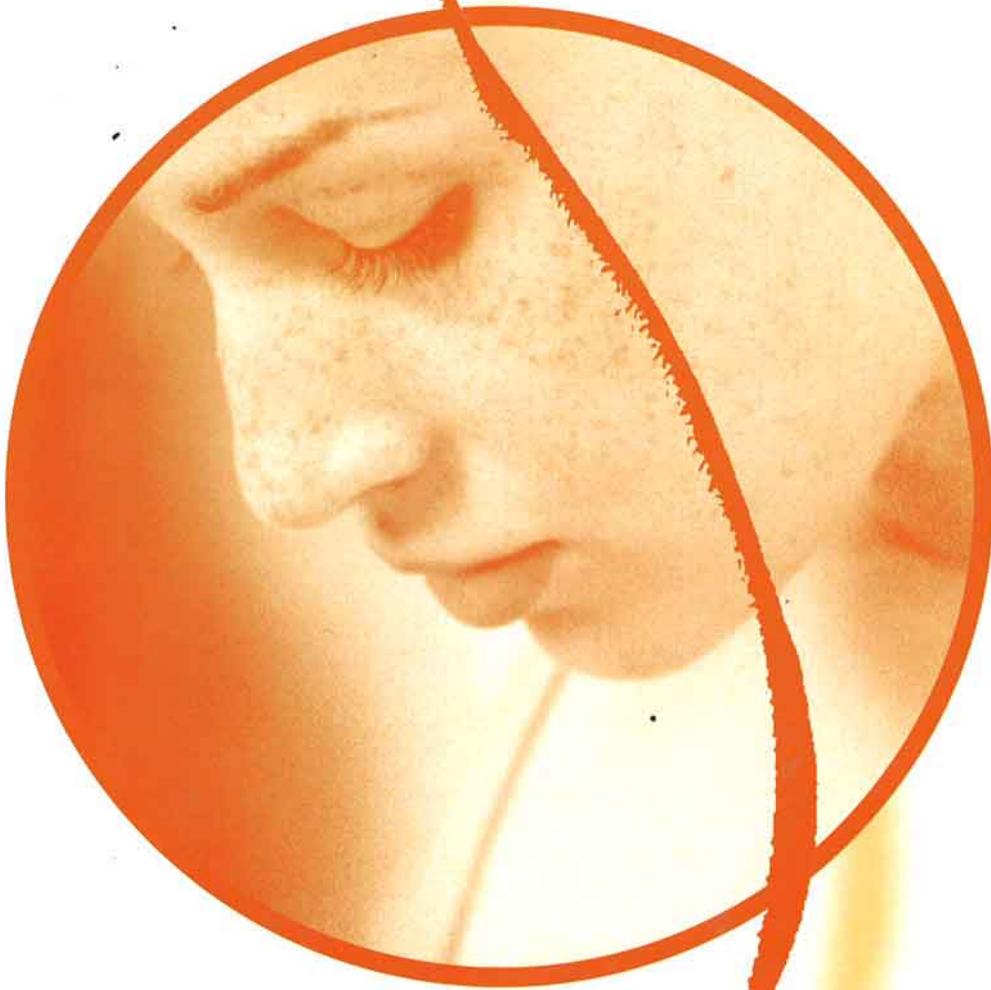


COLLECTION SCIENTIFIQUE ORGANON

Fausses couches à répétition

COMMUNICATIONS DE LA 3ÈME RÉUNION
DU CLUB DE PÉRIFCETOLOGIE
DU 25 OCTOBRE 1997



ORGANON EN GYNÉCOLOGIE

Des solutions par l'innovation



SOMMAIRE

EDITORIAL :

BAUDELLOCQUE, L'IMMUNOLOGIE ET LA MALADIE ABORTIVE

P. Edelman, C. Sureau 3

PREFACE:

BILAN DE 10 ANS DE TRAVAUX SUR LA MALADIE ABORTIVE

P. Edelman. 5

FAUSSES COUCHES REPETEES OU MALADIE ABORTIVE EPIDEMIOLOGIE.

J. de Mouzon 9

LES ANOMALIES EMBRYONNAIRES

FAUSSES COUCHES A REPETITION ET QUALITE OVOCYTAIRE.

F. Olivennes. 17

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DYSTROPHIE ET DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE DEBUTANTE DANS LA MALADIE ABORTIVE : DONNEES RECENTES.

J.M. Antoine 23

DEFAUT DE QUALITE DU GAMETE MALE ET FAUSSE COUCHE.

J. Tesarik. 29

LES ANOMALIES MATERNELLES

LA PHYSIOLOGIE DE L'IMPLANTATION.

P. Bischof. 31

QUALITE DE L'ENDOMETRE ET FAUSSE COUCHE

C. Bergeron 37

LA PRISE EN CHARGE IMMUNOLOGIQUE ET HEMATOLOGIQUE DE LA MALADIE ABORTIVE D'ORIGINE MATERNELLE

J.-M. Foidart, J.-P. Schaaps 41

EDITORIAL

BAUDELLOCQUE, L'IMMUNOLOGIE ET LA MALADIE ABORTIVE

Il y a plus de 15 ans débutait à la Clinique Universitaire Baudelocque une expérience originale : introduire des concepts immunologiques en milieu obstétrical. La gynécologie-obstétrique était dans un état bien différent de celui d'aujourd'hui : la gynécologie était en début de phase de croissance exponentielle avec l'apparition de la fécondation *in vitro* alors que l'obstétrique, discipline chirurgicale à l'époque, ne connaissait ni médecine fœtale ni médecine maternelle.

Le contexte scientifique se prêtait remarquablement à une telle tentative puisque des équipes américaines puis anglaises publiaient des travaux révolutionnaires (1, 2) d'après lesquels l'implantation et le début du développement embryonnaire semblaient gouvernés par les concepts issus de l'immunologie de la transplantation d'organes. Ces travaux sur les fausses couches spontanées (FCS) répétées tranchaient radicalement avec le dogme alors dominant de la cytogénétique qui prétendait expliquer l'ensemble des arrêts précoces de grossesse par des anomalies chromosomiques.

Face à ce postulat, il nous était apparu que l'ensemble des FCS ne pouvait être gouverné par des anomalies de la méiose. Ainsi, nous proposâmes le terme de "maladie abortive" (3) pour souligner qu'il existe une majorité de patientes devant relever d'une prise en charge médicale active et non pas comme on le faisait à l'époque d'un constat apitoyé sur la répétition d'une malchance qui confinerait à la malédiction.

Les travaux de l'immunologie prirent deux directions très différentes : la première concernait la tolérance materno-embryonnaire, la seconde les relations avec l'auto-immunité.

Que reste-t-il à ce jour de l'énorme quantité de publications traitant de la grossesse comme une greffe semi-allogénique? En terme d'utilité clinique, pas grand-chose. Quels qu'aient été les efforts méritoires et talentueux des uns et des autres, aucun marqueur clinique ou biologique n'a pu être validé pour explorer et qualifier une maladie abortive par défaut de tolérance materno-embryonnaire. De même, les traitements proposés (injections de leucocytes paternels ou non reliés au procréateur, injections d'immunoglobulines, etc...) ont fait l'objet dès le début de polémiques sur leur efficacité, leur innocuité, leur coût. Ils sont tous abandonnés dans la pratique.

La deuxième thématique est celle que nous avons privilégiée. Il nous semblait en effet que ce sujet plus classique, parce qu'il se liait aux travaux sur le lupus érythémateux disséminé, aurait un impact gynéco-obstétrical plus solide. De fait, la première description du syndrome des antiphospholipides effectuée dès 1980 par Soulier et Boffa (4) permet

taut de penser que les anticorps de type anticoagulant circulant pouvaient avoir de redoutables conséquences materno-fœtales. Pour notre part, nous avons suggéré une entité autonome propre à l'obstétrique (3, 5) surpris que nous étions par l'importance de la grossesse dans l'expression de la maladie. Mais à cette époque Asherson propose le nom de Syndrome des AntiPhospholipides qui est le seul à être accepté aujourd'hui (6). L'approche clinique et thérapeutique que nous avons très tôt utilisée puis codifiée (7) était inspirée pour partie des travaux de Ware Branch (8). Cette stratégie thérapeutique n'a pas varié depuis (9) et est très proche de ce qui est admis aujourd'hui (en l'absence d'étude contrôlée convaincante!). En résumé, il est établi que le Syndrome des AntiPhospholipides est une affection rare qui concerne majoritairement les femmes; que la pathologie thrombotique de celles-ci est significativement liée aux événements de leur vie gynécologique (grossesse, contraception, etc...); que l'expression obstétricale est incluse dans la pathologie vasculaire placentaire (5, 10).

Les FCS précoces (inférieures à 12 semaines gestationnelles) ne sont finalement que peu concernées par l'auto-immunité (RR = 2 au cours du Syndrome des Anti-Phospholipides). Quant à la relation physiopathologique entre les autres stigmates de l'auto-immunité (FAN, antithyroïdien...) et la maladie abortive, elle ne relève en l'état actuel du sujet que de pures hypothèses.

Le thème de la maladie abortive mérite donc aujourd'hui d'être repensé. C'est ce que nous avons commencé de faire dans le cadre de la 3ème réunion du Club de Périfœtologie dont les textes des communications sont présentés dans cette brochure. Cette orientation sera poursuivie cette année. En effet, de nouveaux concepts sont apparus récemment qui méritent d'être présentés et discutés. Deux directions principales existent : celle issue de la fécondation in vitro qui tend à rapprocher la maladie abortive de la stérilité; celle provenant de l'hémostase qui ouvre le chapitre des maladies abortives vasculaires. Souhaitons que l'enthousiasme nécessaire à la recherche clinique ne débouche pas sur un nouvel excès d'onirisme médical. Gageons que la prochaine réunion permettra aux cliniciens de repartir avec des idées claires sur la prise en charge pratique de la maladie abortive.

P. EDELMAN, C. SUREAU

PREFACE

Bilan de 10 ans de travaux sur la maladie abortive

P. Edelman,
Service de Gynécologie Obstétrique Hôpital A. Béclère Clamart

Ni défaitisme, ni hyperactivisme mais une prise en charge rationnelle

La pratique médicale dans la maladie abortive s'est toujours, heurtée et se heurtera probablement toujours, à de grandes difficultés. Ces difficultés ne doivent pas décourager la réflexion médicale et ainsi favoriser soit le fatalisme, soit l'onirisme pseudo-scientifique que nous soulignons dans la préface.

Le praticien doit toujours avoir présent à l'esprit deux évidences qui peuvent paraître contradictoires :

1/ Entre un tiers et la moitié des maladies abortives ne sont que de simples fausses couches dont la répétition aléatoire n'est que la rançon des accidents chromosomiques méiotiques. Ceci doit conduire à s'interroger sur le bien-fondé de chacun des éléments du bilan étiologique de base. Ce dernier doit être périodiquement réévalué afin d'éliminer les explorations qui n'ont pas démontré leur utilité. Et sans doute, faudrait-il, à l'avenir, avant d'introduire un élément nouveau, attendre que la recherche clinique ait accumulé suffisamment de données concordantes.

2/ Qu'il s'agisse en fait de simples fausses couches répétées ou d'une véritable maladie abortive, les patientes nécessitent une réelle prise en charge médicale. En effet, que l'anxiété maternelle préexiste aux fausses couches ou non, elle apparaîtra certainement une fois constituée la pathologie et personne ne peut dire quel est le rôle exact des sous-produits du stress en pré ou en post-conceptionnel. C'est dire que la patiente doit bénéficier d'une réelle prise en charge par le gynécologue (cf. Tender Loving Care selon Stray-Petersen).

Ni hyperactivisme, ni fatalisme, tout doit au contraire être le plus analytique possible : tout d'abord la recherche des éléments cliniques permettant de privilégier l'hypothèse d'une véritable maladie abortive plutôt que de simples fausses couches répétées.

Éléments d'orientation clinique en faveur d'une maladie abortive

Ces éléments sont peu nombreux mais leur existence a une forte valeur sémiologique :

- hypofécondité associée à la maladie abortive
- cycles irréguliers, oligoménorrhée

- hyperandrogénie, obésité
- nombre de fausses couches spontanées > 4
- âge maternel > 35 ans
- histoire familiale de fausses couches répétées
- antécédents personnels de maladie thromboembolique, de maladie de système, de maladie thyroïdienne...

Certains de ces éléments déclencheront des explorations spécialisées qu'il n'y a pas lieu de pratiquer hors d'un contexte clinique évident. En effet, la recherche clinique de ces dix dernières années sur la maladie abortive permet de réfuter certains des éléments classiques du bilan. En fait, le bilan de la maladie abortive peut être analysé ainsi :

a) anomalies faisant l'objet d'un consensus et pouvant constituer une étiologie

- anomalies chromosomiques parentales équilibrées
- vieillissement ovarien
- dystrophie ovarienne
- synéchie centrale
- anticorps antiphospholipides de titre élevé qu'ils soient isolés ou intégrés dans un syndrome des antiphospholipides ou un LED

b) anomalies en cours d'évaluation :

- les états thrombophiliques héréditaires maternels, déficit en ATIII, en protéine C, en protéine S, mutation Leiden, déficit en facteur XII, déficit de la fibrinolyse, etc...

c) anomalies déjà évaluées, nécessitant un supplément de travaux avant de pouvoir être considérées comme une étiologie :

- Chlamydiae Trachomatis
- tabac > 15 cigarettes/jour
- oligoasthénospermie
- anxiété préexistante aux FCS
- anomalies utérines : cloison, polype
- polymorphisme chromosomique

d) anomalies déjà réfutées ou impossibles à évaluer, ne pouvant être proposées comme étiologie :

- anticorps antipaternels, anticorps bloquants, homologie HLA
- anticorps antispermatozoïdes
- exposition aux écrans vidéo
- fibrome
- auto-anticorps antinucléaires, antithyroïdiens, faux BW, anti-mitochondries qu'il existe ou non un LED
- mycoplasmes, herpès, CMV, toxoplasme.

e) anomalies qui, pour être pathogènes, doivent être patentes. Les formes frustrées sont inutiles à explorer dans le cadre d'une maladie abortive :

- diabète
- hypothyroïdie
- LED

f) anomalies possiblement secondaires à la maladie abortive :

- béance, synéchie
- auto-anticorps faibles : FAN, antiphospholipides, antithyroïdiens , etc...
- stress

Ces réflexions reflètent en grande partie les textes des communications que le lecteur trouvera ci-après. Elles indiquent bien qu'un "toiletage" est plus que nécessaire dans ce domaine. C'est ce qu'a essayé de faire le Club de Périfœtologie au cours de sa 3ème réunion. Conscient de l'insuffisance du résultat, il a décidé de revenir sur le sujet lors des **Journées des 23 et 24 Octobre 1998 (Paris)**. Son ambition affichée est d'aboutir de manière plus concrète qu'en 1997 à un certain nombre de recommandations précises permettant d'éclairer le diagnostic et la thérapeutique de la maladie abortive. Cette synthèse nécessaire prendra la forme d'une Table Ronde qui clôturera une série de nouveaux exposés. Cette Table Ronde composée des différents spécialistes impliqués examinera étiologie après étiologie ce qu'il faut retenir pour fonder une approche moderne et rationnelle de la maladie abortive.

Références

- 1 . Beer A.E., Quebbeman J.F., Ayers J.W.I., Haines R.F. Major histocompatibility complex antigens maternal and paternal immune responses and chronic habitual abortions in humans. *Am J Obstet (Gynæcol)*, 1981, 141, 987).
- 2 . Taylor C.G., Faulk W.P. Prevention of recurrent abortions with leucocyte transfusions. *Lancet* 1981, 2, 68-70.
- 3 . Edelman P., Rouquette A.M., Cohen J., Verdy E., Cabane J, Sureau C. La maladie abortive auto-immune. Nouvelle entité à expression gynéco-obstétricale. *La Presse Medicale*, 1987, 16, n° 37, 1829-31.
4. Soulier J.P., Boffa M.C. Avortements à répétition, thrombose et anticoagulant circulant anti-thromboplastine. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 9, 859.
- 5 . Edelman P., Rouquette A.M., Verdy E., Elias A., Cabane J., Comet D., Barrat J., Chavinie J., Salat-Baroux J., Sureau C. Auto-Immunity, fetal losses, lupus anticoagulant: beginning of SLE or new auto-immune entity with gynecobstetrical expression ? *Hum Reprod*, 1986, 1, 295-7.
6. Edelman P. Prise en charge obstétricale du syndrome des antiphospholipides. In "Le syndrome des antiphospholipides". XIème Séminaire d'Immunopathologie Rhumatismale, MSD Edit.1991" p. 117-28.
7. Asherson R.A. A primary antiphospholipid syndrome ? *Rheumatol* 1988, 15: 1742-46.
8. Branch D.W., Scott J.R., Kochenour N.K., Hersgold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313: 1322-26.
- 9 . Edelman P. The antiphospholipid syndrome. *Current Opinion in Obstet and Gynecol*, 1995, 7: 427-31.
10. Branch D.W. Thoughts on the mechanism of pregnancy loss associated with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994, 3: 275-80.

FAUSSES COUCHES RÉPÉTÉES OU MALADIE ABORTIVE : ÉPIDÉMIOLOGIE

J. de Mouzon

INSERM U292, Hôpital du Kremlin-Bicêtre - Le Kremlin-Bicêtre

Introduction

Les avortements spontanés représentent la complication la plus fréquente de la grossesse. Leur fréquence dépend bien sûr des critères retenus pour les définir, et notamment de l'âge gestationnel minimum et maximum pour les considérer. Ainsi, s'ils ont pendant longtemps été définis comme un arrêt de l'évolution de la grossesse pendant les 6 premiers mois, la tendance actuelle est de considérer comme naissances prématurées les grossesses qui s'interrompent avec un fœtus pesant plus de 500 grammes, ce qui correspond à 20 - 22 semaines d'aménorrhée (1). À l'autre extrémité, le taux de grossesses par cycle, et donc le taux d'avortements, dépend de la définition de la fécondité retenue. Ainsi, si l'on considère toutes les fécondations (fécondité totale), le taux de grossesses dans un cycle avec des rapports non protégés en zone fertile se situe, pour Hertig à 85 % par cycle (2). Si l'on considère tous les diagnostics biologiques (fécondité reconnaissable), ce taux est d'environ 60 % (3), proche du taux d'implantation estimé par Hertig à 70 % (2). Il diminue à environ 30 % (40 % pour Hertig) si l'on ne prend en compte que les cas où la femme reconnaît par des signes cliniques son début de grossesse (fécondité reconnaissable), et à environ 25 % (4) si l'on ne prend en compte que les accouchements (fécondité effective).

À partir de résultats publiés sur plusieurs cohortes, le taux d'avortements spontanés de la population globale a pu être estimé à 12 à 15 % par rapport aux grossesses cliniques (3,5-7). Cependant, si l'on utilise une définition plus large de la grossesse, ce taux peut être multiplié par 5 et atteindre 65 %.

Les avortements spontanés apparaissent souvent aléatoires, et la plupart des femmes n'en présentent pas plus d'un pendant leur vie reproductive. Dans un certain nombre de cas toutefois, plusieurs occurrences surviennent chez un même couple. La question se pose alors de savoir s'il s'agit simplement de l'accumulation de malchances ou d'une véritable entité, dont il convient d'estimer la fréquence, de déterminer les causes ou, au moins, les facteurs de risque, et d'envisager les possibilités de prise en charge.

Définition et réalité de la maladie abortive

La définition communément admise des avortements répétés repose sur la survenue d'au moins 3 avortements consécutifs pour un même couple. Cependant, certains auteurs utilisent des définitions plus larges, soit dès l'occurrence de 2 avortements, soit en acceptant qu'une naissance puisse intervenir au milieu de la série. Ce flou rend certainement compte de la difficulté d'analyser la littérature, et notamment celle concernant l'étiologie.

Si les avortements ne se répétaient pour une même femme que par simple malchance, le risque d'en observer 3 serait entre 1,7 et 3,4 p.1000, pour un taux d'avortements spontanés de 12% à 15%, et celui d'en observer 4 entre 2,1 et 5,1 p.10000. Or, les taux observés sont plus importants. Ainsi, dans une étude réalisée sur des femmes médecins par Alberman (8), les taux observés étaient voisins de 8 p.1000. De plus, dans un travail reprenant 10 études publiées, Stirrat (9) montre que le risque d'avortement augmentait selon le nombre d'avortements précédents (Tableau 1), et Alberman (8) que ce risque était lié à l'issue des grossesses précédentes (Tableau 2) : le risque augmentait très peu avec la gestité elle-même, mais essentiellement si toutes les grossesses précédentes s'étaient soldées par un avortement. En revanche, s'il y avait eu au moins une naissance vivante, quelle qu'en soit la place dans la série, le risque d'avortement n'augmentait pas avec la gestité (Tableau 3).

Tous ces résultats montrent que le risque de 3 avortements ou plus est plus élevé que ce que le simple calcul des probabilités le prévoit, et sont clairement en faveur de la réalité d'un syndrome d'avortements à répétition. Ils montrent aussi que seulement la moitié des cas relèvent de ce syndrome, puisque l'autre moitié peut s'expliquer par le simple calcul des probabilités.

Tableau 1. Risque d'avortement spontané selon le nombre d'avortements antérieurs (9).

Nombre d'avortements spontanés	TYPE D'ÉTUDE		
	Rétrospective (N=4)	Cohorte (N=2)	Prospective (N=4)
0	12,8 (11,0-15,2)	10,7 (10,4-10,9)	—
1	21,3 (16,8-26,2)	20,0 (18,0-22,1)	13,5 (13,2-13,8)
2	29,0 (19,2-35,3)	27,4	24,4 (17,4-31,3)
≥3	31,1 (26,2-37,0)	—	33,1 (24,9-45,7)

Tableau 2. Relation entre le risque d'avortement spontané (%) et l'issue des grossesses précédentes (8).

issue des grossesses précédentes	GESTITE			
	1	2	3	4
Quelconque	11,7	3,9	6,5	9,0
FCS pour toutes		15,0	37,5	60,0
Dernière étant une naissance		3,4	6,3	8,0
Naissance pour toutes		3,4	9,0	8,3

Tableau 3. Relation entre le risque d'avortement spontané (%) et le type d'infécondité (primaire ou secondaire) (8)

	GESTITE		
	2	3	4
issue des grossesses précédentes	2	3	4
FCS pour toutes (infécondité primaire)	15,0	37,5	60,0
Première naissance vivante, FCS ensuite (i. secondaire)	8,8	9,0	11,0
Une naissance au milieu des FCS	8,8	8,8	11,0

Tableau 4. Etiologie des avortements répétés

ETUDE	STEPHENSON 1996	TULPALLA 1993	MAKINO 1992	PORTNOÏ 1998	BALASCH 1990
Pays	Canada	Finlande	Japon	France	Espagne
Type d'étude	Cohorte	Cohorte	Rétrospective	Caryotypes	Prospective
Nombre de couples	197	63	1120	1142	65
Nombre d'avortements	808	240	2898	-	-
Cause anatomique (%)	16,0	20,0	14,7	-	-
Cause génétique	3,5	4,8	5,9	4,8 %	-
Cause endocrinienne	20,0	5,0	-	-	-
Cause infectieuse	0,5	0	-	-	-
Cause immunologique	20,0	44,4	8,1	-	10,7
Cause inconnue	43,0	55,4	-	-	-

Théories étiopathogéniques

La définition des causes d'avortements répétés se heurte à des difficultés importantes. Tout d'abord, une partie importante d'entre eux (environ 50%) est tout à fait explicable par la simple multiplication des probabilités. On conçoit bien que la recherche des causes de leur répétition est alors illusoire et ce, d'autant plus que la définition du syndrome n'est pas toujours la même. De plus, pour qu'une anomalie puisse être responsable de la répétition de l'avortement, il convient qu'elle soit permanente et non passagère. Il reste encore à faire la distinction entre facteur de risque et cause, l'occurrence de l'avortement pouvant ne pas être systématique en présence du facteur de risque, et faire intervenir soit un autre facteur de risque associé, soit la simple malchance. Des grossesses menées à terme peuvent en effet survenir dans presque tous les cas. Il faut encore, surtout pour bien définir la fréquence des facteurs de risque, disposer de séries dans lesquelles l'ensemble des facteurs ont été recherchés. Or, dans la littérature, la plupart des auteurs se sont attachés à rechercher une cause unique, dans le cadre d'une théorie, et, de plus, à partir de tests de nombre et de qualité souvent différents. Il est clair que le nombre d'anomalies retrouvées est corrélé au nombre d'anomalies recherchées. Il faut enfin qu'existe une véritable plausibilité biologique, et non de simples théories physiopathogé-

niques. Tout ceci aboutit à ce que la définition d'une cause unique est donc peut-être irréalisable. Il ne serait pas étonnant que le syndrome d'avortements répétés soit en fait un syndrome multifactoriel.

Jusqu'à maintenant, 5 grands types de facteurs ont eu la faveur de théories étiopathogéniques : chromosomiques, anatomiques, endocriniens, infectieux et immunologiques. Le tableau 4 reprend les résultats de 5 études publiées récemment, et réalisées dans des pays différents. On peut noter que seules 2 de ces études ont exploré de manière complète les différentes causes. Les 3 autres ont été focalisées sur certaines étiologies. Une cause anatomique apparaît présente dans 15 % à 20 % des cas, une cause génétique dans 4 % à 6 %. Le pourcentage d'avortements reliés à une cause endocrinologique ou immunologique varie beaucoup selon les études, et l'infection paraît une cause rare. En revanche, il faut noter, pour les 2 études complètes, un taux de causes inconnues très élevé.

Facteurs génétiques

Parmi l'ensemble des avortements, il est clair que la plus grande partie sont dus à une anomalie génétique du conceptus, comme cela a bien été démontré par Boué et Coll. (10) sur l'analyse des caryotypes de 1498 produits d'avortements de moins de 12 semaines, examinés entre 1965 et 1972. Le taux d'anomalies était de 61,5 %. Ce taux augmente nettement avec l'âge de la femme, les anomalies concernant surtout les trisomies autosomales. Ces anomalies, qui sont pour la plupart de novo, ne rentrent pas dans le cadre de l'étiologie des avortements répétés, non plus que l'âge. Ce dernier est un simple facteur de risque, important certes, mais indépendant de l'augmentation de risque observée avec la répétition des avortements.

En ce qui concerne les avortements répétés, la détermination d'une origine génétique (11-16) repose sur la mise en évidence d'une anomalie permanente chez les parents, ce qui explique la faible part de cette origine par rapport à celle occupée dans les avortements occasionnels. En effet, dans ces derniers, la plupart des anomalies sont des aneuploïdies, produites de novo par anomalie accidentelle de la disjonction, dont la fréquence est certes liée à l'âge de la mère, mais n'augmente pas avec le nombre d'avortements. Lorsque des caryotypes parentaux ont été analysés dans le cadre d'une maladie abortive, 4 types d'anomalies ont été retrouvés : des translocations réciproques, des translocations robertsoniennes, des inversions et des aneuploïdies. Les 2 grandes séries où plusieurs centaines de couples ont été examinés (11,13), ont des résultats très concordants, respectivement 2,8 % et 3,0 % pour les translocations réciproques, 0,8 % et 1,2 % pour les translocations robertsoniennes, 1,1 % et 0,4 % pour les inversions. De plus, l'étude japonaise a retrouvé 1,3 % d'aneuploïdies sur les chromosomes sexuels. Les 3 autres études portaient sur des effectifs plus faibles, mais avec des résultats comparables : 7 anomalies structurales dont 5 translocations sur 197 pour Stephenson (15), 6 dont 5 sur 63 pour Tulppala et Coll. En revanche, les résultats sont contradictoires en ce qui concerne le parent porteur de l'anomalie, les mères étant 2 fois plus représentées pour Portnoï et Coll. (11), pour Stephenson (15), et pour les translocations robertsoniennes de Makino et Coll. (13), alors que les 2 parents sont à égalité pour les 2 translocations réciproques de cette dernière étude. On peut encore noter, dans l'étude japonaise, que dans 4 % des cas, il y avait présence d'un variant normal. Tous ces taux sont beaucoup plus élevés que

dans la population générale, 15 à 20 fois en ce qui concerne les translocations réciproques, 4 à 5 fois pour les robertsoniennes, 50 fois pour les inversions.

Enfin, Drugan et Coll. (12) ont retrouvé des anomalies chromosomiques dans 1,6% des cas chez 305 enfants obtenus après 2 avortements, chez des parents dont le caryotype était normal. Ce taux était légèrement supérieur à celui observé dans un groupe témoin de 979 enfants, 0,3%, inhabituellement bas.

Facteurs anatomiques

Des lésions anatomiques sont retrouvées dans un nombre relativement constant de cas, entre 15% et 20% (13-15), alors qu'elles ne sont présentes que dans 1% à 3% de la population générale. Leur caractérisation nécessite une exploration détaillée, incluant au minimum une hystérosalpingographie, éventuellement aidée d'une hystérocopie ou une laparoscopie. Seules les lésions importantes sont susceptibles d'être à l'origine d'avortements répétés, notamment les malformations utérines, utérus cloisonnés, hypoplasiques, malformations consécutives à l'imprégnation par diéthylstilboestrol de la mère. Elles sont retrouvées dans la moitié des lésions anatomiques. On peut aussi retrouver des synéchies, voire des gros fibromes. Ces lésions anatomiques sont le plus souvent liées à des avortements plus tardifs que les autres, notamment pendant le deuxième trimestre. Un certain nombre de ces causes sont accessibles à la chirurgie (13).

Facteurs immunologiques

L'origine immunologique des avortements répétés a fait couler beaucoup d'encre. En effet, il est clair que certaines maladies auto-immunes sont associées à un taux élevé d'avortements, notamment le lupus érythémateux disséminé. Les théories immunologiques se sont ensuite étendues, le fœtus étant considéré comme un greffon qui demanderait des conditions immunologiques adéquates pour son maintien. La trop grande proximité immunologique entre les 2 parents a notamment été mise en cause.

Une cause auto-immune est rapportée de façon très variable dans la littérature, puisque sa fréquence varie de 8% à 44%. Une des raisons tient au nombre de tests réalisés pour les mettre en évidence. Ainsi, dans l'étude japonaise (13), qui en rapporte 8,1%, la seule recherche concernait les anticorps anticardiolipine du sérum. De plus, seules 148 femmes sur les 1120 ont été testées. En revanche, Tulppala et Coll. (14) ont réalisé une recherche très complète : anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique, anticorps antinucléaires, muscle lisse, cellules pariétales, réticuline, mitochondries, anti cellules Islet, antithyroïdiens, anti-thyroglobuline, anti cellules productrices de corticoïdes de la surrénale, de l'ovaire, du testicule, anti ribonucléoprotéines du noyau et du cytoplasme. Cela leur a permis de retrouver une ou plusieurs anomalies chez 44,4% des couples, plus souvent chez les couples qui n'avaient eu que des avortements par rapport à ceux qui avaient présenté au moins une naissance (56,8% contre 26,9%, $p < 0,05$). Stephenson (15), ne rechercha que les anticorps anticardiolipine, les anticorps antinucléaires et la présence d'anticoagulant lupique et mit en évidence dans 20% des cas, soit un syndrome antiphospholipide (85%) soit une connectivite (15%). De même, Balasch et Coll. (16) ont recherché plusieurs anticorps antiphospholipides, ainsi qu'un certain nombre d'autres anticorps sur une série de 65 avortements répétés (2 ou plus), et les ont mis en évidence

dans 7 cas. Tous présentaient une activité anticoagulante lupique, et souvent d'autres anticorps antiphospholipides, mais les autres recherches étaient négatives. Cependant, aucun de ces travaux ne comportait des recherches équivalentes sur un groupe témoin. Dans la population générale, le pourcentage de sujets présentant des anticorps anticardiolipine peut varier de 2 à 10% (17,18).

D'autres auto-anticorps ont aussi été mis en cause : anticorps antinucléaires, anti-ADN, antithyroïdiens, facteur rhumatoïde, anticorps anti-ovariens ou anti muscle lisse. Ces désordres immunologiques pourraient être en cause dans l'existence d'une infécondité (19). Cependant, les anticorps antiphospholipides paraissent les plus liés au risque d'avortements spontanés. Ainsi, Rai et Coll. (20) ont comparé, chez des femmes qui avaient présenté des avortements spontanés répétés, 20 grossesses avec présence d'antiphospholipides et 100 avec absence, ont trouvé un taux d'avortements bien plus élevé dans le premier cas (90% vs 34%, $p < 0,001$). Pour d'autres au contraire le syndrome des antiphospholipides concernerait principalement la pathologie obstétricale tardive (21, 22).

En revanche, en ce qui concerne la conception de l'embryon comme un greffon, d'autant plus mal toléré que la concordance des antigènes d'histocompatibilité serait forte entre les 2 parents, la situation est beaucoup plus discutée. Dans une étude récente, Dendrinou et Coll. ont comparé les antigènes HLA de femmes qui avaient présenté des avortements répétés et de femmes sans avortements, sans trouver de différence significative. Il n'y avait pas non plus de différence significative dans la communauté entre les gènes des parents selon l'existence ou non d'avortements répétés.

Facteurs infectieux

Leur fréquence est très faible, voire peut-être inexistante, alors qu'ils sont en cause dans un nombre non négligeable d'avortements occasionnels. Il faudrait supposer l'existence d'une infection chronique, et suffisamment importante pour entraîner des avortements à répétition. Récemment, Llahi-Camp et Coll. (23) ont mis en évidence une fréquence de vaginose bactérienne plus élevée, chez des femmes ayant présenté des avortements répétés, lorsqu'au moins un des avortements s'était produit pendant le deuxième trimestre, par rapport à des femmes qui n'avaient présenté que des avortements précoces (21% contre 8%, $p < 0,001$). Il manque cependant un groupe de femmes sans avortement pour déterminer s'il existait une relation entre les avortements répétés précoces et l'infection vaginale, la fréquence de celle-ci étant finalement assez faible. En revanche, une étude sur des prélèvements endocervicaux et endométriaux d'une série de 89 femmes qui avaient présenté au moins deux avortements répétés n'a pas permis de mettre en évidence de listériose (24).

Facteurs endocriniens

Leur rôle est très diversement apprécié. L'attention s'est surtout focalisée sur les ovaires polykystiques (OPK). Ainsi, Tulppala et Coll. (25) ont retrouvé deux fois plus d'ovaires polykystiques chez des femmes avec avortements répétés que chez des témoins (44% vs 20%, $p = 0,06$). Cependant, à l'étude des grossesses ultérieures chez les femmes du groupe avortement, celles porteuses de kyste n'ont pas eu un taux d'avortements

supérieur à celles qui n'en avaient pas, bien que les taux de testostérone et de sulfate de déhydroépiandrostérone en première phase de cycle (entre J6 et J9) aient été légèrement plus élevés chez les femmes qui ont ensuite avorté. Une étude a montré un pourcentage très élevé d'OPK chez 56 femmes qui avaient présenté des avortements à répétition, mais à un taux si élevé que cela suscite le doute (26). Il est donc difficile de véritablement conclure sur la relation entre OPK et avortements répétés.

D'autres troubles endocriniens ont aussi pu être évoqués, tels qu'une hypothyroïdie, ou une insuffisance lutéale. Ainsi, Stephenson a mis en évidence, un retard de maturation de plus de 3 jours sur des biopsies de l'endomètre chez 16% des patientes et une hypothyroïdie chez 4% (15).

Autres facteurs

De nombreux autres facteurs ont pu être évoqués, comme des anomalies du sperme, l'âge du père, le tabagisme, l'alcoolisme, sans qu'il ne puisse véritablement être apporté de preuves. Cependant, et même si la recherche étiologique est très complète, le pourcentage d'avortements répétés sans cause reconnue reste très élevé, pouvant dépasser 50% (14).

Conclusion

Ainsi, l'existence d'un syndrome d'avortements répétés semble bien réelle, si l'on considère leur taux plus élevé que ne le serait la simple multiplication des risques d'avortements occasionnels. Il reste cependant beaucoup à faire pour mieux déterminer leurs causes. En effet, le pourcentage élevé de causes apparemment inconnues, la multiplicité des facteurs étiologiques et des théories publiées, laissent penser que l'origine de ce syndrome n'est pas trouvée ou, pour le moins, qu'il n'existe pas une cause unique. On peut notamment s'interroger sur le rôle des facteurs analysés dans la genèse du syndrome, en tant que facteurs de risque ou de cause véritable. Une des difficultés tient certainement au mélange important des avortements occasionnels avec le syndrome d'avortements répétés puisque le taux global n'est finalement que deux fois plus élevé que ce qui est attendu par la simple multiplication des probabilités. Il faut enfin souligner que la recherche étiologique devrait passer par la recherche de toutes les causes possibles pour les patientes entrant dans une étude, ce qui a rarement été le cas, et la comparaison avec des grossesses normales appariées correctement (notamment sur l'âge de la femme) pour pouvoir envisager une causalité. Il serait aussi utile de disposer d'un groupe de couples inféconds sans avortement pour différencier l'action des facteurs étudiés sur l'avortement de celle sur l'infertilité.

Références

1. WHO recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period. *Act Obstet Gynecol Scand* 1977,56:247-253.
2. Hertig AT. The overall problem in man. In Benischke ed. "Comparative aspects of reproduction failure". Springer Verlag, New York 1967,11-41.
3. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982,38:447-453.
4. Léridon H. Aspects biométriques de la fécondité humaine. Inéd Ed., PUF Paris 1973.
5. Miller JR, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sikes A. Fetal loss after implantation : a prospective study. *Lancet* 1980,ii:554-556.
6. Whittaker PG, Taylor A, Lind T. Unexpected pregnancy loss in healthy women. *Lancet* 1983,i:1126-1127.
7. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Conner JF, et al. Incidence of early loss in pregnancy. *N Engl J Med* 1988,319:189-194.
8. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In Beard RW, Sharp F eds 'Early pregnancy loss : mechanism and treatments. London, RCOG, 1988:9-17.
9. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990,336:673-675.
10. Boué J, Boué A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975,12:11-26.
11. Portnoi MF, Joye N, Van den Arken J, Morlier G, Taillemite JL. Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1988,72:31-34.
12. Drugan A, Koppitch FC, Williams JC, Johnson MP, Moghissi KS, Evans MI. Prenatal genetic diagnosis following recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 1990,75:381-384.
13. Makino T, Hara T, Oka C, Toyoshima K, Sugi T, Iwasaki K, Umeushi M, Isuka R. Survey of 1120 Japanese women with a history of recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992,44:123-130.
14. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylikorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion : contributive factors and outcome of subsequent pregnancies. *Human Reprod* 1993,8:764-770.
15. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996,66:21-29.
16. Balasch J, Font J, Lopez-Soto A, Cervera R, Jové I, Casals FJ, Vanrell JA. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortions. *Human Reprod* 1990,5:43-46.
17. El Roeiy A, Gleicher N. Definition of normal autoantibody levels in apparently healthy population. *Obstet Gynecol* 1988, 72:596-602.
18. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Cline LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipine antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989,161:369-373.
19. Geva E, Amit A, Lerner Geva L, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril* 1997,67:559-611.
20. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Human reprod* 1995,10:3301-3304.
21. Branch DW, Silver RM. Criteria for antiphospholipid syndrome : early pregnancy loss, fetal loss or recurrent pregnancy loss ? - *Lupus* 1996, 5:409-413.
22. Edelman P. Prise en charge thérapeutique du syndrome des anticorps antiphospholipides pendant la grossesse. *Contracept, Fertil, Sex.*, 1993,21:817-820.
23. Llahi-Camp Jm, Rai R, Ison C, Regan R, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Human reprod* 1996,11:1575-1578.
24. Mangianello PD, Yearke RR. A 10-year prospective study of women with a history of recurrent fetal losses fails to identify *Listeria Monocytogenes* in the genital tract. *Fertil Steril* 1991,56:781-782.
25. Tulppala M, Stenman UH, Cacciatori B, Ylikorkala O. Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage : prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993,100:348-352.
26. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Francks S. Recurrent early Miscarriage and Polycystic ovaries. *BMJ* 1988,297:297-298.

FAUSSES COUCHES A REPETITION ET QUALITE OVOCYTAIRE

F. Olivennes

Service de Gynécologie-Obstétrique

Hôpital A. Béclère - CLAMART

Les fausses couches à répétition peuvent être attribuées schématiquement à des facteurs utérins, embryonnaires ou à des troubles dans les mécanismes des relations utéro-embryonnaires qui peuvent retentir sur la qualité de l'implantation. Parmi les causes liées à l'embryon, le rôle de la qualité ovocytaire dans les fausses couches à répétition n'a pas été évoqué fréquemment et ne fait l'objet d'aucune publication référencée à ce jour.

La qualité ovocytaire.

A l'évidence, la qualité ovocytaire conditionne la qualité embryonnaire. Au début du développement embryonnaire, le zygote vit en grande partie sur les réserves de l'ovocyte et l'influence de la qualité ovocytaire sur la qualité embryonnaire est bien démontrée. On peut observer la décroissance de la fertilité avec l'âge, dont l'origine ovocytaire est maintenant établie (Navot et al, 1994).

La qualité ovocytaire dépend de facteurs bien mal connus. Elle peut schématiquement être subdivisée en 3 secteurs : la maturité nucléaire correspondant à la reprise de la division méiotique et à l'émission du globule polaire ; la normalité nucléaire (en particulier en ce qui concerne le nombre de chromosomes) ; la maturité cytoplasmique. Il n'existe pas aujourd'hui de méthode non invasive capable d'évaluer de manière précise la qualité de l'ovocyte. Seule sa maturité nucléaire, appréciée en particulier par l'émission du premier globule polaire, peut être aujourd'hui évaluée. Quelques auteurs et notamment l'équipe de J. Van Blerkom ont décrit microscopiquement des aspects ovocytaires pouvant être corrélés à la qualité (Van Blerkom, 1990). Aucune méthode ne permet d'évaluer la maturité cytoplasmique, et du reste les déterminants de celle-ci ne sont pas connus.

Des expériences récentes de maturation d'ovocytes in vitro ayant permis d'observer des maturités nucléaires tout à fait satisfaisantes, ont permis l'obtention d'embryons (Trounson et al, 1994). Les auteurs ont ponctionné des patientes non stimulées et ont recueilli les ovocytes qu'ils ont maturés in vitro. Ces ovocytes ont été micro-injectés avec un spermatozoïde (ICSI). La maturation ovocytaire et la fécondation ont été obtenues sans difficultés mais les embryons recueillis, malgré leur aspect microscopique

normal, ne possèdent pas de capacité implantatoire et le nombre de grossesses est infime par rapport au nombre d'embryons transférés (Trounson et al, 1994). Ces données montrent bien que l'observation de la maturité nucléaire de l'ovocyte n'est pas un paramètre suffisant pour apprécier sa capacité à donner un embryon de bonne qualité, doté de capacités implantatoires normales. Il est très probable qu'entre les embryons normaux et les embryons incapables de s'implanter, il puisse exister tout un ensemble d'embryons dont l'implantation ne soit pas satisfaisante. Ceci peut sans doute être mis sur le compte d'une mauvaise qualité embryonnaire, elle-même entraînée par une qualité ovocytaire insuffisante.

Plusieurs circonstances physiopathologiques pourraient être à l'origine d'une altération de la qualité ovocytaire :

a) Les atteintes congénitales

Il peut s'agir par exemple de l'existence d'anomalies chromosomiques entraînant systématiquement des embryons anormaux incapables de s'implanter. Ce cas de figure est relativement bien documenté puisque bon nombre de fausses couches sont liées à des anomalies chromosomiques (Stern et al, 1996) et qu'une partie de ces anomalies peut être héritée d'anomalies ovocytaires.

b) Les atteintes acquises

Des altérations peuvent être acquises, lors par exemple d'une insuffisance ovarienne à minima ou d'une pré-ménopause.

c) Atteintes transitoires

Dans certains cas, ces altérations peuvent être épisodiques et être liées à des anomalies du cycle de la maturation folliculaire. On pourrait, pour illustrer cet exemple, donner le cas du syndrome des ovaires polykystiques où il semble exister une augmentation du taux de fausse-couche spontanée mais chez qui des grossesses évolutives peuvent être obtenues.

Les examens diagnostiques

a) Les atteintes congénitales

La réalisation des caryotypes fait partie du bilan de fausses couches à répétition et permet parfois de détecter des anomalies chromosomiques qui peuvent être à l'origine d'embryons anormaux.

b) Les atteintes acquises

Les méthodes d'évaluation de la qualité ovocytaire sont aujourd'hui très limitées. Comme nous l'avons vu précédemment, aucun examen non invasif en dehors de l'observation microscopique ne peut être réalisé au niveau de l'ovocyte. Les seuls examens permettant d'évaluer cette qualité ovocytaire sont donc des examens indirects et essentiellement les dosages hormonaux de base qui mesurent la fonction ovarienne.

Ces dosages doivent être effectués au début du cycle (J2-J3) pour être interprétés. On associe généralement le dosage de FSH et d'estradiol (E2).

Dosage de FSH

L'élévation de la FSH, malgré des cycles réguliers, est connue en péri-ménopause et se retrouve chez les femmes aux échecs de FIV répétés (Muasher et coll., 1988; Scott et coll., 1989 et 1990, Toner et coll., 1991; Ahmed Ebbiarry et coll., 1994). L'âge physiologique des ovaires paraît incontestablement reflété par le taux de FSH au troisième jour du cycle.

Le dosage de la FSH de base est un élément d'obtention facile et rapide qui peut permettre d'objectiver le potentiel ovarien. Scott et coll. (1989) ont montré que les pourcentages de grossesses évolutives diminuaient considérablement avec l'augmentation de la FSH à J3 en FIV. Cette diminution était due autant à une moindre implantation qu'à une augmentation des fausses couches.

Les dosages répétés des taux de FSH à J3 chez la même patiente permettent de découvrir une variabilité de la FSH entre les cycles. On sait déjà que la pulsativité de sécrétion de la FSH est de l'ordre de 90 mn. En FIV, Toner et coll. (1991) ont montré que le taux de FSH est un paramètre plus important que l'âge. Le point principal de ces différentes études est que ces patientes peuvent avoir parfois de bonnes réponses à la stimulation ovarienne, mais ne rentrent jamais avec un bébé à la maison en cas de valeurs extrêmes de la FSH.

Cependant, le dosage de la FSH pose différents problèmes et en particulier celui des fluctuations observées d'un cycle à l'autre. Il semble que les valeurs les plus élevées signent le pronostic de la patiente. Certains auteurs ayant réalisé des tentatives de fécondation in vitro sur des cycles à FSH basse chez ces patientes présentant des fluctuations, n'ont pas trouvé une amélioration du pronostic. Par ailleurs, chaque laboratoire dispose d'un kit de dosage particulier et les valeurs de référence ne sont pas toujours les mêmes, ce qui complique encore l'interprétation des résultats.

Il est clair aujourd'hui que les taux de FSH ne peuvent plus être divisés entre les taux normaux et les taux ménopausiques. Il existe entre ces deux valeurs, une zone correspondant aux insuffisances ovariennes à minima. L'ovaire pourrait alors exercer sa fonction de sécrétion hormonale plus ou moins normalement, mais sa capacité à la production d'ovocytes de qualité serait altérée. Les taux de FSH élevés sont parfois observés chez des femmes jeunes. Aucune étude n'a réellement documenté la valeur de la FSH chez des patientes ayant des fausses couches à répétition mais il semble clair aujourd'hui que le dosage hormonal de base doit faire partie d'un bilan d'exploration.

En pratique, on peut considérer qu'une FSH au-delà de 10 unités/l est déjà pathologique. Il convient de rappeler qu'il s'agit de données obtenues en fécondation in vitro et les données dans le cadre des cycles spontanés sont beaucoup plus rares.

Dosage d'estradiol

L'équipe de Licciardi et coll (1995) s'est intéressée à la valeur prédictive de l'estradiol au troisième jour du cycle. La grossesse clinique était définie par la présence d'une

activité cardiaque à 20 semaines de grossesse. Ils n'ont pas retrouvé de différence d'âge entre les 5 groupes définis par le taux d'estradiol. Par contre, le nombre d'ovocytes était diminué quand les taux d'E2 à J3 étaient > 60 pg/ml. Quel que soit l'âge, les taux de grossesses étaient de 0% quand les taux d'estradiol étaient > 75 pg/ml à J3. Une corrélation existe entre FSH et E2, liée au fait du rétro-contrôle de l'estradiol. Comme pour la FSH de base, le fait qu'aucune patiente avec un taux à J3 d'E2 > 75 pg/ml ne soit enceinte est plus significatif que l'âge.

Smotrich et Coll (1995), dans le même temps, retrouvent également la valeur pronostique du taux d'E2 à J3. Leur taux de grossesses chute considérablement quand l'estradiol au 3ème jour du cycle est > 80 pg/ml par rapport à des taux < 80 pg/ml et surtout le taux d'annulation de la stimulation dû à une mauvaise réponse est multiplié par 60 environ (de 0,4% à 18,5%). Ils retrouvent une franche différence entre les patientes quand ils utilisent le déterminant estradiol au troisième jour du cycle, indépendamment de l'âge et de la FSH. Ils suggèrent que le début du vieillissement ovarien commence par une diminution de production d'inhibine et une augmentation transitoire en fin de phase lutéale de la FSH entraînant alors une augmentation de l'estradiol, visible à J3 du cycle. Cette élévation de l'estradiol entraîne par feed-back négatif une diminution du taux de FSH et sa normalisation.

Il est donc important d'interpréter les dosages hormonaux de base en dosant simultanément la FSH et l'estradiol. Une FSH normale accompagnée d'un taux d'estradiol élevé implique de refaire des dosages à J3 à un autre cycle associée à un test de réserve ovarienne, voire d'étudier les deux taux en fin de phase lutéale.

Les tests de réserve ovarienne

Il s'agit en général d'administrer des inducteurs de l'ovulation et de quantifier la réponse ovarienne obtenue. Plusieurs tests ont été décrits : le test au citrate de clomiphène, le test aux agonistes du GnRH (Scott and Hoffman, 1995).

Nous avons proposé L'EFORT (Fanchin et Coll., 1994) (exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test), test de réserve ovarienne simple et reproductible permettant de détecter les mauvaises répondeuses. On réalise un dosage de base de FSH et d'estradiol (E2) au 3ème jour du cycle puis l'on administre 4 ampoules de FSH purifiée (ou recombinante). Le taux d'E2 est mesuré 24 heures après l'administration des gonadotrophines. L'élévation de l'E2 (E2-J4 - E2-J3) doit être supérieure à 30 pg/ml pour que le test soit considéré comme positif. Dans le cas contraire, la réponse aux stimulations sera probablement mauvaise ou nulle.

Combinés au dosage de base de la FSH, les tests dynamiques complètent le bilan.

c) Les atteintes transitoires

Dans le cadre des dystrophies ovariennes, l'association aux fausses couches à répétition semble mieux établie. On peut distinguer le syndrome des ovaires polykystiques franc avec un tableau complet et ce que l'on appelle les syndromes des ovaires

polykystiques « like » réalisant un tableau incomplet. Le rôle de l'élévation de la LH dans la genèse de ces fausses couches a été évoqué par certains auteurs (Regan et al, 1990). Le concept est actuellement controversé et a fait l'objet d'études qui n'ont pas toujours retrouvé le lien direct entre l'élévation de la LH et le taux de fausses couches (Loumaye et al 1997; Clifford et al 1996). D'autres auteurs ont retrouvé que le taux de fausses couches était augmenté, en particulier chez les patientes obèses normo-androgéniques.

Conclusion

Les données de la littérature ne permettent pas de retrouver de publications concernant spécifiquement l'association de la qualité ovocytaire et des fausses couches à répétition. Les nombreux paramètres ayant retrouvé un lien entre la qualité ovocytaire et la qualité embryonnaire plaident en faveur du rôle possible d'une altération de l'ovocyte dans la qualité de l'implantation. Ces altérations pourraient alors expliquer certains cas de fausses couches à répétition. Malheureusement l'appréciation directe de la qualité ovocytaire est aujourd'hui impossible de manière non invasive. Seuls les signes indirects permettent d'évoquer ce diagnostic étiologique. On s'attachera donc à rechercher une insuffisance ovarienne à minima par le biais de dosages hormonaux de base (entre J2 et J4) associant une FSH et un estradiol. Ce dosage peut éventuellement être répété trois cycles consécutifs du fait des fluctuations bien décrites chez certaines patientes. On recherchera également des signes de dystrophie ovarienne, soit en recherchant les signes cliniques évocateurs (cycles irréguliers ou absents, hirsutisme, surpoids...) soit grâce aux dosages hormonaux retrouvant une LH augmentée, une augmentation des androgènes, soit sur des signes échographiques (aspect multifolliculaire).

Références

- Ahmed Ebbarry N.A, Lenton E.A, Salt C., Ward A.M and Cooke I.D. The significance of elevated basal follicle stimulating hormone in regularly menstruating infertile women *Human Reprod.*, 1994 ; 9, 245-252
- Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ*, 1996 15 ; 312 (7045) : 1508-1511
- Fanchin R., de Ziegler D., Olivennes F., Taïeb J., Dzick A and Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT) : a simple and reliable screening test for detecting "poor responders" in in-vitro fertilization *Human Reprod.*, 1994, 9, 1607-1611.
- Licciardi F.L, Liu H.C, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization *Fertil. Steril*, 1995 ; Vol 64, No 5, 991-994
- Loumaye E, Billion J.M, Mine J.M, Psalti I and Pensis M. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril*, 1990, 53, 295-301
- Loumaye E, Engrand P, Howles CM, O'Dea L. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome. *Fertil Steril* 1997, 67 (5) : 889-899
- Muasher S.J, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis L.M, Liu H.C. The value of basal and/or stimulated serum gonadotrophin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1988 ; 50 : 298-307
- Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT Jr, Garrisi GJ, Hofmann GE. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994 ; 61 (1) : 97-101
- Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990 ; 336 : 1141-1144
- Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 1995 ; 63 (1) : 1-11
- Scott R.T Jr, Hofman G.E, Oehninger S, Muasher S.J. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effects on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1990 ; 54 : 297-302

Scott R.T, Toner J.P, Muasher S.J, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1989; 51 : 651-654

Scott R.T, Illions E.H, Kost E.R, Dellinder C, Hofmann G.E, Navot D. Evaluation of the significance of estradiol response during the clomiphene citrate challenge test *Fertil Steril*, 1993; 60 : 242-246

Scott R.T, Opsahl M.S, Leonardi M.R, Neall G.S, Illions E.H and Navot D. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age *Human Reprod*, 1995; 10, 1706-1710

Smotrich D.B, Widra E.A, Gindoff P.R, Levy M.J, Hall J.L, Stillman R.B. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome *Fertil Steril* 1995; 64 : 1136-1140

Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*, 1996; 65 (2) : 250-253

Toner J.P, Philput C.B, Jones G.S, Muasher S.J. Basal follicle stimulating hormone level is better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*, 1991; 55 : 784-791

Toner J.P, Veeck L., Muasher S.J. Basal follicle stimulating hormone level and age affect the chance for and outcome of pre-embryo cryo-preservation *Fertil. Steril.*, 1993, 59, 664-667

Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertil Steril*, 1994, 62 (2) : 353-362

Van Blerkom J, Henry G. Oocyte dysmorphism and aneuploidy in meiotically mature human oocytes after ovarian stimulation. *Hum Reprod*, 1992, 7 (3) : 379-390

Van Blerkom J. Occurrence and developmental consequences of aberrant cellular organization in meiotically mature human oocytes after exogenous ovarian hyperstimulation. *Electron Microsc Tech* 1990 16 (4) : 324-346

Van Blerkom J. Can the developmental competence of early human embryos be predicted effectively in the clinical IVF laboratory? *Hum Reprod* 1997, 12 (8) : 1610-1614

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DYSTROPHIE ET DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE DEBUTANTE DANS LA MALADIE ABORTIVE : DONNEES RECENTES

J.M. Antoine

Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction,
Hôpital Tenon - 75020 PARIS

Des anomalies endocriniennes sont associées à une partie au moins des fausses couches (FCS) : insuffisance lutéale, syndrome des ovaires polykystiques (OPK), insuffisance ovarienne débutante (IOD) et à un degré moindre, hyperprolactinémie, hypercorticisme, diabète et hypothyroïdie.

DYSTROPHIE OVARIENNE :

Chez ce type de patientes, le risque élevé de FCS serait corrélé :

- à l'oligoménorrhée (QUENBY 1993, DAYA 1994),
- à l'aspect échographique d'OPK (WATSON 1993, CLIFFORD 1994, BALEN 1994),

- et/ou surtout à l'hypersecrétion de LH en phase folliculaire, observée dans les urines (WATSON 1993, CLIFFORD 1994) ou dans le plasma (JOHNSON 1990, HAMILTON-FAIRLEY 1991, VAN HOFF 1993, SHOHAM 1993, BALEN 1993, TARLATZIS 1995, ABU-HEIJA 1995, REGAN 1996, HASEGAWA 1996). Liée à l'hyper-estrogénie chronique, elle serait délétère par reprise prématurée de la méiose, augmentation des androgènes intra-folliculaires et/ou avance de la maturation endométriale (WATSON 1993, TULPPALA 1993, JOHNSON 1995). Cette hypothèse, toujours en discussion, permet de classer sur le plan théorique les possibilités thérapeutiques en deux catégories, selon qu'elles tendent à augmenter ou à réduire ce niveau de la LH plasmatique.

1/ Les traitements qui élèvent le niveau de la LH plasmatique et qui pourraient donc augmenter la fréquence des FCS :

- **CITRATE DE CLOMIPHENE** : généralement utilisé en 1ère intention du fait de sa simplicité, il réduit en fait de façon significative le risque de FCS en cas d'OPK d'après l'importante revue de DICKEY (1996) : 4,0% et 15,3% d'avortement pré-cliniques et cliniques (19,4% au total) sur 476 grossesses sous citrate de clomiphène, contre 4,7% et 20,7% (25,4% au total - $p < 0,05$) sur 403 grossesses spontanées dans la même population.

- **hCG** : PEARCE (1994) a conduit un essai prospectif randomisé sur 191 femmes avec 3 FCS précoces consécutives et OPK. Chez les femmes avec LH > 10 UI/l en phase folliculaire, l'administration de 10.000 UI d'hCG lorsque le follicule dominant est > 21 mm, puis de 5.000 UI d'hCG deux fois par semaine jusqu'à la 10ème semaine de grossesse réduit le taux de FCS à 10% contre 44% sous placebo ($p < 0,001$). Par contre, elle n'apporte pas de bénéfice lorsque la LH est < 10 UI/l : respectivement 30% et 33% de FCS (NS).

- **hMG A FAIBLES DOSES CHRONIQUES** : l'équipe de FRANKS (1996) a rapporté son expérience sur 225 OPK au cours d'une période de 10 ans. Sur 934 cycles traités, 109 grossesses ont été obtenues (11,7% par cycle traité). Il apparaît une tendance à un taux de FCS moins élevé (20%) avec une dose initiale faible de 52,5 UI/jour, par rapport à la dose de 75 UI/jour (35% - NS). Par ailleurs, les dosages plasmatiques de LH et de testostérone ne modifient pas de façon significative les taux de grossesses ni de FCS. Enfin, il n'existe pas de différence entre les résultats obtenus avec hMG et avec FSH purifiée à ces doses.

- POMPE A LHRH :

. FILICORI (1994) a administré de la GnRH, le plus souvent de 2,5 à 5,0 mg toutes les 60 à 90 minutes, chez 39 femmes présentant des ovaires multifolliculaires (75 cycles), 85 OPK (172 cycles) et 38 autres anovulations hyperandrogéniques (85 cycles) : 18% de grossesses par cycle traité ont été obtenues avec un taux de FCS relativement élevé (30%), maximal chez les OPK (45%). Un pré-traitement par analogue de la GnRH ne modifie pas les taux de grossesses et de FCS ($n = 228$ cycles).

. TAN (1996) a traité 80 infertilités anovulatoires résistant au citrate de clomiphène et OPK par GnRH SC 15 mg toutes les 90 minutes, éventuellement associés en cas d'échec à du citrate de clomiphène (100 mg/jour pendant 5 jours) ou à des gonadotrophines (une ampoule par jour IM pendant 5 à 7 jours) : sur 352 cycles traités, le taux de grossesse a été de 13,2% par cycle avec 22% de FCS.

. Pour les deux auteurs, les principaux avantages de la méthode seraient les risques très faibles d'hyperstimulation et de grossesses multiples.

2/ Les traitements qui abaissent le niveau de la LH plasmatique et qui pourraient donc réduire la fréquence des FCS :

- **LE TRAITEMENT COELIOSCOPIQUE** : quelle que soit la technique (biopsies, électrocoagulations multiples ou laser), il donne des taux d'ovulations et de grossesses au moins équivalents à ceux des traitements médicaux, avec plutôt moins de

FCS : de 13 % à 21 % selon les études (COHEN 1996). Il entraînerait une baisse rapide des androgènes et de la LH plasmatiques, étroitement corrélée aux grossesses, à la réduction du taux de FCS (ARMAR 1993, BALEN 1994) et à celle de l'insulino-résistance (WU 1996).

- FSH URINAIRE A FAIBLES DOSES CHRONIQUES :

. HOMBURG (1995) rapporte 30% de FCS. BRZYSKI (1995) et BUYALOS (1996) concluent que l'utilisation de la FSH chez les OPK n'améliore pas le taux de FCS par rapport à l'hMG.

. Par contre BALASCH (1996) a obtenu chez 234 OMS type II résistant au citrate de clomiphène (534 cycles traités) 17,4% de grossesses par cycle traité, avec seulement 10,8% de FCS.

- FSH RECOMBINANTE : chez 14 femmes avec antécédent d'hyperstimulation ovarienne, ABOULGHAR (1996) a obtenu sur 40 cycles en protocole low-dose des résultats plutôt supérieurs (20% de grossesses par cycle, 25% de FCS) à ceux de l'hMG low-dose dans la même population (15,4% de grossesses par cycle et 50% de FCS - NS).

- ANALOGUES DE LA GnRH :

Plusieurs études rétrospectives (BALEN 1993, 1994, HOMBURG 1993, ASHKENAZI 1995) et la revue de la littérature de BUYALOS (1996) suggèrent qu'ils réduisent le risque de FCS.

Pourtant le travail prospectif randomisé de CLIFFORD (1996) ne confirme pas cet effet bénéfique : sur 106 OPK avec hypersécrétion de LH et au moins 3 FCS précoces, les taux cumulatifs de grossesses sur 6 cycles sont de 80% sous analogue de la LHRH et HMG low-dose versus 82% (NS) après ovulation spontanée, dont respectivement 65% et 76% de grossesses évolutives (NS).

Au total :

- La pompe à GnRH étant mise à part, les traitements susceptibles d'augmenter le niveau de LH sont associés à des taux inchangés ou plutôt bas de FCS.
- A l'inverse, les analogues de la GnRH ne réduisent pas leur fréquence dans la seule étude rigoureuse sur le plan méthodologique (CLIFFORD 1996).
- Plusieurs autres auteurs ne trouvent d'ailleurs pas de lien significatif entre l'élévation de la LH et le risque de FCS (KOVACS 1990, Mc CLURE 1993, LI 1993, CARP 1995, CLIFFORD 1996).

L'excès de LH endogène ne représente probablement qu'un des marqueurs d'aval d'une endocrinopathie beaucoup plus complexe (REGAN 1996).

L'excès de poids constituerait un autre facteur indépendant d'augmentation du risque de FCS (HAMILTON-FAIRLEY 1992, FRANKS 1994, FILICORI 1994, WHITE 1996, HOMBURG 1996). En particulier, l'hyperinsulinisme d'origine génétique, majoré par l'obésité, serait délétère pour la qualité folliculaire par aggravation de l'hyperandrogénie (MORALES 1996). A titre préventif, il apparaît donc important d'encourager les OPK obèses à perdre du poids avant la mise en route d'une stimulation.

L'INSUFFISANCE OVARIENNE DÉBUTANTE :

Caractérisée par des cycles souvent irréguliers, une FSH plasmatique plus ou moins élevée et une réponse faible aux stimulations, l'IOD est le plus souvent liée à l'âge de la femme. Après 40 ans, la fertilité est réduite d'environ 50% et le taux de FCS multiplié par 2 à 3 par rapport aux femmes plus jeunes (TONER 1993), à la fois par augmentation des FCS biochimiques (HAKIM 1995) et des FCS cliniques qui passent de 2,1% avant 35 ans à 20% après 40 ans (SMITH 1996).

L'IOD doit être considérée comme une véritable urgence thérapeutique et conduire à une évaluation rapide de la réserve ovarienne. Sont généralement considérés comme défavorables dans le plasma à J3 :

- une FSH élevée (SCOTT 1995, GALTIER-DEREURE 1996)
- un rapport élevé FSH/LH (MUKHERJEE 1996)
- un estradiol élevé (SMOTRICH 1995, LICCIARDI 1995)
- un taux bas d'inhibine B (BALASCH 1996, KLEIN 1996, SEIFER 1997)
- des ovaires de petite taille et pauvres en follicules à l'échographie (REUSS 1996, LASS 1997).

A partir de ces données, le couple doit être informé honnêtement de ses chances de succès. A ce jour, les moyens d'améliorer efficacement la fertilité et de réduire le taux de FCS des femmes avec IOD restent très limités :

- **EN INDUCTION SIMPLE** : plusieurs types de pré-traitements ont été proposés dans le but de supprimer les gonadotrophines endogènes très élevées et de tenter de restaurer la réponse des follicules restants. CHECK (1990) utilise les contraceptifs oraux : sur 100 cas et 311 cycles traités par hMG, il rapporte 19,6% d'ovulations et 2,6% de grossesses viables. BUCKLER (1991) supprime également la FSH par estrogène et progestérone et obtient sur 39 cycles 56,4% d'ovulations rebond mais aucune grossesse.

- **EN STIMULATION ET IAC** : après 40 ans, les résultats sont médiocres : 5,2% de grossesses viables par cycle traité à 41 ans, 2,4% à 42 ans avec globalement 34,4% de FCS dans la série de CORSON (1996) sur 402 cycles.

- **EN FECONDATION IN VITRO** : les résultats globaux sont également décevants en cas d'IOD (MARCUS 1996).

. Quel que soit le protocole de stimulation, l'augmentation des doses de gonadotrophines et du nombre d'embryons transférés est habituelle du fait des risques faibles d'hyperstimulation et de grossesses multiples (VIDRA 1996).

. Le protocole agoniste long donne toujours dans notre expérience les meilleurs résultats, même en cas de mauvaise réponse antérieure (ANTOINE 1996).

En cas d'embryons de mauvaise qualité obtenus avec ce type de stimulation, le retour au citrate de clomiphène et hMG peut s'avérer bénéfique (ANTOINE 1992).

. Le protocole court, souvent proposé chez ces patientes, reste décevant : 11,5% de grossesses et 6,5% de grossesses évolutives par ponction (KARANDE 1997).

. Les micro-doses d'analogues de la GnRH ont été la seule véritable « nouveauté » récente dans le domaine des IOD. Leur principe est de prévenir les montées de la LH tout en évitant de bloquer de façon trop profonde la FSH endogène. Après les séries principes encourageantes de SCOTT (1994) et FELDBERG (1994),

OLIVENNES (1996) a inclus 98 patientes à risque de réponse insuffisante (FSH > 6,5 UI/l à J3) et absence de grossesse en protocole long classique. Une nouvelle stimulation avec Décapeptyl® 0,5 mg/jour en milieu de phase lutéale, puis 0,25 mg/jour a permis d'augmenter les nombres d'embryons totaux et transférés, et d'obtenir 16,3% de grossesses cliniques.

SCHOOLCRAFT 1997 a associé au même principe une co-administration de GH (4 UI/jour IM) et une éclosion assistée systématique de tous les embryons. Sur une petite série de 32 patientes et 28 ponctions, il rapporte 14 grossesses évolutives (50% par ponction). Ces résultats préliminaires restent bien évidemment à confirmer.

. Par ailleurs, on ne dispose encore à notre connaissance d'aucune donnée sur les apports possibles en cas d'IOD de la FSH recombinante (légèrement plus bio-active) et des antagonistes de la GnRH (qui évitent tout freinage de la FSH endogène au cours du recrutement folliculaire).

Au total :

Seul le don d'ovocytes provenant de femmes plus jeunes permet d'améliorer de façon constante le taux de grossesse chez ces patientes (REMOHI 1993, NAVOT 1994). Dans ce modèle, la fréquence des FCS dépend à la fois de l'âge de la donneuse (LEVRAN 1991, ABDALLA 1993) et de celui de la receveuse (FLAMIGNI 1993, CANO 1995, BORINI 1996). Ces constatations suggèrent qu'à côté du rôle primordial de la qualité ovocytaire, celui du facteur endométrial ne doit pas être négligé. En pratique, le nombre restreint des donneuses potentielles limite sérieusement l'extension de ce type de prise en charge aux cas d'IOD.

Références (extrait)

1. CLIFFORD K., RAI R., REGAN L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum. Reprod.* 1997, 12, 387-389
2. DAYA S. Issues in the etiology of recurrent spontaneous abortion. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1994, 6, 153-159
3. CLIFFORD K., RAI R., WATSON H., et al. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: Preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum. Reprod.* 1994, 9, 1328-1332
4. BALEN A.H., ROSE M. Control of luteinizing hormone secretion in polycystic ovary syndrome. *Contemp. Rev. Obstet. Gynaecol.* 1994, 6, 201-207
5. REGAN L. Endocrine factors in recurrent miscarriage. *Infertil. Reprod. Med. Clin. North. Am.* 1996, 7, 721-743
6. HASEGAWA I., TANAKA K., SANADA H., et al. Studies on the cytogenetic and endocrinologic background of spontaneous abortion. *Fertil. Steril.* 1996, 65, 52-54
7. JOHNSON M.R., BROOKS A.A., ABDALLA H.L., et al. Serum concentrations of luteinizing hormone and progesterone in ovum recipients: Their relationship with pregnancy and miscarriage. *Hum. Reprod.* 1995, 10, 1228-1231
8. DICKEY R.P., HOLTKAMP D.E. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum. Reprod. Update* 1996, 2, 483-506
9. PEARCE J.M. Randomised controlled trial of the use of human chorionic gonadotrophin in recurrent miscarriage associated with polycystic ovaries. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994, 101, 685-688
10. WHITE D.M., POLSON D.W., KIDDY D., et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: An analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, 3821-3824
11. FILICORI M., FLAMIGNI C., DELLAI P., et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: Prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 79, 1215-1220
12. TAN S.-L., FARHI J., HOMBURG R., et al. Induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome with pulsatile GnRH. *Obstet. Gynecol.* 1996, 88, 221-226
13. COHEN J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod. Update* 1996, 2, 337-344
14. WU X.K., SU Y.H., ZHANG Z.X. Wedge resection to improve insulin resistance in polycystic ovary syndrome : a study among chinese women. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1996, 103, 822-825
15. HOMBURG R., LEVY T., BEN-RAFAEL Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 1995, 63, 729-733

16. BRZYSKI R.G., GROW D.R., SIMS J.A., et al. Increase in androgen:estrogen ratio specifically during low-dose follicle-stimulating hormone therapy for polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 1995, 64, 693-697
17. BUYALOS R.P., LEE C.T. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology and outcome with in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1996, 65, 1-10
18. BALASCH J., TUR R., ALVAREZ P., et al. The safety and effectiveness of stepwise and low-dose administration of follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory infertile women : Evidence from a large multicenter study in Spain. *J. Assisted Reprod. Genet.* 1996, 13, 551-556
19. ABOULGHAR M.A., MANSOUR R.T., SEROUR G.I., et al. Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 1996, 66, 757-760
20. HOMBURG R., LEVY T., BERKOVITZ D., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil. Steril.* 1993, 59, 527-531
21. HOMBURG R., BERKOVITZ D., LEVY T., et al. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome. *Fertil. Steril.* 1993, 60, 858-863
22. ASHKENAZI J., FARHI J., ORVIETO R., et al. Polycystic ovary syndrome patients as oocyte donors: The effect of ovarian stimulation protocol on the implantation rate of the recipient. *Fertil. Steril.* 1995, 64, 564-567
23. CLIFFORD K., RAI R., WATSON H., et al. Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate ? Results of a randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 1996, 312, 1508-1511
24. LI T.C., SERLE E., WARREN M.A., et al. Is endometrial development in the periimplantation period influenced by high concentrations of luteinizing hormone in the follicular phase ? *Hum. Reprod.* 1993, 8, 1021-1024
25. CARP H.J.A., HASS Y., DOLICKY M., et al. The effect of serum follicular phase luteinizing hormone concentrations in habitual abortion : correlation with results of paternal leukocyte immunization. *Hum. Reprod.* 1995, 10, 1702-1705
26. MORALES A.J., LAUGHLIN G.A., BUTZOW T., et al. Insulin, somatotropic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome : common and distinct features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, 2854-2864
27. HAKIM R.B., GRAY R.H., ZACUR H. Infertility and early pregnancy loss. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995, 172, 1510-1517
28. SMITH K.E., BUYALOS R.P. The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. *Fertil. Steril.* 1996, 65, 35-40
29. MUKHERJEE T., SANDLER B., COPPERMAN A.B., et al. An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil. Steril.* 1996, 65, 588-593
30. SMOTRICH D.B., LEVY M.J., WIDRA E.A., et al. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 1995, 64, 1136-1140
31. LICCIARDI F.L., LIU H.-C., ROSENWAKS Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1995, 64, 991-994
32. SEIFER D.B., GARDINER A.C., LAMBERT-MESSERLIAN G., et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil. Steril.* 1997, 67, 110-114
33. LASS A., SKULL J., MCVEIGH E., et al. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum. Reprod.* 1997, 12, 294-297
34. CORSAN G., TRIAS A., TROUT S., et al. Ovulation induction combined with intrauterine insemination in women 40 years of age and older: Is it worthwhile ? *Hum. Reprod.* 1996, 11, 1109-1112
35. MARCUS S.F., BRINSDEN P.R. In-vitro fertilization and embryo transfer in women aged 40 years and over. *Hum. Reprod. Update* 1996, 2, 459-468
36. WIDRA E.A., GINDOFF P.R., SMOTRICH D.B., et al. Achieving multiple-order embryo transfer identifies women over 40 years of age with improved in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 1996, 65, 103-108
37. ANTOINE J.M. Quelle stimulation pour les mauvaises répondeuses ? Etude critique des résultats et voies de recherche. *Contr. Fert. Sex.* 1996, 24, 386-390
38. ANTOINE J.M., SALAT-BAROUX J., MANDELBAUM J., et al. Stimulation ovarienne et viabilité embryonnaire. *Contr. Fert. Sexual.* 1992, 20, 933-935
39. KARANDE V., MORRIS R., RINEHART J., et al. Limited success using the « flare » protocol in poor responders in cycle with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1997, 67, 900-903
40. SCOTT R.T., NAVOT D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1994, 61, 880-885
41. FELDBERG D., FAHRI J., ASHKENAZI J., et al. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicular-stimulating hormone levels. *Fertil. Steril.* 1994, 62, 343-346
42. OLIVENNES F., RIGHINI C., FANCHIN R., et al. A protocol using a low dose of gonadotropin-releasing hormone agonist might be the best protocol for patients with high follicle stimulating hormone concentrations on day 3. *Hum. Reprod.* 1996, 11, 1169-1172
43. SCHOOLCRAFT W., SCHLENKER T., GEE M., et al. Improved controlled ovarian hyperstimulation in der in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil. Steril.* 1997, 67, 93-97
44. CANO F., SIMON C., REMOHI J. Effect of ageing on the female reproductive system : evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil. Steril.* 1995, 64, 584-589
45. BORINI A., BIANCHI L., VIOLINI F. Oocyte donation program : pregnancy and implantation rates in women of different ages sharing oocytes from a single donor. *Fertil. Steril.* 1996, 65, 94-97

DÉFAUT DE QUALITÉ DU GAMÈTE MÂLE ET FAUSSE COUCHE

Jan Tesarik

Laboratoire d'Eylau, Paris

Pendant la fécondation, le gamète mâle apporte au futur embryon son génome ainsi que plusieurs facteurs épigénétiques. La contribution de facteurs génétiques aux anomalies embryonnaires qui peuvent être responsables d'une fausse couche a été suggérée indirectement par la contradiction entre la fréquence relativement élevée de certaines anomalies chromosomiques dans l'embryon (1), contrastant avec la fréquence sensiblement plus basse des anomalies détectées chez le nouveau-né. Plus récemment, plusieurs études ont montré une fréquence élevée d'anomalies chromosomiques chez les hommes infertiles - candidats au traitement par l'injection intra-ovocytaire de spermatozoïde (2), tandis que la fréquence des mêmes anomalies détectées chez les enfants nés après l'utilisation de cette méthode de reproduction assistée n'est que légèrement élevée (3).

En dehors des anomalies chromosomiques, des mutations géniques, des délétions et des microdélétions présentes dans le spermatozoïde peuvent eux aussi mettre en cause la vitalité de l'embryon résultant de l'utilisation de tels spermatozoïdes pour la reproduction assistée. Ces modifications génétiques peuvent s'être produites au cours du développement embryonnaire de l'individu en question ou, bien plus tard, pendant le développement de ses cellules germinatives. Il reste à déterminer quelle est la contribution réelle de diverses anomalies génétiques à la pathogénèse des fausses couches répétées.

Parmi les facteurs épigénétiques soupçonnés de jouer un rôle dans l'échec du développement embryonnaire, ceux liés à l'empreinte génomique sont le plus souvent évoqués (4). Certaines de ces anomalies épigénétiques peuvent entraîner des modifications génétiques secondaires ; les syndromes caractérisés par l'instabilité génomique due à une replication de séquence trinuécléotide répétée en étant un exemple.

Récemment, il est apparu que le spermatozoïde implique aussi un ou plusieurs facteurs responsables de l'activation ovocytaire pendant la fécondation (5). Or, l'activation anormale peut se manifester tardivement, y compris après l'implantation de l'embryon dans l'utérus. Les embryons ainsi touchés peuvent présenter des déséquilibres entre le développement de différents tissus de l'embryon propre ou du trophoblaste (6). De plus, des anomalies du centriole spermatique peuvent entraîner des irrégularités du fuseau méiotique et mitotique et être ainsi à l'origine d'aneuploïdies (7).

En conclusion, les facteurs génétiques et épigénétiques susceptibles de provoquer des anomalies embryonnaires léthales sont nombreux et peuvent interagir entre eux. Il reste à déterminer leur importance relative dans la pathogénèse de la fausse couche répétée pour développer des examens diagnostiques adéquats. A partir d'un diagnostic moléculaire, il pourrait être concevable d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant spécifiquement les fonctions touchées par le processus pathologique.

Bibliographie

1. Edwards R.G. (1997) Recent scientific and medical advances in assisted human conception. *Int. J. Dev. Biol.* 41, 255-262
2. In't Veld P.A., Halley D.J.J., van Hemel J.O., Niermeijer M.F., Dohle G., Weber R.F.A. (1997) Genetic counseling before intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 350, 490-490.
3. Bonduelle M., Wilikens A., Buysse A., Van Assche E., Wisanto A., Devroey P., Van Steirteghem A., Liebaers I. (1996) Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Hum. Reprod.* 11 (Suppl. 4), 131-155.
4. Tesarik J., Mendoza C. (1996) Genomic imprinting abnormalities : a new potential risk of assisted reproduction. *Mol. Hum. Reprod.* 2, 295-298.
5. Tesarik J., Sousa M. (1994) Comparison of Ca²⁺ responses in human oocytes fertilized by subzonal insemination and by intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.* 62, 1197-1204.
6. Bos-Mikich A., Whittingham D.G., Jones K.T. (1997) Meiotic and mitotic Ca²⁺ oscillations affect cell composition in resulting blastocysts. *Dev. Biol.* 182, 172-179.
7. Tesarik J. (1995) Sex chromosome abnormalities after intracytoplasmic sperm injection. *Lancet*, 346, 1096-1096.

LA PHYSIOLOGIE DE L'IMPLANTATION

P. Bischof

Clinique de Stérilité et d'Endocrinologie Gynécologique

Département de Gynécologie et d'Obstétrique

Université de Genève (Suisse)

- *L'implantation, la placentation et la métastatisation emploient les mêmes médiateurs biochimiques lors de l'invasion.*
- *Les cellules trophoblastiques comme les métastases tumorales sécrètent des enzymes protéolytiques leur permettant de digérer l'environnement cellulaire immédiat.*
- *Ces enzymes sont des métalloprotéases matricielles (MMP)*

Introduction

L'implantation et la placentation chez l'humain sont caractérisées par deux vagues successives d'invasion : la première est due au syncytiotrophoblaste et la seconde au cytotrophoblaste (CTB). Il faut noter que ces deux vagues ont lieu dans des endomètres différents (pseudo-décidualisé et décidualisé respectivement) et qu'au cours de l'invasion cytotrophoblastique le syncytium a perdu toute propriété invasive. Ce processus est de première importance pour la survie de notre espèce car l'invasion trophoblastique des artères spiralées change les propriétés physiques de ces dernières (élasticité réduite), afin de garantir une irrigation optimale de l'unité fœto-placentaire en croissance (Blankenship et al 1993). Une invasion endovasculaire insuffisante est associée à une hypertension, à une prééclampsie et à une croissance foetale retardée alors qu'une invasion incontrôlée peut conduire à des conditions pré-malignes telles que la môle hydatiforme ou même le choriocarcinome.

On considère aujourd'hui que la métastatisation tumorale, l'implantation blastocystaire et la placentation utilisent des médiateurs biochimiques communs afin d'assurer une invasion cellulaire optimale (Yagel et al 1988). Une cellule est considérée comme

invasive si elle a la capacité de sécréter des protéases qui peuvent dégrader son environnement immédiat (Mullins et Röhrlich 1983). Plusieurs auteurs (Fisher et al 1985, 1989, Bischof et al 1991, Shimonowitz et al 1994) ont montré que les CTB humaines sécrètent des métalloprotéases matricielles (MMP) et que cette sécrétion est très précoce puisqu'elle apparaît déjà au stade de 8 blastomères (Bischof et al 1995). Malgré le fait que les CTB produisent un large spectre de protéases, seules les MMP ont la capacité de digérer les composantes de la membrane basale ou de la matrice extra-cellulaire.

Les MMP forment une famille d'enzymes structurellement homologues qui ont toutes un atome de Zn^{++} comme cofacteur et qui sont toutes sécrétées sous forme de zymogène (proenzyme inactive). Elles sont classées en trois familles (collagénases, gélatinases et stomélysines) selon leur spécificité de substrat. Les collagénases sont représentées par deux enzymes, la collagénase interstitielle (MMP-1) et la collagénase des neutrophiles (MMP-8), ces enzymes digèrent le collagène de type I, II, III et V. Elles sont donc "profilées" pour digérer les collagènes de la matrice extra-cellulaire des conjonctifs. Les gélatinases comprennent deux enzymes : la 72 kDa gélatinase (MMP-2, gélatinase A) et la 92 kDa gélatinase (MMP-9, gélatinase B) qui digèrent le collagène de type IV et la gélatine (collagène dénaturé). Ces protéases sont donc plus spécifiquement dirigées vers la digestion du collagène de la lame basale. Enfin, les stomélysines (MMP-3, MMP-7 et MMP-10) sont des enzymes à spectre plus large puisqu'elles digèrent des substrats comme les protéoglycanes, la caséine, la gélatine, la fibronectine, la laminine, l'élastine et les collagènes de type III et IV. Il faut remarquer qu'*in vitro* (*in vivo*?) la MMP-3 comme la plasmine sont capables d'activer la proMMP-1 et la proMMP-9 alors que la MMP-7 active la proMMP-2. Ainsi les MMP agissent-elles en cascade protéolytique comme les enzymes de la coagulation.

Protéolyse et invasion trophoblastique

Les CTB isolées et purifiées à partir de produits d'interruption de grossesse du premier trimestre sécrètent des gélatinases (72 et 92 kDa gélatinases) lorsqu'elles sont cultivées *in vitro* (Bischof et al 1991). Ces enzymes sont mises en évidence par zymographie, une technique électrophorétique sur gel de polyacrylamide contenant de la gélatine. Si le gel de polyacrylamide contient de la caséine au lieu de la gélatine, on observe que les CTB sécrètent également de la collagénase interstitielle (MMP-1) et de la stomélysine-1 (MMP-3, Bischof et al, observation non publiée). Ainsi les CTB du premier trimestre de la gestation expriment-elles tout l'arsenal protéolytique leur permettant de franchir la membrane basale et la matrice extra-cellulaire endométriale.

Comme le remarquent Fisher et al (1985), l'activité gélatinolytique des CTB diminue avec l'avancement de la gestation de sorte que les CTB de fin de grossesse ont une activité gélatinolytique très réduite. Cette observation *in vitro* correspond bien à ce que l'on connaît de l'invasion trophoblastique au cours de la gestation : elle cesse quasiment au cours du troisième trimestre. Cette constatation semble attribuer aux gélatinases un rôle causal dans l'invasion trophoblastique. Afin de tester cette hypothèse nous avons développé un test permettant de mesurer le pouvoir invasif des CTB (Bischof et al 1995). Lorsque les CTB sont marquées radioactivement (^{51}Cr ou ^{125}I -deoxyuridine) puis placées dans une chambre de culture dont le fond est constitué d'une membrane poreuse

(polycarbonate) recouverte d'une membrane basale (Matrigel), on constate qu'au cours du temps, les CTB s'attachent puis envahissent la membrane basale. Lorsque le milieu d'incubation contient de la phénanthroline (un inhibiteur non spécifique des MMP), l'invasion est significativement inhibée. Ce résultat démontre qu'il existe une relation causale entre la sécrétion de MMP et l'invasion trophoblastique. Toutefois, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, les CTB sécrètent plusieurs types de MMP et afin de déterminer laquelle (lesquelles) de ces MMP est (sont) plus particulièrement responsable(s) de l'invasion trophoblastique, nous avons répété le test d'invasion en présence d'anticorps polyclonaux dirigés contre diverses MMP. Parmi les anticorps testés, seul l'anti-MMP-9 (anti-92 kDa gélatinase) était capable d'inhiber significativement l'invasion du Matrigel par les CTB. Ce résultat confirme les observations rapportées par Librach et al (1991) et nous permet de conclure de cette expérience que la 92 kDa gélatinase cytotrophoblastique est directement responsable du pouvoir invasif des CTB.

L La régulation des MMP trophoblastiques

Les cellules reconnaissent leur environnement immédiat grâce à des récepteurs de surface appelés intégrines. Les intégrines sont des hétérodimères formées de deux sous-unités trans-membranaires α et β . Actuellement, huit sous-unités β et quatorze sous-unités α ont été décrites qui forment par combinaison environ vingt récepteurs (Heino 1993). La spécificité des intégrines pour une glycoprotéine matricielle va dépendre du type d'association α - β . Ainsi l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ est un récepteur pour la fibronectine alors que l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ lie plutôt la laminine. Lors de l'invasion trophoblastique les CTB modulent l'expression de leur intégrines afin de s'adapter au milieu dans lequel elles se trouvent. Les CTB localisées près de la membrane basale du tronc vilieux expriment l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ de manière polarisée (vers la membrane basale). Lorsqu'elles quittent le tronc vilieux pour former des colonnes cellulaires, les CTB délocalisent l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ (qui est maintenant exprimée sur toute leur surface) ce qui les détache de la membrane basale et les rend mobiles. Plus les CTB progressent dans la décidue et plus elles perdent l'expression de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ au profit de l' $\alpha 5 \beta 1$ ce qui a probablement pour effet de les ancrer dans la matrice extra-cellulaire déciduale. En d'autres termes, l'acquisition du phénotype invasif pour les CTB est accompagnée d'une perte du récepteur de la laminine et d'un gain du récepteur de la fibronectine (Korhonen et al 1991, Damsky et al 1992, Bischof et al 1993). Comme il a été montré que la liaison de fibroblastes à la fibronectine par l'intermédiaire de l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ induisait la sécrétion de MMP (Werb et al 1989), nous avons voulu voir si les CTB exprimant l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ avaient une activité protéolytique différente de celles qui exprimaient l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$. Dans ce but nous avons séparé, à l'aide d'anticorps spécifiques couplés à des particules magnétiques (Bischof et al 1995), les CTB exprimant la sous-unité $\alpha 6$ des CTB qui exprimaient la sous-unité $\alpha 5$. Les CTB positives pour l' $\alpha 6$ avaient une activité protéolytique significativement plus élevée que celles qui étaient positives pour l' $\alpha 5$. En revanche, ces dernières sécrétaient des quantités significativement plus grande de fibronectine que les CTB qui exprimaient la sous-unité $\alpha 6$ alors que les deux sous-types de CTB produisaient la même quantité d'hCG.

Ainsi non seulement la 92 kDa gélatinase est-elle responsable de l'invasion trophoblastique, mais son activité est modulée par l'environnement cellulaire via les inté-

grines. Nous pensons que la dépolarisation des intégrines $\alpha 6 \beta 4$ libère les CTB de leur ancrage dans la membrane basale du tronc villositaire et induit la sécrétion de gélatinase. Ces enzymes vont digérer l'environnement cellulaire immédiat (la matrice extra-cellulaire de la décidue) et permettre la migration des CTB dans l'espace digéré. Ce processus invasif va cesser graduellement par l'apparition, à la surface cellulaire, de l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$. Ceci aura pour effet de freiner la sécrétion de gélatinase, d'augmenter celle de fibronectine et d'immobiliser les CTB dans l'endomètre décidualisé. Il est probable qu'un processus similaire impliquant d'autres intégrines ($\alpha 1 ?$) permette aux CTB d'atteindre le myomètre proximal.

Selon ces résultats, l'endomètre contrôlerait donc le degré d'invasion trophoblastique. Toutefois, la modulation de l'activité gélatinolytique par les intégrines n'est pas le seul mécanisme capable de limiter l'invasion trophoblastique. Certains produits endométriaux tels que l'insuline like growth factor binding-protein (IGFBP-1) ou le transforming growth factor beta (TGF β), sécrétés par les cellules déciduales ou le leukemia inhibitory factor (LIF) produit par les cellules épithéliales de l'endomètre, inhibent fortement l'activité gélatinolytique des CTB. A l'inverse, des cytokines déciduales comme l'interleukine-1 (IL-1) et le tumour necrosis factor (TNF) stimulent l'activité gélatinolytique du trophoblaste (travaux soumis à publication). Ainsi l'endomètre utérin apparaît-il comme un modulateur puissant de l'invasion trophoblastique.

En conclusion

- *C'est la MMP-9 (ou gélatinase B) sécrétée par les cellules cytotrophoblastiques qui leur permet d'envahir l'endomètre.*
- *Les glycoprotéines de la matrice extracellulaire de l'endomètre modulent l'activité de la MMP-9 par l'intermédiaire de récepteurs membranaires cytotrophoblastiques appelés intégrines.*
- *Certains facteurs endométriaux tel l'IGFBP-1 et les cytokines IL-1, LIF, TNF et TGF β sont également capables de moduler l'activité gélatinolytique du trophoblaste.*

Références

Bischof, P., Friedli, E., Martelli, M. and Campana, A. (1991). Expression of extracellular matrix-degrading metalloproteinases by cultured human cytotrophoblast cells : Effect of cell adhesion and immunopurification. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 165, 1791-1801.

Bischof, P., Redard, M., Gindre, P., Vassilakos, P. and Campana, A. (1993). Localisation of $\alpha 2$, $\alpha 5$ and $\alpha 6$ integrin subunit in human endometrium, decidua and trophoblast. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 51, 217-226.

Bischof, P., Haenggeli, L. and Campana, A. (1995). Gelatinase and oncofetal fibronectin secretion are dependent upon integrin expression on human cytotrophoblasts. *Hum. Reprod.*, in press.

Bischof, P., Martelli, M., Campana, A., Itoh, Y., Ogata, Y., and Nagase, H. (1995) Importance of matrix metalloproteases (MMP) in human trophoblast invasion. Early pregnancy : Biology and Medicine. Submitted.

Blankenship, T.N., Enders, A.C. and King, B.F. (1993). Trophoblastic invasion and the development of uteroplacental arteries in the macaque : immunohistochemical localisation of cytokeratins, desmin, type IV collagen, laminin and fibronectin. *Cell & Tissue Res.*, 272, 227-236.

- Damsky, C.H., Fitzgerald, M. and Fisher, S.J. (1992). Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 89, 210-222.
- Fisher, S.J., Leitch, M.S., Kantor, M.S., Basbaum, C.B. and Kramer R.H. (1985). Degradation of extracellular matrix by the trophoblastic cells of first trimester placentas. *J. Cell. Biochem.*, 27, 31-41.
- Fisher, S.J., Cui, T., Zhang, L., Hartmann, L., Grahl, K., Guo-Yang, Z., Tarpey, J. and Damsky, C.H. (1989). Adhesive and degradative properties of human placental cytotrophoblast cells *in-vitro*. *J. Cell. Biol.*, 109, 891-902.
- Heino, J. (1993). Integrin-type extracellular matrix receptors in cancer and inflammation. *Ann. Med.*, 25, 335-342.
- Korhonen, M., Ylanne, J., Laitinen, L., Cooper, H. M., Quaranta, V. and Virtanen, I. (1991) Distribution of the alpha1-beta6 integrin subunits in human developing and term placenta. *Lab. Invest.* 65, 347356.
- Librach, C.L., Werb, Z., Fitzgerald, M.L., Chiu, K., Cowin, N.M., Esteves, R.A., Grobelny, D., Galardy, D. and Damsky, C.H. (1991). 92 kDa type IV collagenase mediates invasion of human cytotrophoblasts. *J. Cell. Biol.*, 113, 437-449.
- Mullins, D.E. and Rohrich, S.T. (1983). The role of proteinases in cellular invasiveness. *Biochem. Bio^phvs. Acta.*, 695,177-214.
- Shimonowitz, S., Hurwitz, A., Dushnik, M., Anteby, E., Geva-Eldar, T. and Yagel, S. (1994). Developmental regulation of the expression of 72 and 92 kDa type IV collagenases in human trophoblasts : A possible mechanism for control of trophoblast invasion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 171, 832-838.
- Werb Z, Tremble PM, Behrendtsen O, Crowley E, Damsky CH. (1989) Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenases and stromelysin gene expression. *J. cell. Biol.* 1 09 : 877-889.
- Yagel, S., Parhar, R.S., Jeffrey, J.J. and Lala, P. (1988). Normal nonmetastatic human trophoblast cells share *in-vitro* invasive properties of malignant cells. *J. Cell. Physiol.*, 136, 455-462.

QUALITÉ DE L'ENDOMÈTRE ET FAUSSE COUCHE

Christine Bergeron
Laboratoire CERBA, Cergy Pontoise

La fenêtre d'implantation et le concept d'insuffisance lutéale

La période périimplantatoire est la période pendant laquelle l'embryon peut s'implanter au niveau de la muqueuse utérine si l'endomètre est en phase. La biopsie d'endomètre est un outil performant pour explorer la muqueuse endométriale et donner un reflet de la réceptivité endométriale (10). La datation histologique est faite selon les critères de Noyes et un retard de deux jours est considéré comme incompatible avec une bonne implantation (10). La reproductibilité du diagnostic histologique est d'autant plus parfaite que la biopsie est faite dans la première partie de la phase lutéale où les critères diagnostiques utilisés intéressent à la fois la partie glandulaire et stromale. Un prélèvement effectué autour du 22^{ème} jour du cycle menstruel ou LH + 7 donne la datation morphologique la plus constante en considérant la variation intra et interobservateur (8). Il est important de donner des informations précises au pathologiste, en particulier le jour de la biopsie qui doit être évalué sur le pic de LH et non sur la date des règles, si on veut éviter des faux positifs d'insuffisance lutéale (12). Une autre source importante d'erreur est la variabilité de longueur des cycles chez une même patiente (7). Ces variations de cycle sont une raison supplémentaire pour évaluer l'ovulation sur le pic de LH et pour confirmer un éventuel retard de maturation par 2 biopsies à des cycles différents avant d'entreprendre un éventuel traitement.

L'insuffisance lutéale est une entité histopathologique indiscutable. Le traitement par la progestérone de l'insuffisance lutéale corrige les anomalies histologiques mais un certain nombre de ces insuffisances lutéales surviennent chez des patientes avec des taux de progestérone normaux. Le retard de développement endométrial pourrait donc être dû à une réponse suboptimale de l'endomètre à la progestérone. De plus, une imprégnation par des estrogènes pendant la phase folliculaire est indispensable pour une réponse à la progestérone pendant la phase lutéale. Le traitement de l'insuffisance lutéale par des cycles artificiels s'est avéré parfois plus efficace que la progestérone (9), confirmant le rôle des estrogènes ou d'autres facteurs pour réguler la réponse de l'endomètre à la progestérone.

Les protéines déficientes dans l'endomètre des fausses couches

En complément de l'étude histologique, les fonctions sécrétoires de l'endomètre par immunohistochimie et par lavage utérin ont été étudiées dans les fausses couches. La sécrétion ou la synthèse des épitopes de quatre mucines sont diminués dans les endomètres de patientes ayant eu des fausses couches du jour LH + 7 au jour LH + 10. Ces patientes ont en général un retard de maturation de l'endomètre mais parfois aussi un endomètre de morphologie normale (2, 5, 11). Ces mucines pourraient jouer un rôle pour inhiber l'implantation au niveau de la surface cellulaire maternelle. Un déficit de ces mucines favoriserait l'implantation d'embryons de moins bonne qualité. La protéine PP14 et le CA 125 ont été également étudiés dans les lavages utérins de patientes ayant eu des fausses couches (4). La concentration de la PP14 au jour LH + 7 est diminuée par rapport à l'endomètre d'une patiente avec des grossesses normales. Le plus souvent, les patientes ont un retard de maturation associée. La PP14 a des fonctions immunodépresseives et pourrait avoir un rôle pour faciliter l'implantation de l'embryon.

Les altérations de la matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire joue un rôle dans le maintien de la cohésion cellulaire et dans la croissance et la différenciation cellulaire. La matrice extracellulaire de l'endomètre et de la décidua a été étudiée dans les grossesses précoces (1) mais les modifications de cette matrice dans les fausses couches ne sont pas encore très bien connues. Le collagène de type IV facilite l'attachement des cellules trophoblastiques et la jonction des cellules décidualisées. Il intervient donc dans les mécanismes de perméabilité et de nutrition des cellules trophoblastiques et des cellules endométriales. Une diminution de la synthèse et une dégradation du collagène IV par une augmentation de l'activité de la collagénase qui est présente dans les cellules décidualisées ont été démontrées (6). Une diminution de ce collagène pourrait donc induire des anomalies métaboliques chez l'embryon et induire une fausse couche.

Les altérations des lymphocytes et leur substrat morphologique

Les leucocytes forment une proportion non négligeable des cellules du stroma endométrial correspondant à 7% des cellules stromales pendant la phase proliférative et 30% au début de la grossesse. Les macrophages sont présents dans l'endomètre prémenstruel et dans la décidua et pourraient jouer un rôle dans l'implantation et le maintien de la grossesse par une activité immunosuppressive et la production de cytokines. Les lymphocytes de l'endomètre sont des lymphocytes de type T qui expriment des cytokines CD8 suppressives et des granulocytes considérés comme une variante de cellules NK mais leur rôle dans une grossesse normale n'est pas très bien connu (3). Un mécanisme immunologique pourrait jouer un rôle dans les fausses couches précoces mais il existe peu d'arguments morphologiques pour illustrer cette hypothèse. Le plus souvent, il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire contenant des plasmocytes sur les biopsies faites chez des patientes ayant eu des fausses couches à répétition. La décidua dans les fausses couches précoces contient souvent un infiltrat inflammatoire : mais il est difficile de savoir s'il est la cause ou correspond à un phénomène secondaire associé.

Bibliographie

1. APLIN JD, CHARTLON AK, AYAD S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and the first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res* 1988, 253, 231-240.
2. APLIN JD, HEY NA, LI TC. MUC1 as a cell surface and secretory component of endometrial epithelium : reduced levels in recurrent miscarriage. *AJRI* 1996, 35, 261-266.
3. BULMER J. Human endometrial lymphocytes in normal pregnancy and pregnancy loss. *Annals NYASciences* 1994, 734, 185-192.
4. DALTON CF, LAIRD SM, SERLE E, SARAVELLOS H, WARREN MA, LI TC, BOLTON AE. The measurement of CA125 and placental protein 14 in uterine flushings in women with recurrent miscarriage ; relation to endometrial morphology. *Hum Repro* 1995, 10, 2680-2684.
5. HEY NA, LI TC, DEVINE PL, GRAHAM RA, SARAVELLOS H, APLIN JD. MUC1 in secretory phase endometrium : expression in precisely dated biopsies and flushings from normal and recurrent miscarriage patients. *Hum Repro* 1995, 10, 2655-2662.
6. IWAHASHI M, MURAGAKI Y, OOSHIMA A, NAKANO R. Decreased type IV collagen expression by human decidual tissues in spontaneous abortion. *J Clin Endocrinol Metal* 1996, 81, 2925-2929.
7. JOHANNISON E, LANDGREN BM, ROHR HP, DICZFALUSY E. Endometrial morphology and peripheral hormone levels in women with regular menstrual cycles. *Fertil Steril* 1987 ; 48 : 401-408.
8. LI TC, DOCKERY P, ROGERS AW, COOKE ID. How precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria. *Fertil Steril* 1989 ; 51 : 759-763.
9. LI TC, WARREN MA, COOKE ID. The artificial cycle as an effective treatment of persistently retarded endometrium in the luteal phase. *Hum Reprod* 1994, 9, 409-412.
10. NOYES RW, HERTIG PT, ROCK J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950 ; 1 : 3-7.
11. SERLE E, APLIN J, LI TC, WARREN MA, GRAHAM RA, SEIF MW, COOKE ID. Endometrial differentiation in the peri-implantation phase of women with recurrent miscarriage : a morphological and immunohistochemical study. *Fert Steril* 1994, 62, 989-996.
12. SHOUBE D, MISHELL DR, LACARRA M ET AL. Correlation of endometrial maturation with four methods of estimating day of ovulation. *Obstet Gynecol*, 1989 ; 73 : 88-92.

LA PRISE EN CHARGE IMMUNOLOGIQUE ET HÉMATOLOGIQUE DE LA MALADIE ABORTIVE D'ORIGINE MATERNELLE.

Jean-Michel FOIDART, Jean-Pierre SCHAAPS

*Département de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital de la Citadelle, Liège, Belgique.*

Remerciements

Ce travail a été subsidié par des crédits de la "CGER-Assurances", de l'Association contre le Cancer, de l'Association Sportive contre le Cancer, du Fonds National de la Recherche Scientifique (convention 3.4573.95), du Centre Anticancéreux près l'ULg, de la Fondation Léon Frédéricq, Université de Liège et du Fonds d'Investissement du CHU de Liège (Belgique).

Introduction

La prise en charge des fausses couches à répétition nécessite une évaluation précise des étiologies : malformations anatomiques, bécance cervicale, anomalies chromosomiques parentales, infections, causes endocriniennes...

Dans environ 40 - 60 % des cas, aucune cause ne peut être déterminée. On suspecte alors une réaction de rejet immunitaire associée à une anomalie de la production locale de cytokines.

Dans ce travail, nous envisagerons d'abord quelques causes peu fréquentes d'avortements à répétition caractérisés par des anomalies de l'hémostase. Elles illustrent la nécessité d'une investigation soignée d'éventuelles anomalies par des spécialistes de la coagulation. Nous envisagerons ensuite les données récentes sur les traitements actuels des fausses couches associées ou non à la présence d'auto-anticorps. Les prescriptions de prednisone à fortes doses, les perfusions de leucocytes paternels ou d'immunoglobulines sont expérimentales et leur intérêt insuffisamment démontré. L'utilisation de faibles doses d'aspirine et d'héparine, surtout d'héparine de bas poids moléculaire, constitue des orientations thérapeutiques récentes et prometteuses.

Les troubles de l'hémostase

De nombreux troubles de l'hémostase peuvent entraîner un état de thrombophilie et aboutir à la formation d'infarctus placentaires chez les patientes souffrant de fausses couches à répétition, de prééclampsie ou de HELLP syndrome précoces [1]. La description de ces anomalies permet de les reconnaître et souvent de les traiter lors des grossesses ultérieures. C'est pourquoi un bilan correct d'hémostase doit être réalisé chez ces patientes présentant des fausses couches à répétition en vue de toute grossesse ultérieure.

1. La thrombocythémie

Ce désordre myéloprolifératif clonal rare entraîne des hémorragies et des thromboses liées au nombre anormal de plaquettes, à leur fonction et à leur morphologie. Il entraîne des fausses couches à répétition et des retards de croissance. Le traitement en cours de grossesse associe l'aspirine (50 à 100 mg/jour) et l'héparine (5000 UI/8 heures) sous cutanée ou l'héparine de bas poids moléculaire [2].

2. Les déficits de la fibrinolyse

2.1. Des déficits en protéine S, en protéine C et en anti-thrombine III sont observés dans 25 %, 1,2 % et 1,2 % des patientes présentant une prééclampsie précoce [1]. De telles anomalies congénitales, génétiques et familiales entraînent également des fausses couches à répétition.

2.2. La mutation V Leiden

Une résistance à la protéine C activée s'observe chez 16 % de ces patientes (soit 3 fois plus que dans la population contrôle). Cette résistance est causée par une mutation ponctuelle du gène du facteur V de la coagulation (mutation V Leiden). Ce facteur V muté ne se lie plus à la protéine C activée et entraîne un état de thrombophilie responsable des fausses couches [3]. La résistance à la protéine C entraîne également une augmentation importante du risque de thrombophlébite, de thromboembolie en cours de grossesse, ainsi que du risque de prééclampsie. L'association de faibles doses d'aspirine et d'héparine de bas poids moléculaire améliore le pronostic des grossesses ultérieures chez les femmes hétéro- et homozygotes pour la mutation V Leiden.

2.3. Le syndrome des anti-phospholipides

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides décrit en 1983 [4] est une maladie prothrombotique associée à un groupe spécifique d'anticorps. Il se caractérise par des thromboses à la fois artérielles et veineuses (spécifiquement par des attaques ischémiques cérébrales récidivantes). On y retrouve fréquemment une thrombocytopénie modérée, de la chorée, des valvulopathies cardiaques et très couramment des fausses couches à répétition [5].

Ce syndrome initialement décrit par Hughes en 1983 chez des patientes atteintes de lupus érythémateux systémique fut bientôt isolé comme une entité spécifique [6].

Au début des années 90, une β 2 glycoprotéine I fut isolée. Cette protéine qui lie des phospholipides est nécessaire à la fixation des anticorps circulants sur ces phospholipides [7]. Ces anticorps se lient également aux phospholipides complexés à la prothrombine et à l'annexine V, un anticoagulant présent à la surface des cellules endothéliales.

Un des traits essentiels de ce syndrome est la présence de fausses couches à répétition. Typiquement, ces fausses couches surviennent tardivement au deuxième trimestre. Il est même admis que chez les patientes atteintes de lupus érythémateux systémique, les fausses couches à répétition sont associées à la présence d'anticorps anti-phospholipides [8].

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides ne représente selon les études que 7 à 25% des fausses couches à répétition [9]. Les mécanismes étiopathogéniques peuvent être multiples. Une thrombose placentaire unique ou multiple semble être le mécanisme principal. C'est pourquoi logiquement, il est préférable d'utiliser des traitements anticoagulants plutôt que des corticostéroïdes, naguère largement recommandés [9].

De faibles doses d'aspirine (75 mg/jour) seraient efficaces [10, 11] bien que ces études ne soient pas randomisées. En outre, de faibles doses d'aspirine réduisent le taux de fausses couches dans un modèle murin expérimental de syndrome anti-phospholipides [12].

Plusieurs études récentes indiquent que les taux de grossesse se terminant avec succès augmentent de 19% à 70% chez ces patientes par une association de faibles doses d'aspirine et d'héparine sous-cutanée [13-15]. L'héparine ne franchit pas le placenta et n'a pas d'effet sur le fœtus ou le nouveau-né [16]. Toutefois, son utilisation chronique en cours de grossesse pourrait entraîner une ostéoporose maternelle [17]. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ne franchissent pas non plus la barrière placentaire et sont sans danger pour le fœtus [18]. Elles n'entraînent pas d'ostéopénie maternelle comme on l'observe occasionnellement en cours de traitement prolongé par l'héparine. C'est la raison pour laquelle de nombreux centres utilisent actuellement ces HBPM qui ont une meilleure biodisponibilité et une demi-vie accrue permettant une seule administration quotidienne [15, 19]. Ces HBPM constituent avec de faibles doses d'aspirine une approche thérapeutique intéressante dans la prophylaxie des accidents vaso-occlusifs des fausses couches à répétition [20-24].

L'association aspirine (75 mg/jour) et héparine (5000 U/jour) ou HBPM représente donc le traitement de choix actuel du syndrome des anti-phospholipides dès que le diagnostic de grossesse est posé chez ces patientes.

2.4. Les anomalies de la cascade fibrinolytique

La fibrinolyse est significativement réduite chez près de 50% des patientes présentant des fausses couches à répétition sans autres circonstances étiologiques [25]. Après un test d'occlusion veineuse transitoire, ces auteurs observent des déficits en urokinase et en TPA (Tissue Plasminogen Activator) avec un excès d'inhibiteurs de la fibrinolyse PAI-1 (Plasminogen-Activator-Inhibitor-I) [25-27]. De telles anomalies de la fibrinolyse peuvent être traitées efficacement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM - 20 mg/jour). Ce traitement instauré 6 mois avant la conception et poursuivi pendant la grossesse permet un taux plus élevé de grossesses (16/20) et de mener à bien ces grossesses dans 13/16 cas [28].

2.5. Les autres anomalies de la coagulation

Des déficits en facteur de coagulation XII et XIII ou de rares afibrinogénémies congénitales peuvent également entraîner des fausses couches à répétition [29-31].

2.6. Les dysfibrinogénémies

Les dysfibrinogénémies sont des anomalies de l'activité fonctionnelle du fibrinogène. Elles sont associées ou non à une baisse du fibrinogène antigène permettant de distinguer les dysfibrinogénémies des hypodysfibrinogénémies [32]. Cette anomalie biologique le plus souvent asymptomatique est rarement associée à la survenue de problèmes hémorragiques (25%), ou plus rarement encore à des thromboses (12%). La prévalence de la dysfibrinogénémie parmi les patientes ayant eu un ou plusieurs épisodes thromboemboliques est d'environ 0,7%. Il s'agit essentiellement d'épisodes veineux thromboemboliques et beaucoup moins fréquemment de thromboses artérielles.

La transmission autosomale dominante est établie et 250 familles ont été recensées dans la littérature. Les complications gynéco-obstétricales sont de deux types : la première est la survenue de thromboses pendant la grossesse et dans le post-partum, et la seconde est la découverte d'un risque accru d'avortements [32, 33].

Quand faut-il suspecter une dysfibrinogénémie et quelle conduite faut-il adopter ?

Le coût faible et la facilité de réalisation des tests de dépistage font pratiquer ces tests dans toute recherche de thrombophilie familiale. La dysfibrinogénémie peut être suspectée sur un temps de Quick ou sur un temps de céphaline activateur (TCA) allongé. Elle est confirmée sur base de critères spécifiques qui sont affaire de spécialistes : voir recommandations du sous-comité scientifique de standardisation du fibrinogène (SSC Subcommittee on fibrinogen) [33]. Le traitement des thromboses profondes chez les patients porteurs de dysfibrinogénémies est le traitement classique d'une thrombose. Mais la surveillance des patients requiert l'expertise d'équipes spécialisées. En cas de thrombophilie avérée, il est judicieux de prévoir en cas de grossesse un traitement anticoagulant prophylactique dès le retard de règles. Le schéma thérapeutique proposé peut être analogue à celui utilisé dans le cadre du syndrome des anti-phospholipides [32, 33].

2.7. L'hyperhomocystéïnémie congénitale ou acquise

La méthionine est un acide aminé essentiel impliqué dans la croissance et la division cellulaire. Le transfert de groupes CH₃ (méthyl-) de la méthionine sur les bases nucléotidiques de l'ARN et de l'ADN ainsi que sur divers acides aminés est essentiel pour le fonctionnement cellulaire. La méthionine est la seule source de l'acide aminé athérogène, l'homocystéine (Fig. 1). L'homocystéine est donc formé après transméthylation de la méthionine. Des taux élevés de cet acide aminé entraînent des lésions endothéliales par divers mécanismes biochimiques [1] (génération de H₂O₂, déplétion de NO, augmentation du facteur cellulaire endothélial V, diminution de l'expression de thrombomoduline, formation de cristaux à la surface des cellules endothéliales). Des taux élevés d'homocystéine constituent donc un facteur de risque de maladie vasculaire endothéliale.

Les cellules endothéliales n'expriment que deux des trois enzymes clés qui dans les autres tissus maintiennent l'homocystéine à des taux faibles. Ces enzymes sont la cystathionine-β-synthase dont le coenzyme est la vitamine B6 qui catalyse la transsulfuration de l'homocystéine en cystathionine, et la 5-méthyltétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase qui catalyse la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. La bétaine-homocystéine méthyltransférase n'est pas exprimée dans les cellules endothéliales (Fig. 1).

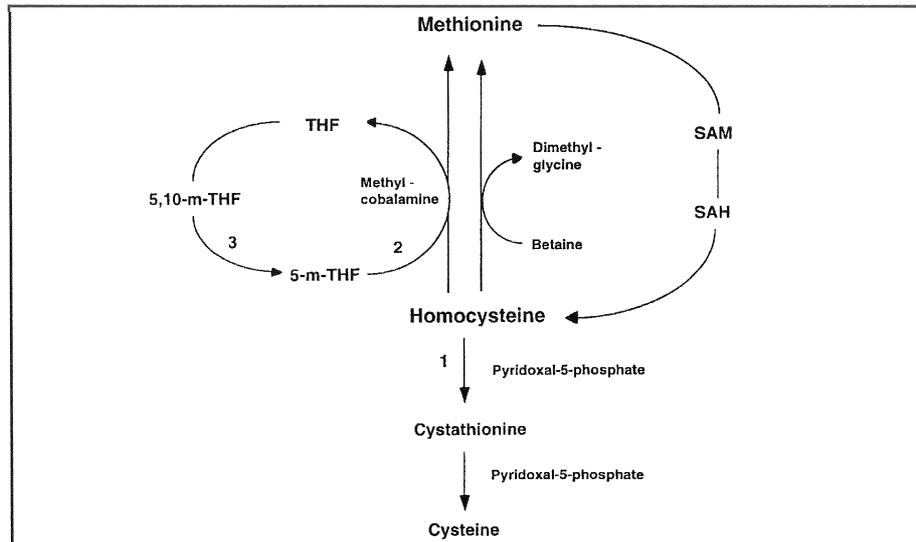


Fig. 1 : Schéma du métabolisme de la méthionine-homocystéine et des plus importants enzymes et vitamines associés. (1) Cystathionine β -synthase; (2) 5-méthyltétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase; (3) 5,10- méthylène-tétrahydrofolate réductase. SAM, S-Adénosylméthionine; THF, tétrahydrofolate; 5-m-THF, 5-méthyltétrahydrofolate; 5,10-m-THF, 5,10-méthylène-tétrahydrofolate.

L'hyperhomocystéinémie est la conséquence soit d'une inactivation par mutation de la cystathionine- β -synthase, soit d'un déficit en vitamine B6, folate et B12. Qu'elle soit génétique ou nutritionnelle, cette hyperhomocystéinémie entraîne des fausses couches spontanées à répétition, des retards de la croissance intra-utérine, des défauts du tube neural et des infarctus placentaires, ainsi que des décollements placentaires prématurés associés à une prééclampsie [1, 34-37].

L'hyperhomocystéinémie peut être corrigée par la prescription de vitamine B6, B12 et d'acide folique. Il est donc utile de dépister l'hyperhomocystéinémie.

Les traitements

1. Les conséquences thérapeutiques de la mise en évidence d'auto-anticorps ou pourquoi recommander la prednisonne ?

La cause des fausses couches à répétition demeure sans explication dans 60% des cas. Elle peut être une manifestation de diverses maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux [38, 39].

Un inhibiteur non spécifique de la coagulation in vitro, le lupus anti-coagulant, est associé à ces fausses couches chez les femmes atteintes de lupus érythémateux systémique.

Cet anticorps et divers autres auto-anticorps sont également mis en évidence chez des femmes apparemment normales mais présentant des avortements spontanés à répétition [40-47].

De tels anticorps sont des anti-phospholipides, des anticorps anti-nucléaires [48] ou dirigés contre divers organes tels que la thyroïde [49-51]. Leur mise en évidence ne signifie cependant pas qu'ils jouent un rôle dans l'induction des fausses couches même si divers mécanismes pathogéniques plausibles ont été identifiés.

Rand et coll [52] ont par exemple démontré que les anticorps anti-phospholipides diminuent les taux d'annexine V, un anti-coagulant de surface présent dans les cellules endothéliales vasculaires et trophoblastiques. L'annexine V a une grande affinité pour les phospholipides anioniques. Les anticorps anti-phospholipides pourraient dans cette hypothèse causer des thromboses et des infarctus placentaires en se liant à l'annexine V placentaire.

La découverte d'auto-anticorps divers et l'identification de mécanismes pathogéniques plausibles ne signifient cependant pas que ces anticorps soient les seuls coupables. Par exemple, d'autres anomalies de la coagulation telles que des déficits plasmatiques en protéine S, des mutations du facteur V (Facteur V Leiden) sont également rapportées chez les patientes présentant des anticorps anti-phospholipides et des thromboses à répétition [53, 54]. Il est également possible que ces anomalies coexistent avec d'autres désordres immunitaires de cellules T [51].

Il apparaît donc impossible actuellement de définir clairement une population homogène présentant un pattern spécifique d'auto-anticorps associés ou non à d'autres anomalies de la coagulation. Les essais thérapeutiques sont donc réalisés sur des populations hétérogènes selon des bases étiopathogéniques plus ou moins rationnelles.

Les tentatives de traitement par prednisone à doses immunosuppressives chez les femmes présentant des fausses couches à répétition avec des anticorps anti-phospholipides ne démontrent pas de bénéfices liés au traitement. Le taux de grossesse, le taux d'accouchement, la prévalence des fausses couches sont identiques dans les groupes témoins ou traités par prednisone [55, 56].

De même, une association d'aspirine (100 mg/jour) et de prednisone (0,5 - 0,8 mg/kg/jour) n'améliore pas le pronostic obstétrical d'une population ayant présenté au moins deux fausses couches associées à au moins un auto-anticorps anti-nucléaire, anti-ADN, anti-lymphocyte, anti-cardiolipine ou un lupus anti-coagulant.

Au contraire, ces traitements à doses immunosuppressives ont engendré diabète gestationnel (15 % contre 5 % dans le groupe placebo - $p = 0.02$) et hypertension (13 % contre 5 % dans le groupe placebo - $p = 0.05$) et dans deux cas, une cataracte maternelle [57]. Le taux de prématurité était plus élevé dans le groupe traité (62 % versus 12 % dans le groupe contrôle - $p < 0.001$), ainsi que le taux d'admission en unité néonatale intensive ($p < 0.001$). Ces données récentes [57] confirment les effets secondaires délétères de la corticothérapie à forte dose préalablement démontrés par diverses études non contrôlées [58, 59].

Il apparaît donc que les traitements par prednisone à forte dose n'apportent pas la solution espérée dans le traitement des fausses couches à répétition. Leurs éventuelles indications doivent être évaluées dans le cadre d'essais thérapeutiques expérimentaux contrôlant soigneusement l'histoire clinique, les caractéristiques anatomo-pathologiques du placenta, les dosages des divers auto-anticorps et les autres causes éventuelles de désordres immunitaires et de fausses couches [56].

2. Immunothérapie et fausses couches à répétition

Diverses théories non étayées expérimentalement suggèrent que la tolérance de l'allogreffe fœto-placentaire est liée à la production par le système immunitaire maternel d'anticorps bloquants dirigés contre les antigènes trophoblastiques paternels. Ces hypothèses ont conduit à divers traitements à visée immunitaire. Selon Hill [60] et Coulam

et coll [61], la fausse couche serait la conséquence "d'un déficit immunitaire". La réponse immunitaire maternelle ne serait pas supprimée (entraînant le rejet de l'allogreffe fœto-placentaire) ou serait au contraire insuffisante à produire des anticorps bloquants. Les théories plus récentes de la tolérance immunitaire de l'implantation battent en brèche ces conceptions et privilégient des modifications immunitaires locales et des anomalies de la production locale de cytokines pour expliquer la tolérance de l'implantation [62].

Certains protocoles d'immunothérapie impliquent l'immunisation de la future mère par transfusion hétérologue de leucocytes paternels ou de lymphocytes de tierces personnes. D'autres proposent la perfusion intra-veineuse d'immunoglobulines à visée immuno-modulatrice. Les détails et résultats de ces protocoles font l'objet de nombreux travaux publiant des séries limitées de traitement de patients aux caractéristiques cliniques hétérogènes. Le plus souvent, ces études ne sont pas randomisées, ni effectuées en aveugle, avec un groupe contrôle. L'analyse de ces travaux dans diverses revues et la publication de méta-analyses démontrent largement le caractère émotionnel, passionné et souvent peu objectif des prises de position des défenseurs et adversaires de l'immunothérapie.

L'analyse des résultats est si peu convaincante qu'il est indispensable d'utiliser des méta-analyses de plusieurs études pour tenter de démontrer un faible bénéfice à l'immunothérapie. Ce bénéfice est tellement marginal qu'il disparaît lorsque les méta-analyses ne comparent plus les résultats globaux des études mais se basent sur les données individuelles des patients [63].

Il apparaît que compte-tenu de la faible efficacité potentielle de tels traitements, des études prospectives, randomisées de taille suffisante nécessiteront encore des années afin de permettre de conclure définitivement. Les résultats actuels des méta-analyses [61, 64] suggèrent que l'efficacité des transfusions leucocytaires est statistiquement probable mais faible. Environ 8% seulement des couples traités trouveraient un bénéfice. De plus, ces traitements entraînent des effets secondaires indésirables sérieux (hépatites virales, infections à cytomégalovirus, syndrome grippal, réactions transfusionnelles, fièvre, apparition de maladies auto-immunes). Actuellement, environ 11 femmes devraient subir 3 à 5 séances d'immunisation leucocytaire afin d'éviter une seule fausse-couche. Il est impossible d'identifier prospectivement cette patiente!

En outre, la "supériorité objective limitée" de ces immunothérapies n'est pas meilleure que celle apportée par le "*tender loving care*". Divers travaux démontrent en effet le bénéfice d'un soutien psychologique et d'une attitude médicale rassurante et bienveillante.

Il apparaît donc clairement que la perfusion leucocytaire paternelle doit faire l'objet d'études supplémentaires afin d'optimiser le choix des couples, de standardiser les protocoles, et d'évaluer de manière critique les résultats par rapport à d'autres formes de traitement [63, 65-70].

Certains enthousiastes suggèrent que le bénéfice potentiel de l'immunothérapie (un enfant) contrebalance les risques maternels et le taux élevé d'échecs (90%) [71]. Ils comparent leur taux d'efficacité à celui des traitements oncologiques aux stades tardifs!

La seule réponse scientifique actuelle est de constater que l'immunothérapie par transfusion leucocytaire hétérologue n'a pas fait, à ce jour, la preuve de son efficacité en pratique clinique quotidienne. Devant le risque de complications maternelles et le faible

bénéfice potentiel de ce “traitement”, il est judicieux d’en souligner le caractère expérimental et d’en réserver l’exercice aux seuls centres impliqués dans des études vastes, multicentriques, prospectives et contrôlées. Notre ignorance et notre incertitude imposent à nos yeux l’abstention thérapeutique! En traitant par “immunothérapie”, ne caressons-nous pas l’image narcissique d’une médecine scientifique et rationnelle mais basée sur des hypothèses aujourd’hui rejetées par la plupart des immunologistes de la reproduction [72, 73].3.

Depuis 1980, l’efficacité de la perfusion intra-veineuse d’immunoglobulines a été démontrée dans le traitement d’affections immunologiques telles que la thrombocytopénie auto-immune, le purpura post-transfusionnel, le lupus érythémateux et le syndrome de Kawasaki [74]. C’est pourquoi diverses équipes tentent de réduire la prévalence des fausses couches à répétition par la perfusion intra-veineuse d’immunoglobulines (20 à 30 g toutes les trois semaines jusque 24 semaines dès le retard de règles). De tels protocoles ont été évalués au cours d’essais multicentriques randomisés en comparaison avec des perfusions d’albumine [74]. Ces essais effectués en Allemagne n’ont pas montré d’effet significatif des perfusions d’immunoglobulines.

D’autres groupes américains présentent des résultats initiaux plus encourageants [75-79]. Une méta-analyse de ces essais a été récemment publiée [79]. Elle suggère une amélioration de 20% du taux de grossesses normales. Il est toutefois impérieux d’obtenir davantage d’informations sur ces essais qui au total n’ont impliqué que 163 patientes. Il serait également utile de comparer les bénéfices de ces perfusions par rapport au “*tender Loving Care*”.

Il est donc prématuré de conclure et ces perfusions d’immunoglobulines devraient être réservées aux centres spécialisés dans la recherche et le traitement de ces problèmes.

Conclusion

Compte tenu de la multiplicité des circonstances étiologiques des fausses couches à répétition et des incertitudes pathogéniques, il n’est pas admissible de recommander en pratique quotidienne l’utilisation de protocoles expérimentaux à visée immunothérapeutique. Les perfusions d’immunoglobulines et les transfusions de leucocytes paternels ne devraient être réservées qu’aux seules patientes participant à des essais cliniques contrôlés permettant de tester l’hypothèse de leur efficacité éventuelle dans des sous-groupes au profil immunologique particulier.

Il est donc nécessaire chez de telles patientes de caractériser prospectivement la présence éventuelle d’anticorps anti-phospholipides, de lupus anti-coagulant, d’anticorps anti-nucléaires ou d’autres anticorps spécifiques d’organes (anticorps anti-thyroïdiens...). D’éventuels désordres immunitaires des cellules T ou NK doivent également être recherchés dans un but expérimental chez ces patientes.

De telles études prospectives qui nécessiteront encore de nombreuses années, permettront alors de vérifier si les prescriptions de prednisone ou d’autres protocoles d’immunothérapie exercent un effet bénéfique majeur dans certains sous-groupes. Il n’est pas éthique de proposer de tels traitements aux patientes en pratique quotidienne, compte tenu de leurs effets secondaires, particulièrement ceux de la prednisone et des transfusions leucocytaires.

Les seuls armes thérapeutiques disponibles dont l'efficacité a été démontrée dans des études prospectives, randomisées, menées en double aveugle contre placebo, sont de faibles doses d'aspirine et d'héparine, en particulier les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dont l'inocuité en cours de grossesse est bien établie.

Ce constat de nos carences thérapeutiques impose la réalisation de recherches fondamentales permettant de mieux comprendre la tolérance immunitaire de l'allogreffe fœto-placentaire et de ses troubles. De telles études sont indispensables afin de dégager ultérieurement des stratégies thérapeutiques plus rationnelles basées sur des connaissances plutôt que des hypothèses dysimmunitaires non étayées.

“Primum Non Nocere”

Bibliographie

1. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jakobs C, van Geijn HP - Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 173 : 1042-8, 1995
2. Pagliaro P, Arrigoni L, Muggiasca ML, Poggio M, Russo U, Rossi E - Primary thrombocythemia and pregnancy : treatment and outcome in fifteen cases. *Am J Hematol* 53 : 6-10, 1996
3. Dahlbäck H, Carlsson M, Svensson PJ - Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C : prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 1004-8, 1993
4. Hughes GRV - Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anti-coagulant. *Br Med J* 287 : 1088-9, 1983
5. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA - Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Arch Immunol* 49 : 193-280, 1991
6. Hughes GRV - The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 3 : 285-6, 1985
7. Roubey RAS - Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins : a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. *Blood* 84 : 2854-67, 1994
8. Lima F, Buchanan NMM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GRV - Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 25 : 184-92, 1995
9. Mackworth-Young C - Antiphospholipid (Hughes') syndrome. A treatable cause of recurrent pregnancy loss. *Br Med J* 314 : 244, 1997
10. Elder MG, de Swier M, Robertson A, Elder MA, Filloyd E, Hawkins DE - Low-dose aspirin in pregnancy. *Lancet* 410, 1988
11. Balasch J, Carmona F, Lopez-Soto A, Font J, Creus M, Fabregues F, et al - Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 8 : 2234-9, 1993
12. Krause I, Blank M, Gilbrut B, Shoenfeld Y - The effect of aspirin on recurrent fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 29 : 155-61, 1993
13. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GRV - A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 14 : 131-6, 1996
14. Nelson-Piercy C - Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 101 : 6-8, 1994
15. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L - Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid (or antiphospholipid) antibodies. *Br Med J* 314 : 253-7, 1997
16. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R - Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 61 : 197-203, 1989
17. Shefrin J, Farquharson RG - Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 65 : 171-4, 1996
18. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, Monte G, Kanthou C, Pemberton KD, Nicolaidis KH, Barrett JJ, Kakkar VV - Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 68 : 652-6, 1992
19. Kutteh WH - Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 171 : 1584-9, 1996
20. Sturridge F, De Swiet M, Letsky E - The use of low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 101 : 69-71, 1994
21. Noble S, Peters DH, Goa KL - Enoxaparin. A reappraisal of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 49 : 388-410, 1995
22. Barbour LA - Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North America* 74 : 499-521, 1997
23. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, Many A, Schiff E - Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery : preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 87 : 380-3, 1996
24. Jeske W, Pifarre R, Wolf H, Fareed J - An overview of blood coagulation. In "New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient". (R. Pifarre, éd.). Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, USA. Ch. II, pp 9-37, 1997
25. Gris J-C, Neveu S, Mares P, Biron C, Hedon B, Schved J-F - Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology. *J Lab Clin Med* 122 : 606-15, 1993
26. Joseph J, Scopelitis E - Case report : Seronegative antiphospholipid syndrome associated with plasminogen activator inhibitor. *Lupus* 3 : 201-3, 1994
27. Patrassi GM, Sartori MT, Ruffatti A, Viero M, Di Lenardo L, Cazzanello D, Ghirardello A, Boeri G, Saggiorato G, Girolami A - Fibrinolytic pattern in recurrent spontaneous abortions : no relationship between hypofibrinolysis and antiphospholipid antibodies. *Am J Hematol* 47 : 266-72, 1994
28. Gris JC, Neveu S, Tailland ML, Courtieu C, Marès P, Schved JF - Use of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) or of a phenformin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. *Thrombosis Haemostasis* 73 : 362-7, 1995

29. Evron S, Auteby SO, Brzezinsky A, Samueloff A, Eldor A - Congenital afibrinogenemia and recurrent early abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 19 : 307-11, 1985
30. Rodeghiero F, Castamau GC, Di Bona E, Ruggeri M, Dini E - Successful pregnancy in a woman with congenital factor XIII deficiency treated with substitutive therapy. *Blut* 55 : 45-8, 1987
31. Schved JF, Gris JC, Neveu S, Dupaigne D, Mares P - Factor XII congenital deficiency and early spontaneous abortion. *Fertil Steril* 52 : 335-6, 1989
32. Bentolila S, Samama MM, Conard J, Horellou M-H, Ffrench P - Association dysfibrinogénémie et thrombose. *Ann Méd Interne* 146 : 575-80, 1995
33. Haverkate F, Samama M - Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. *Thrombosis Haemostasis* 73 : 151-61, 1995
34. Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CMG, Borm GF, Steegers-Theunissen RPM, Eskes TKAB - Hyperhomocysteinemia : a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 60 : 820-5, 1993
35. RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, Finkelstein JD, Blom HJ, Thomas CMG, Borm GF, Wouters MGAJ, Eskes TKAB - Maternal hyperhomocysteinemia : a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism* 43 : 1475-80, 1994
36. Goddijn-Wessel TAW, Wouters MGAJ, van den Molen EF, Spuijbroek MDEH, Steegers-Theunissen RPM, Blom HJ, Boers GHJ, Eskes TKAB - Hyperhomocysteinemia : a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 66 : 23-9, 1996
37. Ramsbottom D, Scott JM, Molloy A, Weir DG, Kirke PN, Mills JL, Gallagher PM, Whitehead AS - Are common mutations of cystathionine b-synthase involved in the aetiology of neural tube defects? *Clin Genet* 51 : 39-42, 1997
38. Friedman EA, Rutherford JW - Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstet Gynecol* 8 : 601-10, 1956
39. Fraga A, Mintz G, Orozco J, Orozco H - Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1 : 293-8, 1974
40. Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC - Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant. *Lancet* 1 : 1361-3, 1983
41. Branch DW, Kochenour NK, Hershgold EJ, Rote NS, Scott JR - The lupus anticoagulant - a recently discovered and treatable cause of recurrent abortion and fetal death. *Am J Reprod Immunol* 5 : 100, 1984
42. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al - Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 313 : 152-6, 1985
43. Cowchock S, Smith JB, Gocial B - Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions. *Am J Obstet Gynecol* 155 : 1002-10, 1986
44. Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GRV - Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia : predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Int Med* 146 : 2153-6, 1986
45. Parke A, Maier D, Hakim C, Randolph J, Andreoli J - Subclinical autoimmune disease and recurrent spontaneous abortion. *J Rheumatol* 13 : 1178-80, 1986
46. Unander AM, Norberg R, Hahn L, Arfors L - Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 156 : 114-9, 1987
47. Cronin ME, Biswas RM, Van der Straeten C, Fleisher TA, Klippel JH - IgG and IgM anticardiolipin antibodies in patients with lupus with anti-cardiolipin antibody associated clinical syndromes. *J Rheumatol* 15 : 795-8, 1988
48. Ogasawara M, Aoki K, Kajiura S, Yagami Y - Are antinuclear antibodies predictive of recurrent miscarriage? *Lancet* 347 : 1183-4, 1996
49. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, et al - Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities : maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 73 : 421-7, 1991
50. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N - Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 168 : 837-41, 1993
51. Gleicher N - Autoantibodies and pregnancy loss. *Lancet* 343 : 747-8, 1994
52. Rand JH, Wu X-X, Andree HAM, et al - Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome : a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 337 : 154-60, 1997
53. Fijnheer R, Horbach DA, Donders RC, et al - Factor V Leiden, antiphospholipid antibodies and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Thrombosis Haemostasis* 76 : 514-7, 1996
54. Sorice M, Arcieri P, Griggi T, et al - Inhibition of protein S by autoantibodies in patients with acquired protein S deficiency. *Thrombosis Haemostasis* 75 : 555-9, 1996
55. Cowchock S - Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 5 : 467-72, 1996
56. Cowchock S - Autoantibodies and pregnancy loss. *N Engl J Med* 337 : 197-8, 1997
57. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Knox Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M - Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 337 : 148-53, 1997
58. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR - Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome : an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 80 : 614-20, 1992

59. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L - Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies : a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 166 : 1318-23, 1992
60. Hill JA - Immunological mechanisms of pregnancy maintenance and failure : a critique of theories and therapy. *Am J Reprod Immunol* 22 : 33-41, 1990
61. Coulam CB, Clark DA, Collins J, Scott JR, Schlesselman JS - Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogeneic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 32 : 55-72, 1994
62. Loke YW, King A - "HUMAN IMPLANTATION. Cell Biology and Immunology". Cambridge University Press, UK, 299p, 1995
63. Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF - A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *JAMA* 274 : 830-6, 1995
64. Gleicher N - EDITORIAL. Introduction. The Worldwide collaborative observational study and multi-analysis on allogeneic leukocyte immunotherapy for recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 32 : 53-4, 1994
65. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, Lauritsen JG, Grunnet N - Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73 : 261-8, 1994
66. Daya S, Gunby J, The Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group - The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 32 : 294-302, 1994
67. Kilpatrick DC, Liston WA - Remote pregnancy outcome after leukocyte immunotherapy. *Fertil Steril* 62 : 409-11, 1994
68. Clark DA, Daya S, Coulam CB, Gunby J, The Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group - EDITORIAL. Implication of abnormal human trophoblast karyotype for the evidence-based approach to the understanding, investigation, and treatment of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 35 : 495-8, 1996
69. Daya S - Evaluation and management of recurrent spontaneous abortion. *Current Opinion Obstet Gynecol* 8 : 188-92, 1996
70. Malinowski A, Prochowska A, Banasik M, Wilczynski J, Szpakowski M, Zeman K, Oszukowski P, Lerch E - Clinical and immunological condition of newborns of mothers treated for recurrent abortions with paternal lymphocytes immunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 73 : 55-61, 1997
71. Coulam CB, Clark DA - EDITORIAL. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 32 : 257-60, 1994
72. Cowchock FS, Smith JB - Immunization as therapy for recurrent spontaneous abortion : a review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 83 : 637-8, 1994
73. Cowchock FS, Smith JB - Fertility among women with recurrent spontaneous abortions. The effect of paternal cell immunization treatment. *Am J Reprod Immunol* 33 : 176-81, 1995
74. Mueller-Eckhardt G - Alternative treatment to lymphocyte immunization for treatment of recurrent spontaneous abortion. Immunotherapy with intravenous immunoglobulin for prevention of recurrent pregnancy loss : European experience. *Am J Reprod Immunol* 32 : 281-5, 1994
75. Coulam CB - Alternative treatment to lymphocyte immunization for treatment of recurrent spontaneous abortion. Immunotherapy with intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss : American experience. *Am J Reprod Immunol* 32 : 286-9, 1994
76. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, Rasmussen KL, Ingerslev HJ, Lauritsen JG, Grunnet N - Placebo-controlled trial of treatment of unexplained secondary recurrent spontaneous abortions and recurrent late spontaneous abortions with i.v. immunoglobulin. *Human Reprod* 10 : 2690-5, 1995
77. Coulam CB, Clark DA - EDITORIAL. Controversies in diagnosis and management of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 37 : 279-82, 1997
78. Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M - Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 34 : 333-7, 1995
79. Clark DA, Gunby J, Daya S - The use of allogeneic leukocytes or IV IgG for the treatment of patients with recurrent spontaneous abortions. *Transfusion Med Rev* 11 : 85-94, 1997

**Le Club de Périfœtologie
organise sa IVe Réunion
à la Faculté de Médecine de Paris**

les 23 et 24 octobre 1998

Les thèmes abordés seront :

- Stratégie de l'antibiothérapie au cours de la parturition
- Maladies virales en gynécologie-obstétrique
- Conception actuelle de la pré-éclampsie :
Une pathologie de l'hémostase ?
- Actualités en stérilité
- Pour une nouvelle approche de la maladie abortive
- La contraception
- Gynécologie et biologie clinique
- La douleur en obstétrique

Pour tout renseignement concernant cette réunion :

CLUB DE PERIFŒTOLOGIE FORMATION

38, rue Beaujon - 75008 Paris

Tél. /Fax : 01 46 05 12 45

e-mail : club.perifœtologie@hol.fr