

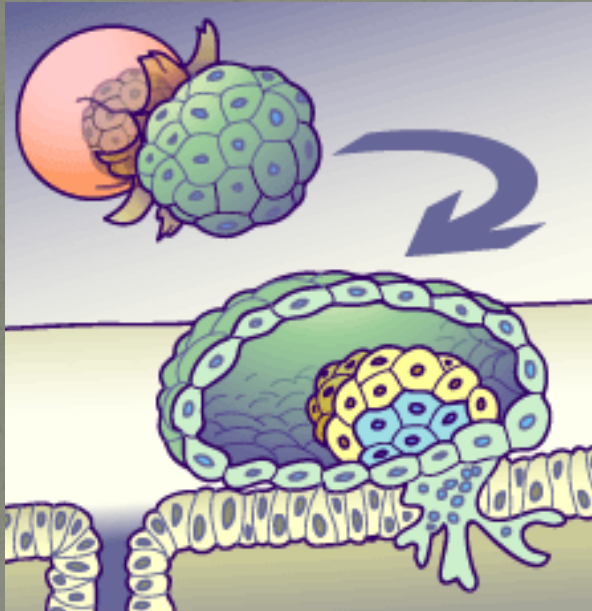
FAUSSES-COUCHES A REPETITION



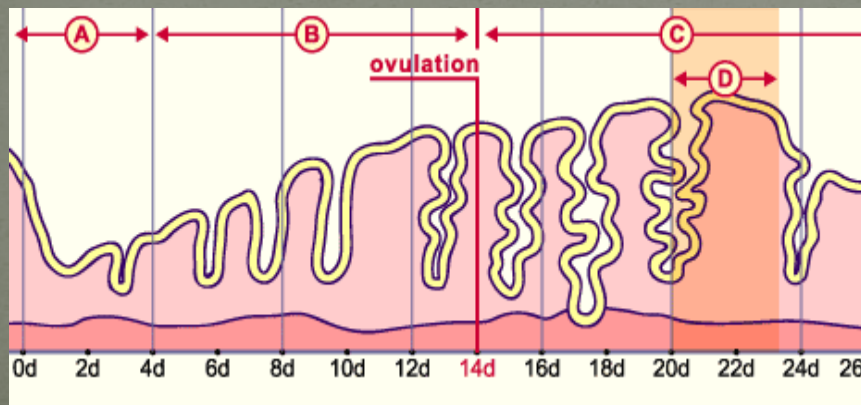
Bilan étiologique et prise en charge

Maria MANDON, Pr Michel HERLICOVIEZ
CHU de Caen
Séminaire du DES de Gynécologie-Obstétrique
du 19 janvier 2011, Rouen

ETAPES DE L'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE

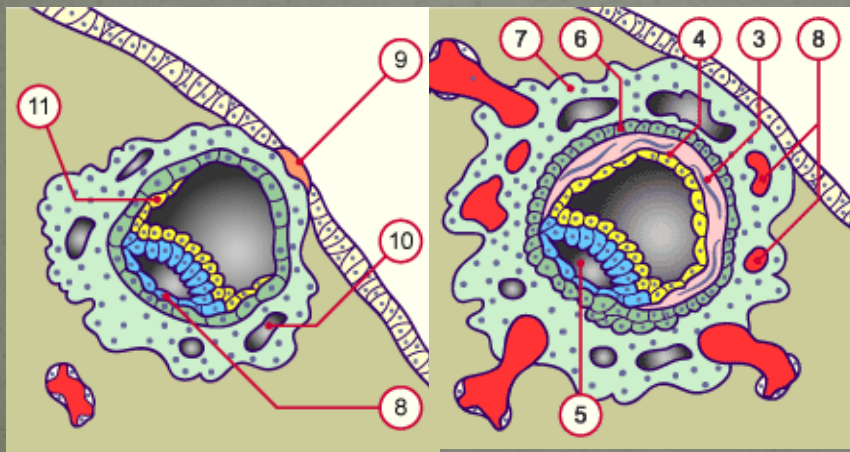
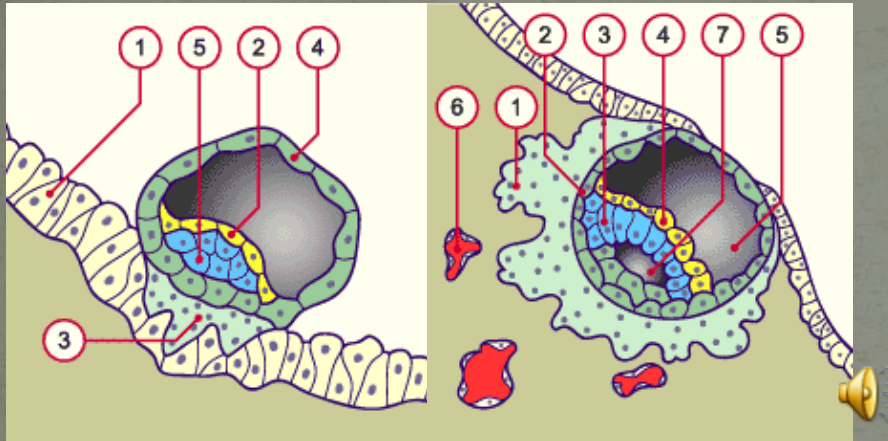


- Apposition du blastocyste à la muqueuse utérine
 - Libération de la zone pellucide
 - Pôle embryonnaire vers l'endomètre
 - Au cours de la fenêtre implantatoire (LH+4 LH+7)



- Adhésion du blastocyste à l'endomètre:
 - Complexes jonctionnels

INVASION TROPHOBLASTIQUE ET ENFOUISSEMENT



- Syncytiotrophoblaste:
 - Apoptose des cellules épithéliales utérines
 - Développement rapide, entoure l'embryon
- Muqueuse utérine: réaction déciduale
- J13: circulation utéroplacentaire primitive

DEFINITIONS

- OMS: une fausse-couche spontanée consiste en l'expulsion spontanée d'un embryon ou d'un fœtus avant qu'il ne soit viable c'est à dire <500g et/ou 22 SA.



- Fausses-Couches Spontanées Répétées (FCSR):
 - ≥ 3 Fausses-Couches Spontanées (FCS)
 - ≤ 12 SA
 - Sans grossesse intercurrente

EPIDEMIOLOGIE

- Fausses-Couches Spontanées (FCS):

- 50% des fécondations
- 10 à 20 % des grossesses cliniques

(RCOG, guideline n°25, 2006)

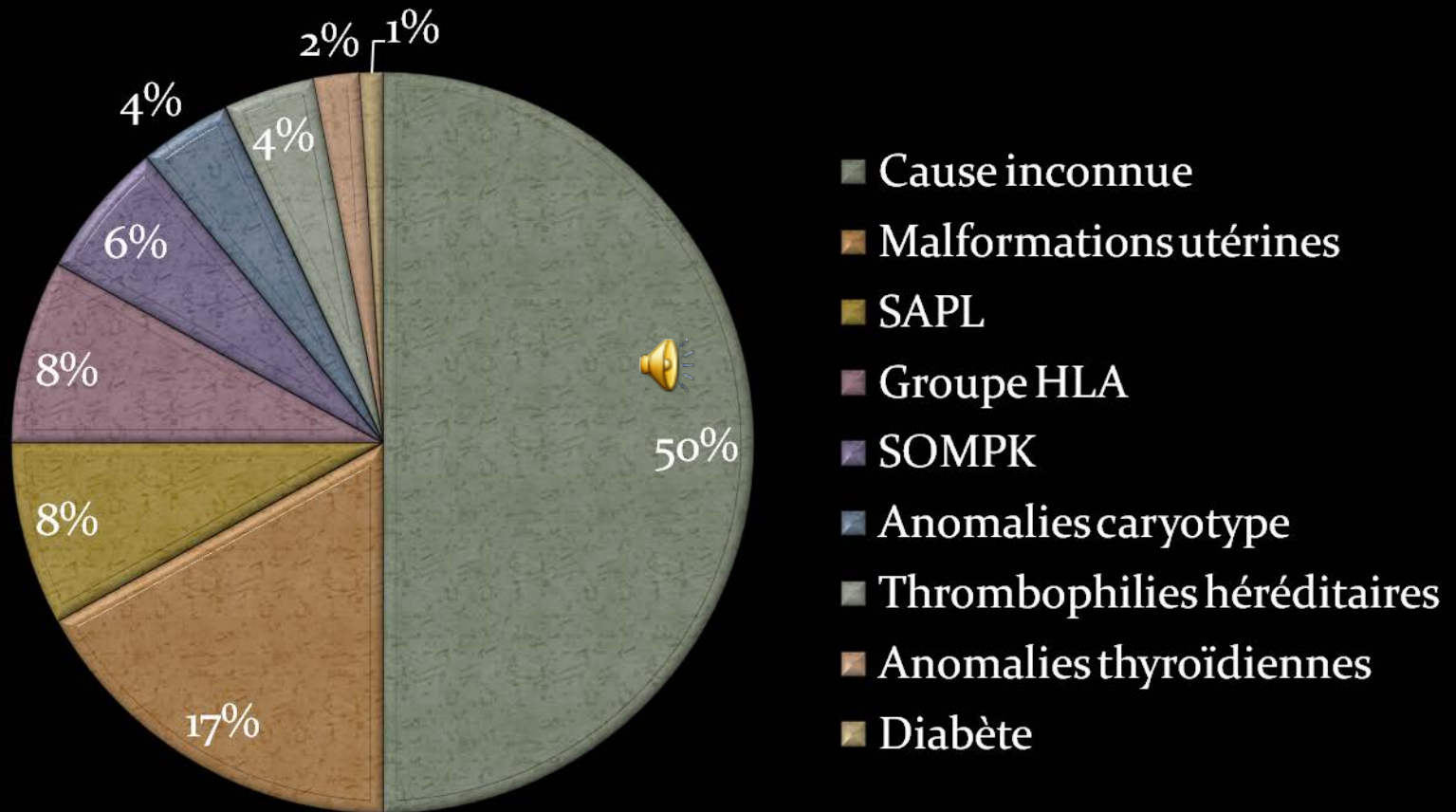
- ↗ des FCS avec l'âge et le  de FCS antérieures:

- 2 FCS: 17-35% de risque de récurrence,
- 3 FCS: 25-46%
- 6 FCS: >50%

- FCSR: 1 à 2% des couples.

(Ogasawara et al, Fertil steril 2000)

ETIOLOGIES



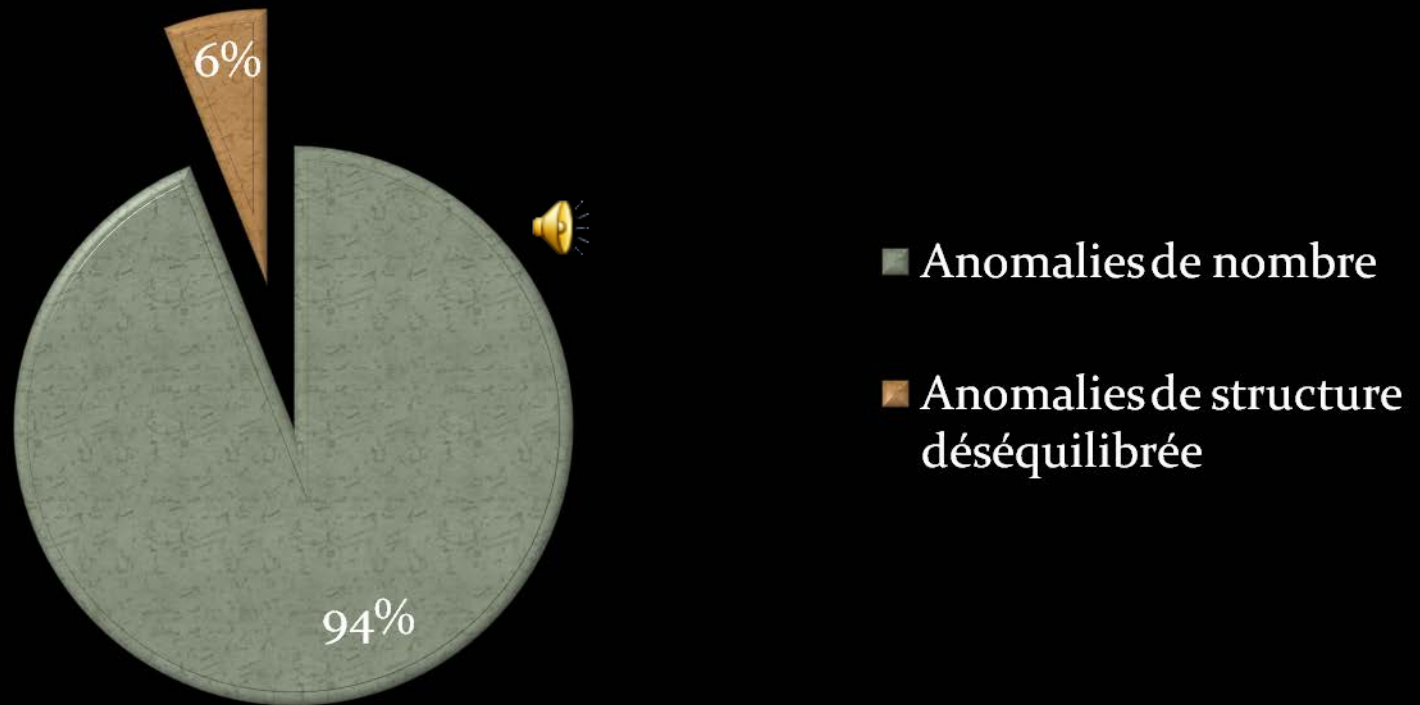
Christiansen et al, Fertil Steril 2005

CAUSES GENETIQUES



ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

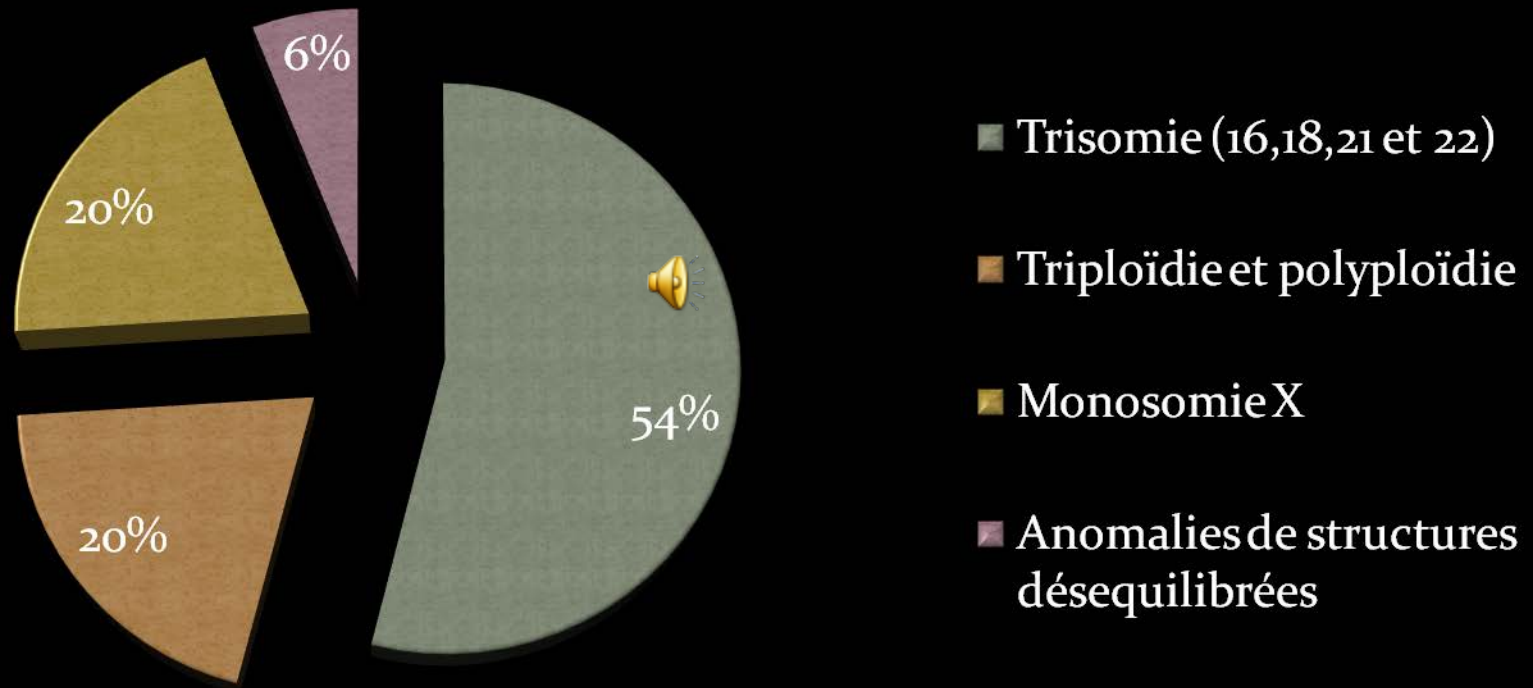
50 à 70% des fausses-couches spontanées



Boué et al, Curr Top Pathol 1976

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

50 à 70% des fausses-couches spontanées



Boué et al, Curr Top Pathol 1976

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES (2)

- Caryotype du produit de FC:
 - Trouver 1 étiologie si anormal
 - Proposer DPC si aneuploïdie

*(Groupe d'Etude de la Maladie Abortive (GEMA),
CH poissy-Saint-Germain)*



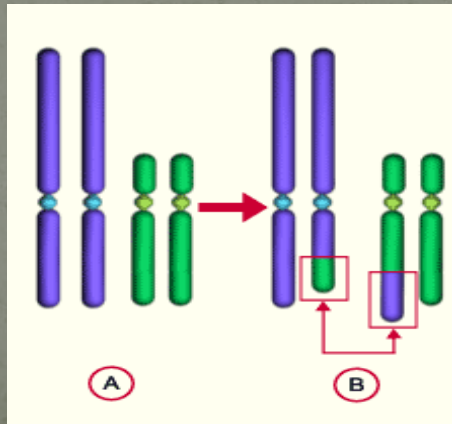
- Caryotype parental (≥ 2 FCS): recherche d'un réarrangement équilibré (0.7% population générale)
 - 2,2% après 1 FCS
 - 4,8% après 2 FCS
 - 5,2% après 3 FCS

(de Braekeleer M, Hum Reprod 1990)

REARRANGEMENTS EQUILIBRES

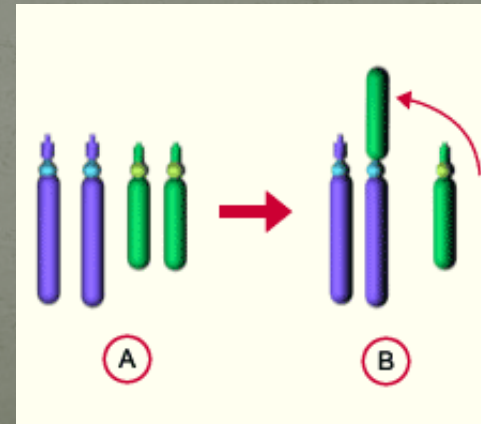
TRANSLOCATION RECIPROQUE

- x30/population générale
- Echange de fragments chromosomiques entre 2 chromosomes non homologues 📢




TRANSLOCATION ROBERTSONNIENNE


- x6/population générale
- Fusion centrique de 2 chromosomes acrocentriques (13,14,15,21 et 22)



REARRANGEMENTS EQUILIBRES

- Risque de transmission d'une anomalie de structure déséquilibrée
- Propositions: 
 - Conseil génétique et caryotype fœtal
 - Protocole FIV avec DPI
 - Mettre en balance la lourdeur de la prise en charge vs le risque de FCS...

DEUX AUTRES HYPOTHESES

- Insuffisance Ovarienne Prématurée:
 - Augmentation des aneuploïdies ovocytaires?
 - Etude de la réserve ovarienne: FSH > 10 UI/ml, AMH ≤ 1 ng/ml et follicules antraux < 6 (en fonction des normes de laboratoire)
 - Proposition: FIV et FISH sur  1^e globule polaire
- Fragmentation d'ADN et aneuploïdies spermatiques:
 - Implantation et développement embryonnaire précoce
 - Sperm-FISH et technique TUNEL (Terminal Uridine Nick End Labeling)
 - Proposition: IMSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected sperm Injection)

(GEMA, CHI Poissy-Saint-Germain)

BIAIS D'INACTIVATION DE L'X

- Familles à prédominance de filles
- Prédominance des fœtus mal dans les FCSR
- Maladie létale récessive liée à l'X: arrêt du développement des fœtus mâles héritant de la mutation.
- Inactivation préférentielle du X porteur de la maladie
- Peu d'application en pratique

ANOMALIES UTERINES (1)

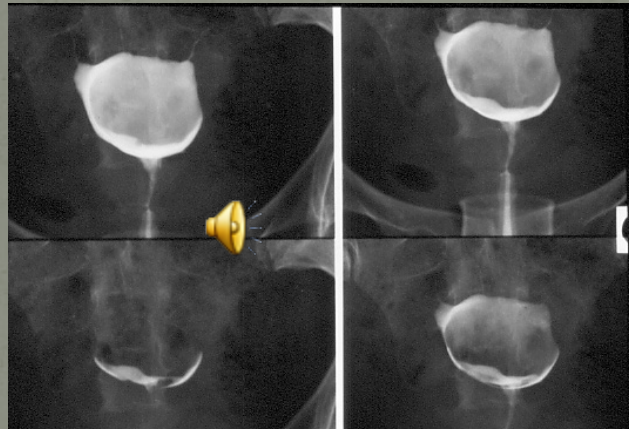
- Congénitales: cloison+++ , hypoplasie, utérus bicorne, utérus distibène
- Acquises: fibromes, synéchi^{es} et endométrite
- Bilan: écho, HSG, HSN, hystéroscopie+++
- TTT:
 - Section de cloison
 - Levée de synéchie
 - Macrolides si endométrite

ANOMALIES UTERINES (2)

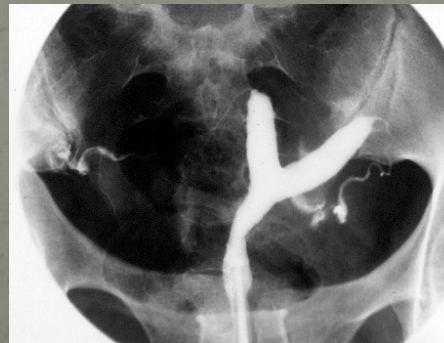
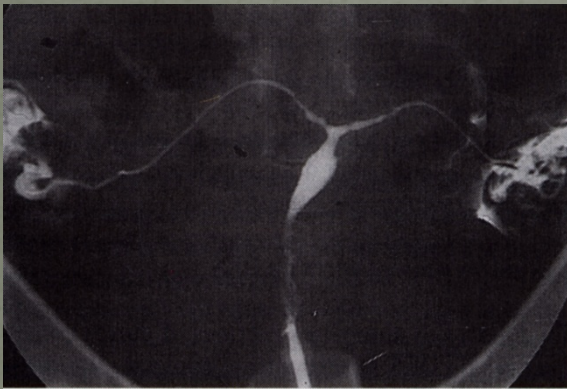
1e ligne: synéchies



2^e ligne: à g.: utérus
distal bène; à
d.: myome
intracavitaire



3^e ligne: à g. Utérus
cloisonné; à d.:
utérus double



ANOMALIES UTERINES (3)

- Cloisons: 20 à 30% vs 0,1% dans la population générale
- Bénéfices de section:

Séries	Naissances vivantes avant TTT	Naissances vivantes après TTT
<i>Doridot 2003</i> 33 patientes avec FCSR	12% (4/33)	38% (12/32)
<i>Porcu 2000</i> 63 patientes ≥ 1 FCS	8,8% (13/146)	81,8% (18/22)
<i>Hucke 2000</i> 32 patientes ≥ 3 FCS	0% (0/118)	79% (23/29)

L'ENDOMETRE

- Fenêtre implantatoire: LH+4 et LH+7:
 - Transformation sécrétoire des glandes
 - Arrivée de cellules uNK spécialisées (constructives)
 - Remodelage des artères spiralées



- FCSR: dysrégulation majeure de ces phénomènes post-ovulatoires
- Proposition: Evaluation de la trophicité et de l'angiogénèse locale par écho 3D.

SAPL OBSTETRICAL

- Définition: ≥ 1 évènement clinique et 1 anomalie biologique parmi :
 - > 1 perte fœtale après 10 SA ou > 3 FCS avant 10 SA ou > 1 naissance avant 34 SA avec insuffisance placentaire ou éclampsie ou pré éclampsie;
 - Antiprothrombinase et/ou anticardiolipines IgG ou M à taux intermédiaire ou élevé (> 40 UI ou $> 99^e$ percentile) et/ou anti β_2 GP1 IgG ou M ($> 99^e$ percentile) confirmé à 12 semaines d'intervalle. Attention aux techniques utilisées (labo CHU).


SAPL OBSTETRICAL

- Rechercher :
 - des signes cliniques de lupus : arthralgies inflammatoires, lucite, Raynaud, éruption malaire, alopecie...
 - atteinte viscérale même si SAPL sans lupus : cœur, reins, cerveau, sang, foie...
 - Multidisciplinarité: faire appel aux internistes
- Propositions:
 - Pas d'ATCD de thrombose : Aspégic 100 +/- HBPM enoxa 4 000 UI x 1/j en préconceptionnel (ou Fragmine).
 - Corticothérapie selon arthralgies et/ou atteinte viscérale et/ou échec grossesse précédente avec Aspégic + HBPM +/- Plaquénil (pas démontré).
 - Plaquénil si arthralgies isolées.
 - Si indication anticoagulation au long cours : HBPM curative en 2 injections quotidiennes + Aspégic 100
- Suivi:
 - Biologie sanguine et urinaire tous les mois dès le début de la grossesse
 - Doppler ombilical dès 20 SA.
 - Ne pas oublier la prévention de la MTEV en postpartum (6 semaines).


THROMBOPHILIES HEREDITAIRES

- Recherche après consentement écrit:
 - Déficit protéine S (2 mois de l'arrêt de grossesse)(OR=14.7)
 - RPCa (OR=3.48)
 - Polymorphisme V Leiden (OR=2.05)
 - Polymorphisme G 20210A de la prothrombine (OR=2.01)
 - Mutation MTHFR (controversée) + hyperhomocystéinémie
 - Relation non significative entre FCSR et déficit en PC et non évaluée avec antithrombine (Rey et al, Lancet 2003)
- Déficiences en antithrombine, prot C/S: histoire familiale de MTEV
- Proposition: HBPM (*Gris JC et al*) +/- associé à l'aspirine
- FdR pathologie placentaire: TA, biométries et dopplers utérins


PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES

- Toutes à risque de FCS: poussées inflammatoires.
- Rechercher les signes cliniques évocateurs
- LED: 20% de FCS et 60% si association à ACC (thromboses → infarctus )
- Bilan: anticorps antinucléaires, anti-ADN, anti-thyroïdiens
- Propositions:
 - Aspirine 100mg + enoxaparine 4000 (LED)
 - Corticothérapie si atteinte viscérale et arthralgies (et échec plaquénil)

MALADIES ENDOCRINIENNES

- Hypo/hyperthyroïdie
- Diabète: hyperglycémies majeures
- SOPK: constaté en AMP
- HyperProlactinémie et insuffisance lutéale: non impliqués 
- Recherche sur signe d'appel

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES

- Tabac, alcool, radiations, polluants... Faire le bilan avec les patients.
- Stress: induit des FCS chez les rats
- Humains:... les FCS induisent  du stress!
- Dimension psychogène à prendre en compte
- Nécessité d'une écoute et d'une prise en charge empathique...

AUTRES

- Groupes HLA:
 - Trop grande similitude entre conjoints
 - Transfusion de leucocytes
 - Abandonné depuis 10 ans 📢
- Défaut d'immunotolérance à l'allogreffe (fœtus)

QUEL BILAN DEMANDER ?

- Interrogatoire:
 - Bilan déjà effectué (certains examens valables à vie...)
 - Déroulement des grossesses antérieures, terme des FCS, pathologies placentaires...
 - ATCD: MTEV perso et parents du 1^e degré, maladie thyroïdienne...
 - Recherche de signes cliniques d'auto-immunité: Raynaud, arthralgies, lucite, éruption malaire, alopecie...
 - Arbre généalogique
 - Vécu perso/couple

QUEL BILAN DEMANDER ?

SYSTEMATIQUE


- Caryotypes
- Echographie pelvienne
- Hystéroggraphie ou Hystéroscopie
- Bilan immunologique: ACL, anti β 2Gp1(IgG et IgM), ACC, Ac anti-thyroïdiens, Ac anti-nucléaires, anti-DNA natif
- Bilan de thrombophilie: Antithrombine, Prot C et S, polymorphisme FV Leiden et II

EN FONCTION DES EQUIPES

- J₃: FSH, LH, AMH, E₂, testostérone,
- Phase lutéale: progestéronémie
- TSH, T₃, T₄, Hb glyquée
- PV (germes banals, chlamydia et mycoplasme)
- Spermogramme, spermocytogramme
- recherche fragmentation ADN en cas de tératospermie sévère



CONCLUSION

- Traiter ce qui peut l'être...
- Pathologie immunologique et vasculaire:
 - Aspirine+/-HBPM
 - Corticothérapie (atteinte iscérale)
- Délicat quand plusieurs FdR associés
- Le plus difficile: bilan normal (75%)
 - Acide folique
 - De façon empirique: aspirine, HBPM (objet de l'étude PREFIX pour les HBPM)
 - Accompagnement psychologique+++