

FCS-R, ENDOMETRE et UTERUS

Pr Philippe MERVIEL

CGO – CHU Amiens

FERTILITE NATURELLE: FECONDABILITE

- 25 ans → 24%/cycle
- 35 ans → 12%/cycle
- 42 ans → 6%/cycle, mais ~ 50% de FCS
- FCS: 16,6% en ICSI et 20,2 % en FIV (Fivnat 2000)

- **20 à 25 %** des grossesses saigneront au premier trimestre et **1 sur 2** de ces grossesses s'interrompra spontanément.

CAUSES DES FCS

- **ANOMALIES OVULAIRES:**

- **Anomalies chromosomiques: 40 à 60% des cas** (MFIU: 5% et NNé: 0,5%). Caryotype du produit d'expulsion inutile car ne permet pas de savoir si l'anomalie est accidentelle ou non

- Infection ovulaire: listéria, toxoplasmose (primo-infection), herpes, mycoplasme

- Grossesse gémellaire avec jumeau évanescent (5% des métrorragies du 1er trimestre)

- **CAUSES MATERNELLES:**

- **Utérus**

- Insuffisance hormonale (lutéale primitive ? ou secondaire à une anomalie ovulaire), thyroïdienne, hyperandrogénie (OPK)

Anomalies cytogénétiques retrouvées sur les produits d'avortement

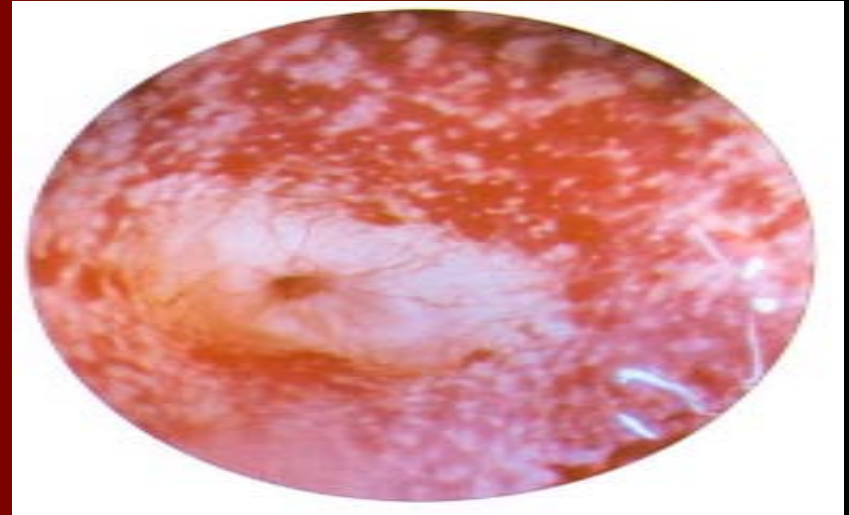
Auteurs	Nombre caryotype	% caryotype anormal	Trisomie %	Polyploïdie %	Monosomie X %	Anomalie structure %
Eiben, 1990	750	51	60	22	11	5
Ohno, 1991	144	69	64	9	7	6
Strom, 1992	95	79	76	10	11	-
Gardo, 1992	224	51	52	23	16	5
Dejmek, 1992	926	46	47	26	18	5
Jauniaux, 1992	319	38	37	25	25	-
Ford, 1996	1607	45	50	19	12	9
Brajenovic, 1998	119	38	33	31	2	4

CAUSES DES FCS A REPETITION

- Environ **1 couple sur 200** présente des FCS à répétition, définies par ≥ 3 FCS au premier trimestre
- Anomalies anatomiques (8%), facteurs génétiques (4%), syndrômes auto-immuns comme le SAPL (3%) et endocrinopathies (8%)
- Dans **7% des cas plusieurs causes sont présentes chez la même femme**
- Dans **70% des cas aucune cause n'est retrouvée**
- Facteurs ovocytaires ?, spermatiques ?, hormonaux (I.L.) ? ---> groupe très hétérogène

L'UTERUS

HYSTEROSCOPIE



ANOMALIES UTERINES

- 15 à 20% des cas si FCS-R, vs 1 à 3% dans la population générale
- Makino (*Int J Fertil 1992*): 2898 cas de FCS-R → 14,7% d'anomalies dépistées par HSG
- Stephenson (*Fertil Steril 1996*): 808 cas de FCS-R: 16%



LES CLOISONS UTERINES



Cloisons, Malformations et FCS

- Fréquence population générale: 0,1%; patientes infertiles: 1%; et en cas de FCS-R: **3,3%** (Raga, *Hum Reprod* 1997; Raziell, *Fertil Steril* 1994)
- **2/3 des FCS surviennent au 1^{er} trimestre.** Raga (*Hum Reprod* 1997): 25,2% de FCS \leq 13 SA et 6,2% de 14 à 22 SA
- FCS liée à un **défaut de vascularisation septale** (Candini 1983), mais **sans rapport avec taille de la cloison** (Kupesic 1998)

Septoplastie hystéroscopique/Cloison

	Avant septoplastie				Après septoplastie			
	G	FCS + AP		AT	G	FCS + AP		AT
March (1987)	240	88	9	3	56	14	7	79%
Perino (1987)	27	89	11	0	15	7	0	93
Daly (1989)	150	87	9	4	75	20	7	83
Choe (1992)	38	82	16	2	12	8	8	84
Cararach (1994)	176	91	6	3	41	29	0	71
Pabuccu (1995)	108	89	10	1	44	4	4	92
Valle (1996)	299	87	9	4	103	12	7	81
Porcu (2000)	146	91	6	3	45	36	4	60
Hickok (2000)	79	78	16	6	22	18	4	78
Total (504 femmes)								
1981/2000	1397	87%	9	4	452	16%	5	79

LES SYNECHIES UTERINES

Schenker (*FS 1982*): 292 grossesses → **40% FCS** et **14% FCS-R**



Traitement des synéchies/HSC

	N	G	A terme	Complications
Sugimoto (1978)	192	79	57%	
March (1981)	38	38	87%	
Hamou (1983)	39	20	75%	
De Cherney (1986)	30	24	75%	12% acreta (R)
Lancet (1986)	137	67	64%	
Valle (1988)	87	66	79%	1 acreta (C)
Barbot (1994)	169	119	85%	
Parent (1994)	102	63	86%	2 acreta (C)
Blanc (1996)	50	28	70%	
Total	844	504	381 (75,5%)	

25% de grossesse non évolutive après HSC / 40%

LES MYOMES INTRA-CAVITAIRES

Buttram (*FS 1983*): 1063 grossesses → **41% FCS**



RESULTATS DES MYOMECTOMIES PAR HSC OP CHEZ LES FEMMES INFERTILES

Auteurs	Année	Nbre	Tech	Gross	Naiss	RA
Cravello	1995	16	R	4 (25%)	3	-
Goldenberg	1995	15	R	7 (46)	6	-
Mergui	1990	15	R	6 (40)	4	65%
Valle	1990	16	C	10 (62)	8	94%
Loffer	1990	15	R	9 (60)	7	-
Baggish	1989	11	L	7 (63)	5	-
Hallez	1986	32	R	-	21 (65)	70%
				62,1%	53,3%	76%

85% d'évolutivité

R: résecteur; C: ciseaux; L: laser

L'UTERUS POST-DISTILBENE (DES)



DES SYNDROME

- Salle *et al* (*Hum Reprod* 1996): anomalies fonctionnelles et histologiques des artères utérines → 18 à 26% de FCS-R en cas d'utérus DES

Aspirine ? (> RR de PE, Mittendorf – *Lancet* 1995)

	Utérus DES (30)	Normaux (60)	p
FCS-R	65%	8%	
Volume utérin	31,8 +/- 3,3	56,1 +/- 2,7	0,001
Surface endomètre	35,8 +/- 3,9	50,5 +/- 2,4	0,0001
Endomètre P. Foll	3,8 +/- 0,4	4,9 +/- 0,2	0,05
Endomètre P. Lutéale	8,2 +/- 0,7	11 +/- 0,3	0,01
IP Utérine Foll	3,1 +/- 0,2	2,4 +/- 0,1	0,001
Utérine Lutéale	3 +/- 0,2	1,9 +/- 0,1	0,0001
Arquée Foll	1,9 +/- 0,1	1,6 +/- 0,1	NS
Arquée Lutéale	2 +/- 0,1	1,4 +/- 0,1	0,001

DES SYNDROME (2)

- Garbin *et al* (*Hum Reprod* 1998): 2 à 3 incisions avec la pointe monopolaire (7 mm de profondeur) sur les faces latérales au niveau de la striction médiocavitaire, DIU, Ovanon 2 mois, contrôle HSG 3 mois après

	Infertilité secondaire		Inf. 1 ^{ère}
	Avant Tt	Après Tt	Après Tt
Nbre patientes	15	15	9
Nbre grossesses	33	8	5
FCS < 12 SA	27 (82%)	1 (12%)	0
FCT 12-26 SA	2 (6%)	0	0
AP < 37 SA	0	0	1
Accht à terme	1 (3%)	7 (88%)	3 (60%)
GEU	3 (9%)	0	1

63% de résultats anatomiques excellents, mais 29% de béance cervico-isthmique

AUTRES MALFORMATIONS UTERINES

- **UTERUS UNICORNE:** 38 à 75% d'enfant vivant (48% de FCS).
 - La présence d'une corne rudimentaire n'affecte pas le pronostic (34% d'enfant vivant vs 11% en l'absence).
 - Pas de cerclage si pas d'ATCD de FCST ou d'AP
- **UTERUS BICORNE:**
 - Bicervical: 42% de FCS
 - Unicervical: 28 à 44% de FCS



L'ENDOMETRE

INVASION CONTROLEE DANS LE TEMPS ET DANS L'ESPACE

TROPHOBLASTE EXTRA-VILLEUX



MMPs (collagénases, gélatinases,
stromélysines) / TIMPs

?

TGF β , TNF α , IL 2, 12 (ASP+)


DECIDUA MATERNELLE (+/- Vx)

Si déséquilibre: invasion en plus: placenta accreta, percreta

" en moins: prééclampsie, RCIU vasc

et FAUSSE-COUCHE « VASCULAIRE »


ORIENTATION du pôle
embryonnaire
du blastocyste
vers son site d'implantation
ET APPOSITION



ADHESION :
contact direct entre
le trophoctoderme
et l'endomètre



INVASION :
envahissement du stroma
et des vaisseaux utérins



**PLACENTATION DE TYPE
HEMOCHORIALE :**
l'embryon établit des
relations complexes avec
la circulation maternelle

CHEZ LA FEMME :
*L'IMPLANTATION SE
DEROULE EN PLUSIEURS
PHASES*

PROGESTERONE: Ni trop tôt, ni trop tard

MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES

ESurface
 Pinopodes
 α-L-Fucosyl
EGlandulaire
 α1 intégrine
 α4 intégrine
 β3 intégrine (αvβ3)
 PP14 (α2-PEG)
Stroma
 PRL, IGF-BP1
 LGL (CD56+)



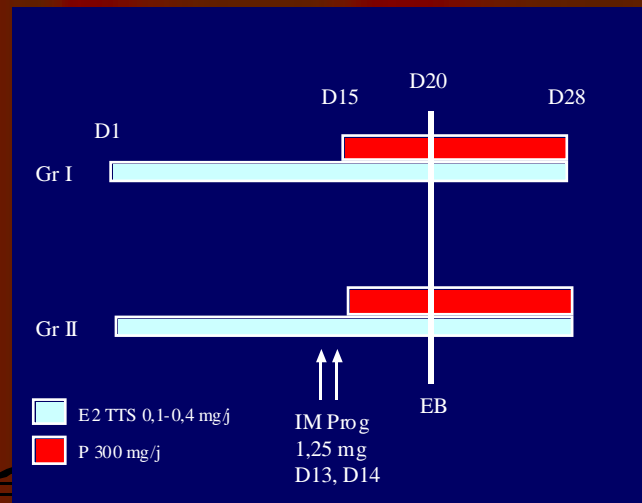
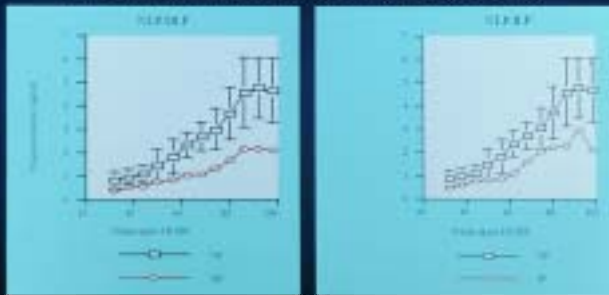
RECEPTEURS AUX OESTROGENES ET A LA PROGESTERONE

	RE		RP	
	EG	S	EG	S
Proliférative	++	++	+	+
P. ovulatoire	+++	+++	++	+
Lutéale précoce	+	+	+++	+++
P. implantatoire	-	-	+/-*	+++
Lutéale tardive	+/-	+/-	-	+

* La disparition des RP dans l'épithélium glandulaire est associée à l'apparition de l'intégrine αvβ3

PHASES LUTEALES DEFECTUEUSES

- Sécrétion de progestérone retardée (périlovulatoire):
 - P.L. Inadéquates (CT nle, P<, BE anle),
 - P.L. Dysharmonieuses (CT nle, P nle, BE anle)



- 10 patientes avec > P, 17 Oh P (+/- ACTH) en phase folliculaire
- Avance de maturation à la BE (Noyes et RP épith/str)
- Traitement par hydrocortisone → PLN et grossesse

Schéma n°1: Coupe anatomique illustrant les interactions entre les villosités trophoblastiques et la décidua maternelle



CAUSE IMMUNOLOGIQUE

CAUSE VASCULAIRE

Rôle prépondérant du système immunitaire local

EMBRYON

Antigénicité: Pas de CMH de classe 1, HLA G

Cytokines et Immunosuppresseurs:

- **Proinflammatoires:** IL 1 et PAF
- **-> dév. embryonnaire:** CSF 1, GM CSF, G CSF, IL 3
- **Immunosuppressives:** IL 6, IL 10
- **Hormones immunosuppressives:** Pg, PGE 2, 1,25 (OH)2 D3

Résistance intrinsèque à la lyse cellulaire:

- **ADCC impossible** (MCP/DAF)
- **Interférons embryonnaires:** IFN alpha, tau

GREFFE SEMI-ALLOGENIQUE

Cytokines facilitant l'implantation

Effets

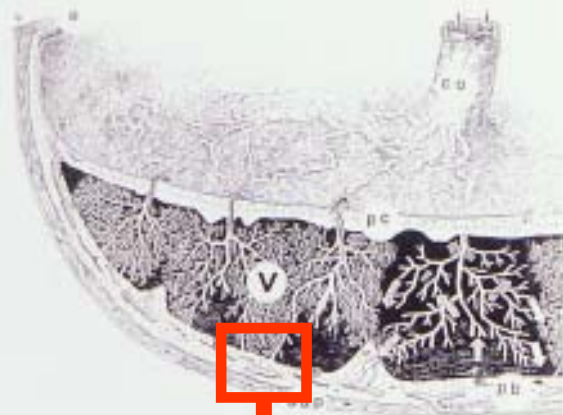
HLA G	masque le trophoblaste, expression en cellules du soi
Progestérone	< CD4+ et CD8+, > TISF et PIBF (immunosuppresseurs)
TGF b2	< CD8+
PGE2	< CD4+, IL2, TNF a, IL12
1,25 (OH)2 D3	< NK
LIF	> intégrines, hCG, différenciation cyto-syncytiotrophoblaste
EPF, EASF	immunosuppresseurs
IL 1	> LIF, IL6, PGE2
IL 3	> croissance unité foeto-placentaire
IL 4	anti-inflammatoire
IL 5	anti-inflammatoire
IL 6	< Récept.IL2, > IRF 1(>IFN), > hCG
IL 10	< TNF a
PAF	> oedème, perméabilité vas., > PGE2
CSF 1	> croissance trophoblastique
GM CSF	> attachement, croissance et survie du trophoblaste
G CSF	> implantation
IFN a "like"	< CD8+, CD4+
MCP CD 46, protectine CD 59 et DAF CD 55	< lyse médiée par le complément (ADCC)

CYTOKINES INHIBANT L'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE

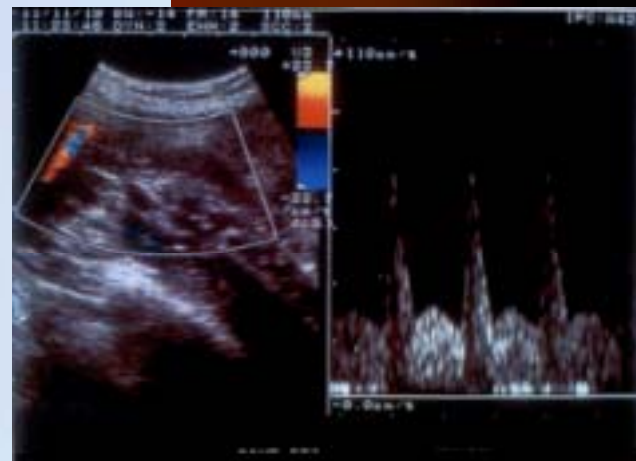
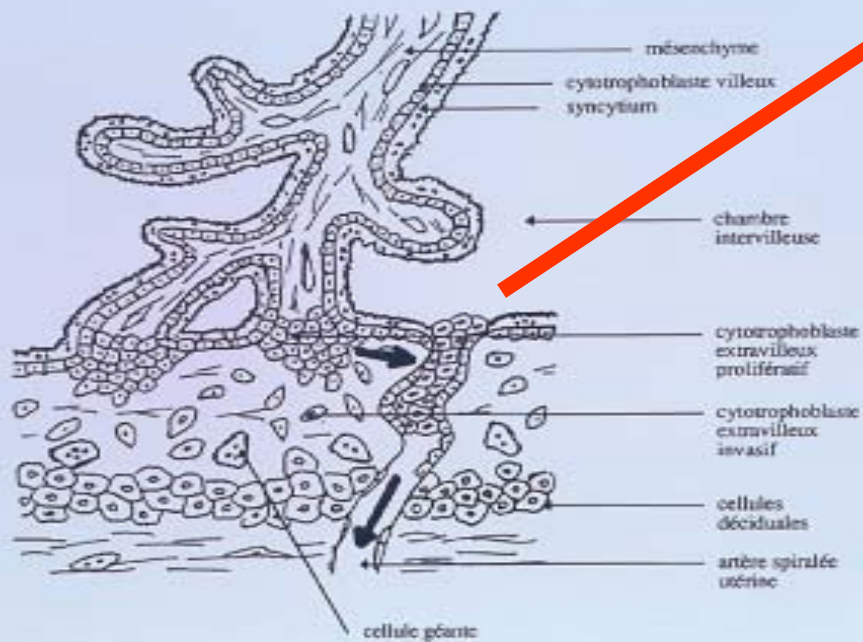
TNF a	< hCG, < croissance trophoblastique
IL 2	> CD8+, NK
IL 12	> lymphokines proinflammatoires (IL2, TNF a)

Résultats des études utilisant des immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) chez les patientes présentant des ASR

Auteurs, année	Nombre	Grossesses évolutives %	
		IgIV	Placebo
Groupe allemand, 1994	64	74	70
Christiansen, 1995	34	53	29
Coulam, 1995	95	62	34
Kiprof, 1996	35	80	
Perino, 1997	46	68	
Stephenson, 1998	62	50	
Sher, 1998	45	51	
Jablonowska, 1999	41	77	
Stephenson et Fluker, 2000	51	15	
Stricker, 2000	47	92	
Scher, 2000	30	86	



Villosité choriale



1ère Invasion Trophoblastique

- **De 8 à 12 SA**
- Invasion par le CTEV des branches intra-
endométriiales des A. spiralées ---> **PLUGS** --->
passage de PLASMA au niveau des lacs intervilleux

PROTECTION HEMODYNAMIQUE ET BIOCHIMIQUE DE L'EMBRYON AU 1^{er} Tr

- Augmentation en amont de la PO₂ -->
< peroxydation ---> > **PGI₂ et NO** et
< **ET1 et TXA₂**

- Diminution en aval de la PO₂ --->
**Meilleur pour l'embryon car dépourvu
de système de défense contre les RLO +
Hb embryonnaire ayant une affinité
plus grande pour O₂**

- **Protection de l'embryon contre une
hyperpression vasculaire** au niveau des
lacs

- A partir de 4-5 SA, débute l'activité
cardiaque embryonnaire ---> **échanges
embryo-maternels (les plugs protégeant
ces échanges)**

Syndrôme des Antiphospholipides

- Association de thromboses ou de pertes foétales avec AC antiphospholipides (ACC lupique, faux BW +, antiphospholipides anioniques dont anti-cardiolipine ou neutres, cofacteurs protéiques dont β_2 mG
- **Impliqués en cas de FCS-R ou de pertes foétales (> 10 SA)**. Infarctus placentaires massifs. Sans Tt, < 10% d'enfants vivants
- Association aspirine (100 mg/j) + héparine (> 70% succès)

ANTIPHOSPHOLIPIDES

Fréquence des anticorps antiphospholipides:

- Population obstétricale normale: 5,3%
- **Fausses-couches spontanées à répétition: 20-26%**
- Lupus érythémateux disséminé: 24-42%
- Patientes suivies en FIV: 24%
 - * infertiles: 10-24%
 - * FCS x : 9,2%
 - * Echecs de transfert répétés: 10-32%

(Kutteh WH, J Reprod Immunol, 1997, 15, 151-171)

(Birkenfeld A, Am J Obstet Gynecol, 1994, 31, 65-68)

< protéine C et PGI2, > TXA2, altération de l'implantation par fixation sur les cellules endothéliales (fibrose, infarctus, thromboses, hypoxie villositaire) et inhibition de la différenciation cyto-syncytiotrophoblastique

Taux de grossesses évolutives en fonction des différentes thérapeutiques et de leurs associations chez des patientes présentant un syndrome des anticorps anti-phospholipides

Auteurs, année	Traitement	% G évol	Traitement	% G évol	Traitement	% G évol
Hasegawa, 1992	aucun	8				
Many, 1992	aucun	7			Asp+Hép	69
Rai, 1997	aucun	10	Aspirine	42	Asp+Hép	76* (76)
Laskin, 1997	Placebo	52				
Pattison, 2000	Placebo	85	Aspirine	80		
Out, 1992			Aspirine	81		
Balasch, 1993			Aspirine	93		
Silver, 1993			Aspirine	100	Asp+CT	100
Kutteh, 1996			Aspirine	40	Asp+Hép	80* (76)
Lima, 1996			Aspirine	74	Asp+Hép	86
Granger, 1997			Aspirine	76	Asp+Hép	56
Li Thi Huong, 2001			Aspirine	65		
Farquharson, 2002			Aspirine	72	Asp+Hép	78
Rosove, 1990					Héparine	93
Ruffatti, 1997					Héparine	100
Branch, 1992					Asp+Hép	74
Cowchock, 1992			Asp+CT	75	Asp+Hép	75
Backos, 1999					Asp+Hép	71
Branch, 2000			Asp+Hép +placebo	100	Asp+Hép +IgIV	100

*: taux de grossesses évolutives obtenues avec une forte dose d'héparine (13300 UI/j). Entre parenthèses, taux avec une dose normale d'héparine (5000 UI/j)

Les doses d'aspirine sont selon les études de 75, 88 ou 100 mg/j

ASP : aspirine ; CT : corticoïdes ; HEP : héparine

RESISTANCE A LA PROTEINE C ACTIVEE, FACTEUR LEIDEN

Mutation du gène codant pour le facteur V (Arg 506 ---> Gln) ->
Facteur V Leiden, résistant à la dégradation par la protéine C
activée ---> hypercoagulation, x 3-6 thromboses veineuses
Fréquence: 4-6% (USA)

Dizon-Townson DS, Am J Obstet Gynecol, 1997, 177, 402-405

FVL: x 2 (8,6/4,2%) en cas de FCS précoce
x 20 (42/1,9%) en cas d'infarctus plac. > 10% du total
x 2 (8,9/4,2%) en cas de prééclampsie

Grandone E, Thromb Haemost, 1997, 77, 822-824

FVL: x 4 (16,2/4,2%) en cas de FCS 2ème trimestre
Plus fréquent dans les FCS 2ème/1er trimestre

Relation entre les thrombophilies et les FCS-R

Références	Facteur V Leiden 5%		Prothrombine 20210A 1%		MTHFR C677T 1%	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Balash, 1997 [39]	0,91	0,06-14,9				
Grandone, 1997 [40]	4,39	1,31-14,7				
Brenner, 1999 [38]	2,98	1,29-6,89	2,19	0,59-8,03	1,95	0,83-4,57
Gris, 1999 [49]			1,04	0,12-9,04		
Holmes, 1999 [45]					0,9	0,33-2,44
Kutteh, 1999 [106]			1	0,06-16,44	2,09	0,36-11,95
Foka, 2000 [107]	5,54	1,76-17,44	4,7	0,95-23,28		
Murphy, 2000 [108]	2,08	0,45-9,54			0,7	0,21-2,35
Younis, 2000 [109]	3,9	1,57-9,68				
	Facteur V Leiden		AT III		PS-PC	
Greer, 2003 [110]	0,9	0,5-1,5	1,7	1-2,8	1,2 1,4	0,7-1,9 0,9-2,2

Quelques cas vécus ...

Nom, âge	ATCD	Anomalies	Evolution
MA,31	3 FCS	hétéro V, hétéro II, hétéro MTHFR	AVB 39, VB Asp+L40
EV,32	3 FCS, 1 MIU 1 ANAT 2260	hétéro II, ACL:12	AVB 38, VB Asp+L20
SA,35	1 FCS, 1 MIU 1 ANAT 2490	ACL:31	En cours > 15 Asp+L20
DE,37	2 FCS, 1 HELLP 1 HRP, 1 PE (+RCIU)	-	Cesar 38, VB Asp+L40
MA,25	3 FCS, 1 PE+RCIU	Antiprothromb hétéro MTHFR et XII	Cesar 26, VB Asp+L40
MO,25	1 FCS, 1 MIU Phlébite superf	-	AVB 40, VB Asp+L20/40
DI,40	8 acc FCS ou vasc	hétéro V	AVB 40, VB Asp+L40

Quelques cas vécus (2) ...

Nom, âge	ATCD	Anomalies	Evolution
VI,31	2 RCIU DCD 1 FCS, 1 AVB	Hétéro MTHFR	> 36 SA Asp+L20
LESC,36	6 FCS, 1 AVB	Homo MTHFR	En cours > 15 Asp+L20
LESA,27	4 FCS	Homo MTHFR	En cours > 22 Asp+L40
BA,25	PE+HRP+RCIU	Hétéro MTHFR Hétéro PAI 1	En cours > 19 Asp+L40
BR,31	5 FCS, 1 AVB	-	AVB 38,VB Asp+L20
FA,35	2 FCS, 1 AVB 1 HRP+MIU	> ACL, PAI 1 > VII, VIII, IX	AVB 40, VB Asp+L40
RO,35	4 FCS César 2700	Hétéro V	César 37, VB L40

Quelques cas vécus (3) ...

Nom, âge	ATCD	Anomalies	Evolution
DU,35	FCS 12 1 AVB	Hétéro MTHFR	> 36 Asp+L40
CH,36	3 FCS	Hétéro MTHFR	En cours > 24 Asp+L20
R.NA,35	15 FCS 1 FCT 22 Béance	-	AVB GG 36 VB Asp+L40

Et iologies	Types	Bilans	Traitements
<u>Anatomiques</u>	Malformations utérus Béance cervico-isthm Fibromes intra-cav Synéchies Utérus DES	HSG, ETG, HSC HSG, ATCD Cerclage ETG, HSC HSG, HSC HSG, ETG, HSC	Hystéroscopie op Hystéroscopie op « «
<u>Chromosomiques</u>	Anomalies nombre Anomalies structure	Caryotype des parents et des produits d'AS	FIV +/- DPI ? DPN
<u>Endocrinopathies</u>	Insuffisance lutéale Insuffisance ovarienne Diabète ID Dysthyroïdies Hyperandrogénies surr Synd de Cushing	BE, Pg à J22 E2, FSH, Inhibine B Glycémie, HGPO T3, T4, TSH us, AC DHA, SDHA, cortisol Cortisol	Stimulation ov FIV Insulinothérapie Hormonothérapie Traitement chir Trait med/chir
<u>Inf endométriales chr</u>	Chlamydiae Mycoplasmes Listériose	PCV, BE, sérologie « Hémoc, PV, BE	Trait ATB long « Trait ATB
<u>Immunologiques</u>	Maladies (LED) SAPL Perturbations tolérance immunitaire	Bilan immuno « «	Traitement LED Aspirine + Héparine CT, Ig IV Immunsation par des cellules allogéniques
<u>Thrombophilies</u>	V Leiden, II 20210 A MTHFR C677T Protéine S, C, AT III	Bilan thrombose « «	Héparinothérapie Héparine + vitamines Héparinothérapie
<u>Spermatiques</u>	Anomalies	Spermogramme/ Spermocytogramme Fragmentation ADN	ICSI ? Vit E, Selenium

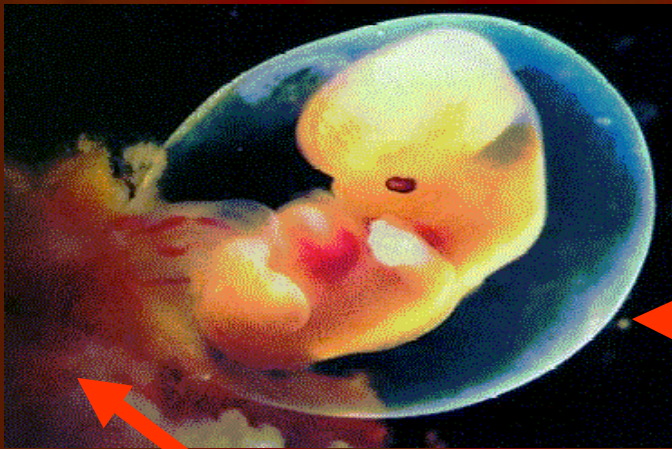
Bilans à réaliser en cas d'ASR du 1er trimestre de la grossesse

	En 1ère intention	En 2ème intention
FEMME	<p>Echographie pelvienne (+/- HSC) Bilan hormonal J2-J3 Caryotype constitutionnel AC anti-thyroïdiens Homocystéinémie, Mutation MTHFR</p> <p>Fibrinogène, Facteur XIII AC anti-nucléaires, AC anti-DNA AC anti-cardiolipines G et M</p> <p>Anticoagulant circulant</p>	<p>HSC et biopsie d'endomètre Glycémie et Hb glycosylée Recherche Chlamydia Trachomatis PC*, PS*, AT*, RPCA* Mutations Leiden V*, G 20210 A II*</p> <p>Facteurs VIII, XII AC anti-β2 GP1, AC anti-PE, AC anti-prothrombine, AC anti-annexine</p>
HOMME	Caryotype constitutionnel	Spermogramme
COUPLE	-	Typage HLA couple, cellules CD56+

* : Ces facteurs sont à rechercher en première intention dans le bilan d'ASR du 2ème trimestre.

Ce bilan est à pratiquer au moins 8 semaines après l'avortement

CONCLUSIONS



EMBRYON

Anomalies chromosomiques

Cause ovarienne, spermatique

UTERUS et ENDOMETRE

Diagnostiquer (ETG, HSC, HSG)
et Traiter les anomalies

1^{ère} Invasion trophoblastique

Thrombophilies sur un état
prédisposant, SAPL

Immunologie endométriale

FFER 2007
3,4,5 Oct.
2007

