

Tribune libre

## Fausses couches répétées : de l'onirisme à la déraison

### Repeated spontaneous abortions: from onirism to fantasy

#### 1. Pour une réappropriation par la gynécologie

##### 1.1. Introduction : la grande confusion de la littérature

Le sujet des fausses couches spontanées répétées (FCSR) précoces a donné lieu ces dernières décennies à un foisonnement de comportements cliniques et thérapeutiques parfois déraisonnables. À l'opposé, l'onirisme est d'une grande utilité pour promouvoir et motiver la recherche clinique ; c'est une nécessité qui stimule l'imaginaire scientifique. Mais quand le transfert vers la pratique clinique se produit prématurément, le concept novateur se trouve très souvent à l'origine de pratiques dommageables ... Faute d'avoir été suffisamment validée, l'hypothèse initiale se trouve coupée de la réalité clinique et à l'origine parfois d'une attitude pseudoscientifique. Cette dernière remarque vise notamment l'ensemble impressionnant de travaux incohérents, sur la tolérance maternofoetale, produits de 1985 à 1995 et aujourd'hui fort heureusement sans traduction clinique et surtout sans conséquences thérapeutiques (les fameuses injections de leucocytes paternels !!).

Sont-ce les caractéristiques mêmes des FCSR précoces qui expliquent les difficultés que chacun constate ? Peut-on tirer de la littérature les connaissances les mieux établies pour ne retenir que celles fondées sur un niveau de preuves minimal ? Et tout d'abord, quels sont les éléments gênant une bonne compréhension du sujet et favorisant la confusion ?

Ils sont forts nombreux. Aussi n'en citerons-nous que deux, renvoyant le lecteur à une bonne revue des difficultés méthodologiques [1].

Des problèmes de définition en premier lieu, qui ont toujours perturbés le consensus minimum s'attachant au terme de « fausse couche précoce ». Entre les définitions de l'OMS (poids du fœtus inférieur à 500 g), celle ayant prévalu longtemps pour l'école française (arrêt de grossesse inférieur à 15 semaines d'aménorrhée (SA)), le mieux serait de choisir comme le proposait Ware Branch [2] un terme inférieur à 10–12 SA c'est-à-dire correspondant à la fin de la vie embryonnaire marquée par l'achèvement de l'organogenèse, l'apparition des éléments figurés du sang dans la chambre

intervilleuse, l'autonomie hormonale du placenta vis-à-vis de l'ovaire. Tout milite pour une rupture autour de ce terme... Après commence la vie foetale... En bref, trois arrêts de grossesse successifs d'un terme échographique inférieur à 10–12 SA devraient être le critère retenu internationalement pour parler de fausses couches spontanées répétées précoces.

Ensuite, l'absence presque totale de données pertinentes anatomopathologiques est un facteur majeur de stagnation de la thématique sur le plan de sa compréhension physiopathologique.

##### 1.2. Pour une nouvelle relation entre les fausses couches-accidents répétées et la maladie abortive

Ajoutons à ce constat une ambiguïté qui réside au cœur même du sujet : celle qui unit la prévalence des fausses couches spontanées isolées à celle des fausses couches répétées. Comment ne pas voir en effet, qu'il existe à ce niveau un important chevauchement qui n'est sans doute pas de la même importance à tous les âges de la vie. Pour évaluer ce recoupement, nous disposons de chiffres peu contestés, ceux proposés par Gordon Stirat en 1990 [3] : la prévalence des fausses couches spontanées précoces isolées est de 12 à 15 % et la prévalence de la maladie abortive définie comme la succession de trois FCSR précoces est de 1 à 2 % de la population des femmes enceintes. La proportion théorique de patientes répétant trois fausses couches accidentelles serait donc de 30 % de la population des patientes avortantes ( $(15\%)^3 = 0,3\%$  soit 30 % si l'on retient le chiffre de 1 %). *Cette sous-population de FCS accidentelles répétées, strictement indétectable des vraies maladies abortives, a d'importantes conséquences :*

- elle est sans doute responsable en partie de l'importance du taux de guérison spontanée qui caractérise cette affection (autour de 65 % après trois FCS) [3] ;
- elle pénalise fortement la recherche clinique par le facteur de confusion qu'elle introduit dans toute étude qu'elle soit étiologique ou thérapeutique ;

Tableau 1

La cohorte de Ford évalue la prévalence des FCS isolées en fonction de l'âge. Elle permet de calculer théoriquement la fréquence de trois FCS accidentelles successives. Il n'existe pas malheureusement de données sur le pourcentage de FCS répétées stratifiées en fonction de l'âge. Néanmoins, compte tenu de ces chiffres, il n'est pas douteux que la proportion de FCS accidentelles répétées augmente avec l'âge parmi les maladies abortives observées

Âge	< 25	25–29	30–34	35–39	≥ 40
FCS isolées <sup>a</sup>	23 %	12 %	15 %	25 %	50 %
FCS répétées <sup>b</sup>	1,2 %	0,17 %	0,33 %	1,5 %	12,5 %

<sup>a</sup> Cohorte de Ford.

<sup>b</sup> Calcul théorique.

- plus gênant est le constat que le chiffre de 15 % de FCS isolées ne s'applique qu'aux patientes d'âge compris entre 25 et 35 ans. Pour les âges supérieurs et inférieurs, il apparaît que le risque de FCS isolées croît fortement (Tableau 1). Ainsi, les chiffres établis par la cohorte de Ford ([4] cité par [5]) méritent réflexion. Si l'on effectue un calcul théorique estimant la prévalence de trois FCS accidentelles successives les chiffres affleurent ou même dépassent celui de la prévalence observée de la pathologie (1–2 %). Comme il n'existe pas (à ma connaissance) de chiffre de prévalence de la maladie abortive stratifiée en fonction de l'âge on ne peut pas comparer ces chiffres calculés. Mais tout porte à croire que la proportion de ces FCS « accidents » parmi les patientes se présentant comme une maladie abortive augmente avec l'âge.

Cette dernière hypothèse n'est pas sans conséquence et remet en cause la conception pour laquelle j'ai moi-même plaidé. La maladie abortive [6] était par définition secondaire à des causes maternelles, idéalement identifiables voire curables comme les antiphospholipides dans le type initialement proposé. Elle s'opposait à la simple répétition statistique de fausses couches précoces liées à des défaillances de la méiose. S'agissant des patientes au-delà de 35 ans, un schéma moins tranché pourrait être proposé et les FCRP seraient majoritairement secondaires à des dysfonctionnements ovariens tels que l'âge les génère comme l'aneuploïdie [7,8]. De ce point de vue, maladie abortive et FCS-accident ne peuvent plus être schématiquement opposées. Des arguments que nous ne ferons que citer [7–12] soutiennent cette proposition.

### 1.3. Le rôle premier du gynécologue

Une conséquence de cette conception est qu'il appartient à la gynécologie de repérer les maladies abortives en rapport avec un dysfonctionnement ovarien, qu'il soit ou non relié à l'âge réel.

Pour étendre le raisonnement, il existe de nombreux arguments suggérant que les insuffisances ovariennes débutantes précoces pourraient reproduire ce que l'on constate physiologiquement avec le vieillissement [9–12]. Ces formes de début qui ne s'accompagnent pas forcément de troubles du cycle majeur (tout au plus un raccourcissement discret), ni d'hypofécondité évidente, devraient être la préoccupation majeure du gynécologue avant de confier ces patientes à des équipes d'autres spécialités. La prescription systématique d'un test de réserve ova-

rienne hormonal (au besoin limité à ses deux composantes essentielles que sont les dosages de FSH et d'estradiol) est indispensable. De même, il existe dans notre expérience de nombreux cas de dystrophie ovarienne révélés par les fausses couches répétées [13]. Les discussions actuelles autour du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (critères de Rotterdam) intègrent des formes cliniques particulièrement frustrées (absence de trouble du cycle, d'obésité...). Ce sont ces phénotypes qui doivent être repérés notamment par l'échographie.

Ainsi, la maladie abortive devrait être perçue d'abord comme un signal d'alerte traduisant un dysfonctionnement ovarien qui induit lui-même un plus grand nombre d'ovocytes anormaux : elle devrait être aussi considérée comme une forme mineure et/ou évolutive de stérilité.

## 2. Évaluation des étiologies de la maladie abortive

C'est peu dire que la maladie abortive se trouve associée dans la littérature à une grande variété d'anomalies ou de situations jugées anormales sans qu'il ait été réellement établi qu'elles soient pathogènes. Nous nous limiterons pour des raisons pratiques aux deux étiologies les plus à la mode.

### 2.1. L'auto-immunité

Point central des conceptions modernistes, l'auto-immunité a subi une dérive majeure. Pour s'y retrouver dans ce sujet particulièrement complexe, il faut distinguer trois situations.

#### 2.1.1. Lupus érythémateux disséminé (LED) non compliqué

Le LED non compliqué quiescent sans atteinte rénale, sans SAPL associé, induit-il un surcroît de fausses couches précoces ? La réponse est non, comme l'indique bien cette compilation de Warren et Silver [14] (Tableau 2). Ajoutons que notre expérience depuis 20 ans dans ce domaine confirme largement ces données. Il n'y a donc pas lieu de pratiquer des biologies lupiques aux patientes souffrant de maladie abortive (FAN, anti-DNA natif, anti-ECT...).

#### 2.1.2. Stigmates d'auto-immunité biologique

Il existe toute une littérature mettant en évidence la présence d'auto-anticorps à des titres faibles soit non spécifiques (FAN), soit spécifiques d'organes (anticorps antithyroïdiens) associés à la maladie abortive. Nous avons fait ce même constat sans conclure pour autant que l'on avait là un mécanisme pathogénique (nos résultats indiquaient 35 % d'autoanticorps pour la plupart de titres faibles non significatifs chez les 365 maladies abortives [15]). Au contraire, nous postulions qu'il s'agissait de phénomènes non pertinents peut-être apparus après les fausses couches. Tel est également l'avis du groupe d'experts déjà cité qui recommande de ne plus rechercher les anticorps antithyroïdiens et/ou antinucléaires dans ce contexte [1].

#### 2.1.3. Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Le SAPL est une maladie abortive, ce fait n'est pas douteux. Pourtant, les FCSR précoces ne sont pas fréquemment retrouvées dans les vrais SAPL (25 % de FCS dans notre série de SAPL, résultats non publiés). Le vrai syndrome — organisé

Tableau 2

Dans cette série qui collige les conséquences obstétricales des grossesses lupiques de nombreuses séries publiées, les auteurs constatent que le pourcentage moyen de FCS précoces isolées est de 13 % identique à la population générale<sup>a</sup>

Author	Pregnancies	Live births (%)	Therapeutic Abortions (%)	Spontaneous Abortions (%)	Fetal deaths (%)	Total losses (%)
Devoe and Taylor	11	8(73)	1(9)	2(18)	0	2(23)
Deng et al.	102	80(78)	0	17(17)	5(5)	22(22)
Locksin	80	61(76)	0	NA	NA	19(24)
Nossent and Swaak	39	33(85)	0	4(10)	2(5)	6(15)
Wong et al.	24	17(71)	5(21)	2(8)	0	7(29)
Derksen et al.	35	25(71)	1(3)	8(23)	1(3)	10(29)
Huong et al.	99	76(77)	5(5)	13(13)	5(5)	23(23)
Lima et al.	108	89(82)	2(2)	7(7)	10(9)	19(18)
Medians (%)	–	(76,5)	(2,5)	13	(5)	(23,5)

D'après Jennifer B. Warren, Robert M. Silver *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2004 ; 31(2) : 345-372. Completely elective pregnancy terminations were excluded.

<sup>a</sup> Includes four neonatal deaths owing to prematurity.

autour d'un anticorps anticardiolipine d'isotype IgG de titre élevé ou d'un anticoagulant circulant de type lupique — génère le plus souvent de la pathologie obstétricale tardive postérieure à dix SA. C'est aujourd'hui un fait établi que W. Branch et moi-même avons indépendamment suggéré dès le début des années 1990 [2,16,17].

Quel est le pourcentage de maladie abortive en rapport avec des APL ? Certainement très faible si on ne retient que les titres significatifs d'APL et en tout cas très inférieur à ce que nous avons proposé initialement (10 %) [6]. En effet, les APL dépistés par les bilans de FCS sont faibles pour la plupart et de même nature que les autoanticorps décrits au paragraphe précédent, c'est-à-dire sans valeur pathogénique. Or, l'habitude justifiée de rechercher les APL dans la maladie abortive a généré un nombre important de situations cliniques artificielles : ce sont celles où l'on trouve des anticardiolipines faibles associés à des FCS précoces. Ces formes cliniques relèvent-elles du SAPL ? Certainement pas, si l'on en croit W. Branch qui s'est exprimé à plusieurs reprises sur cette dérive [2,18]. Mais, un certain nombre de praticiens ne partage pas cette conception et continue de donner une réalité médicale artificielle à ce qui n'est pour nous qu'une simple association non significative.

## 2.2. L'hémostase

Il n'est pas douteux qu'un état thrombophilique puisse entraîner des FCSR précoces. Deux entités (rares !) permettent de l'établir sans conteste : le SAPL et la thrombocythémie essentielle. Pour autant doit-on aller au-delà des Recommandations du CPF 2003 qui limitaient à la recherche des APL, à la NFS et au dosage de l'homocystéine, le bilan hémostatique des FCSR précoces ? Doit-on pratiquer le coûteux bilan de thrombophilie génétique ? Les données de la littérature depuis la Conférence de Consensus 2003 sont contradictoires. Pour ne détailler que le facteur V Leiden — le plus étudié des facteurs de risque — trois méta-analyses concluent différemment. Deux trouvent un RR faible (respectivement de 2,01 [19] et de 1,6 [20] statistiquement significatif). La troisième [21] ne retrouve aucune corrélation Facteur V Leiden / FCSR précoces. Les autres marqueurs ne sont pas associés, à l'exception de la

mutation G 20210 A qui l'est faiblement et inconstamment. Enfin, remarquons que comme pour le SAPL les RR augmentent significativement avec les termes plus tardifs.

En résumé, nous plaçons pour un recadrage au bénéfice de la gynécologie de la prise en charge des FCPR précoces. Au lieu de s'obstiner à faire des bilans détaillés et coûteux dans des domaines encore incertains — comme de nombreux marqueurs de la thrombophilie — ou bien déjà récusés — comme l'auto-immunité biologique — le clinicien se doit de ne pas ignorer une forme de début d'une pathologie ovarienne : OPK-like et IOD. Aussi proposons-nous le bilan suivant : des caryotypes parentaux, une échographie pelvienne à j3 par un opérateur entraîné (évaluant le nombre de follicules antraux, l'aspect du stroma ovarien, l'épaisseur de l'endomètre...), une recherche d'APL dans un laboratoire de référence qui ne retiendra pour les anticardiolipines que les IgG de titres moyens ou forts, une réserve ovarienne à j3 incluant FSH et estradiol, une hystérocopie diagnostique (surtout si un curetage a été pratiqué).

## 3. Conclusion

Vingt ans de consultation spécialisée pratiquée avec un triple intérêt pour l'immunologie clinique, l'hémostase et l'AMP donnent des convictions fortes (qui bien entendu ne sont pas des preuves) : les FCSR précoces seraient en premier lieu secondaires à un défaut de qualité ovocytaire. Il existe à l'état physiologique mais se trouverait fortement majoré dans différentes circonstances qui doivent être recherchées et prises en compte quand elles existent : âge maternel supérieur à 35 ans, vieillissement ovarien prématuré (dû, par exemple à une exposition chronique au tabac), pathologie ovarienne méconnue comme certaines formes pauci symptomatiques d'OPK. Par ailleurs, le stress maternel constitue une donnée à la fois omniprésente et inévaluable : il est probablement capable de modifier la folliculogénèse. Que dire des causes classiques : les translocations équilibrées parentales responsables de 3 % de FCSR précoces doivent être recherchées, les anomalies anatomiques qui, bien qu'elles aient échappé à des études méthodologiquement convaincantes (absence presque constante de groupe témoin), doivent être opérées. Viennent ensuite des

causes médicales très rares qui pour être pathogènes doivent être évidentes cliniquement : hypothyroïdie franche, diabète négligé, LED en poussée ... Les bilans de dépistage sont là inutiles et coûteux. Reste la thrombophilie dans laquelle on rangera le SAPL. Elle constitue un domaine important pour la recherche clinique, probablement promis à un développement clinique lorsqu'on aura progressé dans l'étude des marqueurs biologique efficaces : elle reste à ce jour une situation étiologique rare.

## Références

- [1] Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83(4):821–39.
- [2] Branch DW. Thoughts on the mechanism of pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrom. *Lupus* 1994;3:275–80.
- [3] Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet* 1990;336(8716):673–5.
- [4] Ford JH, MacCormac L, Hiller J. PALS (pregnancy and lifestyle study): association between occupational and environmental exposure to chemicals and reproductive outcome. *Mutat Res* 1994;313(2-3):153–64.
- [5] Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Hum. Reprod* 2004;19:272–7.
- [6] Edelman P, Rouquette A, Cohen J, Verdy E, Cabane J, Sureau C. Une nouvelle entité à expression gynéco-obstétricale : la maladie abortive auto-immune. *Presse Med* 1987;16:1829–32.
- [7] Munné S, Chen S, Fischer J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005;84(2):331–5.
- [8] Spandorfer SD, Davis OK, Barmat LI, Chung PH, Rosenwaks Z. Relationship between maternal age and aneuploidy in in vitro fertilization pregnancy loss. *Fertil. Steril* 2004;81(5):1265–9.
- [9] Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil. Steril* 2001;76:666–9.
- [10] Nasser A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril* 1999;71(4):715–8.
- [11] Hofmann GE, Khoury J, Thie J. Recurrent pregnancy loss and diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2000;74(6):1192–5.
- [12] Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000;74(2):335–7.
- [13] Craig LB, Raymond WK, William HK. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril* 2002;78(3):487–90.
- [14] Warren JB, Silver R. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:345–72.
- [15] Edelman P, Rouquette AM, Sureau C. In: Chaouat G, editor. Autoimmunity and abortive disease in Reproductive immunology: materno-fetal relationship. Paris: Edition INSERM; 1987. p. 225–32 (154).
- [16] Edelman P. Prise en charge thérapeutique du syndrome des anticorps antiphospholipides pendant la grossesse. *Contracept. Fertil Sex* 1993;21: 817–20.
- [17] Edelman P. The antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:427–31.
- [18] Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003;101(6): 1333–44.
- [19] Rey E, Kahn S R, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9361):901–8.
- [20] Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164(5): 558–63.
- [21] Krabbendam I., Franx A., Bots M. L., Fijnheer R., Bruinse H. W. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature 2005; 118 : 143-153.

P. Edelman

*Club de périfœtologie, 38, rue Beaujon, 75008 Paris, France*

*Adresse e-mail : cpf@club-internet.fr (P. Edelman).*

Disponible sur internet le 31 octobre 2006