité : 5/53, soit 9,4 %

Type 4 : étiologies intriquées : 2/53, soit 3,8 %

Type 5 : étiologies inconnues : 37/53, soit 69,8 % :

- Type 5 A : 9/37

(quatre d'entre elles ont des réactions lymphocytaires mixtes positives, les cinq autres sont soit en cours de bilan, soit ont été prises en charge dès la 2ème FCS).

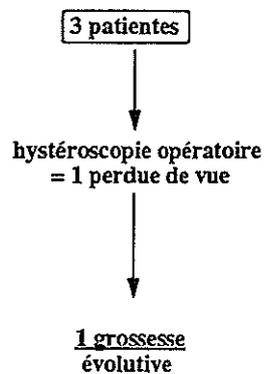
- Type 5 B : 28/37

(immunisation antipaternelle négative)

Nous étudierons donc séparément les résultats pour chaque type d'étiologies

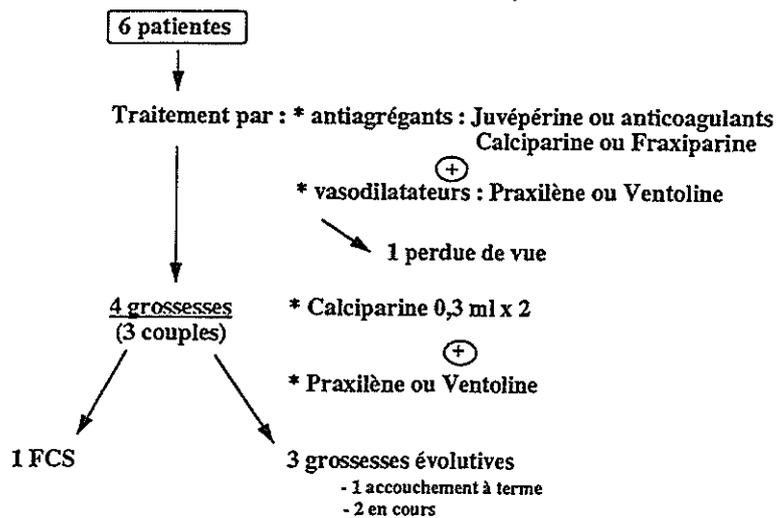
## PATHOLOGIE UTERINE CONGENTALE OU ACQUISE

TYPE 1 : 3/53 = 5,7 %



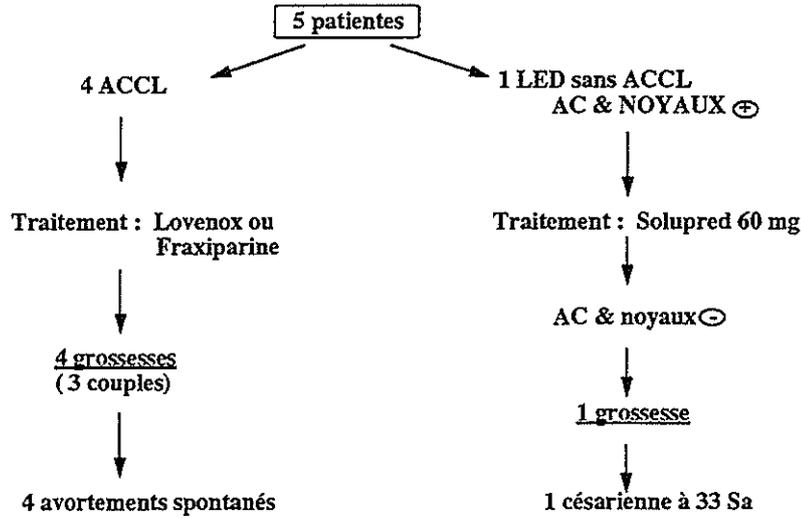
## HYPOVASCULARISATION MAJEURE

TYPE 2 : 6/53 = 11,3 %



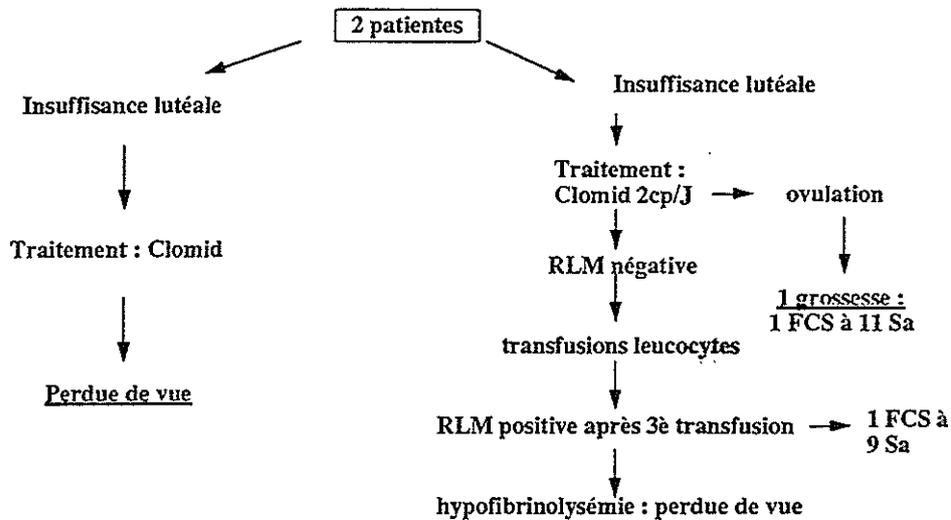
## PATHOLOGIES AUTOIMMUNES

TYPE 3 : 5/53 = 9,4 %

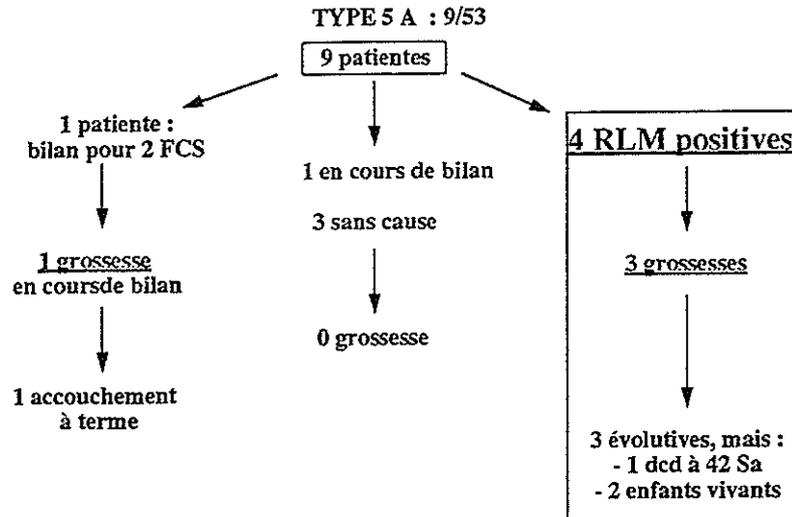


## PATHOLOGIES INTRIQUEES

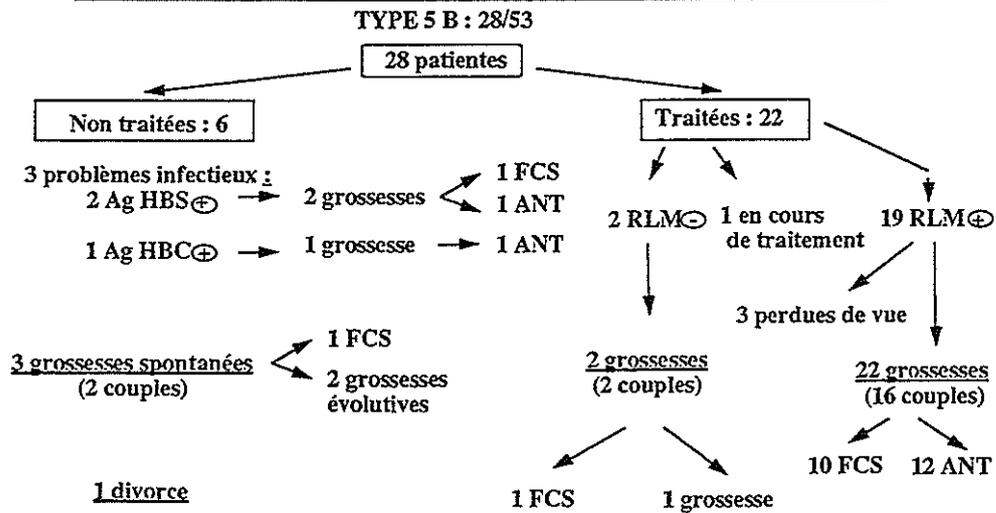
TYPE 4 : 2/53 = 3,8 %



### ETIOLOGIES INCONNUES



### RLM NEGATIVE AVEC LYMPHOCYTES PATERNELS



Type 1 : après traitement endoscopique des anomalies utérines constatées à l'HSG du bilan de première intention, et malgré le peu de recul dont nous disposons, (8 mois), une grossesse est enregistrée actuellement évolutive et ayant déjà dépassé la date anniversaire de la survenue des antécédents d'ASR.

Une patiente est perdue de vue en raison de son déménagement, une autre n'a pas eu de début de grossesse.

Si statistiquement cette analyse n'a aucune valeur du fait du petit nombre de patientes, il apparaît cependant que le traitement a permis l'obtention d'une grossesse évolutive, et l'absence de récurrence de fausse couche.

Type 2 : l'hystéropléthographie pratiquée de façon routinière depuis quelques années, a permis de mettre en évidence une pathologie vasculaire. La constatation d'une hypovascularisation dans 11,3% des cas (6/53) a permis la mise en route d'un traitement comportant deux versants : antiagrégants plaquettaires (Juvéderine) ou anticoagulants (Calciparine ou Fraxiparine) d'une part, vasodilatateurs (proprement dit : Praxilène ou Vadilex, ou indirects par relâchement musculaire : Ventoline) d'autre part, et ce dès le diagnostic porté. Dans ce cadre, 4 grossesses ont été diagnostiquées chez 3 patientes (1 couple a eu successivement 1 avortement spontané puis une grossesse évolutive) il y a 3 grossesses évolutives au cours desquelles un traitement par Calciparine 0,3 x 2 et Praxilène 100 x 3 cp/jour a permis un accouchement normal à 40 Sa, et deux évolutions au delà de la date anniversaire des ASR. On n'a pas noté d'effet secondaire du traitement, un arrêt de travail a été prescrit dès que le diagnostic de grossesse a été porté.

Type 3 : 5 patientes présentaient une pathologie auto-immune que ce soit 4 ACCL, ou un lupus érythémateux disséminé avec AC anti noyau positif, mais sans ACCL. Pour les quatre patientes présentant un ACCL, un traitement par anticoagulant (Lovénox ou Fraxiparine) en deuxième partie du cycle a permis d'obtenir quatre début de grossesse pour 3 couples aboutissant toutes à des FCS.

Pour la patiente présentant un LED, deux types de traitement ont été essayé :

le premier fût un échec par Calciparine, pas de grossesse enregistrée

le deuxième par Solupred 60 mg a permis une négativation des AC & noyaux et une grossesse évolutive jusqu'à 33 Sa, date à laquelle une césarienne a été pratiquée pour décompensation rénale.

Type 4 : comportant des femmes présentant des pathologies intriquées.

Une présentant une insuffisance lutéale majeure nécessite un traitement par Clomid, actuellement perdue de vue car demeurant à Libreville.

Une autre présentant aussi une dysovulation corrigée par du Clomid 2 cp/jour permettant ainsi le début d'une grossesse qui aboutit à une FCS à 11 Sa, puis découverte dans le bilan de deuxième intention d'une RLM négative nécessitant des transfusions de leucocytes, le RLM se positive après la troisième transfusion. Malgré ce résultat une grossesse débutée dans ce contexte se termine aussi par une FCS à 9 SA.

Alors est découverte une anomalie isolée de la fibrinolyse pour laquelle un traitement par Lovénox est mis en route : depuis pas de début de grossesse enregistré.

Type 5 A : 9 patientes sont en cours de bilan ou sans cause évidente retrouvée. Pour une d'entre elles, le bilan est incomplet car sa prise en charge est récente (mai 1991). Une autre est perdue de vue car habitant en Tunisie. Une autre enfin prise en charge dès son deuxième avortement spontané, a mené une grossesse à terme alors que le bilan était en cours.

Pour les deux autres enfin, même si un traitement a été débuté, le recul est si peu important (juillet 1991) que les résultats sont à ce jour toujours négatifs.

4 patientes avaient des bilans négatifs et présentaient par ailleurs une RLM positive aux lymphocytes de leur partenaire :

Trois grossesses ont été obtenues sans problème et sans traitement particulier ; une patiente est perdue de vue.

Type 5 B : immunisation antipaternelle négative. Les patientes présentant une RLM négative avec lymphocyte du partenaire.

Après recherche des contre indications au traitement :

chez la femme : maladie autoimmune et ACCL

chez l'homme : maladies infectieuses : hépatite B - C, infection à CMV, Sida, Siphylis... transmissibles par la voie sanguine

la transfusion leucocytaire avec lymphocytes du partenaire pourra avoir lieu.

Le traitement présente plusieurs étapes :

- prélèvements de sang du mari (250 ml), puis centrifugation, lavage afin d'obtenir une suspension de 200 Millions de leucocytes pour 5 ml de sérum.

- injection de cette préparation à la patiente en début de cycle, en plusieurs points différents :

- . 1 ml par voie intradermique en 6 points différents de l'avant bras
- . 4 ml par voie sous cutanée dans la fosse sus épineuse.
- prévention de l'alloimmunisation rhésus par Gamma globulines anti D pour les femmes rhésus négatif.

- Ce procédé est renouvelé tous les mois pendant trois mois, un cross match est pratiqué toutes les 3-4 semaines afin de vérifier l'apparition d'une éventuelle immunisation.

Les résultats chez ces 28 patientes de type 5 B peuvent s'exprimer selon deux critères différents :

- acquisition de l'immunisation d'une part,
- grossesses obtenues ainsi que leur devenir d'autre part.

En fait sur ces 28 patientes seules 21 auront été traitées après avoir éliminé les personnes représentant une contre indication au traitement.

L'acquisition de l'immunité s'est faite en moyenne après la troisième transfusion (deux cas après la deuxième seulement) et ce pour 19 patientes sur 21, soit 90,5 %.

Pour ce qui est des grossesses, si l'on excepte les trois patientes perdues de vue pour des raisons diverses, 22 grossesses ont été obtenues par 16 couples, 10 grossesses se sont terminées en FCS, soit 45,5 % 12 grossesses ont été évolutives, soit 54,5 %.

Pour les trois patientes exclues du traitement pour des raisons infectieuses, trois grossesses ont été obtenues dont deux menées à terme par deux couples différents.

Enfin en cours de bilan, trois grossesses spontanées sont survenues chez deux couples différents, dont deux grossesses évolutives à terme.

**- III -**  
**DISCUSSION**

Dans cette partie nous vous proposons conjointement de comparer nos résultats à ceux de la littérature, et de répondre à quelques questions restées pour nous jusqu'alors sans réponse : cette étude est faite dans le but de proposer une conduite à tenir stéréotypée dans les ASR.

## A - QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

D'après les données épidémiologiques récentes (STIRRAT) (110), la définition des fausses couches à répétition est la perte consécutive de trois grossesses ou plus. Dans les grossesses diagnostiquées cliniquement, le taux d'avortement précoce se situe entre 12 et 15 %.

Selon LITTLE dans une étude de 1988, environ 15 % des oeufs fécondés sont perdus avant leur implantation, et le taux d'avortement après fécondation serait de 52 %.

D'après FANTEL et SHEPARD il existerait un lien entre le taux d'avortement et l'âge gestationnel : 52 % avant 8 semaines, 18 % entre 9 et 18 semaines et 15 % après 19 semaines de gestation. Chaque fausse couche spontanée s'accompagne d'une majoration du risque de récurrence, non expliquée par le hasard seul. Dans toutes les études faites, il semble que la probabilité de récurrence après 2 FCS soit de 17 à 35 % et de 25 à 46 % après 3 FCS (STRAY PEDERSON, REGAN) (109 - 92) ou plus. Mais quel que soient les études, même après trois ou quatre avortements consécutifs, les chances d'avoir une grossesse normale sont au pire de 54 % et au mieux de 75 %, alors que le hasard seul donnerait 85 % (STIRRAT, STRAY PEDERSON (110 - 109)). Ces chiffres sont importants à retenir pour pouvoir apprécier le bénéfice du traitement.

**RISQUE DE FAUSSE COUCHE SELON  
DES ETUDES DE COHORTE**

Nombre de grossesses diagnostiquées	Nombre d'avortements		Risque d'avortement par grossesse diagnostiquée
	Infracliniques	Cliniques	
102	50	14	13,7 %
41	67	6	14,6 %
85	7	11	12,9 %
154	43	18	11,7 %

STIRRAT GR (110)

**RISQUE DE FAUSSE COUCHE  
EN FONCTION DES ANTECEDENTS**

Antécédents	Risque de fausse couche en % (extrêmes)		
	Etudes rétrospectives (n = 4)	Etudes de cohortes (n = 2)	Etudes prospectives (n = 4)
Pas de fausse couche	12,8 (11,0-15,2)	10,7 (10,4-10,9)	
Nb de fausses couches antérieures			
Une	21,3 (16,8-26,2)	20,0 (18,0-22,1)	13,5 (13,2-13,8)
Deux	29,0 (19,2-35,3)	27,4	24,4 (17,4-31,3)
Trois ou plus	31,1 (26,2-37,0)		33,1 (24,9-45,7)

## **B - EN PRATIQUE QUAND DEBUTERA LE BILAN ?**

Les couples consultant pour ASR souffrent d'une infertilité comparable, pour eux, à une véritable stérilité. Aussi leur inquiétude est grande quand ils viennent exposer leurs échecs au médecin. Ces fausses couches sont vécues comme des événements injustes, incompréhensibles auxquels il faut absolument trouver une cause. Il est alors difficile pour les couples d'attendre un troisième accident du même genre pour se soumettre à une recherche étiologique. Ce qui explique la propension de plusieurs cliniciens à accepter comme définition des fausses couches spontanées : la survenue de deux fausses couches spontanées consécutives au moins.

Dans notre étude tous cas confondus, le pourcentage de grossesses évolutives après 2 FCS est de 8 grossesses pour 13 femmes (1 ayant été perdue de vue), soit 61,53 % alors qu'il n'y a pas eu de récurrence de fausse couche.

Ces chiffres sont tout à fait superposables à ceux retrouvés dans la littérature (110).

## **C - POURQUOI RECHERCHER LES CAUSES DITES CLASSIQUES D'A.S.R. ?**

En effet pourquoi imposer un bilan complexe et parfois fastidieux à une femme présentant une symptomatologie de fausses couches spontanées à répétition.

Cette recherche débouchera-t-elle sur une conduite à tenir différente pour les autres débuts de grossesse à venir ? Quelle conséquence aura-t-elle sur un éventuel traitement spécifique ?

Les causes classiques recherchées sont les anomalies chromosomiques, utérines et, ou vasculaires, endocriniennes ou métaboliques, infectieuses, générales.

### **1°) Les anomalies génétiques sont-elles ici en cause ?**

Au cours des vingt dernières années, le rôle fondamental des anomalies chromosomiques dans les échecs de la reproduction à tous ces stades a été montré et précisé à mesure que les techniques de cytogénétiques se perfectionnaient. Il apparaît que

la fréquence élevée des erreurs chromosomiques à la conception peut, à elle seule, expliquer la répétition des ASR chez des couples ayant des caryotypes normaux (BOUE).

Il s'agit alors d'erreurs dans la mécanique chromosomique entraînant une anomalie de nombre,

- soit au cours de la gamétogénèse par mal ségrégation d'un chromosome donnant un oeuf monosomique 45 chromosomes, ou trisomiques 47 chromosomes.

- soit au cours de la fécondation par pénétration de deux spermatozoïdes dans un ovule : triploïdie par polyspermie.

- soit lors des premières divisions de l'oeuf par division du matériel chromosomique sans division de la cellule conduisant ainsi à un oeuf tétraploïde, ou par erreur de ségrégation d'un chromosome donnant une mosaïque.

Ces erreurs peuvent entraîner aussi des anomalies de la structure chromosomique. Ces anomalies peuvent apparaître de novo, le caryotype des deux parents étant normal, soit être transmises par l'un des parents porteur d'une anomalie équilibrée de la structure chromosomique. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont :

- les délétions (perte d'un fragment de chromosome),
- les duplications d'un fragment de chromosome,
- les inversions sans perte de matériel génétique,
- Les translocations de deux types robertsoniennes ou par fusion centrique d'une part (45 chr), d'autre part translocations réciproques sans perte de matériel (46 chr).

L'étude génétique pourrait donc porter sur deux points :

- l'étude du produit d'expulsion non pratiquée à Limoges et Montpellier, donne des résultats pourtant intéressants : selon BOUE, lorsque plusieurs avortements à caryotype normal ont eu lieu, le risque de récurrence devient élevé en particulier quand l'âge de la femme s'élève, par contre quand un avortement avec caryotype anormal survient après des grossesses normales le risque de récurrence est faible : 7 %.

Par ailleurs bien que les anomalies de structure soient responsables d'avortements, elles ne sont décelées que dans 2 à 3 % des cas.

Mais en fait, il n'existe pas de différence entre les couples présentant des ASR et des avortements sporadiques, en ce qui concerne les anomalies chromosomiques du produit d'expulsion, d'où le peu d'intérêt semble-t-il de ces recherches ; et ce d'autant que le produit d'expulsion est souvent macéré (MH. HOUVERT DE JONG) (57).

- Par contre l'étude des caryotypes parentaux pratiquée dans notre étude n'a retrouvé aucune anomalie (0/72 couples).

L'intérêt de la recherche d'une anomalie du caryotype chez l'un des membres du couple est bien sûr de permettre un conseil génétique, et un diagnostic anténatal précoce, afin de préciser la récurrence de l'anomalie.

## 2°) Quelles étiologies endocriniennes ou métaboliques ?

Pour ce qui est des causes endocriniennes et métaboliques il apparaît une discordance autant dans la littérature que dans notre étude. Si les deux équipes recherchent une insuffisance lutéale et ses causes (hyperandrogénie ovarienne ou surrénalienne, hyper ou hypothyroïdie, idiopathique), leur attitude semble différente quant à la recherche d'une anomalie métabolique par HGPO.

L'accroissement du risque d'ASR chez les femmes diabétiques est controversé dans la littérature. KALTER (58), dans une revue de 8041 grossesses diabétiques rapporte un taux d'avortements de 10 %, voisin de celui de la population normale.

Pour SUTHERLAND (111), le taux de FCS est de 17 %.

Pour MILLS (71) l'incidence globale d'avortements est 16,1 % identique à celle de la population générale, mais dans cette étude l'équilibre diabétique est parfait, chez 94 % des patientes.

En fait, il faut retenir que les avortements spontanés sont plus fréquents chez les femmes diabétiques mais cet excès de risque peut être ramené à la normale si l'équilibre glycémique est correct, pour MILLS (71) : glycémie à 2 g/l.

Selon TCHOBROUTSKY (113), le diabète n'entraîne pas d'ASR, et une autre cause doit être recherchée. Dans d'autres études, il semble que la recherche d'une intolérance aux hydrates de carbone ne soit nécessaire et rentable que si des antécédents obstétricaux comme avortements tardifs ou morts fœtales in utero soient retrouvés. Peut-être faudrait-il retenir ce dernier point afin de ne prescrire l'HGPO que dans certains cas très précis ?

Chez les femmes présentant des ASR, l'insuffisance lutéale est retrouvée dans 3,5 à 13 % des cas selon les auteurs (12). Ce diagnostic sera évoqué cliniquement sur un

plateau thermique de moins de 10 jours, biologiquement sur une progestéronémie inférieure à 15 nmol/l (dosage représentant la moyenne de trois déterminations, dans la deuxième phase du cycle, et sur plusieurs cycles) (8).

Selon BRINGER (12), l'utilisation couplée de l'oestradiol et de la progestérone pourrait accroître la sensibilité de détection des insuffisances lutéales : en effet, les taux préovulatoires d'oestrogènes sont corrélés positivement à la fonction lutéale. Ne peut-on pas dire en raccourci : "bon follicule = corps jaune de bonne qualité ?".

L'imprégnation lutéale pourrait être, selon BERGERON (8), anatomopathologiste, explorée par la biopsie d'endomètre pratiquée au 22<sup>e</sup>-23<sup>e</sup>me jour du cycle. Selon lui celle-ci présente un double intérêt : d'une part éliminer une endométrite souvent asymptomatique et qui pourrait gêner l'implantation, d'autre part examiner la maturation de l'endomètre afin de proposer un traitement adapté. Ainsi une discordance entre la maturation du stroma et de l'épithélium répond mieux au Clomid alors qu'un retard de maturation des deux versants répond mieux à la progestérone.

Les détracteurs de la technique trouvent que ces résultats sont fluctuants en fonction d'une part du lieu de prélèvement, d'autre part de l'interprétation de l'histologiste.

Dans notre étude, il est à remarquer qu'aucune des deux équipes, comme le plus fréquemment dans la littérature, ne pratique la biopsie d'endomètre, le diagnostic d'insuffisance lutéale a pourtant été porté à quatre reprises. Quoiqu'il en soit, il faut toujours penser que l'insuffisance lutéale n'est peut-être qu'un symptôme d'une pathologie endocrinienne qu'il faudra rechercher par un bilan hormonal optimum :

- Bilan thyroïdien : T3, T4. TSH

- Bilan androgénique : Testostérone, Sulfate de dihydroépiandrosterone, dihydroépiandrosterone, dihydrotestostérone, androsténédione. L'hyperandrogénie quelque soit son origine entraîne une atresie folliculaire d'où secondairement une phase lutéale défectueuse.

- Recherche d'une hyperprolactinémie. La prolactine est une hormone lutéotrope qui joue un rôle dans l'environnement du follicule antral. L'hyperprolactinémie peut entraîner une insuffisance lutéale en interférant avec la sécrétion de LHRH, et donc en modifiant le rapport FSH/LH.

- Endométriose.

Le traitement de l'insuffisance lutéale ne sera envisagé que lorsque les causes ci-dessus auront bénéficié de leur traitement spécifique. Existe-t-il un consensus pour le traitement de l'insuffisance lutéale ? Que peut-on proposer ?

- Les traitements visant à compenser l'insuffisance des sécrétions du corps jaune. Dans ce cas la progestérone semble être le traitement le plus logique. La seule critique que l'on peut opposer à ce traitement, est qu'il ne compensera pas un défaut de sécrétion oestrogénique (ROZEMBAUM) (100) et que dans ce cas l'endomètre mal préparé ne pourra répondre à un traitement progestatif. Les produits utilisés le plus souvent, la progestérone en comprimés (Utrogestan) ou dydrogestérone (Duphaston 10) sont sans effet secondaire tératogène.

- Les traitements visant à stimuler directement les sécrétions lutéales : l'hormone chorionique gonadotrope (HCG). Ainsi HARRISON (49) dans une étude récente propose 10 000 UI par voie intramusculaire dès le diagnostic de grossesse posé, puis deux doses par semaine de 5 000 UI chacune jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine, puis une seule jusqu'à la 16<sup>ème</sup> semaine. Dans cette étude contre placebo il semble que ces doses constituent un espoir et un traitement efficace dans les ASR.

- Les traitements visant à stimuler la croissance folliculaire : surtout le Citrate de Clomiphène à la dose de 50 mg/24 H du 3<sup>è</sup> au 8<sup>è</sup> jour du cycle augmente les taux de FSH en début de phase folliculaire avec FSH/LH adéquat. Il est à noter que l'on ne doit pas débiter le traitement trop tard pour éviter l'effet antioestrogénique au niveau de la glaire.

Dans notre étude deux patientes ont été traitées par Clomid avec succès sur l'ovulation, et un début de grossesse évolutive jusqu'alors.

Dans des cas comme les OPK, nous pourrions utiliser la FSH pure (Métrodine Fertiline) afin de normaliser le rapport FSH/LH et entraîner une stimulation folliculaire adéquate. Ce traitement a été proposé avec succès dans un de nos cas.

### 3°) Doit-on encore à l'heure actuelle rechercher une cause infectieuse aux ASR ?

Depuis longtemps, l'infection semble en rapport avec les fausses couches spontanées à répétition ; ainsi la syphilis était, au XIX<sup>è</sup> siècle la grande avorteuse, le paludisme reste en zone d'endémie un véritable fléau, notamment en pathologie de la

reproduction. Au vue de la littérature, il semble actuellement que deux grands agents soient ici en cause.

Dans une étude datant de 1987, et portant sur la présence des anticorps antichlamydiae trachomatis dans les ASR et l'infertilité, QUINN (89) conclut à une corrélation positive entre ASR et sérologie positive chez la femme ; alors que chez l'homme cette corrélation n'existe pas. Cet auteur souligne, par ailleurs, que l'agent infectieux agit plutôt par les séquelles inflammatoires qu'il induit, plutôt que par lui même. Pour le mycoplasme les mécanismes d'action sont différents et contreversés. Ainsi dans l'étude de NAESSENS (77), l'uréoplasma uréaliticum est significativement plus fréquemment retrouvé au niveau des prélèvements endocervicaux des femmes présentant des ASR que dans la population normale ; il en est de même pour la présence de ce micro-organisme au niveau endométrial (27,6% chez la femme présentant des ASR, 9,7 % par ailleurs).

Pour STRAY PEDERSON (109) il n'y a pas de différence significative au niveau cervical, mais au niveau endométrial la différence persiste.

Pour d'autres encore, le mycoplasme agit par chorioamniotite silencieuse (62).

Pour la recherche d'autres agents pathogènes, un consensus semble se détacher, elle ne sera faite que si la fausse couche spontanée survient dans un contexte fébrile. L'agent infectieux est le plus souvent en rapport avec une fausse couche accident, plutôt qu'en rapport avec des fausses couches répétées. En dehors du cadre hyperthermique, le bilan infectieux, pourtant coûteux, ne donnerait que très peu de résultats. Ces constatations sont corrélées aux résultats de notre étude.

#### **4°) Intérêt de l'hystérosalpingraphie.**

Pourquoi rechercher une cause anatomique aux ASR ?

Le traitement spécifique sera-t-il possible, améliorera-t-il le devenir de grossesses ultérieures ?

Dans ce cadre les ASR sont dûs au défaut d'adaptation du contenant au contenu. La béance cervico-isthmique fait alors partie des anomalies à rechercher, mais ne constitue qu'une infime partie de celles-là. L'histoire clinique sera alors très évocatrice, avec des accidents de survenue de plus en plus précoce, sans facteur déclenchant et de survenue brutale, caractérisés par une rupture prématurée des membranes suivie par l'expulsion peu douloureuse d'un enfant vivant. Ces béances cervico-isthmiques seront

diagnostiquées en dehors de la grossesse par l'examen clinique d'une part, équivalant à l'orifice cervical admet une bougie de Hégar n° 8 sans frottement, ni ressaut d'autre part à l'HSG, quand il existe une image typique en cheminée dont le diamètre atteint 10 mm en phase folliculaire, 8 mm en phase lutéale (BLANC). De la constatation d'une béance découlera une indication de cerclage par voie basse pour la grossesse suivante, dès 15-16 Sa, ainsi qu'une lutte contre la menace d'accouchement prématuré par arrêt de travail précoce et traitement tocolytique per os.

Le cerclage du col est cependant discuté dans certaines équipes qui ne le pratiqueront pas volontiers, n'étant pas convaincu du bénéfice de la technique.

- Les malformations utérines sont responsables d'ASR dans une proportion non négligeable de cas. L'incidence de ces malformations associée à des ASR est entre 15 et 30 %. Mais la fréquence des ASR sera différente selon l'anomalie en cause.

Dans les aplasies müllériennes unilatérales, utérus unicornes, les ASR varient de 20 à 30 % des cas.

Dans les troubles de la fusion des canaux de Müller, ou utérus bicornes, le taux de fausses couches spontanées est de 25 % environ. (VERBAERE : EMC) (121).

Les troubles de la résorption de la cloison ou utérus cloisonné sont souvent découverts après ce type d'accident. Seuls les utérus cloisonnés sont accessibles à un traitement qu'il soit chirurgical par la classique intervention de Bret-Palmer, ou par voie hystéroscopique, le plus souvent à l'heure actuelle. Cette résection entraîne un bénéfice évident, selon SERMENT 57% de bons résultats après la chirurgie.

Il apparaît dans notre étude qu'un utérus cloisonné a été opéré par hystéroscopie, mais aucun début de grossesse n'est survenu (intervention pratiquée en décembre 1990), mais peut-être n'a-t-on pas assez de recul pour pouvoir conclure.

- Dans les anomalies congénitales on peut inclure le DES Syndrôme (17 - 36) comprenant une hypoplasie utérine ainsi que des anomalies cervicales entraînant une glaire de mauvaise qualité ; dans ce cas les ASR sont un risque 1,5 à 2,5 la normale. Dans ce cas hélas aucun traitement spécifique ne peut être proposé pour améliorer la fertilité de ces femmes.

- Les anomalies acquises de la cavité utérine vont se résumer à deux : synéchies et fibromes. Très bien décrites par ASHERMAN qui donne son nom à ce syndrome associant infertilité, troubles des règles, avortements spontanés à répétition et synéchies ; celles-ci sont souvent secondaires à des curetages, ou de moins en moins souvent d'origine tuberculeuse (82). Les ASR sont certainement liés à une diminution de la taille

de la cavité utérine et à un endomètre insuffisamment fonctionnel. Devant cette suspicion, l'hystérosalpingographie reste l'examen indispensable au diagnostic précis de nombre, de siège et de l'étendue de ces synéchies. L'image hystérographique est stéréotypée : lacune à l'emporte pièce traduisant l'accroissement des deux parois entre elles ; ces images sont constantes sur tous les clichés et ne sont pas modifiées par la réplétion ou l'évacuation.

L'hystérocopie permettra alors la confirmation du diagnostic, en même temps que le traitement.

Dans notre étude le seul cas présentant des synéchies a été traité par hystérocopie, le contrôle radiologique et scopique deux mois après le traitement retrouve une cavité morphologiquement normale. Pour ce qui est du rôle des fibromes dans la genèse des ASR, ceux-ci agissent par augmentation de leur volume (génant ainsi le développement de l'oeuf) et par hypovascularisation de l'endomètre. Une myomectomie peut alors être proposée comme dans un cas de notre étude, dans ce cas une grossesse a pu débuter et être poursuivie sans problème.

Au vue de la littérature, et notre étude, il semble donc intéressant de pratiquer une HSG dans le cadre des ASR.

### 5°) Existe-t-il une pathologie vasculaire utérine ?

La vascularisation utérine est presque systématiquement étudiée dans les cas montpelliérains, par hystéroplébobgraphie (123 - 124). C'est une technique simple, ambulatoire, qui consiste en une injection directe dans le fond utérin du produit opaque 20 ml d'Hexabrix qui opacifiera le muscle et ses vaisseaux intra et extra utérins.

Normalement, le produit opaque dessine un fin lacis intra pariétal qui se draine vers la veine périphérique du fond située à 1 mm de l'extérieur du muscle. Les mailles de ce lacis sont lâches et l'injection est alors facile. De là partent deux pédicules lombo-ovariens réunissant la partie haute de l'utérus, les veines tubaires qui se prolongent vers le pédicule lombo-ovarien homologue, deux pédicules utéro vésicaux qui sont situés de part et d'autre de l'artère utérine et se dirigent dans la base du ligament large vers le tronc hypogastrique (VIALA) (122).

Pour cette technique facile, associée à l'hystérographie conventionnelle, des étiologies comme des hypovascularisations majeures peuvent se dégager. Ce diagnostic débouche alors sur un traitement comportant deux versants : anticoagulants ou

antiagrégants plaquettaires d'une part, vasodilatateurs d'autre part. Ces traitements ont permis d'obtenir trois grossesses évolutives alors que 6 femmes présentent une hypovascularisation majeure. ce gain n'est donc pas négligeable et doit plaider en faveur de la pratique de l'hystéropléthographie de dépistage.

### 6°) Mode de vie et intoxications exogènes.

Si l'indidence du mode de vie sur les FCS à répétition n'a jamais été étudié jusqu'alors, les intoxications exogènes ont déjà intéressé plusieurs auteurs.

Ainsi le tabac semble augmenter le taux des ASR ; on considère que les femmes fumeuses ont 20 % de risques supplémentaires d'avorter par rapport à une femme non fumeuse. Cette constatation est partie d'une observation d'ouvrières travaillant dans les manufactures de tabac dans une récente étude italienne (PARAZZINI) (80). L'alcool semble avoir le même effet.

Pour ce qui est des toxicomanies, de multiples facteurs interfèrent , tabagisme, alcoolisme, précarité de mode de vie infections opportunistes plus fréquentes.

La fréquence des ASR est difficile à quantifier du fait du manque d'information et de suivi des femmes toxicomanes qui ne reviennent consulter que très tardivement au cours de leur grossesse, leurs antécédents étant alors le plus souvent très obscurs.

Il faut donc avoir à l'esprit la recherche des intoxications exogènes dans les bilans pratiqués dans le cadre des ASR.

## **D - IMMUNITE ET ASR**

### 1°) ASR et alloimmunité : l'enthousiasme, qu'en reste-t-il ?

#### a) Les bases :

La grossesse apparait comme une greffe semi allogénique tolérée par l'organisme maternel. Ainsi la reconnaissance spécifique par la mère des Ag hérités du père est indispensable au bon déroulement de la grossesse : réaction immunitaire à médiation cellulaire et dépendante du système majeur d'histocompatibilité.

Pour que la grossesse se déroule normalement il faut que les anticorps anti TLX porté par le trophoblaste, apparaissent. L'apparition de ces anticorps conditionnant l'inhibition des réaction cytotoxiques de rejet, induisent la tolérance d'où grossesse

évolutive. Ces antigènes TLX désignent des antigènes du trophoblaste présentant des réactions croisées avec certains antigènes lymphocytaires HLA de classe I.

Mc INTYRE et FAULK (67 - 35) situent le locus TLX dans la région HLA, à proximité du locus HLA-DR. L'excès de compatibilité des antigènes du complexe moyen d'histocompatibilité (HLA) entre les membres d'un couple présentant des ASR est connu depuis 1977 (KOMLOJ).

Nombreuses furent les équipes à retrouver une homologie prédominante sur les antigènes DR et antigènes TLX. Certains auteurs mettent en doute cette homologie ; ainsi dans une étude semblant bien conduite de CHRISTIANSEN (18), portant sur 56 couples, on conclut à l'absence d'augmentation d'homologie HLA entre ces couples.

Les anticorps anti TLX de type IgG selon UNANDER (118) bloquent les IgG nocives et protègent le fœtus. Ils sont présents à titre élevé chez les femmes menant leur grossesse à terme, alors qu'ils sont absents chez la femme présentant des ASR.

#### b) Traitement :

\* Les traitements des femmes ne présentant pas d'anticorps anti HLA consiste en une transfusion de leucocytes ; cette idée est née de la constatation du bénéfice des transfusions pratiquées dans le cadre des greffes d'organes.

\* Dans la majorité des études, les lymphocytes du partenaire sont préférés (BEER, MOWBRAY) (5 - 6 , 74 - 75) à ceux de donneurs anonymes (TAYLOR) (112) ; en effet ce type de traitement semble augmenter le taux d'immunisation de la femme et ce de façon spécifique contre les antigènes du partenaire d'une part, et d'autre part n'augmente pas les risques de transmission de maladies virales préexistantes déjà par les contacts sexuels.

\* Pour ce qui est du moment propice du traitement presque tous les auteurs effectuent les transfusions en dehors de la grossesse, et ce n'est qu'après l'apparition de la positivité de RLM ou après la fin du traitement qu'une grossesse peut débuter. Seul MOWBRAY et coll (75), dans une étude, traite en début de grossesse avec des résultats sensiblement équivalents.

\* Les protocoles thérapeutiques sont différents d'une étude à l'autre tant en ce qui concerne le type d'injection que la quantité même injectée, sans que pour autant les résultats soient modifiés de façon significative. Pour les plus connus : BEER ( 5 - 6) propose l'injection de 40M de lymphocytes paternels à 6 semaines d'intervalle, alors que MOWBRAY (75) injecte un total de 400M en un seul temps en SC, IV, ID. Enfin REZNIKOFF-ETIEVANT (95) propose 200M de leucocytes injectés par voies SC et ID, une à trois injections à un mois d'intervalle et ce jusqu'à immunisation antipaternelle recherchée toutes les trois semaines.

\* Pour ce qui est des résultats globaux en terme de grossesse on retrouve dans les différentes études des résultats très favorables soit 70 à 92 % des grossesses après traitement.

Dans notre étude, il semble que nous soyons confrontés à deux problèmes:

- A Limoges : le service de gynécologie se heurte au refus du laboratoire de pratiquer la préparation leucocytaire en vue de la transfusion ; soulevant ainsi le problème, certes très en vogue, des maladies infectieuses connues ou inconnues qui pourraient être transmises par ces types de traitement.

- A Montpellier : malgré une technique de transfusion qui se superpose à peu près de façon exacte à celle de REZNIKOFF-ETIEVANT, 200M de leucocytes injectés en SC et ID, toutes les quatre semaines, pendant trois mois, avec contrôle de RLM toutes les trois semaines, les résultats restent très médiocres : parmi les 19 patientes immunisées : 22 grossesses sont enregistrées dont :

- 12 grossesses évolutives, soit 54,5 %
- 10 grossesses arrêtées, soit 45,5 %.

Ces résultats diffèrent de beaucoup des données de la littérature et il ne semble pas exister de différence que l'immunisation soit acquise ou non comme suggérait MOWBRAY en 1985.

### c) Que reste-t-il de notre enthousiasme ?

Pourquoi proposer des transfusions de leucocytes afin de positiver la réaction lymphocytaire mixte avant le début d'une grossesse alors que ces anticorps ne sont présents que chez 3 à 10 % des primigestes, et 20 à 30 % des multipares ?

D'autre part l'apparition de ces anticorps au cours de la grossesse a été étudiée par REGAN (92) qui tend à prouver que les anticorps apparaissent très rarement dans le premier trimestre, alors qu'à partir de 28 SA, la positivation est plus fréquente (cf tableaux).

Ce qui étonne dans cette étude pourtant importante, portant sur 256 personnes, est la disparition de ces anticorps entre deux grossesses, alors dans ce cas là, comment peut-on proposer de pratiquer une immunothérapie sur le simple critère de RLM ? Ne doit-on pas essayer de trouver une anomalie plus spécifique et laquelle ?

Par ailleurs dans les études sur l'immunothérapie les auteurs nous disent bien avoir éliminé toutes les autres causes d'ASR mais leur bilan préthérapeutique est-il complet pour espérer éliminer toutes les autres étiologies ?

## 2°) FCS à répétition d'origine hématologique.

Les anomalies hématologiques prédisposant aux ASR, et aux maladies thromboemboliques sont d'une part les anticoagulants circulants de type lupique, les hypofibrinolyse d'autre part, et les déficits en facteur XII enfin.

### a) La maladie abortive autoimmune (EDELMAN) (31 - 32 -33)

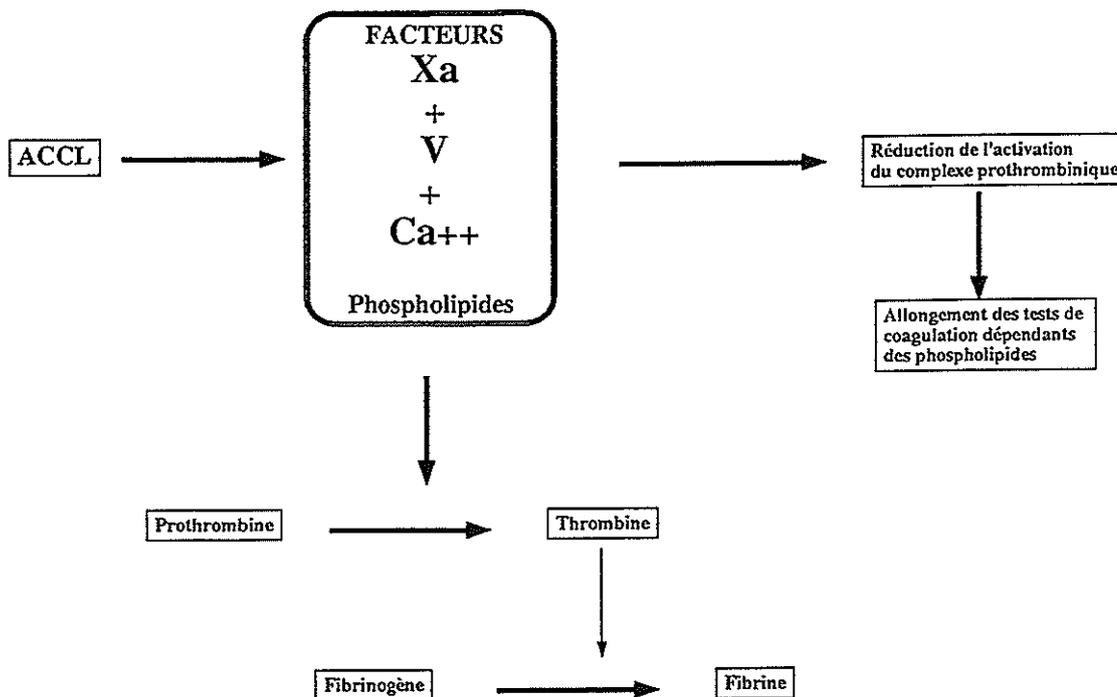
Les anticoagulants circulants de type lupique (ACCL) sont connus depuis 15 ans environ comme cause de mort foetale in utéro ou d'ASR. Et dans ce contexte il est bon de souligner que 11 % des grossesses seulement donneront un enfant vivant. Le terme ACCL parait en fait inapproprié. Il caractérise en effet une classe d'immunoglobulines M ou G ou mixte qui ne sont ni spécifiques du lupus, ni anticoagulante in vivo.

Leur première description remonte à Nillson en 1975, puis en 1980 SOULIER et BOFFA (108) décrivaient un syndrome qui porte leur nom, et qui associe anticorps antiprothrombinase, thromboses artérielles ou veineuses à répétition et ASR, indépendamment de tout signe de lupus érythémateux disséminé (LED).

Les ACCL sont des anticorps antiphospholipides qui se lient aux phospholipides de surface (EDELMAN, TOBELEN, DANTAL) (32 - 114 - 115 - 24), des facteurs II (prothrombine) et V (proacculéine) empêchant ainsi l'activation du complexe

prothrombinique (II, Xa, V, Ca) et entraîne ainsi un blocage de la coagulation avec un allongement des tests de coagulation phospholipidiques dépendant : TCA, Temps de thromboplastine dilué, temps de coagulation au venin de vipère Russel.

Schématiquement selon HAMID et HADI :



On sait par ailleurs que ces ACCL sont à l'origine de thromboses veineuses artérielles ; diverses théories tentent d'expliquer ces phénomènes sans que pour autant une n'en ressorte comme essentielle.

Les ACCL adhèrent aux plaquettes entraînant ainsi leur agrégation, la destruction de certaines d'entre elles et ainsi la libération de thromboxane A2 dont l'action vasoconstrictrice peut être à l'origine de thromboses. Par ailleurs ces ACCL semblent endommager directement l'endothélium et mettre à nu la membrane basale. Ceci représente alors un nouveau facteur prédisposant aux thromboses par lui même, et par libération d'acide arachidonique, inducteur d'une fragilité plaquettaire. Ces ACCL sont aussi caractérisés par :

- action inhibitrice au niveau de l'activation de la protéine C par les cellules endothéliales ; cette protéine anticoagulante en présence de la protéine S s'absorbe sur les micelles phospholipidiques et neutralise aussi les facteurs Va et VIIIa.

- action sur la fibrinolyse soit par diminution de la libération d'activateurs tissulaires du plasminogène, soit par augmentation de la libération de l'inhibiteur.

- diminution de l'antithrombine III.

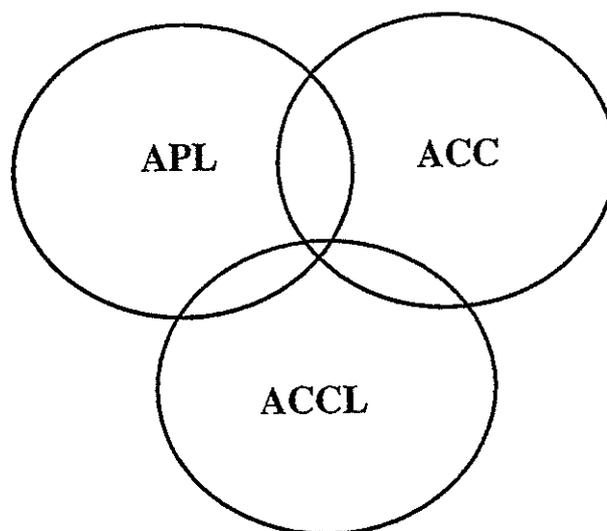
Mais comment peut-on mettre en évidence des ACCL ou syndrome antiphospholipides ?

Comme nous l'avons dit, le diagnostic biologique repose sur la perturbation de tous les tests de coagulation in vitro dépendants des phospholipides : TCA, TTD? TCVR.

Selon TRIPLETT, deux de ces tests sont nécessaires au diagnostic qui sera fortement suspect devant l'association : allongement de plus de 7 secondes du TCA et non normalisé par l'adjonction de plasma témoin et rapport TTD malade, sur TTD témoin, supérieur ou égal à 1,2.

En fait, il semble que la recherche d'un syndrome des antiphospholipides comprenne trois versants :

- anticorps anticardiolipine (ACC)
- anticorps antiphospholipides (APL)
- antioprotrombinase (ACCL).



Des signes biologiques formels sont nécessaires au diagnostic de ce syndrome.

Les antiprothrombinases sont dépistés par des tests de coagulation phospholipides dépendants :

KCTC : temps de coagulation calcique

TCA : rapport malade / témoin > 1,2

Dosages quantitatifs des facteurs VIII, XII, XI, IX et confirmés par le test de neutralisation des plaquettes ou test de Triplett.

Il existe par ailleurs des signes indirects de diagnostic dans le bilan d'hémostase d'une part par recherche d'une thrombopénie par action directe des anticorps antiphospholipides sur la paroi plaquettaire, de dosage du facteur II, et d'autre part la recherche d'anomalies autoimmunes par anticorps anti noyaux, anti DNA, anti SSA, SSB, antimicrosomes, antithyroïdienne...

La recherche anticorps anticardioline et antiphospholipides nécessite la pratique de réaction Elisa.

Au vue des examens à pratiquer pour faire le diagnostic de ce syndrome, ne peut-on pas se poser une question :

Combien de femmes de notre étude ont échappé au diagnostic du fait de moyens insuffisants mis en oeuvre ?

En effet dans l'étude limougeaude et au début de l'étude montpelliéraine, seul le TCA était dosé, si celui-ci était normal, les recherches n'étaient pas poussées plus loin. Or nous venons de voir que ce dosage seul est très insuffisant.

Pour ce qui est du traitement à proposer contre ces ACCL, nombreuses sont les propositions, en raison de l'absence d'étude randomisée.

Ainsi alors que LOOCKSHIN (64) en janvier 1989 publie une étude portant sur 25 femmes ayant présenté des ASR, qui tend à montrer que le traitement par corticoïdes (30 mg/j) et aspirine (80 mg/j) n'empêche pas la reproduction des FCS.

LUBBE (66) lui répond en prouvant exactement le contraire : la corticothérapie à forte dose pendant 4 semaines (60 mg à 100 mg/j) associée à l'Aspirine (75 mg/j) si le TCK est très augmenté, et l'aspirine seul si le TCK est faiblement augmenté, sont efficaces ; l'efficacité du traitement est jugé sur l'absence de récurrence de FCS, le traitement est adapté aux valeurs du TCK.

D'autres, comme CHRISTIANSEN (18 - 19) propose un traitement par Héparine 25 000 U/j associée à l'Aspirine 150 à 300 mg/j, avec succès semble-t-il.

BLETRY (9) en arrive même à proposer les échanges plasmatiques dans les syndromes de Soulier-Boffa résistants aux traitements sus-cités.

Mais quoiqu'il en soit, il semble que pour les équipes françaises les plus connues (BETRY et GODEAU) (9) le traitement jugé le plus efficace est l'association aspirine-corticoïdes ; le traitement sera adapté au TCA.

Ainsi si nous revenons à notre étude, le syndrome de Soulier-Boffa diagnostiqué à Limoges a été traité par Solupred 30 mg/j dès le diagnostic de grossesse posé, la grossesse est jusqu'alors normo évolutive sans retard de croissance intra utérin. Le traitement a été adapté à l'évolution du TCA qui s'est normalisé en un mois permettant ainsi la diminution du Solupred à 27 mg/j.

Dans l'étude montpelliéraine, quatre patientes présentaient aussi cette anomalie, mais il faut noter que le traitement proposé présente deux versants vasodilatateurs, vasculaires et anticoagulants. Avec ce traitement aucune des quatre grossesses débutantes n'a pu être menée à son terme, se terminant toutes par des FCS. Nous pouvons donc nous interroger sur l'efficacité du traitement proposé.

Il semble qu'en l'absence d'étude randomisée, la majorité des auteurs préfèrent les corticoïdes associés ou non à l'Aspirine, aux anticoagulants. Peut-être serait-il judicieux d'utiliser ces traitements en attendant les études contre placebo en cours (BLETRY).

Chez les patientes présentant une véritable maladie de système comme LED, un consensus existe sur le traitement à proposer : corticothérapie à forte dose (GOMPEL) (44).

Ainsi dans le seul cas de lupus préexistant chez une patiente du groupe B, une grossesse a été évolutive sous traitement corticoïdes 60 mg/j jusqu'à négativation des anticorps antinucléaires ; là encore un précédent traitement par anticoagulant avait été essayé sans succès entraînant une FCS précoce.

#### b) Autres anomalies hématologiques et ASR.

Deux grands types d'anomalies hématologiques sont à l'origine des fausses couches spontanées : les hypofibrinolyse et les déficits en facteur XII.

Les anomalies de la fibrinolyse sont en fait de trois ordres :

- les hypofibrinogénémies congénitales sont des maladies autosomiques dominantes et comportant un risque hémorragique si le taux de fibrinogène est inférieur ou égal à 1g/l.
  
- les dysfibrinogénémies congénitales sont des maladies autosomiques récessives sans manifestation hémorragique le plus souvent. Seuls les sujets homozygotes pourront développer des thromboses à répétition et des ASR.
  
- les déficits congénitaux en facteur XII ou facteur stabilisant de la fibrine, leur transmission est autosomique récessive et la tendance hémorragique ne sera évidente que chez les homozygotes entraînant aussi les FCS.

La mise en évidence de ces anomalies peut se faire par différents tests, notamment l'étude de la réponse à l'occlusion veineuse et le dosage spécifique du facteur XIII ; ce test étant basé sur l'observation d'une augmentation de la fibrinolyse en aval d'une phlébite.

Ces déficits sont étudiés de plus en plus fréquemment mais pas de manière routinière car les méthodes sont trop coûteuses et les anomalies mise en évidence peu fréquentes.

Les déficits en facteur XII ou facteur de Hagenan ont été étudiés pour quelques cas isolés. Ainsi SCHVED (102), après traitement par anticoagulants de ce type d'anomalie a obtenu deux grossesses évolutives.

## **E - LES VOIES DE RECHERCHE**

Ainsi pour ceux qui s'intéressent à l'immunologie de l'implantation, des recherches récentes ont été faites sur les taux sérique de l'interleukine II.

De cette étude menée par MALLMANN (69), ressort que dans 52 % des femmes avec des avortements à répétition, le taux sérique interleukine II est bas, alors que le taux reste bas seulement chez 24 % des femmes ayant présenté des grossesses normales. Ainsi le taux sérique bas d'interleukine II pourrait être associé à un défaut de croissance des lymphocytes B et T impliqués dans la tolérance de la grossesse chez la mère.

Certains auteurs aussi se sont inquiétés de l'incidence de l'endométriose chez ces femmes, en fait là encore, les avis semblent divergents, sans possibilité de conclure. Des études pourraient être menées dans ce sens.

- IV -

**QUE PEUT-ON PROPOSER DE PLUS ?**

Au vue de notre étude, il apparait que les bilans pratiqués dans le cadre des ASR sont assez variables d'une équipe à l'autre. Ne peut-on pas proposer un bilan étiologique standardisé permettant ainsi une prise en charge plus rigoureuse de ce problème ?

Ainsi suggérons-nous de pratiquer un bilan comportant plusieurs étapes recherchant d'abord les causes classiques d'ASR, puis les causes immunohématologiques.

### Bilan de première intention :

#### Pour la femme :

- interrogatoire et examen clinique
- bilan de l'ovulation par
  - . courbe de température
  - . oestrogènes sanguins ou urinaires
  - . progestérone de 2ème partie de cycle.
- bilan hormonal et métabolique
  - . thyroïdien T3 - T4 - TSH
  - . androgènes : Delta 4 androstenedione,

testostérone, sulfate de DHA

- . hyperglycémie provoquée par voie orale

seulement si antécédent de mort foetale in utéro, hématome rétroplacentaire, ATCD familiaux.

- bilan anatomique et vasculaire utérin par hystéroplébiographie pour les services rompus à la méthode, soit par hystérogographie classique associée à un doppler couleur permettant l'étude de la vascularisation artérielle utérine.

- bilan infectieux : seulement dans les fausses couches fébriles, car sinon nous l'avons vu le rendement est extrêmement faible ; avec recherche de mycoplasme, chlamydiae, listeria monocytogènes.

#### Pour l'homme :

- interrogatoire et examen clinique
- spermogramme et spermoculture

Pour le couple :

- caryotypes et conseil génétique si besoin.

Dans le cas où ce bilan revient négatif,

**Bilan de deuxième intention :**

- recherche d'autoimmunité et ACCL
- bilan de coagulation avec TCA, dosages des facteurs XII, fibrinogène. Etude de la fibrinolyse, numération plaquettaire.
- recherche d'anticorps antipaternel par réaction lymphocytaire mixte et dans le cas où des transfusions leucocytaires sont envisagées : dosage des transaminases sériques, sérologies HIV, BW, CMV, HBS-HBC, groupes sanguins des deux conjoints.

Ce bilan permettrait ainsi d'être certain du diagnostic étiologique autant que faire ce peut, et de faire des études thérapeutiques randomisées sur de grands échantillons.

- V -

**CONCLUSION**

Les résultats de notre étude semblent donc montrer qu'à côté des causes classiques d'ASR :

- anomalies anatomiques (3 anomalies / 54 patientes ayant eu une exploration)
- anomalies chromosomiques (tous les caryotypes sont revenus normaux)
- anomalies endocriniennes et métaboliques (10 femmes pour 69 couples explorés)
- pathologies infectieuses (aucun prélèvement réellement pathologique)

la pathologie immunitaire semble représenter une part prépondérante de ce problème, que ce soit par le versant autoimmun (5 femmes / 69) ou bien par le versant immunité antipaternelle (30 / 69).

Grâce aux progrès des explorations biologiques, pour ces pathologies jusqu'ici inconnues, des traitements peuvent être proposés, à des femmes considérées jusqu'alors au delà de toute ressource thérapeutique.

Nous pouvons espérer qu'à l'avenir une plus grande maîtrise des mécanismes de l'implantation embryonnaire permettra une meilleure prise en charge des avortements spontanés à répétition.

- VI -

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1 - ABIR R, ZUSMAN I, HUR HB, YAFFE P, ORNOY A**  
The effects of serum from women with miscarriages on the in vitro development of mouse preimplantation embryos.  
Acta. Obstetrica. Et. Gynecologica. Scandinavica 69 : 27, 1990
- 2 - ANDERSON D, MICHAELSON JS, JONHSON PM**  
Trophoblast leukocyte-common antigen in expressed by human testicular Germ-cells and appears on the surface of acrosome-reacted sperm  
Biol. Reprod. 41 : 285-293, 1989
- 3 - BALASCH J, FONT J, LOPEZSOTO A, CERVERA R, JOVE I, CASALS FJ, VANRELL JA**  
Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion  
Hum. Reproduc. 5 : 43-46, 1990
- 4 - BALASCH J, C REUS M, VANRELL J**  
Lack of endometriosis in patients with repeated abortion.  
Hum. Reproduc. 3 : 263, 1988
- 5 - BEER**  
Major histocompatibility complex antigens maternal and paternal immun response and duonic habitual abortions in human  
Am J. Obstet. Gynecol 141 : 987-999, 1981
- 6 - BEER A, QUEBBEMAN J, SEMPRINI A, MACGRAW T, JIJION A**  
Immune problems in human reproduction  
Contr. Gynec. Obstet. 14 : 114-130, 1985
- 7 - BEER A**  
New horizons in the diagnosis, evaluation and therapy of recurrent spontaneous abortion  
Clin. Obstet. Gynecol. 13 : 115, 1986
- 8 - BELAISCH-ALLART J, BERGERON C**  
Place de la biopsie de l'endomètre dans l'infertilité . Le point de vue du clinicien et celui du pathologiste  
Contr. Fert. Sex. 19 n° 5 : 353-356 1991
- 9 - BLETRY O, HERREMAM G**  
Lupus erythemateux systemique  
p 304-313
- 10 - BRANCH DW, DUDDLEY DJ, MITCHELLE MD, CREIGHTON KA, ABBOTT TM, HAMMOND EH, DAYNES RA**  
Immunoglobulin-g fractions from patients with antiphospholipid antibodies cause fetal death in balb/c mice - a model for autoimmune fetal loss  
Am J. Obstet. Gynecol 163: 210, 1990
- 11 - BRANCH DW, SCOTT JR**  
Pregnancy loss terminology  
Am J. Obstet. Gynecol 163: 245, 1990
- 12 - BRINGER J, HEDON B, ORSETTI A, JAFFIOL C**  
Exploration hormonale de la femme  
EMC Gynécologie 73 CO5 6- 1987 18p
- 13 - BUVAT J, BRINGER J**  
Induction et stimulation de l'ovulation  
Progrès en Gynécologie - Ed Doin

**14 - CABAU A**

Infertility and habitual abortion among women exposed to diethylstilbestrol in utero.  
Contr. Fert. Sex. 17 : 419, 1989

**15 - CARP HJA, TODER V, MASMIACH S, NEBEL L, SERR DM**

Recurrent miscarriage : a review of current concepts , immune mechanisms and results of treatment.  
Obstetrical et gynecological survey Vol 45 n° 10 : 657-66, 1990.

**16 - CHARVET F, MAMELLE N**

Les fausses couches spontanées à répétition  
Rev. fr. Gyn. Obstet 80 : 555, 1985

**17 - CHERBUT**

Diethylstilbestrol les méfaits au cours de la grossesse  
La pratique médicale 23 : 33-38, 1986

**18 - CHRISTIANSEN OB**

The increased histocompatibility antigen staining in couples with idiopathic habitual abortions  
Hum. Reprod 4 : 160-162, 1989

**19 - CHRISTIANSEN OB, ANDERSEN ES, LAURITSEN JG, GRUNNET N**

Treatment of habitual abortions associated with autoimmune abnormalities - a report of 2 cases  
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 67 : 663, 1988

**20 - CHRISTIANSEN OB, LAURITSEN JG, ANDERSEN ES, GRUNNET N**

Autoimmune associated recurrent abortions  
Hum. Reprod. 4 : 913, 1989

**21 - COMARD J, SAMANA MM**

Hémostase et grossesse  
p 571-587

**22 - CORSAN GH, KEMMANN E**

Risk of a 2nd consecutive 1st trimester spontaneous-abortion in women who conceive with menotropins  
Fertil. Steril. 53 : 817-821, 1990

**23 - COULAM C**

Interlaboratory inconsistencies in detection of anticardiolipin antibodies  
Lancet 335 : 1990

**24 - DANTAL J, DANTAL F, SAGOT P, LOPES P, LERAT MF**

Anticoagulants circulants et grossesse : une association à risque  
J. Gyn. Obst. Biol. Reprod. 17 : 317, 1988

**25 - DAYA S**

Efficacy of progesterone support of pregnancy in women with recurrent miscarriage - a meta-analysis of controlled trials.  
Br. J. Obstet. Gynaecol. 96 : 275, 1989

**26 - DEBRAEKELEER M, DAO TN**

Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses  
Human Reproduction 5 : 519, 1990

**27 - DIAMOND MP, POLAN ML**

Intrauterine synechiae and leiomyomas in the evaluation and treatment of repetitive spontaneous abortions  
Semin. Reprod. Endocrinol. 7 : 111-114, 1989

**28 - DRUGAN A, KOPPITCH FC, WILLIAMS JC, JOHNSON MP, MOGHISSI KS, EVANS MI**

Prenatal genetic diagnosis following recurrent early-pregnancy loss.  
Obstet. Gynecol. 75 : 381-384, 1990

**29 - DUDLEY DJ, MITCHELL MD, BRANCH DW,**

Pathophysiology of antiphospholipid antibodies - absence of prostaglandin-mediated effects on cultured endothelium

Am J. Obstet. Gynecol 162 : 953-959, 1990

**30 - DUDLEY DJ, BRANCH DW**

New approaches to recurrent pregnancy loss.

Clin. Obstet. Gynecol. 32 : 520, 1989

**31 - EDELMAN Ph, VERDY E, ROUQUETTE AM, CORNET D**

Desordres immunologiques de la coagulation et maladie abortive

La Presse Médicale 15 N° 21 : 961, 1986

**32 - EDELMAN Ph, ROUQUETTE AM, COHEN J, VERDY E, CABANE J, SUREAU C**

La maladie abortive autoimmune : nouvelle entité à expression gynéco-obstétricale

La Presse Médicale 16 : 1829, 1987

**33 - EDELMAN P**

Maladie abortive et auto-immunité

Gynécologie, 38 : 342, 1987

**34 - ELROEY A, MYERS SA, GLEICHER N**

The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant-women

Obstet. Gynecol. 75 : 390-396, 1990

**35 - FAULK WP, COOULAM CB, MC INTYRE JA**

The role of trophoblast antigens in repetitive spontaneous-abortions

Semin. Reprod. Endocrinol. 7 : 180-187, 1989

**36 - FAVIER**

Diethylstilbestrol en accusation. DES syndrome

La pratique médicale 47 : 47-48, 1984

**37 - GALLI M, COMFURIUS P, MAASSEN C, HEMKER H, DE BAETS M, VAN BREDA-VRIESMAN P, BARBUI T, ZWAAL R, BEVERS E**

Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor

Lancet : 335, 1990

**38 - GASTINEAU DA, KAZMIER FJ, NICHOLS WL, BOWIE EJW**

Lupus anticoagulant : An analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases

American Journal of Hematology 19 : 265-275, 1985

**39 - GATENBY PA, CAMERON K, SHEARMAN RP**

Pregnancy loss with phospholipid antibodies - improved outcome with Aspirin containing treatment

Aust Nz. J. Obstet. Gynaecol. 29 : 294-298, 1989

**40 - GENETET N, FAUCHET R, PHILIPPE H, VIALARD J, GRALL J, GIRAUD J, GAUTET B**

Caractéristiques immunologiques des avortements spontés à répétition

Path. Biol. 35 : 1309 1987

**41 - GILCHRIST DM, LIVINGSTON JE, HURLBURT JA, WILSON RD**

Recurrent spontaneous pregnancy loss - investigations and reproductive follow-up

J. Reprod. Med. 36 : 1984,1991

- 42 - GLEICHER N, EL-ROEIJ A**  
The reproduction autoimmune failure syndrome.  
Am J. Obstet. Gynecol 159 : 223, 1988
- 43 - GLEICHER N, ELROEIJ A, CONFINO E, FRIBERG J**  
Reproductive failure because of autoantibodies - unexplained infertility and pregnancy wastage.  
Am J. Obstet. Gynecol 16 : 1376, 1989
- 44 - GOMPEL A, BLETRY O**  
Contraception et grossesse au cours du lupus érythémateux systémique  
La revue du praticien  
La maladie lupique  
n° 21, sept 1990
- 45 - GRAIG S KITCHENS, CRUZ AC, KANT JA**  
A unique 7p/12q chromosomal abnormality associated with recurrent abortion and hypofibrinogenemia.  
Blood Vol 70 n°4 : 921-925, 1987
- 46 - GREENSPOON JS, BUCHANAN D**  
Fetal distress associated with the anticardiolipin antibody and a history of intrauterine fetal demise - a case-report  
J. Reprod. Med. 34 : 311, 1989
- 47 - GRIS JC, SCHVED JF, NEVEU S, MARES P, AGUILAR-MARTINEZ P, DUPAIGNE D**  
Impaired fibrinolytic capacity and early recurrent spontaneous abortion  
BMJ 300 : 1500, 1990
- 48 - HAMID A HADI, TREADWELL ED L**  
Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in pregnancy : a review. Immunochemistry and clinical implications  
Obstetrical et gynecological survey Vol 45 n° 11 :780-84, 1990.
- 49 - HARRISSON RF**  
Avortement : traitement hormonal par les HCG  
Contr. Fert. Sex. 19 n° 5 : 373-376 1991
- 50 - HARRISON RF**  
Avortement , traitement hormonal par HCG  
Contr. Fert. Sex. 19 n° 5 : 373,1991
- 51 - HASEGAWA I, TANI H, TAKAKUWA K, GOTO S, YAMADA K, KANAZAWA K**  
A new lymphocyte serotyping using cytotoxic antibodies from secondary recurrent aborters and its application in cases of recurrent abortion and infertility  
Fertil. Steril. 55 : 906, 1991
- 52 - HENRIKSEN R, SOGAARD PE, GRENNERT L, HANSEN BU, MANTHORPE R, NILSSON IM**  
Autoimmune antibodies and pregnancy outcome in women with false-positive syphilis test-results - a retrospective controlled investigation of women from 5170 deliveries.  
Acta. Obstet. Gynecol. Scandinavica 68 : 537-540, 1989
- 53 - HERTZ PICCIOTTO I, SAMUELS SH** Incidence of early loss in pregnancy  
N. Engl. J. Med 319 : 1483-1484, 1988
- 54 - HO HN, GILL TJ, NSIEH RP, HSIEH HJ, LEE TY**  
Sharing of human-leukocyte antigens in primary and secondary recurrent spontaneous-abortions  
Am J. Obstet. Gynecol 163: 178, 1990

- 55 - JOHNSON PM, DAVIES JM, RAND J, MURPHY S, COWCHOCK FS**  
Thrombocythemia and recurrent miscarriage  
British Journal of Obstetrics and Gynaecology 96 : 1231-1240, 1989
- 56 - JOHNSON N, MOODLEY J**  
Genetic-control of susceptibility to eclampsia and miscarriage.  
Br. J. Obstet. Gynaecol. 96 : 369, 1989
- 57 - JONG M HH, BRUINSE HW, ESKES TK AB, MANTINGH A, TERMIJTELEN A, KOOYMAN CD**  
Early recurrent miscarriage - histology of conception products.  
Br. J. Obstet. Gynaecol. 97 : 553, 1990
- 58 - KALTER H**  
Diabetes and spontaneous abortion : an historical review  
Am J. Obstet. Gynecol 150 : 372, 1984
- 59 - KHONG Y, LIDDELL H, ROBERTSON W**  
Br. J. Obstet. Gynaecol. 94 : 649, 1987
- 60 - LARAKI R, BLETRY O, ZORGUI A, BUSSEL A, MORELLOU MH, PIETTE JC, DENVIL D, GODEAU**  
Traitement du syndrome des antiphospholipides par les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses  
Revue Médecine Interne, supplément n° 3, Tome XII, 1991 - Bulletin de la SMFMI n° 25.
- 61 - LASSMANN-VAGUE V, THIERS D**  
Pronostic maternel et foetal durant la grossesse chez la femme diabétique.  
Diabète et métabolisme 16 : 149, 1990
- 62 - LENG CORNIER PH, JANKIS E, BEBEAR C**  
Rôle du mycoplasme dans la pathologie de la reproduction  
Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Vigot 1987
- 63 - LEVGUR M, RODRIGUES LJ, SMITH KD, STEINGERGER E**  
Risk-factors for pregnancy loss apparent at conception in infertile couples  
Int. J. Fertil. 35 : 51-57, 1990
- 64 - LOCKSMIN MD, DRUZIN ML, QAMAR T**  
Prednisone does not prevent recurrent foetal death in women with antiphospholipid antibody  
Am J. Obstet. Gynecol 160 N° 2 : 439, 1989
- 65 - LOCKWOOD C, IRONS M, TROIANI J, KAWADA C, CHAUDHURY A, CETRULO A**  
The prenatal sonographic diagnosis of lethal multiple pterygium syndrome : A heritable cause of recurrent abortion.  
Am J. Obstet. Gynecol 159 : 474, 1988
- 66 - LUBBE WF, PATTISSON NS**  
Corticosteroid treatment of pregnant-women with antiphospholipid antibodies and previous fetal loss  
Am J. Obstet. Gynecol 162 : 1341-1342 1990
- 67 - MAC INTYRE J, FAULK W, NICHOLSON J, TAYLOR C**  
Immunologic testing and immunotherapy in recurrent spontaneous abortion  
Obstet. Gynecol. 67 : 169, 1986
- 68 - MACHENZIE WE, HOLMES DS, NEWTON JR**  
Spontaneous abortion rate in ultrasonography viable pregnancies  
Obstet. Gynecol 71 : 81-83, 1988

**69 - MALLMANN P, WERNER A, KREBS D**

Serum levels of interleukin-2 and tumor-necrosis-factor-alpha in women with recurrent abortion.  
American Journal of Obstetrics and Gynecology 163 : 1367, 1990

**70 - MICHEL M, UNDERWOOD J, CLARK DA, MOWBRAY JF, BEARD RW**

Histologic and immunological study of uterine biopsy-tissue of women with incipient abortion.  
Am J. Obstet. Gynecol 161 : 409, 1989

**71 - MILLS JL et Coll**

Incidence of spontaneous abortions among normal women and insulin dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception  
N. Engl. J. Med 319 : 1617, 1988

**72 - MIODOVNIK M, MIMOUNI F**

Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependant diabetic women  
Obst. Gynecol. 68 : 366, 1986

**73 - MONCAYO R, MONCAYO H, STEFFEN U, SOELDER E, KERSTING A, DAPUNT O**

Serum levels of anticardiolipin antibodies are pathologically increased after active immunization of patients with recurrent spontaneous-abortion.  
Fertil. Steril. 54 : 619, 1990

**74 - MOWBRAY J, UNDERWOOD J, MICHEL M, FORDES P, BEARD R**

Immunisation with paternal lymphocytes in women with recurrent miscarriage  
Lancet 2 : , 1987

**75 - MOWBRAY J, GIBBINGS S, LIDDEL H, REGINAUD P, UNDERWOOD J, BEARD R**

Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells  
Lancet 1 : , 1985

**76 - NAESSENS A, FOULON W, CAMMU H, GOOSENS A, LAUWERS S**

Epidemiology and pathogenesis of ureaplasma urealyticum in spontaneous abortion and early preterm labor  
Acta Obst. et Gynecol Scand 66 : 513, 1987

**77 - NAESSENS A, FOULON W**

Epidemiology and pathogenesis of ureaplasma urealyticum in spontaneous abortion and early ... labour  
Acta Obstet Gynecol Scand 66 : 513-516, 1987

**78 - NEDSI L, Mc GRAW, MILL**

Pathologies maternelles et grossesse

**79 - OLIVE DL**

Spontaneous-abortions in women with endometriosis.  
Fertil. Steril. 51 : 1067, 1989

**80 - PARAZZINI F, ACAIA B, FADEN D, LOVOTTI M, MARELLI G, CORTELAZZO S**

Antiphospholipid antibodies and recurrent abortion.  
Obstet. Gynecol. 77 : 854, 1991

**81 - PARAZZINI F, BOCCIOLONE L, LAVECCHIA C, NEGRI E, FEDELE L**

Maternal and paternal moderate daily alcohol-consumption and unexplained miscarriages.  
Br. J. of Obstet. Gynaecol. 97 : 618, 1990

**82 - PARENT B, BARBOT J, DUBUISSON JB**

Synéchies utérines  
EMC Paris France  
Gynécologie 140 A10- 3 1981

**83 - PETER J**

Cardiolipin antibody assays  
Lancet 335 : 1990

**84 - PITTAWAY D, VERNON C, FAYEZ J**

Spontaneous abortions in women with endometriosis  
Fertil. Steril. 5 : 1988

**85 - PONS JC, BELAISCH-ALLART J, PAPIERNIK E**

Que reste-t-il de l'avortement endocrinien ? Le traitement hormonal lors du premier trimestre des grossesses menacées est-il nécessaires ?  
Reproduction Humaine et Hormones vol 2 n° 1 : 51 1989

**86 - PONTE C**

Nouveaux nés de mères atteintes d'endocrinopathies  
Pédiatrie 44 : 603-611, 1989

**87 - PUECH F, VALAT AS, LEROY BRASME Th**

Les avortements spontanés  
Collège National des Gynécologues et obstétriciens français.  
Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Vigot 1987

**88 - QUINN PA, PETRIC M,**

Prelatuce of antibodies to chlamydiae trachomatis in spontaneous abortion and infertility  
Am J. Obstet. Gynecol 156 : 291+296, 1987

**89 - QUINN PA, PETRIC M, BARKINM**

Prevalance of antibody to chlamydia trachomatis in spontaneous abortion and infertility  
Am J. Obstet. Gynecol 156-2 : 291, 1987

**90 - RAMSDEN GH, JOHNSON PM, FARQUHARSON RG**

Analysis and prospective follow-up of 260 women referred with unexplained recurrent miscarriage  
Br. J. Obstet. Gynaecol. 7 : 1161, 1990

**91 - REECE EA, GABRIELLE S, CULLEN MT, ZHENG XZ, HOBBS JC, HARRIS EN**

Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies.  
Am J. Obstet. Gynecol 163: 162, 1990

**92 - REGAN L, BRAUDE PR, HILL DP**

A prospective-study of the incidence, time of appearance and significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human-pregnancy.  
Hum. Reprod. 6 : 294, 1991

**93 - REGINALD P, BEARD R, CHAPPLE J**

Br. J. Obstet. Gynaecol. 94 : 649, 1987

**94 - REGINALD P, BEARD R, CHAPPLE J,**

Br. J. Obstet. Gynaecol. 94 : 643, 1987

**95 - REZNIKOFF M**

Les fausses couches spontanées répétées : rôle de l'immunité antipaternelle et immunothérapie  
Gynécologie 38 :337, 1987

**96 - REZNIKOFF - ETIEVANT M, VAUTHIER D, NETTER A, FRYDMAN R**

Reccurent spontaneous abortions, HLA sharing and antipaternal immunity  
Collège Inserm Clamart

**97 - REZNIKOFF-ETIEVANT MF**

Treatment of recurrent spontaneous abortions by immunization with paternal leucocytes  
Lancet 1985, 1398

**98 - ROPERT JF**

Ovaires polykystiques  
EMC Paris France  
Gynécologie 133 A10- 6 1985 16p

**99 - ROSOVE MH, TABSH K, WASSERTRUM N, HOWARD P, HAHN BH, KALUNIAN KC**

Heparin-therapu for pregnant-women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies.  
Obstet. Gynecol. 75 : 630-634, 1990

**100 - ROZEMBAUM H**

Les traitements de l'insuffisance lutéale  
Reproduction Humaine et hormones vol 2 n° 1 : 66, 1989

**101 - SACHS ES, JAHODA MGJ, VAN HEREL J**

Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions  
Obst. et Gynecol. 65 : 375-78, 1985

**102 - SCHVED JF, GRIS JC, NEVEU S, DUPAIGNE D, MARES P**

Factor-xii congenital deficiency and early spontaneous-abortion.  
Fertil. Steril. 52 : 335,1989

**103 - SCOTT JR, BRANCH W, KOCEMOUR NK, WARD K**

Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies ans Rh immunization  
Am J. Obstet. Gynecol : 1055-56, 1988

**104 - SEDNAOUI P**

Infections génitales a mycoplasmes, 177 à 185  
Livre : maladies sexuellement transmissibles, Masson

**105 - SEIGNALET J, HEDON B**

Place de l'immunologie dans les avortements spontanés à répétition.  
J. Gyn. Obst. Biol. Reprod. 17 : 587, 1988

**106 - SIMPSON JL, MEYERS CM, MARTION AO, ELIAS S, OBER C**

Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous-abortions but no other abnormal pregnancies.  
Fertil. Steril. 51 : 811, 1989

**107 - SMITH A, GAHA TJ**

Data on families of chromosome-translocation carriers ascertained because of habitual spontaneous-abortion  
Aust. Nz J. Obstet. Gynaecol 3 : 57-62, 1990

**108 - SOULIER JP, BOFFA MC**

Avortements à répétition, thromboses et anticoagulants circulant antithromboplastine  
Nouvelle presse Médicale mars 1980 9 n° 12 859

- 109 - STRAY PEDERSON B, STRAY PEDERSON S**  
Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion  
Am J. Obstet. Gynecol 158: , 1984
- 110 - STIRRAT GR,**  
Fausses couches spontanées à répétition  
The Lancet Ed Française , 35-43, janvier 1991
- 111 - SUTHERLAND HW, PRITCHARD CW**  
Increased incidence of spontaneous abortions in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus  
Am J. Obstet. Gynecol 156 : 135, 1987
- 112 - TAYLOR, FAULK**  
Prevention of recurrent abortion with leucocyte transfusion  
Lancet 2 : 68-70, 1981
- 113 - TCHOBROUTSKY C, MORIETTE G**  
Diabète sucré 137-152  
As Pathologies maternelles et grossesse  
Medsi/Mc Graw Hill
- 114 - TOBELEM G**  
Le syndrome des antiphospholipides  
Rev. Prat. Paris 40 (21) : 1935, 1990
- 115 - TOBELEM G**  
Les anticorps antiphospholipides : spécialité et mécanisme d'action  
Ann. Med. Interne 141 (3) : 257, 1990
- 116 - TOYOSHIMA K, MAKINO T, SUGI T, NOZAWA S, LIZUKA R, IKEDA Y, IKEDA T**  
Correlation between trimester of fetal wastage and anticardiolipin antibody titer.  
Int. J. Fertil. 36 : 89, 1991
- 117 - TURNER MJ, FLANNELLY CM, WINGFIELD M, RASMUSSEN MJ, RYAN R, CULLEN S, MAGUIRE R, STRONGE JM**  
The miscarriage clinic - an audit of the 1st year.  
Br. J. Obstet. Gynaecol. 98 : 306, 1991
- 118 - UNANDER A, LINDHOLM A, OLDING L**  
Les transfusions sanguines induisent/accroissent l'anticorps bloquant initialement absent / faible dans l'avortement récidivant  
Contr. Fert. Sex. 14: ,1986
- 119 - UNANDER AM, NORBERG R, HAHN L, ARFORS L**  
Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortions  
Am J. Obstet. Gynecol 156 N° 1 : 114, 1987
- 120 - VANLIJNSCHOTEN G, HAVENITH M**  
Early recurrent miscarriage - histology of conception products  
Br. J. Obstet. Gynaecol. 98 : 336, 1991
- 121 - VERBAERE S, ROCHET Y**  
Les malformations utérines EMC (Paris, France)  
Gynécologie 123 A10- 6 1985 16p
- 122 - VIALA JL, VIALA M, COMBES C**  
Hystéropléthographie dans la stase veineuse pelvienne  
Rev. Fr. Gynecol. obstet. 86-5 : 385, 1991

**123 - VIALA JL, VIALA M, COMBES C**  
Hystéroplébiographie dans la stase veineuse pelvienne  
Rev Fr Gynécol Obstet 86-5 : 385-389, 1991

**124 - VIALA JL, BOULOT P**  
Douleurs pelviennes d'origine gynécologique  
Encyclo. Med. Chir. Gynécol n° 612 A 10 : 9, 1987

**125 - WAPNER RJ, COWCHOCK FS, SHAPIRO SS**  
Successful treatment in 2 women with antiphospholipid antibodies and refractory pregnancy losses with intravenous immunoglobulin infusions  
Am J. Obstet. Gynecol 161 : 1271-1272, 1989

**126 - XU L, CHANG V, MURPHY A, ROCK JA, DAMEWOOD M, SCHLAFF W, ZACUR HA**  
Antinuclear antibodies in sera of patients with recurrent pregnancy wastage.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 163 : 1493, 1990

**127 - ZBELLA EA**  
Diabetes-mellitus, thyroid-disease, and adrenal disease and their contribution to spontaneous and repetitive pregnancy loss.  
Semin. Reprod. Endocrinol. 7 : 130, 1989

# TABLE DES MATIERES

<u>I - INTRODUCTION</u>	3
<u>II - NOTRE ETUDE</u>	6
A - DEFINITIONS	7
B - ETUDE LIMOUGEAUDE	8
1°) Patientes	8
2°) Méthodes	8
3°) Résultats	13
C - ETUDE MONTPELLIERAINE	17
1°) Patientes	17
2°) Méthodes	17
3°) Résultats	32
<u>III - DISCUSSION</u>	39
A - QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	40
B - EN PRATIQUE QUAND DEBUTER LE BILAN ?	42
C - POURQUOI RECHERCHER LES CAUSES DITES CLASSIQUES D'A.S.R ?	42
1°) Anomalies génétiques : sont-elles ici en cause ?	42
2°) Quelles étiologies endocriniennes ou métaboliques ?	44
3°) Les causes infectieuses mais dans quels cas ?	46
4°) Intérêt de l'hystérosalpingographie ?	47
5°) Existe-t-il une pathologie vasculaire utérine ?	49
6°) Mode de vie et intoxications exogènes.	50
D - IMMUNITE ET ASR	50
1°) Alloimmunité et ASR : l'enthousiasme qu'en reste-t-il ?	50
a) Les bases	50
b) Traitement	54

c) Que reste-t-il de notre enthousiasme ?	52
2°) Mécanismes autoimmuns ou FCS à répétition d'origine hématologique	53
a) La maladie abortive autoimmune	53
b) Autres anomalies hématologiques et ASR.	57
 E - VOIES DE RECHERCHE	 58
 <u>IV - QUE PEUT-ON PROPOSER DE PLUS ?</u>	 60
 <u>V - CONCLUSION</u>	 63
 <u>VI - BIBLIOGRAPHIE</u>	 65

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.