كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE
جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

LA MALADIE ABORTIVE (FAUSSES COUCHES A RÉPÉTITION) ETUDE RETROSPECTIVE

A PROPOS DE 33 CAS SUR UNE PÉRIODE DE 2 ANS

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR GUESSAN BI NENE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Gynécologie- obstétrique

SOUS LA DIRECTION DE : JAYI SOFIA

Session Juin 2025

A Tous Nos maitres

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous nous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.
Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

Nous vous restons éternellement reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

PLAN

PLAN 3
LISTE DES ABREVIATIONS 5
INTRODUCTION 6
DEFINITIONS 9
MATERIELS ET METHODES 12
1. Objectifs de l'étude : 13
2. Type de l'étude : 13
3. Méthodes de l'étude : 13
4. Méthodes de recueil : 14
5. Limites de l'étude : 14
RESULTATS 15
1. Données épidémiologiques : 16
2. Antécédents médicaux et chirurgicaux : 17
3. Antécédents gynéco-obstétricaux: 17
4. Examen clinique 18
5. Étude para clinique : 18
DISCUSSION 21
1. Age maternel : Prévalence des fausses couches augmente avec l'âge ... 25
2. Âge masculin 28
3. IMC Maternel 28
4. Mode de vie 29
CONCLUSION 95
RESUME 100
BIBLIOGRAPHIE 121

LISTE DES ABREVIATIONS

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens Francais

ESHRE : société europeenne de reproduction humaine et d'embryologie

ICMART : the international commitee for monitoring assisted

SEF : société espagnole de fertilité

SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides

ATCD : antécédents

GEU : grossesse extra utérine

MTHFR : methylène tetrahydrofolate reductase

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

IMC : Indice de masse corporelle

DPI : diagnostic pré-imlantatoire

FCR : fausses couches à répétition

INTRODUCTION

Les fausses couches à répétition sont un motif fréquent de consultation chez le gynécologue obstétricien. Considérée comme une pathologie sans définition claire, elle met le praticien face à un dilemme point de vue thérapeutique.

Tout au long des investigation face aux fausses couches à répétition ; plusieurs questions sont soulevées auxquelles doit tenter de répondre le praticien parmi lesquelles :

- A partir de combien parle-t-on de fausses couches à répétition et comment adapter ce nombre à l'âge de la patiente ?
- L'Age de survenue des fausses couches à répétition a-t-il une corrélation avec le caractère pathologique ?
- Quelle est l'impact de la fragmentation de l'ADN spermatique sur le risque de fausses couches et faut-il la corriger ?

Sachant que les anomalies chromosomiques sont très souvent liées à l'âge, on peut être amené à penser que les fausses couches répétées survenant à un âge avancé sont plus d'ordre chromosomique et que celles survenant à un âge plus jeune ne le sont pas.

Très souvent on se pose la question de savoir si on doit prendre en charge de la même manière les patientes ayant des fausses couches à répétition avec naissance vivantes que celles n'en ayant pas.

En plus du fait que jusqu'à présent les moyens thérapeutiques n'ont pas encore vraiment fait leur preuve, la part des choses entre cause chromosomique et immunologique reste encore un dilemme.

L'arrivée des traitements immunomodulateurs est d'un grand apport surtout si la cause de la fausse couche est d'origine embryonnaire.

Nous essaierons d'apporter plus de lumière sur cette vaste pathologie tout en nous aidant de la littérature scientifique disponible sur le sujet. (1)

DEFINITIONS

Une perte de grossesse (fausse couche) est en général définie comme la disparition spontanée d'une grossesse avant que le fœtus ait atteint la viabilité. Le terme comprend donc toutes les pertes de grossesse à partir du moment de la conception jusqu'à 24 semaines de gestation. La FC primaire est décrite comme une fausse couche sans grossesse antérieure viable au-delà de 24 semaines de gestation, tandis que la FC secondaire est définie comme un épisode de FC après une ou plusieurs grossesses antérieures progressant au-delà de 24 semaines de gestation.

Cependant la définition des fausses couches varie en fonction des sociétés savantes et la question principalement débattue est de savoir si l'on doit définir cette pathologie à partir de 2 ou 3 fausses couches. Voici 4 définitions récentes (1):

RCOG 2011	Survenue d'au moins 3 fausses couches du premier trimestre de la grossesse
CNGOF 2014	Survenue d'au moins 3 fausses couches avant 14SA
ESHRE 2017	Survenue de deux pertes foetales ou plus avant 24SA
ICMART 2017	Survenue de deux pertes fœtales ou plus avant 22SA

Comme décrit. Sur ce tableau, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) considère le caractère « répétitif » à partir de 3 fausses couches consécutives avant 10 SA, alors que pour l'European society of human reproduction and embryology (ESHRE), il s'agit d'au moins 2 évènements, consécutifs ou non, avant 24 SA.

Il faut savoir que 5 % des couples auront au moins deux fausses couches et 1 à 2 % trois fausses couches ou plus.

CNGOF 2014 :

- < 10 SA
- 3 fausses couches – Consécutives

ESHRE 2017

- < 24 SA
- Au moins 2 fausses couches - +/- consécutives

SEF (Société espagnole de fertilité)

La définition des fausses couches récurrentes équivaut à la perte de deux ou plusieurs grossesses cliniques avant la 22è semaine de grossesse, pas nécessairement consécutives. À partir de la 22ème semaine de grossesse, il y a des nouveau-nés vivants, donc si la perte de grossesse survient après cette semaine, on parlera de mort fœtale et non de fausse couche ( )

MATERIELS ET METHODES

1. Objectifs de l'étude :

L'étude a pour objectif de repérer les différents cas de maladies abortives pris en charge au Service de Gynécologie Obstétrique II du CHU HASSAN II FES, de décrire les différents aspects de notre prise en charge, les difficultés rencontrées et de comparer nos données à celles de la littérature.

2. Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective descriptive étalée sur une durée de 2 ans entre 1er janvier 2021 au 31 décembre 2023 incluant toutes les patientes ayant fait au moins 2 fausses couches à répétition < 24 SA et prises en charge au Service de Gynécologie Obstétrique II du CHU HASSAN II FES.

3. Méthodes de l'étude :

Les données analysées ont été extraites à partir des dossiers cliniques des patientes suivies dans l'unité de PMA (procréation médicalement assistée) prises en charges en ambulatoire durant ladite période d'étude.

L'analyse a porté sur les éléments suivants :

Données épidémiologiques : années de mariage, profession (à risque), consanguinité, IMC, situation matrimoniale,

Antécédents : médicaux ; chirurgicaux, gynéco-obstétricaux

Données paracliniques : bilans biologiques, bilans radiologiques

Données thérapeutiques basées sur les étiologies incriminées.

4. Méthodes de recueil :

Toutes les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation à partir des dossiers répertoriées (annexe 1).

5. Limites de l'étude :

Parmi les limites de notre étude :

- Les patientes n'ayant pas fait le minimum d'investigations par manque de moyens.
- Notre étude aurait pu être faite à plus grande échelle, voire même au plan national, incluant ainsi des milieux différents ; ce qui auraient apporté d'autres dimensions à nos données.

RESULTATS

1. Données épidémiologiques :

Durant une période de 2 ans, de Janvier 2021 à décembre 2023, 33 femmes ont été recensées au service de gynécologie obstétrique II au CHU HASSAN II DE FÈS.

- **Âge :**

L'âge moyen de nos patientes est de 31 ans, avec des extrêmes allant de 23 ans à 45 ans.

Concernant les conjoints, l'âge moyen était entre 32 et 49 avec une moyenne de 40 ans.

- **Les années de mariage**

Les années de mariage variaient entre 2ans et 14 ans avec une moyenne de 7 ans de mariage.

- **La consanguinité**

Des 33 patientes, 8 avaient une notion de consanguinité du 1er degré

- **IMC (indice de masse corporelle)**

Les IMC ont varié entre 21 et 45 avec une moyenne de 26,7 kg/m2.

- **Profession :**

Toutes les patientes sont des femmes au foyer et 1 seule avait une profession à risque (infirmière).

- **Habitudes toxiques :**

Aucun cas de tabagisme, de consommation d'alcool ou d'autres habitudes

Toxiques n'a été rapporté dans notre série.

Neanmoins, concernant les conjoints, 6 avaient des habitudes toxiques.

❖ **Statut des femmes dans le foyer**

Sur les 33 patientes, 2 étaient les 2eme épouse de leur mari donc 2ème lit. A noter que les 1ères épouses n'avaient que des naissances vivantes.

2. Antécédents médicaux et chirurgicaux :

❖ **Médicaux :**

Comme ATCD, 1 patiente était diabétique, 2 avaient l'HTA, 2 la dyslipidémie, 3 avaient un SAPL confirmé (toutes sous aspirine et corticoides) et avaient comme facteurs de risque un déficit en protéine S. Aucune de nos patientes n'avait un ATCD de MTEV.

❖ **Chirurgicaux :**

Par ailleurs sur le plan chirurgical, 1 avait bénéficié d'une salpingectomie pour GEU et 4 antécédents de césarienne.

❖ **Familiaux :**

Aucune anomalie génétique retrouvée dans les familles des 33 patientes.

3. Antécédents gynéco-obstétricaux:

❖ **Gestité et parité :**

Les gestités ont variées entre 2 et 12 avec une moyenne de 4 et les parités entre 0 et 3 avec une moyenne de 0,6. la moyenne des fausses couches est de 3,5 avec une moyenne de curetage de 0,7.

❖ **L'Age des premières règles :**

L'Age d'apparition des premières règles varie de 12 ans à 15 ans avec une moyenne de 13 ans.

❖ Antécédents des conjoints

Selon les informations données par nos patientes, aucun des conjoints n'avait de tares (hypertension, diabète cardiopathie, néphropathie), 1 seul avait bénéficié d'une chirurgie testiculaire non étiquetée. A noter que son spermogramme était revenu normal.

Sur les 33 conjoints, 1 seul avait un problème d'érection associé sans pour autant avoir une baisse de la libido, et 1 autre une malformation à type d'ectopie testiculaire avec un spermogramme objectivant une oligoasthénospermie ». A noter qu'aucun ne rapportait de baisse de la libido.

4. Examen clinique

❖ L'examen gynécologique

Il est revenu normal chez toutes nos patientes, en dehors d'un ectropion chez une seule patiente.

Signes d'hyperandrogénie (hisrutisme, acne, hyperpilosite, alopécoe)

Ces signes étaient présents chez 3 patientes

5. Étude para clinique :

❖ Échographie pelvienne :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie pelvienne qui a :

Deux utérus poly-myomateux

Trois utérus adénomyosiques

Un utérus cloisonné

❖ Bilans biologiques

Bilans	Nombre faits	Nombre non faits	Nombre normaux	Nombres anormaux	Type d'anomalies/ Particularités
Bilan thyroïdien	14	19	14	0	
Groupage	33	0			3 rhésus (-) ayant reçu l'anti-D
Diabète	33	0	33	0	
Bilan hormonal	8	25	8	0	
Ac anti cardiolipine	4	29	3	1	Modérément élevé
Ac anti nucléaire	4	29	3	1	Modérément élevé
Ac anti beta2GP1	0	33			
Protéine C	5	28	4	1	Déficit quantitatif
Protéine S	5	28	2	3	Déficit quantitatif
Facteur de Leiden	5	28	3	2	Diminué
Antithrombine III	5	28	5	0	Baisse du taux et activité
MTHFR	5	28	3	2	Mutés
Homocystéine	5	28	3	2	Élevée
Caryotype	5	28	5	0	
Spermogramme Spermocytogramme	15	18	13	2	-1 oligo-astheno-spermie -1 oligo-astheno-necrospermie)

NB :la patiente ayant le SAPL positif avait comme facteurs de risque un déficit quantitatif en protéine S.

Le bilan thyroïdien était fait de TSH, LT3, LT4

Le bilan hormonal était fait de FSH,LH et dans certains cas d'AMH

- Le complément hystéroscopie a été réalisé chez toutes nos patientes : 1 endométrite, 1 endo-cervicite,1 cloison utérine ; les 29 autres patientes avaient des hystéroscopies normales.

DISCUSSION

- **EPIDEMIOLOGIE**

La prévalence des fausses couches à répétition se situe entre 0,8 et 3 % en fonction des études réalisées à partir d'enquêtes. Les données du registre écossais montrent une prévalence des fausses couches de 5%. Les études des caryotypes sur produit de fausse couche permettent d'évaluer la proportion des aneuploïdies en fonction de l'âge de la patiente, de l'âge gestationnel de la grossesse au moment de la fausse couche et du nombre de fausses couches antérieures. (2)

- La proportion d'aneuploïdies augmente avec l'âge maternel (5):
  - < 25 ans : 54 %
  - < 30 ans : 56 %
  - < 35 ans : 58 %
  - < 40 ans : 72 %
  - > 40 ans : 71 %
- La proportion d'aneuploïdies diminue avec le nombre de fausses couches antérieures (6) :
  - 2 FCS : 63 % d'aneuploïdies
  - 3 FCS : 59 % d'aneuploïdiess
  - 4 FCS : 55 % d'aneuploïdies
  - 5 FCS : 39 % d'aneuploïdies
  - 6 FCS : 29 % d'aneuploïdies
  - 10-20 FCS : 11 % d'aneuploïdies

- Le risque de fausses couches augmente avec le nombre de FCS antérieures (6) :
    - 2 FCS : 23 % de récidive
    - 3 FCS : 32 % de récidive
    - 4 FCS : 37 % de récidive
    - 5 FCS : 49 % de récidive
    - 6 FCS : 64 % de récidive
    - 10-20 FCS : 94 % de récidive
- La probabilité d'aneuploïdie diminue avec l'âge gestationnel au moment de la fausse couche après 11 SA environ (7) :
    - < 7 SA : 60 % d'aneuploïdies
    - 8-9 SA : 60 % d'aneuploïdies
    - < 10 SA : 62 % d'aneuploïdies
    - 10-11 SA : 64 % d'aneuploïdies
    - 10-15 SA : 47 % d'aneuploïdies
    - 16-20 SA : 34 % d'aneuploïdies

L'analyse caryotypique des produits de fausses couches permet donc de conclure que plus la patiente a eu d'antécédents de fausses couches moins la proportion d'aneuploïdies est importante et plus le risque de fausse couche à la prochaine grossesse est élevé.

Il a été rapporté que la fausse couche à répétition affecte environ 1% à 2 % des femmes, lorsqu'elles sont définies comme trois fausses couches consécutives avant 20 semaines de la dernière menstruation (Ford et Schust, 2009).

Dans une étude japonaise plus récente basée sur un questionnaire auprès d'un groupe non sélectionné de femmes âgées de 35 à 79 ans, 0,88 % ont signalé 3 fausses couches consécutives (Sugiura-Ogasawara et al., 2013b).

❖ Fausses couches :

- 8-15% des grossesses cliniques (>6SA)
- Arrêts très précoces fréquents
  - Avant même le retard de règles
  - 1 grossesse sur 2 aboutit à une naissance
- > 80% au 1er trimestre
  - 30%<6SA
  - 60% : 6-10 SA
  - 5-10% ≥ 10 SA
- 1 femme sur 2 : au moins 1 fausse couche

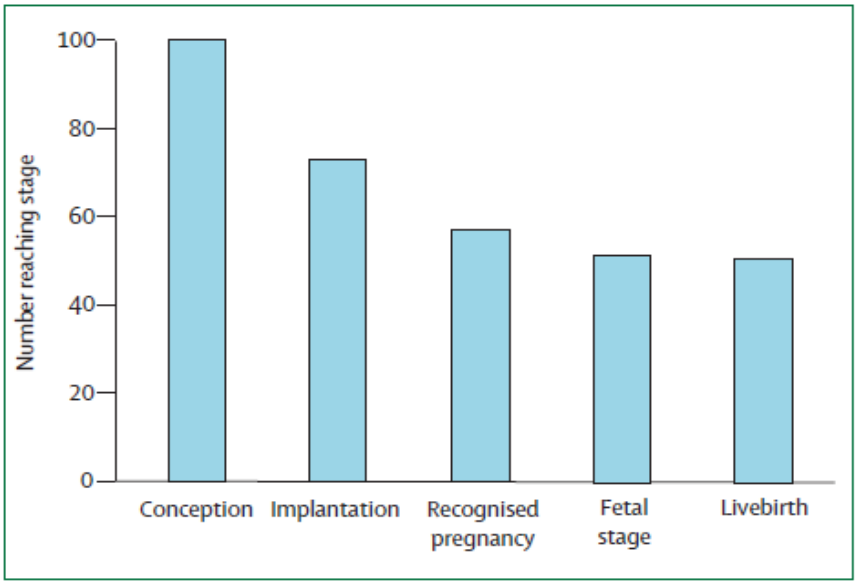


Figure 1: Number of conceptions expected to reach each stage of pregnancy[1]

<u>Les Fausses couches spontanées précoces (FCS):</u>

- - 5% des couples : au moins 2 FCS
- - 1à 2% des couples : 3 FCS ou plus.

- **FACTEURS DE RISQUES**

La principale étiologie de la fausse couche est l'aneuploïdie embryonnaire. Cependant, plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence (4-5):

- Les paramètres maternels (âge >35 ans ou <20 ans, IMC >30, la consomation de tabac, d'alcool ou de caféine) ;
- Les malformations utérines congénitales, notamment les utérus cloisonnés ;
- Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) ;
- Les anomalies chromosomiques parentales (source d'aneuploïdie fœtale) ;
- L'endométrite chronique, dont la définition histologique est débattue actuellement en l'absence de marqueur spécifique performant ;
- Les causes endocriniennes (diabète déséquilibré, hypothyroïdie, hyperprolactinémie, bloc en 21-hydroxylase de forme tardive) ;
- Certaines pathologies auto-immunes (maladie de cœliaque, autoimmunité thyroïdienne);
- Les carences vitaminiques.

1. Age maternel : Prévalence des fausses couches augmente avec l'âge

L'âge avancé de la femme est un facteur de risque bien établi d'hypofertilité féminine, d'anomalies fœtales, de mortinatalité, et complications obstétricales (Nybo Andersen et al., 2000, Sauer,2015).

Les couples devraient commencer à essayer de concevoir lorsque la partenaire féminine a 31 ans ou moins pour avoir une chance d'au moins 90 % de réaliser une famille avec deux enfants. Si la FIV n'est pas une option, les couples devraient commencer au plus tard à l'âge de 27 ans. Pour créer une famille avec un enfant, les couples devraient commencer à essayer avant l'âge 32 ans, ou 35 ans si la FIV est une option (Habbema et al., 2015).

Une association entre l'âge avancé des femmes et les fausses couches a répétitions a été régulièrement démontrée dans plusieurs études. Sur la base de 2 cohortes (n=119+165), Cauchi et ses collègues ont conclu que les femmes âgées de moins de 30 ans avaient un taux de réussite des grossesses ultérieures que les femmes ayant un âge supérieur à 30 ans qui avaient un facteur de risque de fausse couche (Cauchi et al., 1991).

Une étude de cohorte descriptive évaluant la chance de naissance vivante dans 987 couples suivis pour les fausses couches à répétitions au cours d'une période de suivi de 5 ans a trouvé une diminution significative de la chance de naissance vivante avec l'augmentation de l'âge des femmes (Lund et al., 2012).

Dans une étude épidémiologique réalisée en Écosse (n = 151 021), le risque de fausse couche a considérablement augmenté après l'âge de 30 ans, indépendamment des antécédents obstétricaux (Bhattacharya et al., 2010)

Age (years)	Total number of pregnancies	Miscarriage rate
20-24	350 395	9%
25-29	414 149	11%
30-34	235 049	15%
35-39	93 940	25%
40-44	25 132	51%
≥ 45	1865	75%

Table 2: Miscarriage rates stratified by maternal age at conception[31]

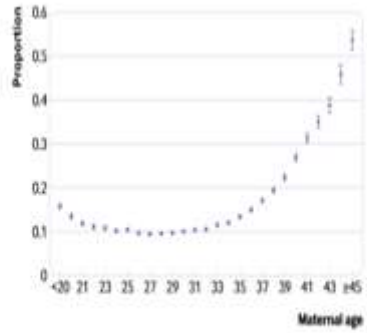


Fig 2 | Risk of miscarriage according to maternal age. The bars for each point reflect the 95% confidence intervals

(Magnus, BMJ, 2019) Registre Danois > 420 000 grossesses entre 2009 et 2013

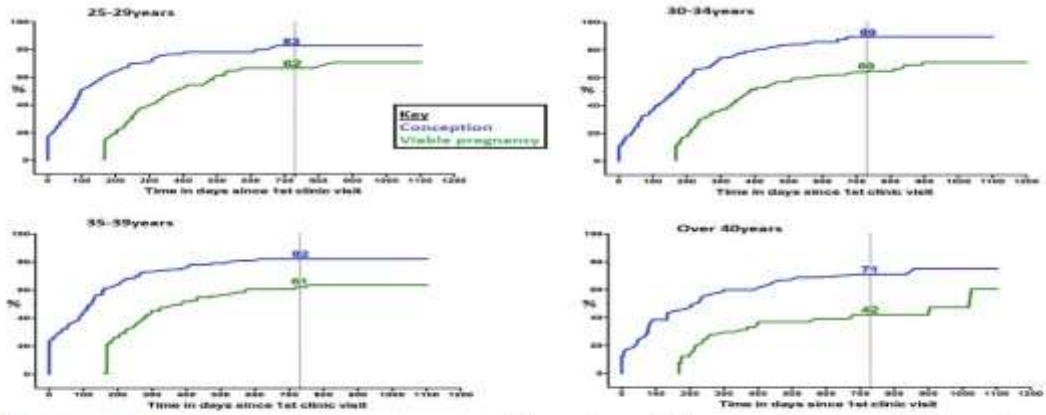


Figure 3 Comparing conception to >24 weeks gestation by age.

Cette Étude de cohorte prospective anglaise entre 2017 et 2020 concernant 639 femmes démontre que la probabilité d'avoir une grossesse atteignant la viabilité >24 SA diminue avec l'âge.

Recommandations

Les femmes devraient être informées avec sensibilité que le risque de perte de grossesse est plus faible chez les femmes âgées de 20 à 35 ans.

Les femmes devraient être informées avec sensibilité que le risque de fausses couches augmente rapidement après 40 ans.

2. Âge masculin

La plupart des études évaluant l'âge des hommes ont rapporté une association significative entre l'augmentation de l'âge des hommes et l'incidence des fausses couches (Sharma et al., 2015).

3. IMC Maternel

L'insuffisance pondérale (IMC <18,5) s'est avérée être significativement associée à un premier trimestre marqué par des fausses couches dans une vaste étude cas-témoins (OR 1,72 ; IC à 95 % 1,17-2,53) menée en 2007 (Maconochie et al., 2007). Ci-dessous, une autre étude comparant le rapport entre l'IMC de la mère et la survenue de fausses couches. Il est clairement démontré ici que la survenue de fausses coches augmente avec l'IMC surtout si celui-ci est >35kg/m2

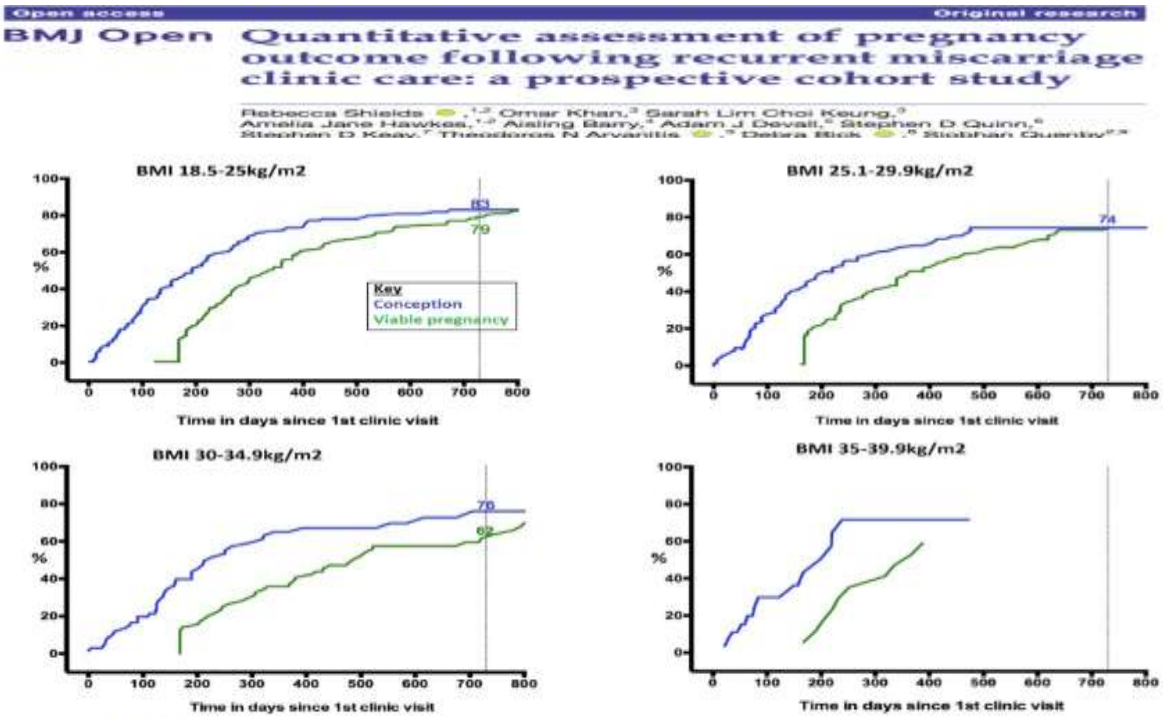


Figure 4 Time from initial consultation to conception/>24 weeks gestation by female BMI range. BMI, body mass index.

4. Mode de vie

❖ Exposition

L'exposition professionnelle ou environnementale sont aussi des facteur de risque de fausses couches à répétitions. Ici nous mettons ce fait en évidence dans 2 études.Dans les deux études, les taux sériques de zinc, de cuivre et de vitamine E étaient significativement plus faibles chez 35 femmes et le sélénium sérique, le plomb et le cadmium étaient significativement plus élevés par rapport aux 34 témoins, ce qui pourrait indiquer que les métaux lourds et un manque de micronutriments pourraient provoquer une fausse couche chez les femmes ayant les fausses couches a répétitions (Ajayi et al., 2012).

-Alcool (*Sundermann 2019 Méta analyse)*

Actuellement il n'y a plus aucun doute concernant le facteur incriminant et non négligeable de l'alcool dans la survenue de f fausses couches comme le montre ces 2 études.

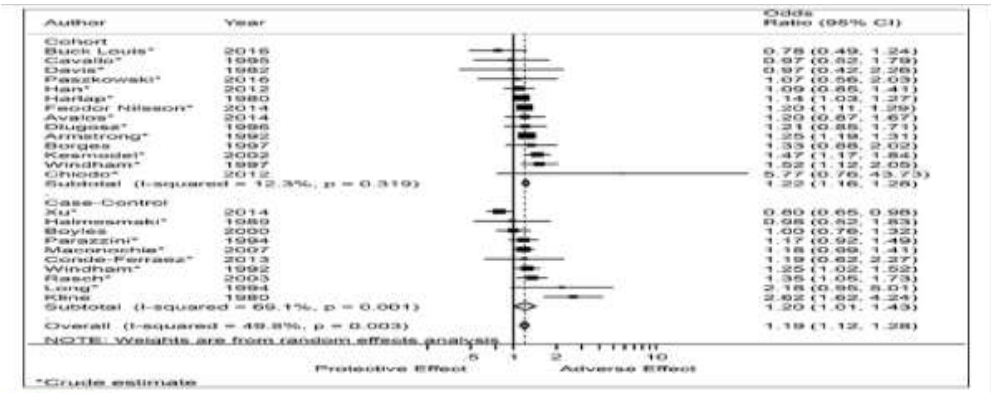


Figure 2
Forest plot for the association between alcohol exposure during pregnancy and risk of miscarriage with subgroup estimates by study design. Size of point estimate markers indicates weight in meta-analysis. Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence ...

Table 4 Adjusted[a] hazard ratios for fetal death in four periods of pregnancy according to average alcohol consumption during pregnancy ($N = 91\,843$ pregnancies, of which 3595 resulted in fetal death)

Average alcohol consumption	Risk of first trimester miscarriage (95% CI)	Risk of early second trimester miscarriage Weeks 13–16 (95% CI)	Risk of later second trimester miscarriage Weeks 17–22 (95% CI)	Risk of stillbirth (95% CI)
0 drinks per week	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
½–1½ drinks per week	1.05 (0.94–1.18)	1.19 (1.04–1.37)	1.04 (0.84–1.29)	0.90 (0.73–1.12)
2–3½ drinks per week	1.66 (1.43–1.92)	1.57 (1.30–1.90)	0.81 (0.57–1.17)	0.88 (0.63–1.24)
⩾4 drinks per week	2.82 (2.27–3.49)	1.73 (1.24–2.41)	1.04 (0.57–1.93)	1.28 (0.76–2.18)

The Danish National Birth Cohort, 1996–2003.
[a]Adjusted for maternal age, parity, number of previous abortions, coffee consumption, changes in alcohol consumption since prior to pregnancy and smoking. Effect of parity, coffee consumption and smoking stratified according to period.

(ndersen 2012 92 719 femmes. Danish National Birth Cohort)

Recommandations

Les couples atteints de RPL doivent être informés que la consommation excessive d'alcool ; la consommation est un facteur de risque possible de fausse couche et facteur de risque avéré de problèmes fœtaux (alcool fœtal syndrome).

Il faut conseiller aux couples ayant des fausses couches a répétitions de limiter l'alcool.

- **Tabac**

Dans une étude rétrospective, comparant le comportement de style de vie chez 326 femmes ayant fait des fausses couches répétées et 400 témoins qui avaient au moins une naissance vivante, l'exposition environnementale à la fumée de tabac (tabagisme passif) a considérablement augmenté le risque de fausses couches a répétitions par rapport aux témoins sans tabac.

Le risque augmente avec la durée quotidienne d'exposition (OR ajusté 2,30 ; IC à 95 % 1,50-3,52 pour une courte exposition de <1h/jour ; OR ajusté 4,75 ; IC à 95 % 3,23-6,99 pour une exposition longue ≥1 h/jour).

Cette méta analyse met en évidence ce fait

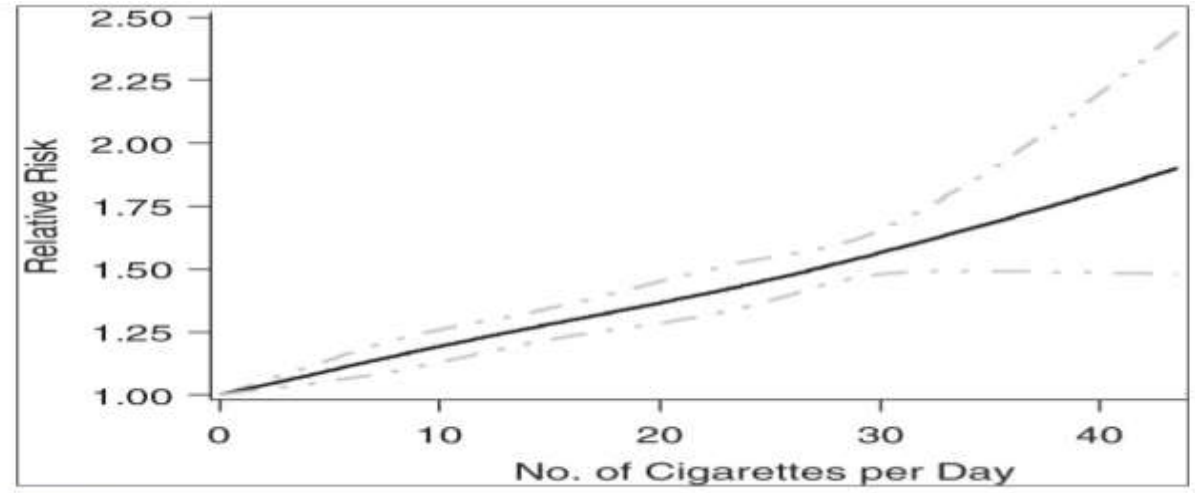


Figure 3.
Relative risk of miscarriage versus number of cigarettes smoked per day.

Pineles 2014. Am J of Epidemio Méta analyse

Recommandation

Les couples ayant des fausses couches a répétitions doivent être informés que le tabagisme peut avoir un impact négatif sur leurs chances d'avoir une naissance vivante, et il est donc recommandé d'arrêter de fumer.

- **Caféine**

La consommation de caféine a une relation dose effet sur la survenue de Fausses couches à répétition à partir d'une tasse et demi par jour.

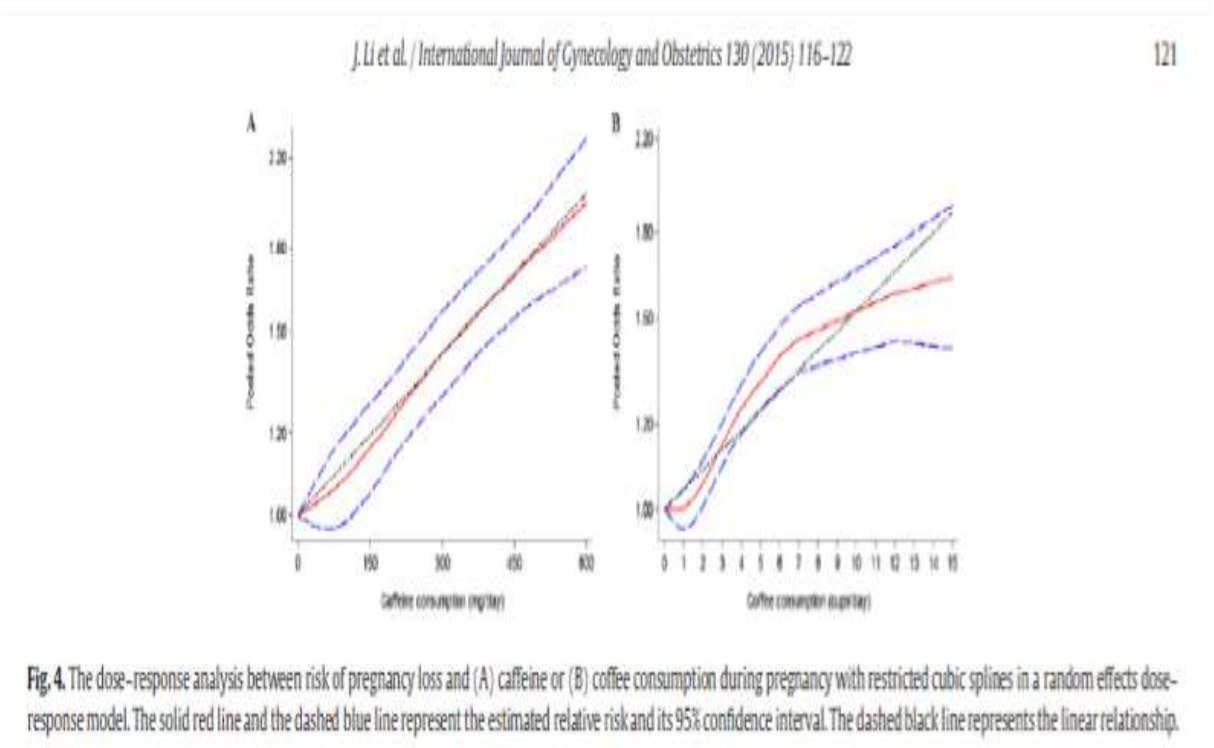


Fig. 4. The dose-response analysis between risk of pregnancy loss and (A) caffeine or (B) coffee consumption during pregnancy with restricted cubic splines in a random effects dose-response model. The solid red line and the dashed blue line represent the estimated relative risk and its 95% confidence interval. The dashed black line represents the linear relationship.

Revue littérature. Significatif > 150ml/j caféine soit une tasse et demi de café -Stress

Il est connu depuis la nuit des temps que les métiers à risque exposant à un fort stress maternel changent en mauvais pronostic l'issue de la grossesse.

Des études ont suggéré que le stress maternel pendant la grossesse est peut-être associé à une augmentation risque de plusieurs issues défavorables de la grossesse et de l'accouchement, mais il n'existe actuellement aucune étude de haute qualité disponible. L'impact du stress sur le risque de fausse couche ou de fausse couche à répétition n'est pas clair.

Une Étude de cohorte, menée par Li en 2012 incluant 85 femmes a mis en évidence un meilleur Score de stress (Positive Affect scale) , chez les femmes qui ne consommaient pas de caféine versus celles qui en consommaient.

- **Facteurs masculins**
- **Les facteurs masculins qui semblent être associes aux FCR sont** :

Classiquement on ne lui attribuait aucune valeur de cause sauf chez les hommes présentant des altérations du caryotype. Les recherches réalisées ces dernières années indiquent que des altérations dans la formation des spermatozoïdes (spermatogénèse) peuvent être à l'origine des fausses-couches à répétition. De ce point, nous déduisons l'importance de l'étude exhaustive du facteur masculin, et évitons d'attribuer systématiquement au facteur féminin l'origine du problème.

Après avoir réalisé toutes les études pertinentes connues actuellement, pour un pourcentage de patientes il sera impossible d'identifier la cause. Cependant, les découvertes médicales, biologiques et technologiques qui se sont développées au cours de ces dernières décennies ont permis de parvenir à un diagnostic de cause dans de nombreux cas et ainsi pouvoir corriger ou palier les éventuelles causes. Concrètement, dans les cas de fausses-couches à répétition d'origine embryonnaire (dues à l'altération du caryotype), le diagnostic génétique préimplantatoire **(DGP)** permet de différencier les embryons sains des anormaux en parvenant à diminuer en grande mesure le taux de fausses-couches dans ces cas, et cela a une importance particulière compte-tenu de l'âge moyen des patients qui consultent les centres de Médicine Reproductive.

-Age avancé : Tendance vers augmentation de risque avec l'Age Significatif à partir de 40 ans<13SA<20SA

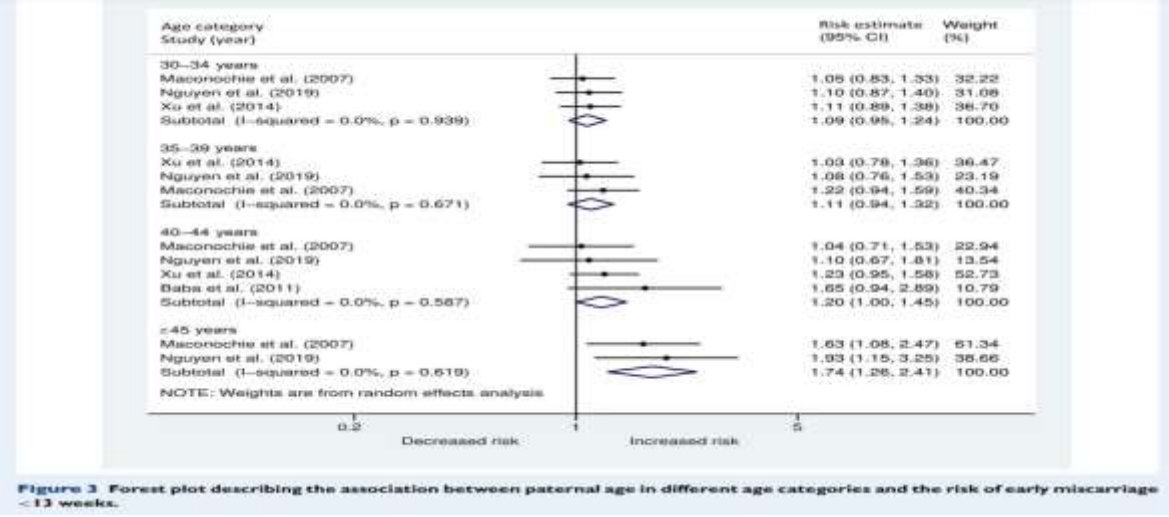


Figure 3 Forest plot describing the association between paternal age in different age categories and the risk of early miscarriage <13 weeks.

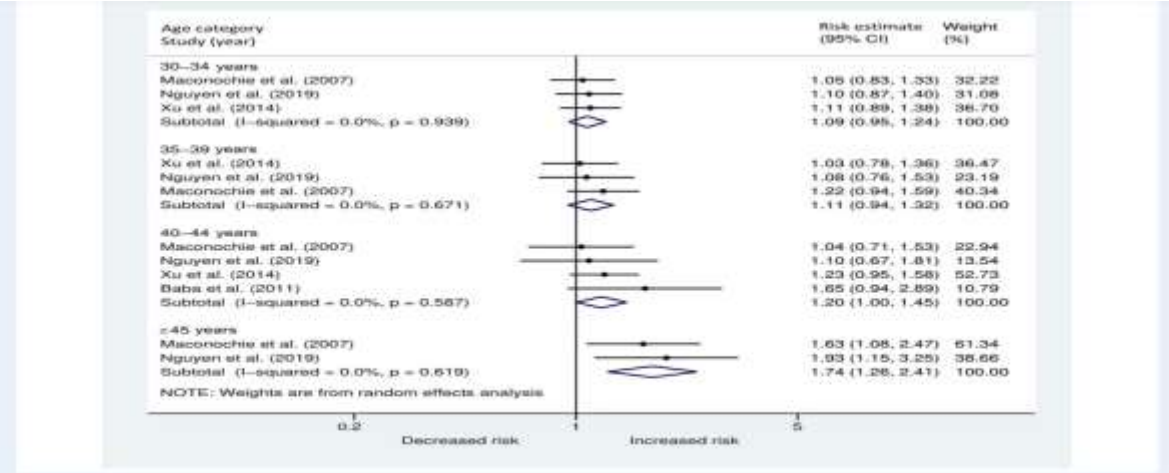


Figure 3 Forest plot describing the association between paternal age in different age categories and the risk of early miscarriage <13 weeks.

❖ Paramètres spermatiques

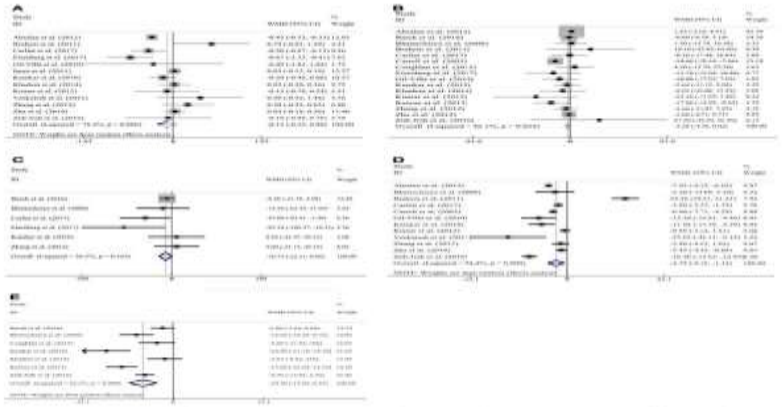


FIGURE 2 | Meta-analysis of the relations between fractional semen parameters and unexplained recurrent miscarriage. **(A)** Relation between volume and unexplained recurrent miscarriage; **(B)** relation between sperm concentration and unexplained recurrent miscarriage; **(C)** relation between total sperm count and unexplained recurrent miscarriage; **(D)** relation between progressive motility and unexplained recurrent miscarriage; and **(E)** relation between total motility and unexplained recurrent miscarriage.

Impact mobilité sur risque FC Numération ? Hétérogénéité des études

Male sperm quality and risk of recurrent spontaneous abortion in Chinese couples

A systematic review and meta-analysis

Jinqi Li, MD[a], Liu Luo, MD[a], Jingyi Diao, MD[a], Yihuan Li, MD[a], Senmao Zhang, MD[a], Letao Chen, MD[a], Tubao Yang, PhD[a], Jiabi Qin, PhD[a,b,c,*]

2021 Medicine

Table 2

Remaining semen parameters associated with risk of RSA.

Sperm factors	Sample size		Forest plot	Standard mean difference (95%CI)	*P* Value	Measure of heterogeneity	
	Case group	Control group				*P*	I^2(%)
Sperm density(10^6/ml)	1630	1285		−0.53 (−0.75,−0.30)	<.00001	<.00001	88
Sperm viability(%)	689	644		−1.03 (−1.52,−0.54)	<.0001	<.00001	94
Sperm progressive motility rate(%)	1288	946		−0.76 (−1.06,−0.46)	<.00001	<.00001	91
Normal sperm morphology rate(%)	522	372		−0.56 (−0.99,−0.12)	.01	<.00001	89
Sperm deformity rate(%)	712	526		1.29 (0.60,1.97)	.0002	<.00001	96
Sperm DFI(%)	1181	925		1.60 (1.04,2.17)	<.00001	<.00001	97

DFI = DNA fragmentation index, RSA = recurrent spontaneous abortion.

❖ **Impact**

- Concentration
- Viabilité
- Mobilité
- Morphologie
- Fragmentation
- Pas d'impact du volume ou du pH spermatique
- Hétérogénéité des études
- Fragmentation ADN spermatique

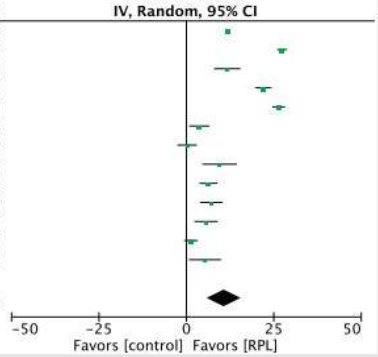
Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis

Dana B. McQueen, M.D., M.A.S., John Zhang, Ph.D., and Jared C. Robins, M.D.

Impact de la fragmentation de l'ADN spermatique fait l'objet d'hétérogénéité des études

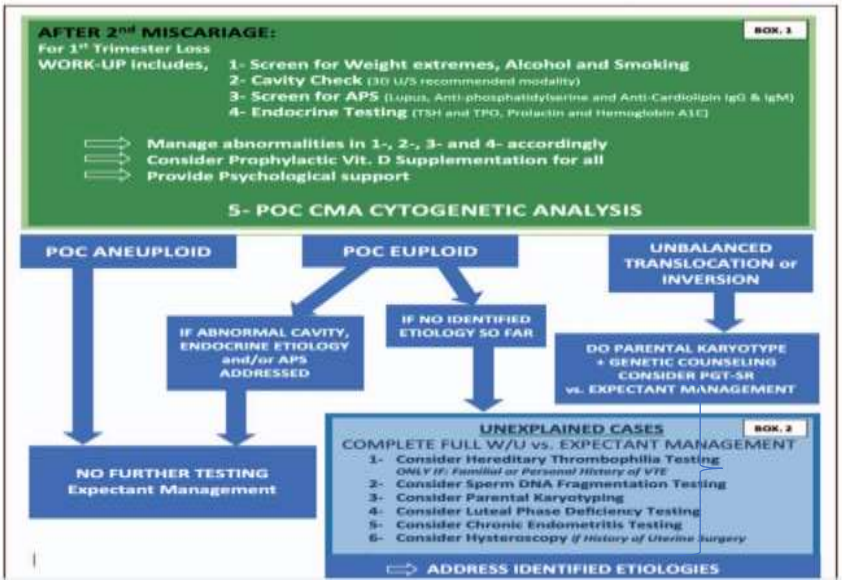
Study or Subgroup	Recurrent Pregnancy Loss Mean	SD	Total	Fertile Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Absalan 2012	23.3	1.1	30	11.6	0.5	30	7.9%	11.70 [11.27, 12.13]
Bareh 2016	36.8	2.7	26	9.4	2.7	31	7.9%	27.40 [25.99, 28.81]
Bhattachara 2008	18.1	16.1	74	6.4	3.6	65	7.6%	11.70 [7.93, 15.47]
Brahem 2011	32.2	6.1	31	10.2	2.1	20	7.8%	22.00 [19.66, 24.34]
Carrell 2003	38.3	4.2	21	11.9	1	26	7.8%	26.40 [24.56, 28.24]
Coughlan 2014	10.9	1.9	16	7.2	3.7	7	7.7%	3.70 [0.81, 6.59]
Esquerre-Lamare 2018	6.8	5.6	33	6.6	5.5	27	7.7%	0.20 [-2.62, 3.02]
Imam 2011	23.4	9.9	20	13.9	5.4	20	7.3%	9.50 [4.56, 14.44]
Kumar 2012	28.1	5	45	21.8	4.8	20	7.8%	6.30 [3.74, 8.86]
Ribas 2012	19.3	6.1	20	12.2	4.6	25	7.7%	7.10 [3.88, 10.32]
Ruixue 2013	25.6	11.5	68	20	7.7	63	7.6%	5.60 [2.27, 8.93]
Zhang 2012	15.2	6.4	111	13.9	4.4	30	7.8%	1.30 [-0.67, 3.27]
Zidi-Jrah 2016	17.1	9.3	22	11.8	5.7	20	7.4%	5.30 [0.68, 9.92]
Total (95% CI)			**517**			**384**	**100.0%**	**10.70 [5.82, 15.58]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 78.10$; $Chi^2 = 1019.62$, df = 12 ($P < 0.00001$); $I^2 = 99\%$
Test for overall effect: $Z = 4.30$ ($P < 0.0001$)



Primary outcome in overall analysis.

McQueen. Sperm DNA fragmentation and RPL. Fertil Steril 2019.



2ème intention : cas par cas

Recommandations Américaines 2020

Proposer RHD : stop tabac, limiter OH, activité physique

Recommandations

Chez le partenaire masculin, il est suggéré d'évaluer les facteurs de style de vie (tabagisme, consommation d'alcool, habitudes d'exercice et poids).

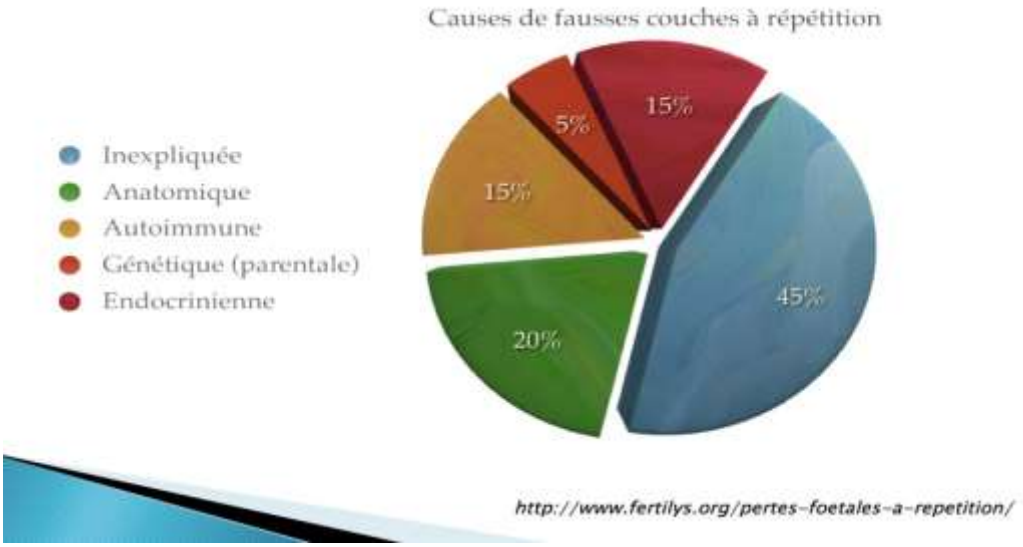
L'évaluation de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes chez les couples atteints de *FC* répétitives peut être considéré à des fins explicatives, sur la base de données indirectes.

Il existe un ensemble modéré de preuves indiquant des associations entre la *FC* répétitives et un sperme de mauvaise qualité ; en particulier les spermatozoïdes avec une fragmentation élevée de l'ADN.

Puisqu'il existe également des preuves claires que les dommages à l'ADN des spermatozoïdes sont causés par des modes de vie malsains (tels que tabagisme, obésité et exercice excessif), les cliniciens pourraient sensibiliser les couples à ces risques.

- **ETIOLOGIES**

ETIOLOGIES RETROUVEES DANS LA LITTÉRATURE



Une étude Américaine fate en 2020 concernant 1398 femmes suivies dans le cadre des maladies abortives a individualisé par fréquence les différentes étiologies. La première la plus incriminée était le SAPL (Syndrome des anticorps anti-phospholipides) suivi des malformations et anomalies utérines.

Recommandations AMERICAINES 2020

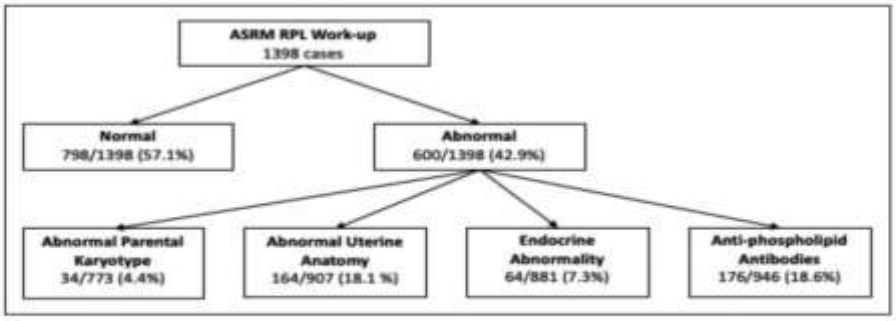


FIGURE 1. Results of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation couples with recurrent pregnancy loss. A total of 1398 couples with two or more documented early pregnancy losses of 1398 had a complete evaluation as recommended by American Society for Reproductive Medicine [3]. More that 55% of couples had a normal evaluation and were classified as unexplained recurrent pregnancy loss. Updated from [5].

❖ **Anomalies utérines**

➢ **Morphologiques**

Une association entre les malformations utérines congénitales et les fausses couches à répétition (RPL) a été bien documenté, mais la prévalence exacte dans cette population n'a pas été clairement définie (Saraveloset al., 2008). (9-10)

Les malformations congénitales des voies müllériennes potentiellement pertinentes comprennent l'utérus cloisonné, l'utérus bi corporel avec col normal (AFS utérus bicorne), utérus bi corporel avec col double (utérus didelphique AFS) et hémi-utérin (utérus unicorne AFS).

La prévalence de malformations de l'utérus est plus élevée chez les femmes ayant des antécédents de *FC* répétitives (13,3 % ; IC à 95 % 8,9-20) que chez les femmes de population générale/fertile (5,5 % ; IC à 95 % 3,5-8,5).

Le diagnostic des malformations utérines congénitales par l'imagerie de l'utérus peut être envisagé chez les femmes atteintes de *FC* répétitives (primaire ou secondaire) (Jaslow et Kutteh, 2013).

L'imagerie pour la détection des malformations utérines a été réalisée avec une gamme de différentes techniques, toutes avec des potentiels et des limites différents pour diagnostiquer les différents types de malformations.

Un consensus ESHRE pour le diagnostic des malformations utérines congénitales a été récemment publié (Grimbizis et al., 2016).

Dans la revue de Saravelos, l'hystéroscopie et la laparoscopie combinées ont été considérées comme gold standard dans le diagnostic des

malformations utérines, car elles permettent une visualisation directe des contours internes et externes de l'utérus (Saravelos et al., 2008.

Le principal inconvénient de l'hystéroscopie est le caractère invasif de la procédure.

La sonohystérographie (ou hystérosonographie) (SHG) apparaît comme une procédure sûre qui offre plus d'informations sur les anomalies utérines que l'hystérosalpingographie (HSG) ou l'échographie (US) seules (Tur-Kaspa et al., 2006).

L'hystérosonographie SHG est précis dans le diagnostic et la classification des malformations utérines congénitales (Ventolini et al., 2004, Valenzano et al., 2006).

De plus, l'hystérosonographie SHG a une sensibilité et une spécificité plus élevées que l'HSG ou l'hystéroscopie diagnostique pour diagnostiquer les malformations utérines en général (Ludwin et al., 2011).

L'échographie bidimensionnelle et l'hystérosalpingographie (HSG) sont non invasives et largement disponibles. L'échographie bidimensionnelle a une faible sensibilité, mais une spécificité élevée pour le diagnostic des malformations.

L'hystérosalpingographie HSG a une bonne sensibilité pour diagnostiquer des malformations utérines plus prononcées, mais elle est limitée pour différencier les types de malformations (Saravelos et al., 2008).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été proposée comme un test optimal qui permet une analyse simultanée et une évaluation de la cavité et du fond de l'utérus, bien qu'il existe une controverse quant à savoir si l'IRM

peut remplacer l'hystéroscopie et la laparoscopie combinées (Chan et al., 2011b)

L'IRM peut être utilisée pour étendre l'examen à l'abdomen, ce qui pourrait être utile dans la détection des malformations rénales qui sont fréquemment associées aux malformations utérines (Oppelt et al., 2007, Hall-Craggs et al., 2013).

La sono-embryoscopie et l'échographie Doppler utérine ont été suggérées pour l'investigation de l'utérus chez les femmes atteintes de *FC repetitives*, mais il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir ces techniques dans l'enquête de routine.

(Frates et al., 1996, Ferreira et al., 2007, Robberecht et al., 2012).

Dans une étude de Jaslow, des malformations acquises ont été trouvées chez 113 femmes atteintes de *FC* répétitives (12,9 %), des malformations congénitales chez 61 femmes (7,0%) et 5 femmes (0,6%) avaient à la fois des malformations congénitales et acquises (Jaslow et Kutteh,2013). Saravelos et ses collègues ont signalé des fibromes chez 8,2 % (79/966) des femmes atteintes de *FC* répétitives (Saravelos et al.2011)

Recommandations

L'hystérographie (SHG) est plus précise que l'HSG dans le diagnostic des malformations utérines. Il peut être utilisé pour évaluer la morphologie utérine lorsque l'échographie 3D n'est pas disponible, ou lorsque la perméabilité tubaire doit être étudiée.

L'IRM n'est pas recommandée comme option de première intention pour l'évaluation des malformations utérines chez les femmes atteintes de *FC* répétitives, mais peut être utilisé là où la 3D US n'est pas disponible.

Dans une étude portant sur 202 femmes présentant des malformations utérines (non RPL), 36% des femmes avaient associé des anomalies, principalement rénales, mais aussi cardiaques, squelettiques et neurologiques ont été détectées. (Oppelt et al., 2007).

- **Prévalence des malformations congénitales : 3 fois plus importante en cas de FCR**

- Anomalie la plus fréquente : utérus cloisonné => Section de cloisons utérines
- Anomalies acquises 8 à 13% des patientes ayant des FCR
- Peu d'études (myomectomie ? Polypectomie ? Metroplastie?)
- ESHRE : pas de données suffisante pour recommander la résection myome ou polype intra- cavitaire
- CNGOF : Après trois fausses couches précoces ou tardives, il est recommandé de corriger les anomalies acquises de la cavité utérine (**grade C**)

❖ **Hydrosalpinx**

L'hydrosalpinx qui se caractérise par une accumulation de liquide dans les trompes de Fallope et qui est directement lié à l'infertilité ou aux difficultés pour parvenir à une grossesse.

Une **lésion ou l'obstruction de l'extrémité d'une trompe** peut entraîner le passage d'un liquide qui va remplir cette dernière. Ce phénomène est appelé hydrosalpinx. L'hydrosalpinx peut empêcher une grossesse normale dans l'utérus lorsque la trompe est gravement endommagée ou bouchée, et qu'elle ne fonctionne pas correctement. La trompe étant bouchée, les sécrétions s'accumulent. Elles peuvent donc remonter dans l'utérus empêchant ainsi l'implantation de l'embryon.

Quant à la cause de l'hydrosalpinx, il est probablement causé par une infection antérieure des trompes. Celle-ci peut avoir été transmise sexuellement. Il peut aussi apparaître à la suite d'une intervention chirurgicale (en particulier une chirurgie tubaire), avoir pour origine des adhérences pelviennes sévères, une endométriose ou d'autres infections comme l'appendicite.

L'hydrosalpinx n'est pas associé à des symptômes spécifiques, à l'exception des **problèmes de fertilité** déjà cités. Dans certains cas, une grossesse extra-utérine peut révéler un problème tubaire. Certaines femmes peuvent également se plaindre de douleurs régulières ou permanentes au niveau de la cavité pelvienne ou du bas-ventre, douleurs qui peuvent s'intensifier dans la période qui précède et suit les règles.

Une Meta analyse comportant 14 études observationnelles dont 13 concernent des Grossesses obtenues par AMP met en évidence que le risque de FCS 1,74 (1,43-2,12) en cas d'Hydrosalpinx.

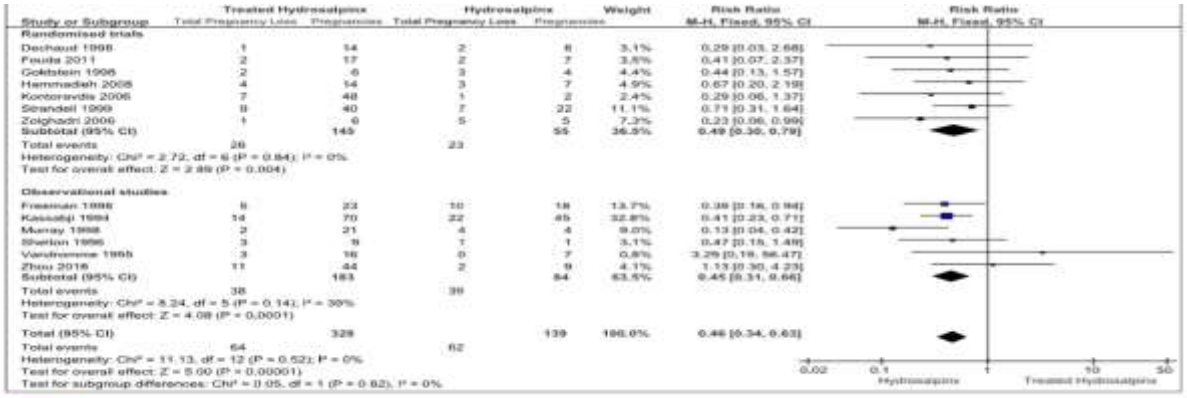
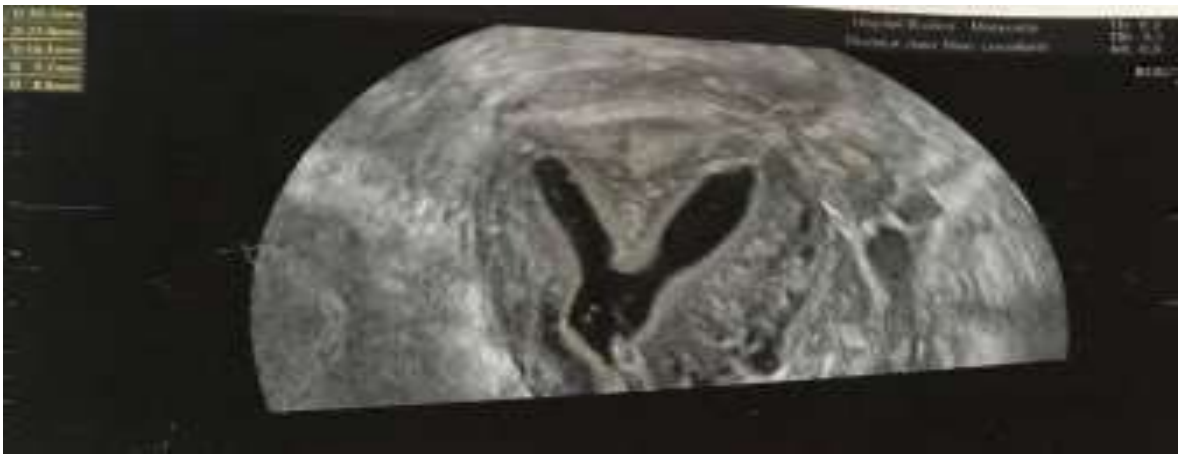


FIGURE 2 Meta-analysis of studies comparing total pregnancy loss in women with hydrosalpinx to women with no hydrosalpinx.



❖ **Traitements :**

- Drainage écho guidé Chirurgie conservatrice – Salpingectomie
- Un autre traitement, la sclérothérapie, consiste à guider une aiguille sous échographie pour retirer le liquide de la trompe atteinte. Ensuite on injecte une substance dite sclérosante destinée à empêcher le liquide de s'accumuler à nouveau.

On constate une diminution du risque de fausses couches si prise en charge hydrosalpinx

❖ **Endométrite chronique**

L'Endométrite Chronique est une inflammation de la muqueuse utérine. Cet aspect de la muqueuse est visible lors d'une hystéroscopie diagnostique. Sur le plan microscopique, l'endométrite est une maladie inflammatoire locale caractérisée par une infiltration plasmocytaire inhabituelle dans les zones stromales de l'endomètre. Il semble exister une altération de la contractilité utérine en cas d'endométrite chronique. L'endométrite est associée souvent à une infection par des bactéries communes ou par mycoplasme.

Il est important de rechercher la présence d'une endométrite chronique dans plusieurs situations : chez les femmes qui font des fausses couches à répétition, dans le cadre du bilan de stérilité et enfin dans les échecs d'inséminations ou de FIV. Enfin la persistance de douleurs et ou de saignements anormaux peut également être expliquée par la présence d'une endométrite.

L'intérêt de l'hystéroscopie est d'apprécier la présence ou non d'une endométrite au sein de la muqueuse : son aspect, sa localisation, son intensité et ainsi définir les conditions propres à son traitement. Le traitement est médical par des antibiotiques.

L'endométrite peut ainsi prendre plusieurs aspects : elle a l'aspect de lésions rouges qui peuvent être localisées autour des orifices de chaque trompe dans la cavité utérine (au niveau des ostiums) et alors signifier la possibilité d'une infection des trompes associée.

Elle peut aussi prendre l'aspect de très petits polypes de moins de 2 mm de diamètre, inégalement répartis à la surface de la muqueuse utérine.

Le traitement de l'Endométrite Chronique est un traitement antibiotique qui doit être pris pendant 15 jours. Selon l'importance de l'endométrite, un contrôle permettant d'apprécier sa disparition sera réalisé ou non par une nouvelle hystéroscopie diagnostique. Parfois une seconde cure d'antibiotiques est nécessaire.

La Prévalence dans la population de femmes avec FCR est très variable selon les études :

- 7 à 58% (Cicinelli et al., 2014, McQueen et al., 2014, McQueen et al., 2015)
- Le Problème : Comment faire le diagnostic ?
- Clinique ? Asymptomatique ou pauci symptomatique
- Hystéroscopie ?

- Marqueurs immuno histologiques ? CD138 ?

❖ **Causes génétiques : anomalies du caryotype parental**

Le caryotype est un outil précieux dans le domaine médical, permettant de diagnostiquer des anomalies chromosomiques et de mieux comprendre les bases génétiques de certaines conditions de santé. (7-8)

Le caryotype est une technique qui permet d'étudier (de visualiser) les chromosomes d'un individu. Les chromosomes sont les « paquets » d'ADN, présents dans le noyau de chacune de nos cellules, qui contiennent le matériel génétique.

Chez l'humain, chaque cellule contient normalement 23 paires de chromosomes, qui se présentent (à certains stades de la division des cellules) comme de petits bâtonnets d'ADN condensé. (7-8)

On compte plus précisément 22 paires de chromosomes (appelés autosomes) et une paire de chromosomes dits « sexuels », qui déterminent le sexe de l'individu.

Ainsi, les garçons ont un chromosome X et un chromosome Y, alors que les filles possèdent une paire de chromosomes X. Le caryotype normal s'écrit donc : 46, XY ou 46, XX.

Le caryotype permet d'obtenir une image, au microscope, des chromosomes d'une cellule. Cela permet donc de compter le nombre de

chromosomes, sachant que plusieurs maladies génétiques se traduisent par la présence d'un chromosome surnuméraire (trisomies).

- **Caryotype prénatal : dépistage des trisomies**

On peut réaliser le caryotype d'un adulte ou d'un fœtus. Le plus souvent, le caryotype est effectué en période anténatale pour connaître le nombre de chromosomes du fœtus. Cela permet de détecter une trisomie (notamment si l'échographie a montré des signes possibles de trisomie ou si les marqueurs sériques du premier ou deuxième trimestre indiquent un risque élevé).Il existe plusieurs formes de trisomie, la plus répandue étant la trisomie 21 (trois chromosomes n°21 au lieu de deux), mais aussi la trisomie 18 ou 13, par exemple. D'autres anomalies chromosomiques peuvent également être décelées grâce au caryotype (dont les translocations, soit les échanges de brins entre deux chromosomes).

- **Caryotype : détermination du sexe**

Le caryotype fœtal permet également de déterminer le sexe. En période postnatale (chez l'adulte ou l'enfant), le caryotype peut être indiqué en cas d'ambigüité sexuelle, si les organes sexuels ne sont pas clairement féminins ou masculins.

À l'adolescence, une absence de puberté, une absence de règles, peuvent aussi donner lieu à l'établissement d'un caryotype.

❖ **Diagnostic et antécédents familiaux**

Il peut être également réalisé lorsque l'enfant présente des symptômes évocateurs d'une maladie chromosomique (trisomie 21, syndrome de Turner avec 45 chromosomes et un seul X, syndrome de Klinefelter avec deux chromosomes X au lieu d'un et un chromosome Y, etc.) ou parfois en cas de déficit intellectuel.

Le caryotype des parents peut aussi être effectué pour faciliter le diagnostic, ou en cas de fausses couches à répétition faisant penser à des anomalies chromosomiques, ou encore en cas d'antécédents familiaux connus d'anomalie chromosomique.

La probabilité de retrouver une translocation : 4,8 % après 2 FCS, 5,4% après 3 FCS versus 0,5 % dans la population générale

❖ **Conseil génétique**

Le conseil génétique peut être proposé à tous les futurs parents, au mieux avant la conception, afin d'évaluer les facteurs de risque de pathologie congénitale. Des précautions destinées à réduire le risque de malformation congénitale (p. ex., éviter les tératogènes, prendre de l' acide folique supplémentaire.) sont recommandées chez toutes les femmes prévoyant de débuter une grossesse.

Les informations présentées à la consultation de conseil génétique doivent être aussi simples, non directives et non spécialisées que possible afin de faciliter la compréhension des couples anxieux. Se répéter fréquemment

peut être nécessaire. Il faut laisser du temps au couple seul à seul, afin qu'il puisse formuler des questions. Des informations concernant nombre de problèmes fréquemment rencontrés sont disponibles sur internet (www.acog.org) p. ex., âge maternel avancé, fausses couches spontanées, enfant qui a des anomalies de fermeture du tube neural, antécédents d'enfant trisomique (voir Facteurs de risque de complications pendant la grossesse).

Beaucoup de couples (p. ex., ceux présentant des facteurs de risque connus ou suspectés) peuvent bénéficier d'une orientation vers des spécialistes généticiens pour information sur les options diagnostiques et thérapeutiques. Les parents présentant des facteurs de risque d'anomalie génétique sont informés des résultats possibles et des options de bilan génétique. Si les examens complémentaires identifient un trouble, les options de grossesses peuvent être envisagées.

Les options de reproduction avant la conception en cas de troubles génétiques comprennent

- Don de sperme si l'homme est porteur
- Don d'ovocytes, si la femme est porteuse
- Fécondation in vitro (FIV) avec tests génétiques préimplantatoires sur les embryons

Certains futurs parents peuvent choisir d'utiliser la contraception pour éviter une grossesse jusqu'à ce qu'ils aient accès à des options appropriées de soins de reproduction.

Les options reproductives post-conception comprennent

- L' interruption de grossesse
- Le transfert vers une maternité qui possède les services néonataux spécialisés

Le diagnostic génétique préimplantatoire permet d'identifier les anomalies génétiques des embryons créés par fécondation in vitro avant qu'ils soient implantés. Il peut être effectué si un couple a un risque élevé de certaines anomalies mendéliennes ou chromosomiques

`DPI : diminution du taux de FCS ET du taux de grossesse évolutive

Don de sperme/Don d'ovocyte

-Adoption

❖ **Thrombophilie**

- **SAPL**

La thrombophilie est une maladie héréditaire ou acquise qui prédispose les femmes atteintes de FC répétitives à la thromboembolie (c'est-à-dire thrombose veineuse et embolie pulmonaire). (14)

Il s'agit de manifestions thromboemboliques (veineuse ou artérielle) ET/OU

a. Évènements obstétricaux (3 Fausses couches répétées ou complication plus tardive de la Grossesse)

ET

b. La présence, au moins à deux reprises, à trois mois d'intervalle :

-AC circulant (ou anticoagulant circulant lupique),

-AC anti- cardiolipine

-AC anti-b2GP1

Plusieurs causes génétiques prédisposant les patients à la thromboembolie veineuse (TEV) ont été identifiées et sont actuellement testés chez des patients présentant un événement thromboembolique, ou les membres de leur famille.

Même dans le cadre d'une maladie thromboembolie veineuse, la valeur des tests et du traitement est controversée (Bates et al., 2016). Les facteurs de thrombophilie génétique ont été évalués chez les femmes atteintes des FC répétitives car ils sont présumés être un facteur causal de FC répétitives, et pourraient être associés à des troubles obstétricaux sévères.

Cela comprend la mutation du facteur V Leiden, la mutation de la prothrombine, la protéine C, la protéine S et Carence en antithrombine.

La mutation du facteur V Leiden (1691G→A) rend le facteur V résistant au clivage par la protéine C activée (également appelée résistance à la protéine C activée).

En plus d'une forme congénitale (causée par une mutation du facteur V Leiden), la résistance à la protéine C activée peut également être acquis. La résistance acquise à la protéine C activée était associée à un risque plus élevé

de FC répétitives au premier trimestre (OR 2,60 ; IC à 95 % 1,21-5,59) sur la base de deux études (Robertson et al.,2006).

- Carence en protéine C, protéine S et antithrombine

❖ La protéine c

Il s'agit d'une glycoprotéine de 62 kDa, synthétisée par le foie en présence de vitamine K. Elle est constituée d'une chaine lourde de 41 kDa et d'une chaine légère de 21 kDa reliées par un pont disulfure. La protéine C circule dans le placenta sous forme inactive, à une concentration d'environ 4 ug/ml. (28)

❖ La protéine s

Découverte à Seattle, d'où son nom , est une glycoprotéine vitamine K dépendante de 69 kDa, synthétisée par les hépatocytes, les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les ostéoblastes. Sa synthèse requiert la présence de vitamines K. sA DEMI-VIE EST DE 42 heures et sa concentration plasmatique de 25 mg/l. (28)

❖ L'antithrombine III

L'antithrombine (AT), glycoprotéine synthétisée par le foie, est l'inhibiteur naturel de la thrombine et à un moindre degré des facteurs Xa, IXa, XIa, XIIa... ; l'action de l'AT est largement potentialisée par l'héparine. Les déficits héréditaires en AT sont assez rares et ont une transmission autosomale dominante. Ils se manifestent par des thromboses veineuses et/ou une embolie pulmonaire. Les déficits acquis se rencontrent au cours d'états de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), de syndromes néphrotiques, d'insuffisances hépatiques, de traitements médicamenteux (oestroprogestatifs, L-asparaginase). Le dosage d'AT doit être effectué après

l'arrêt de toute héparinothérapie depuis une semaine, ou d'un traitement par anticoagulant oral direct (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) depuis au moins 4 jours, à distance de tout épisode thrombotique, en dehors de la grossesse. Le dosage fonctionnel d'AT est possible alors que le patient reçoit des antivitamines K (AVK). (29)

❖ **Facteur V de Leiden**

En 1993, Dalhbäck décrit l'existence d'une résistance à la protéine C activée (RPCa) chez 20 à 30 % des patients présentant des thromboses veineuses récidivantes ou précoces, à caractère familial. L'année sui- vante, Bertina associe ce phénomène à l'existence d'une mutation sur le gène du facteur V (FV) de la coagulation. La mutation concerne une guanine en position 1691 qui est remplacée par une adénine. Au niveau de la protéine, la mutation G1691A se traduit par le rem- placement d'une arginine par une glutamine en position 506. On parle du FV R506Q ou FV Leiden, du nom de la ville où l'anomalie a été décrite. (30)

Le facteur V est un cofacteur essentiel dans la conversion de la prothrombine en thrombine par le facteur X activé. En l'absence du facteur V, la génération de thrombine est ralentie et la formation de fibrine est retardée. Il en résulte une tendance aux saignements. (30)

❖ **Prothrombine**

La prothrombine ou facteur II est une protéine de la coagulation sanguine.

C'est le précurseur biologique de la thrombine, une enzyme classée parmi les « trypsine-like » protéases à sérine, également nommée « facteur de coagulation » (ou facteur II activé, FIIa), qui joue un rôle important dans la

digestion des viandes et poissons. La thrombine, dans l'organisme sain joue un rôle important en déclenchant la première phase de la cascade des réactions de coagulation. La thrombine agit comme une protéase à sérine qui convertit le fibrinogène soluble (protéine plasmatique fabriquée par les cellules du foie) en brins de fibrine insoluble qui contribuent à former le caillot sanguin, en jouant un rôle de catalyseur impliqué dans les réactions de coagulation. Si la thrombine était toujours présente dans le sang, elle provoquerait immédiatement un infarctus. Elle n'est normalement produite (à partir de la prothrombine) que là où il faut, et quand l'organisme en a besoin (blessure externes ou internes), par deux mécanismes (dits extrinsèque et intrinsèque). (31)

Ce qu'il faut savoir : Déficits héréditaires en protéines anticoagulantes, par ex. la protéine C, la protéine S et l'antithrombine sont moins commun, mais plus fortement associé à la thromboembolie veineuse que le facteur V Leiden et la mutation de la prothrombine.

Dans une revue, ils n'ont signalé aucune association forte ou significative entre carences en ces protéines et FC répétitives (Protéine C : OR 1,57 ; IC à 95 % 0,23-10,54 ; 2 études ; n = 633 - Protéine S : 14,72 ; IC à 95 % 0,99-217,01 ; 2 études ; n=624 - Antithrombine : OR 0,88 ; IC à 95 % 0,17 4,48 ; 1 étude ;n=204) (Rey et al., 2003).

En raison de changements physiologiques, les marqueurs de thrombophilie augmentent ou diminuent pendant la grossesse (Kristoffersen et al., 2017).

L'Interprétation correcte des résultats et diagnostic de thrombophilie héréditaire est possible pour les mutations de l'ADN facteur V Leiden et

prothrombine 20210A, mais peut être problématique pour l'antithrombine, la protéine C et plus particulièrement la protéine S. Il est donc recommandé de reporter dépistage de la thrombophilie héréditaire jusqu'à 6 semaines après la fausse couche.

La thrombophilie acquise fait référence au syndrome des antiphospholipides (APS). Le SAPL est diagnostiqué sur la base de la présence persistante d'anticorps antiphospholipides et de complications de thrombose vasculaire et/ou grossesse (Miyakis et al., 2006).

Trois anticorps antiphospholipides cliniquement pertinents et bien caractérisés (c'est-à-dire des anticorps associés avec thrombose) sont l'anticoagulant lupique (LA), les anticorps anticardiolipine (ACA, IgG et IgM) et β2 anticorps glycoprotéine I (aβ2GPI, IgG et IgM).

Selon les critères de Miyakis, une mise à jour de la classification de Sapporo de 1999, ont été déterminés par consensus.

Le critère clinique « trois fausses couches spontanées consécutives inexpliquées ou plus avant la 10e semaine de gestation, avec anomalies anatomiques ou hormonales maternelles et paternelles et les causes chromosomiques maternelles exclues» est l'un des critères cliniques pouvant conduire au diagnostic APS (Miyakis et al., 2006). Les auteurs ont conclu qu'il est justifiable d'offrir le test de l'APS à toutes femmes ayant des antécédents de deux fausses couches ou plus, consécutives ou non consécutives (van den Boogaard et al., 2013).

En cas de SAPL : des études ont montré que

-Association **aspégic + HBPM doses préventives** > aspirine seule selon un Essai randomisé 1:1 , 90 femmes SAPL (FC et biologie) « Recommandations de niveau A »

71 % de naissance vivante versus 42 % avec association vs aspirine seule

-Une autre Méta-analyse sur 5 études qui comprenait 334 patientes :

Naissances vivantes : RR 1,3 (1,04-1,6) en faveur de l'association aspirine + HBPM versus aspirine seule

Selon *Eshre: faire recherche de SAPL si 2 FSC mais TTT à partir de 3....*

❖ **Thrombophilie congénitales**

- Pas de preuve du lien entre FCS et thrombophilie héréditaire
- Pour le CNGOF à rechercher uniquement en cas d'antécédent
- Pour l'ESHRE : non recommandé, pas de traitement (Gallot, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2014).

Une étude Randomisée en 3 groupes (- Aspirine + HBPM- Aspirine seule- Placebo) concernant 364 femmes avec au moins deux FC agée de 18 à 42 ans, n'a montré aucune différence dans les thrombophilies héréditaires.

Table 4. Live-Birth Rate in Prespecified Subgroups.*

Subgroup	Aspirin plus Nadroparin				Aspirin Only				Placebo
	Patients per Subgroup no./total no.	Absolute Difference in Live-Birth Rate (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	P Value for Interaction	Patients per Subgroup no./total no.	Absolute Difference in Live-Birth Rate (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	P Value for Interaction	Patients per Subgroup no./total no.
Inherited thrombophilia†									
Yes	9/13	16.3 (−18.2 to 50.8)	1.31 (0.74 to 2.33)	0.18	11/17	11.8 (−21.1 to 44.6)	1.22 (0.69 to 2.16)	0.32	9/17
No	45/92	−9.1 (−23.9 to 5.7)	0.84 (0.64 to 1.11)		42/82	−6.8 (−22.1 to 8.4)	0.88 (0.67 to 1.17)		47/81
Previous live birth									
Yes	27/53	−7.8 (−27.3 to 11.8)	0.87 (0.61 to 1.24)	0.49	23/45	−7.6 (−28.0 to 12.8)	0.87 (0.60 to 1.27)	0.89	27/46
No	40/70	1.1 (−15.0 to 17.3)	1.02 (0.77 to 1.36)		38/75	−5.3 (−21.3 to 10.6)	0.91 (0.67 to 1.22)		42/75
Age									
<36 yr	45/76	−3.1 (−18.6 to 12.3)	0.95 (0.74 to 1.23)	0.90	41/79	−10.4 (−25.9 to 5.0)	0.83 (0.63 to 1.10)	0.44	48/77
≥36 yr	22/47	−0.9 (−21.4 to 19.6)	0.98 (0.64 to 1.51)		20/41	1.1 (−20.2 to 22.3)	1.02 (0.66 to 1.59)		21/44
No. of miscarriages									
≥3	35/73	−3.4 (−19.6 to 12.8)	0.93 (0.67 to 1.29)	0.85	32/71	−6.3 (−22.5 to 10.0)	0.88 (0.63 to 1.23)	0.92	38/74
2	32/50	−2.0 (−20.9 to 17.0)	0.97 (0.72 to 1.30)		29/49	−6.8 (−26.1 to 12.5)	0.90 (0.66 to 1.22)		31/47

* Absolute differences in live-birth rate and relative risks were calculated for the comparison between patients receiving aspirin plus nadroparin (combination-therapy group) and the placebo group and between the aspirin-only group and the placebo group.
† A total of 302 of 364 women (83.0%) underwent a complete evaluation for inherited thrombophilia.

Kandoroop et al, NEJM*2010*

Cependant en cas d'association thrombopénie congénitale et FC, il n'est pas recommandé de donner de l'HBPM (Méta analyse : Mais peu d'effectif: 2 études (n=66))

Table 3. Results of a meta-analysis of eligible trials comparing LMWH versus no LMWH in preventing future pregnancy loss in women with inherited thrombophilia

	Proportion with outcome in the treatment group		Proportion with outcome in the control group					
	%	n/N	%	n/N	RR	95% CI	P	I^2 (%)
Primary outcome								
Livebirth rate	84.5	201/238	64.9	159/245*	0.81	0.55-1.19	0.28	91.9
Livebirth rate (multi-center trials)	83.5	132/158	82.4	136/165*	1.04	0.93-1.16	0.52	12.9
Prior late loss†								
Livebirth rate	84.2	128/152	59.0	92/156	0.81	0.38-1.72	0.58	95.3
Livebirth rate (multi-center trials)	81.9	59/72	90.8	69/76	1.12	0.97-1.30	0.13	0.0
Prior recurrent early loss†								
Livebirth rate‡	86.5	32/37	86.2	25/29	0.97	0.80-1.19	0.79	N/A

*One participant in the control group (aspirin alone) had a twin pregnancy with 1 livebirth and 1 stillbirth
†Late loss is defined as 1 loss ≥ 10 weeks; Recurrent early loss is defined as 2 losses < 10 weeks
‡All trials included were multi-center trials
LMWH indicates Low-molecular-weight heparin; RR, Relative risk; n/N, number (n) with outcome/number (N) in treatment group

Skeith, Blood, 2016

Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial

Prof Siobhan Quenby, MD • Katie Booth, MSc • Louise Hiller, PhD • Prof Arri Coomarasamy, MD • Paulien G de Jong, MD • Eva N Hamulyák, MD • et al. Show all authors • Show footnotes

Published: June 01, 2025 • DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00693-1 •

Type of thrombophilia		
Factor V Leiden mutation; heterozygous	95 (58%)	89 (55%)
Factor V Leiden mutation; homozygous	5 (3%)	0 (0%)
Prothrombin G20210A mutation; heterozygous	39 (24%)	44 (27%)
Prothrombin G20210A mutation; homozygous	0	2 (1%)
Antithrombin deficiency	2 (1%)	5 (3%)
Protein C deficiency	5 (3%)	8 (5%)
Protein S deficiency	23 (14%)	21 (13%)
Combined thrombophilia‡	5 (3%)	7 (4%)

	LMWH (n=162)	Standard care (n=158)	Unadjusted analysis*	Adjusted analysis†	Absolute risk difference
Livebirth	116 (72%)	112 (71%)	1·04 (0·64 to 1·68); p=0·99	1·08 (0·65 to 1·78); p=0·77	0·7% (95% CI −9·2% to 10·6%)
Pregnancy loss	46 (28%)	46‡ (29%)	..	..	..

Data are n (%) unless stated otherwise. LMWH=low-molecular-weight heparin. *Odds ratio (95% CI) and χ^2 test p value with continuity correction. †Odds ratio (95% CI) and p value logistic regression adjusted for maternal age (<36 years, ≥36 years), number of miscarriages (2, ≥3), tertiary or non-tertiary centre, and randomising country (UK, Netherlands), with the standard surveillance group as the reference group. ‡One set of triplets in the standard care group was counted as a livebirth as two of the three fetuses were livebirths; the other was terminated at 8 + 3 weeks' gestation. This termination has not been counted in this table.

***Table 2:* Pregnancy outcome (livebirth rates)**

À Essai ALIFE2

Essai randomisé international 1:1 LMWH préventive (n=164) versus placebo (n=162) dès le début de Grossesse
Femmes de 18 à 42 ans avec >= 2 FC et thrombophilie congénitale

- **<u>Mutation de l'enzyme conversion du folate en 5 méthyl-tétra-hydrofolate (MTHFR)</u>**

-Il s'agit de l'enzyme de conversion du folate en 5 méthyl-tétra-hydrofolate. La 5MTHFR transforme l'homocystéine en méthionine + cystéine). On a à ce jour 30 mutations répertoriées, 2 polymorphismes les plus fréquents (c.677C>T (découvert en 1995) et c.1298A>C (analyse en routine 2017). Ces

Polymorphismes réduisent l'expression de MTHFR. Cette mutation concernerait 10 à 22 % de la population, qui serait hétérozygote. (33)

On aurait donc au cours de cette mutation une augmentation de l'homocystéine , ce qui aurait de multiples impacts (ophtalmo, cutané, osseux, fermeture du tube neural, et FCR).

Il faut aussi savoir que le rôle de l'hyperhomocystéine dans les FCR reste encore débattue dans la littérature.

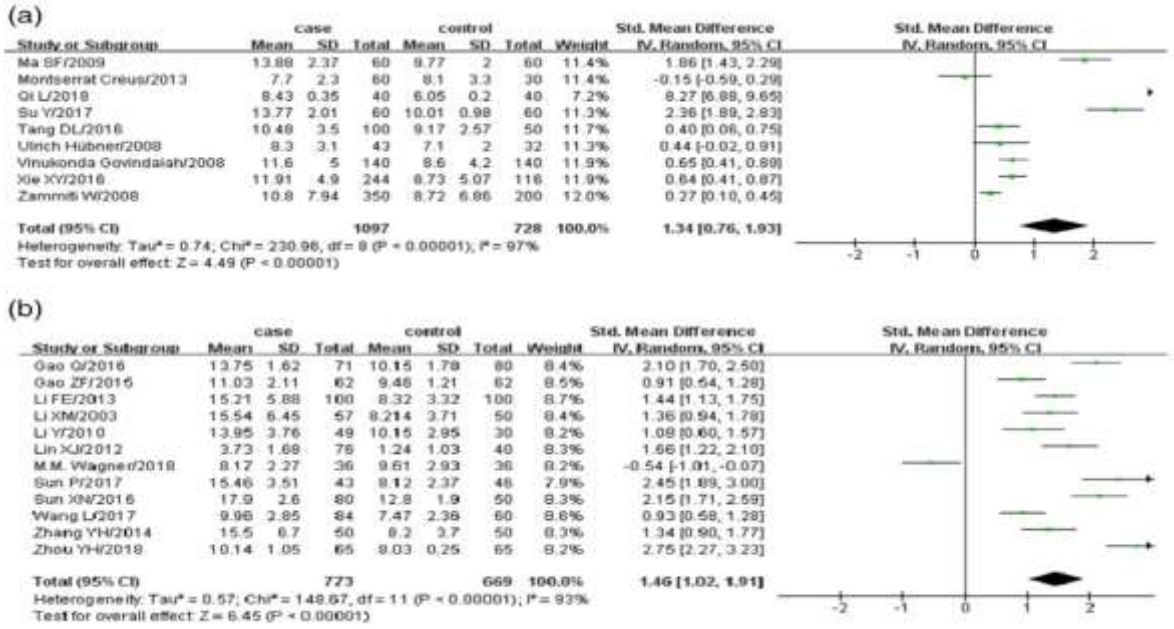


Figure 2 Forest plots for maternal HCY level and risk of RSA. (a) Forest plot for plasma HCY level and risk of RSA. (b) Forest plot for serum HCY level and risk of RSA.

Revue littérature et méta analyse 2020 Japan Society of Obstetrics and Gynecology

Cette étude faite au Japon en 2020 concernant l'implication de l'homocystéine dans les FCR montre une très Grande hétérogénéité concernant :

- La définition FC
- La technique de dosage
- L'ajustement sur facteurs confondants
- La question sur l'Impact de la normalisation du taux d'homocystéine sur le risque de FC.
- Le coût de la recherche de mutation MTHFR ++
- Le traitement : tétrafolique ?
- Le lien entre MTHFR et FCR (comme dans cette étude ci-dessous ou le lien entre MTHFR et FCR n'est pas établi)

J Assist Reprod Genet (2018) 35:1437–1442

Table 1 *MTHFR* allele frequencies for control and subfertile groups

MTHFR allele	Allele frequency		χ^2	*P* value	Odds ratio	95% confidence interval
	Control group ($n = 144$), n (%)	Subfertile group ($n = 521$)				
1298A	222 (77.08)	845 (81.09)	2.288	0.130	0.784	0.572–1.075
1298C	66 (22.92)	197 (18.91)				
677C	191 (66.32)	681 (65.36)	0.093	0.760	1.044	0.792–1.375
677T	97 (33.68)	361 (36.64)				

Journal of Assisted Reproduction and Genetics , Zhu, 2018 Etude KT (cas = FCR ou échec implantation)

Grossomodo : La mesure des taux plasmatiques d'homocystéine n'est pas systématiquement recommandée chez les femmes atteintes de *FC* répétitives.

Il existe des preuves d'une association de taux élevés d'homocystéine avec la *FC* répétitive. L'impact de grossesse et plusieurs facteurs liés au mode de vie (apport et carence en vitamines (vitamine B6, B12, folate), tabagisme, consommation de café et d'alcool, activité physique) sur les taux plasmatiques d'homocystéine complique encore la recherche sur le sujet. De plus, on se rend compte qu'il existe une variation géographique et ethnique.

- Carences vitaminiques

Vitamine D

La vitamine D (VitD), n'est pas à proprement parler une vitamine. Elle devrait plutôt être considérée comme une hormone. Elle peut être synthétisée par notre peau sous l'action des rayonnements ultra-violets (UV-B) du soleil et son activité est médiée par un récepteur spécifique présent dans presque tous les tissus de notre organisme. Cette « vitamine » peut également être apportée par l'alimentation où elle existe sous deux formes: la VitD2 d'origine végétale et la VitD3 contenue dans des produits d'origine animale. (32)

Même si une étude a montré une prévalence significative de carence en vitamine D chez les femmes atteintes de *FC répétitives* ; rien n'indique que le statut en vitamine D soit un facteur contribuant à la *FC répétitive*.

L'Activité immunomodulatrice de la vitamine D est actuellement connue Certains prétendent que la présence de récepteur à la vitamine D sur le placenta aurait un effet sur implantation ?

Il y a-t-il une Association entre carence en vitamine D et FCR ?

Jusqu'à ce jour il n'y a pas d'étude sur bénéfice de la supplémentation en vitamine D et risque de FC.

- <u>Causes endocriniennes</u>

Elles concernent surtout :

- Le Diabète dont la correction doit être faite en pré conceptionnelle
- L'Hyperprolactinémie dont la bromocriptine a montré son effet bénéfique dans le cadre de la Pris en charge. Une étude randomisée concernant 352 femmes avec ATCD de 2 ou 3 FC consécutives ayant reçu la Bromocriptine versus pas de traitement dans le cadre des hyperprolactinémies a montré une diminution du risque de FCS de 47,6 % à 14,3%.

The study reported both of this review's primary outcomes of miscarriage and live birth. Results from this single study suggest that, compared to no treatment, oral bromocriptine was effective in preventing future **miscarriage** (risk ratio (RR) 0.28, 95% confidence interval (CI) 0.09 to 0.87, 46 participants (*low-quality evidence*)) in women with idiopathic hyperprolactinemia. There was no clear difference with regard to the other primary outcome of **live births** (RR 1.50, 95% CI 0.93 to 2.42, 46 participants (*very low-quality evidence*)).

- <u>Dysfonctionnement de la thyroïde</u>

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement du fœtus. Une revue récente sur la fonction thyroïdienne et la reproduction a conclu que les troubles des hormones thyroïdiennes et l'augmentation de la peroxydase thyroïdienne (TPO), les anticorps (TPO-Ab) sont associés à des troubles de la folliculogenèse, de la spermatogenèse, de la fécondation et de l'embryogenèse, soutenant un rôle important pour les troubles des hormones thyroïdiennes et l'auto-immunité thyroïdienne dans l'hypofertilité et les fausses couches (Vissenberg et al., 2015).

La Prévalence des hypothyroïdies infra clinique ou séro-négative (= Ac anti TPO neg , TSH > 2,5 mUI/L et T4L entre 0,9 et 1,7) > population générale => 19 % versus 2 à 4 % population femme enceinte et 4 à 8,5 % pop générale américaine.

- Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie, le plus souvent la maladie de Basedow, est retrouvée chez 0,1 à 0,4 % des femmes enceintes (Bahn et al.,2011). Ces femmes ont un risque accru de plusieurs complications de grossesse, y compris de fausse couche, prééclampsie, accouchement prématuré et insuffisance cardiaque congestive.

Cependant, aucune étude n'a été trouvée qui décrivait ou recherchait une association entre l'hyperthyroïdie et les récidives perte de grossesse (RPL).

- Hypothyroïdie

Nous n'avons identifié aucune étude de haute qualité sur une association entre l'hypothyroïdie manifeste et la RPL.

Une étude de qualité modérée a évalué la fonction thyroïdienne chez 163 femmes non enceintes ayant des antécédents de FC répétitives et 170 témoins appariés selon l'âge. La prévalence de l'hypothyroïdie, basée sur le sérum T3 (triiodothyronine), les taux de T4 (thyroxine) et de TSH (hormone stimulant la thyroïde) étaient plus élevés chez les femmes ayant des FC répétitives (4,29 %) par rapport aux témoins (0,61 %), (OR 7,6 ; IC à 95 % 0,92-62) (Rao et al., 2008, van den Boogaard et al., 2011).

L'Hypothyroïdie non traitée : risque de faire une FCS à 5,78 (2,4-14) versus euthyroïdie

Concernant les Ac anti TPO, la Littérature est non unanime.

Néanmoins chez les femmes atteintes de FC répétitives, les auto-anticorps contre la peroxydase thyroïdienne (TPOAb) sont principalement étudiés et se sont révélés être plus pertinent que les anticorps contre la glande thyroïde (Marai et al., 2004).

Une association entre TPOAb et RPL a été trouvée dans une méta-analyse de 13 études (3 cohortes, 10 études cas-témoins). Les risques de fausse couche avec les auto-anticorps thyroïdiens étaient augmentés pour les femmes ayant des *FC répétitives* (OR 4.22 ; IC à 95 % 0,97-18,44 ; 3 études ; n=221).

En conclusion, une association claire entre l'auto-immunité thyroïdienne et la *FC répétitive* a été trouvée.

-Ci dessous une étude multicentrique (476 femmes) traitées par Levothyrox contre placebo, montrant qu'il n'y a pas d'interêt du Levothyrox 50 en cas d'euthyroïdie si atcd de FC et anti TPO+

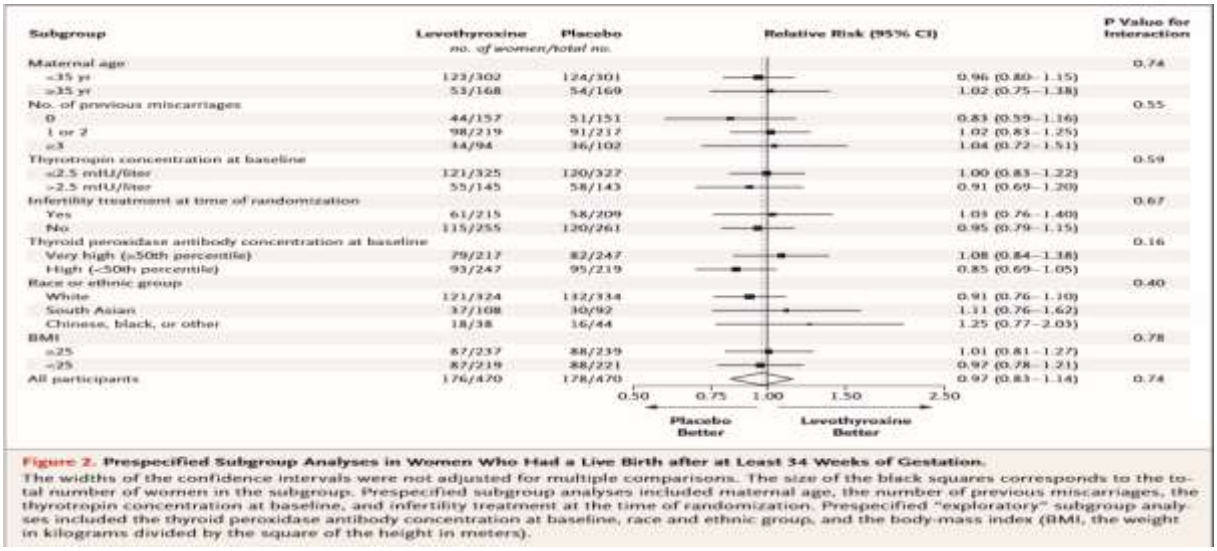
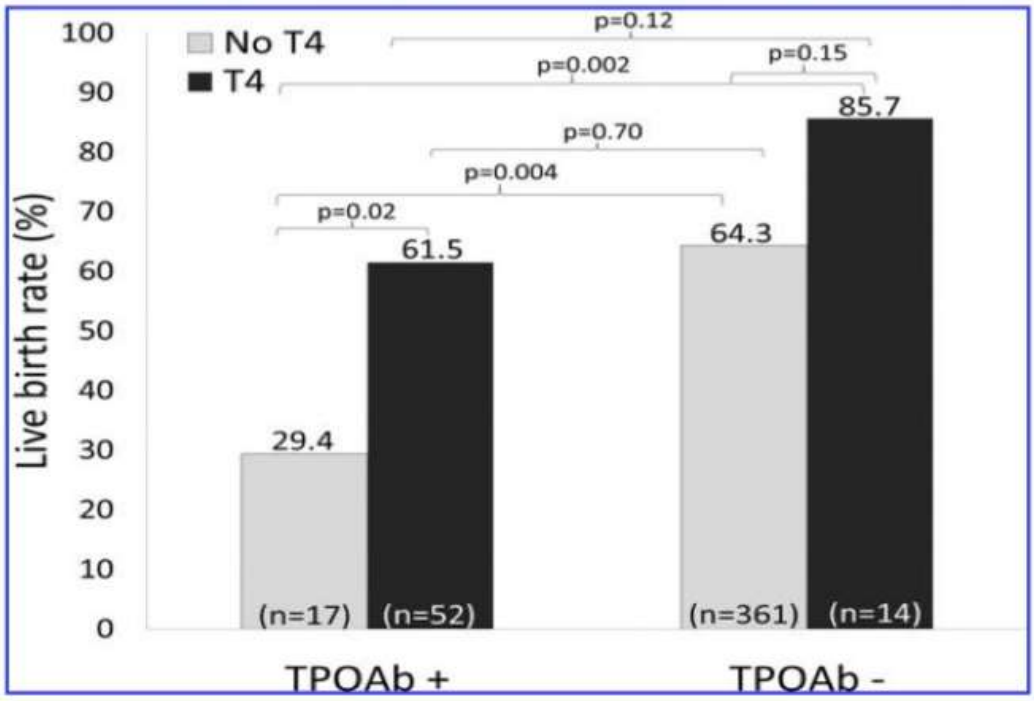


Figure 2. Prespecified Subgroup Analyses in Women Who Had a Live Birth after at Least 34 Weeks of Gestation.
The widths of the confidence intervals were not adjusted for multiple comparisons. The size of the black squares corresponds to the total number of women in the subgroup. Prespecified subgroup analyses included maternal age, the number of previous miscarriages, the thyrotropin concentration at baseline, and infertility treatment at the time of randomization. Prespecified "exploratory" subgroup analyses included the thyroid peroxidase antibody concentration at baseline, race and ethnic group, and the body-mass index (BMI, the weight in kilograms divided by the square of the height in meters).

- Une autre Étude de cohorte, concernant 825 femmes, dont 444 femmes avec FCR inexpliquées a montré que les Ac anti TPO positifs étaient lié à taux de naissance vivante plus faible, et que le Traitement par thyroxine augmente le taux de naissance vivante



Bliddal, Thyroid 2019

Recommandations

CNGOF : Ac anti TPO à rechercher, à traiter même en euthyroïdie

ESHRE : Ac anti TPO à rechercher, si + : suivi de la T4, pas de données suffisantes pour recommander le traitement d'euthyroïdie.

- SOPK et perturbations du métabolisme de l'insuline

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une affection hormonale courante qui touche les femmes en âge de procréer. Il commence habituellement pendant l'adolescence, mais les symptômes peuvent fluctuer avec le temps.

Le SOPK peut provoquer des déséquilibres hormonaux, des règles irrégulières, des taux excessifs d'androgènes et des kystes dans les ovaires. Des règles irrégulières, généralement accompagnées d'un manque d'ovulation, peuvent rendre difficile la grossesse. Le SOPK est l'une des principales causes d'infertilité.

Le SOPK est une maladie chronique et incurable. Cependant, certains symptômes peuvent être améliorés par des changements de mode de vie, des médicaments et des traitements de fertilité.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) touche environ 8 à 13 % des femmes en âge de procréer.

Jusqu'à 70 % des femmes touchées ne sont toujours pas diagnostiquées dans le monde.

Le SOPK est la cause la plus fréquente d'anovulation et l'une des principales causes d'infertilité.

Le SOPK est associé à une variété de problèmes de santé à long terme qui ont une incidence sur le bien-être physique et émotionnel.

Le SOPK est présent au sein d'une même famille, mais il existe des variations ethniques dans la manière dont le SOPK se manifeste et dont il touche les personnes qui en sont atteintes.

Dans l'étude de cohorte de Sagle, le SOPK était significativement plus fréquent chez 56 femmes atteintes de *FC répétitive* par rapport à 11 femmes (82 % contre 18 %) (Sagle et al., 1988). (34)

- Diminution de la réserve ovarienne (DOR)

La probabilité de tomber enceinte est directement liée à la réserve ovarienne. Une évaluation de la réserve ovarienne dans le cadre d'un bilan d'infertilité est donc souhaitée, surtout lorsqu'il y a des signes de difficultés à concevoir.

La diminution de la réserve ovarienne est la principale cause d'infertilité féminine liée à l'âge. Contrairement aux hommes qui renouvellent leurs spermatozoïdes constamment, les femmes naissent avec un nombre prédéfini d'ovules. La réserve ovarienne (aussi dénommée réserve ovocytaire) d'une femme ne cesse de diminuer au cours de sa vie. La vitesse d'altération de la réserve ovarienne est inégale d'une femme à l'autre mais à titre indicatif, il ne reste à la femme de 35 ans que 12 % de sa réserve ovarienne et ce pourcentage diminue à 3 % lorsqu'elle atteint l'âge de 40 ans.

Une Étude de cohorte prospective comprenant 533 femmes a clairement montré que le Taux d'AMH est inversement proportionnel au risque de FC (Schumarer Fertil Steril 2018)

- AMH< 0,4: OR 2,3 (1,3-4,3)

Une autre étude rétrospective comparant des femmes avec > 3 FCS répétées idiopathiques versus 21 femmes avec FCS répétées expliquées a mis en évidence que la Probabilité d'avoir une DOR plus importante dans le groupe idiopathique ØOR 5,95 (1,7-21,3)

Concernant la FSH : Aucune différence n'a été trouvée dans les taux de FSH, mesurés au début de la phase folliculaire, entre 42 femmes ayant des *FC repetitives* et 42 témoins avec infertilité masculine ou tubaire (Bussen et al., 1999).

Aucune différence pour l'AMH, l'inhibine B, la FSH, la LH, l'E2 (jour 2-3) ou la FSH, LH, E2 et P (jour 8-9) n'a été trouvée dans une étude comparant 34 femmes atteintes de *FC* répétitives (à la fois expliquée et inexpliquée) avec 10 témoins sans antécédent de perte de grossesse et un cycle menstruel normal (Prakash et al., 2006).

Une autre étude a trouvé des niveaux inférieurs d'AMH et d'estradiol aux jours 3-5 chez les femmes atteintes de *FC répétitives* inexpliqué, sans différence de FSH et de LH (Pils et al., 2016). (35)

Recommandation

Le test de la réserve ovarienne n'est pas systématiquement recommandé dans femmes avec *FC* répétitives.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer la réserve ovarienne, mais dans l'ensemble, les preuves sont insuffisantes pour revendiquer une association entre une faible réserve ovarienne et *FC* répétitives.

Même s'il n'y a pas d'études montrant une association entre *FC* répétitives (ou fausse couche) et prématuré et Insuffisance ovarienne (POI), une proportion de femmes référées pour *FC répétitives* présentent des signes de POI. En cas de suspicion de POI, le test de réserve ovarienne peut être utilisé pour le diagnostic de POI et pour estimer l'avenir chances d'une naissance vivante pour ces couples

- **Autres**

Type d'hormone qui régule la croissance, le développement et le fonctionnement de l'appareil reproducteur masculin (groupe d'organes qui jouent un rôle dans la procréation). Les androgènes contrôlent aussi l'apparition des caractères physiques masculins comme la voix grave, la pilosité faciale et corporelle et une plus grande force musculaire et osseuse.

Le principal androgène est la testostérone, qui est surtout produite dans les testicules. (36)

Les androgènes : Les tests androgéniques ne sont pas recommandés chez les femmes atteintes de RPL

La maladie cœliaque : (Risque de FC (A) ou FCR (B) chez les patientes MC)

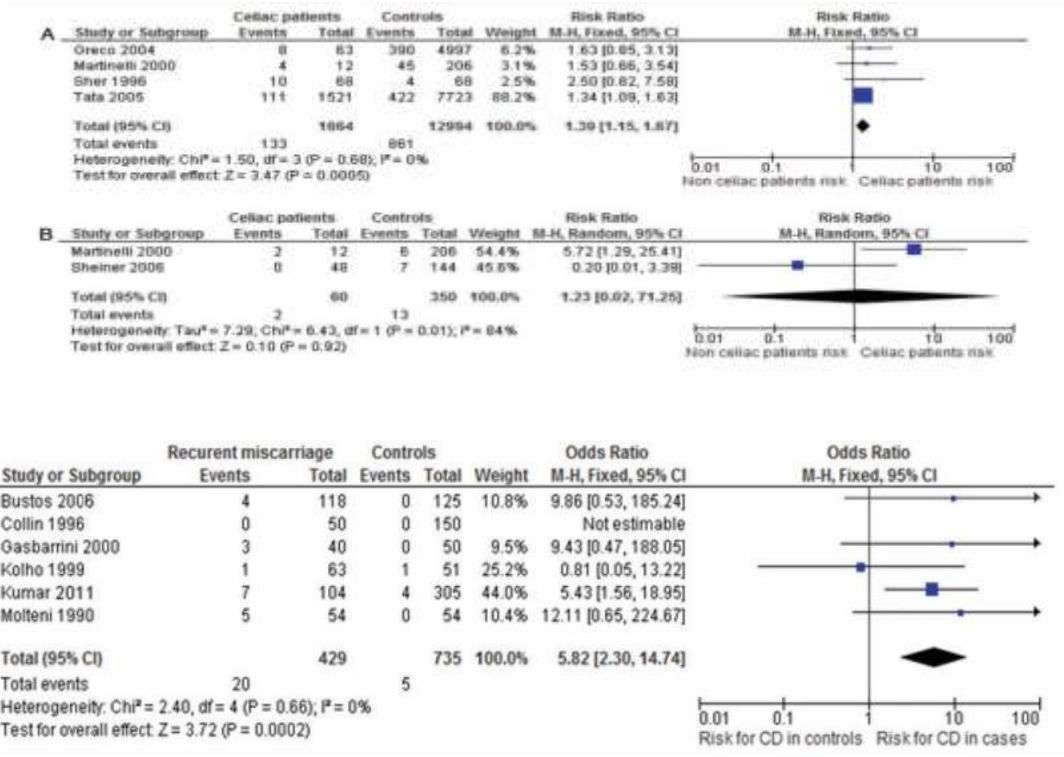
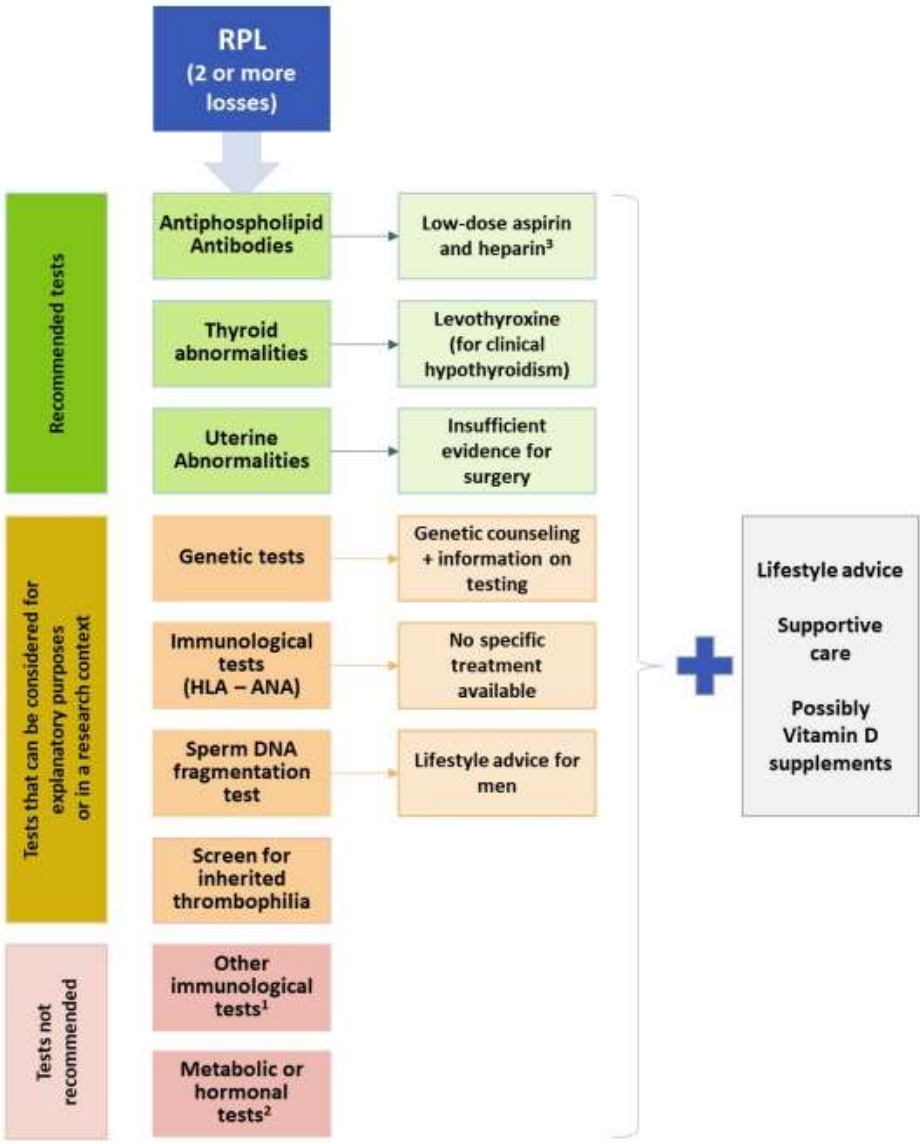


Figure 2 Overall risk of CD in cases of adverse pregnancy outcomes (cases) in comparison with healthy women (controls) ($n = 15$ studies) (**A**). Risk of CD in patients with unexplained infertility ($n = 7$ studies) (**B**) or with history of recurrent miscarriage ($n = 6$ studies) (**C**) in comparison with controls. OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence intervals.

On constate dans ces différentes études une augmentation du risque de fausses couches dans les groupes pathologie modérée à sévère, néanmoins pas d'augmentation dans le groupe pathologie contrôlée=>Intérêt de l'équilibre des pathologies chroniques

A pictorial summary



1 *Including anti-HY antibodies, Natural Killer (NK) cell testing, anti-HLA antibodies*
2 *Including cytokine testing/polymorphisms, assessment of Polycystic ovary syndrome (PCOS), fasting insulin and fasting glucose, prolactin testing, ovarian reserve testing, luteal phase insufficiency testing, androgen testing, luteinizing hormone (LH) testing, homocysteine plasma levels*
3 *Low-dose aspirin and heparin are recommended after 3 pregnancy losses, or in the context of a clinical trial*
3D US: three-dimensional ultrasound; HLA: Human Leukocyte Antigen; ANA: Antinuclear Antibodies

- INVESTIGATIONS

  - Les ATCD

Les antécédents médicaux et familiaux pourraient être utiles pour décider quelles investigations sont pertinentes pour la patiente (âge, fertilité/sous-fertilité, antécédents de grossesse, antécédents familiaux, examens antérieurs et/ou traitements). Cependant, aucune étude n'a été réalisée qui pourrait conseiller les cliniciens si les tests de diagnostic sont pertinents pour un patient spécifique et, plus important encore, sils ne le sont pas.

D'après les preuves et les recommandations de cette ligne directrice, certains tests de diagnostic, bien que non recommandé pour tous les couples, ne peut être pertinent que pour certains couples RPL, par exemple :

- Test de prolactine chez les femmes présentant des symptômes cliniques d'hyperprolactinémie (oligo-aménorrhée)
- Détermination du HLA classe II chez les femmes avec FC répétitives secondaire après la naissance d'un garçon (Nielsen et al.,2009)
- L'évaluation de la fragmentation de l'ADN du sperme peut être plus pertinente chez les hommes ayant un mode de vie malsain (tabagisme, alcool, exercice excessif, poids corporel malsain) (preuve indirecte d'infertilité des couples)
- D'autres investigations pourraient être moins pertinentes dans des couples spécifiques. Par exemple, il a été montré que le caryotypage parental est moins pertinent dans les couples avec une femme âgée de plus de 39 ans,

Il n'y a pas eu d'études liant les antécédents familiaux ou médicaux à l'analyse génétique des tissus de grossesse, aux tests du syndrome des antiphospholipides (APS), du dépistage de la thyroïde, des anticorps antinucléaires (ANA), ou évaluation de l'anatomie utérine.

L'âge des femmes et le nombre de pertes antérieures sont les seuls facteurs connus qui ont un impact constant sur pronostic.

- **Analyse génétique des tissus de grossesse**

Il existe deux types d'anomalies qui surviennent dans les pertes de grossesse précoces : les anomalies développementales et anomalies génétiques. La plupart des grossesses qui avortent précocement sont morphologiquement anormales (Philipp et al., 2003). L'utilisation de l'embryoscopie, la visualisation directe de l'embryon ou du fœtus précoce in utero a montré que ces anomalies se produisent dans 86 à 91 % des fausses couches où un embryon est présent.

Les anomalies génétiques du conceptus sont une cause reconnue de grossesse sporadique et récurrente perte (RPL).

Il est possible de déterminer si une fausse couche précoce est due à un embryon génétiquement anormal ou à fœtus (aneuploïdie) en analysant la grossesse ou le tissu fœtal (Mathur et al., 2014). Dans une autre étude rétrospective de 795 couples avec deux fausses couches ou plus, des anomalies chromosomiques ont été trouvées chez 3,5 % des couples.

Bien que le caryotype parental puisse fournir des informations pertinentes pour les couples dont les anomalies du caryotype les exposent à un risque élevé de fausse couche ultérieure, le bénéfice est limité dans d'autres couples. Le caryotypage parental peut être recommandé en fonction

des antécédents génétiques (par exemple en cas de la naissance précédente d'un enfant présentant des anomalies congénitales, une progéniture avec un chromosome déséquilibré anomalies dans la famille ou détection d'une translocation dans le tissu de grossesse).

Pour les autres couples, le bénéfice du test est limité car les chances de trouver une anomalie sont très faibles : chez les couples avec femme âgée de plus de 39 ans, moins de trois fausses couches et des antécédents familiaux négatifs, le risque d'être porteur d'une translocation est très faible (Franssen et al., 2005).

- **PRISE EN CHARGE DES FC INEXPLIQUÉES**

Les auteurs encouragent le développement de consultations avec :

- Des équipes dédiées à la prise en charge de ces couples.
- Du temps, surtout pour la première consultation.
- Des locaux adaptés, qui ne les mélangent pas les patientes qui consultent pour un suivi de grossesse par exemple.
- Du matériel adéquat, avec un appareil d'échographie 3D et de quoi faire des hystérosonographies.
- De la documentation à distribuer.
- La possibilité d'offrir un soutien psychologique spécifique.
- La construction d'un programme de suivi pour que les femmes/couples connaissent le calendrier de la prise en charge à l'issue de la consultation.
- L'intégration de la recherche dans ces unités.

C'est un chapitre très long, résumé en bilan à réaliser et bilan à ne pas réaliser sous forme de liste pour la simplicité.

Quoi faire ?

- Un interrogatoire minutieux, familial et personnel, pour orienter la prise en charge. **Les auteurs rappellent ici qu'il faut prendre en compte l'âge de la mère et le nombre de pertes de grossesse antérieures car ce sont les seuls facteurs constants de risque pour la prochaine grossesse**. (ah, quand même… !)
- La recherche d'anticoagulant circulant et d'anticardiolipines (IgG et IgM), et probablement la recherche d'anticorps anti β2-GP1, dès deux pertes de grossesse. Voilà, nous y sommes. Tout le débat entre deux ou trois, entre consécutive ou non, tient dans la recherche d'antiphospholipides car il n'y a pas d'autres arguments. Attendons la suite…
- La recherche de facteurs antinucléaires peut aider les couples à comprendre le contexte.
- Dosage de la TSH et recherche d'anticorps anti-TPO. Si un des deux est anormal, poursuivre avec le dosage de T4.
- Il faut rechercher des anomalies de l'anatomie utérine, idéalement par une échographie 3D Trans vaginale de l'utérus et/ou par une hystérosonographie (à préférer à l'hystérographie)

Quoi ne pas faire ?

- L'analyse génétique du produit de perte de grossesse n'est pas à réaliser, sauf si c'est juste pour donner l'information au couple. S'il doit être réalisé, préférer la technique du CGH-Array.
- Pas de caryotype systématique des parents, mais une évaluation individuelle de l'indication.
- Pas de recherche de thrombophilie génétique, sauf si la patiente à d'autres antécédents.
- Pas de typage HLA, sauf dans de rares populations.
- Pas de recherche d'anticorps anti-HY.
- Pas de dosage des cytokines.
- Pas de recherche ou de test de cellules NK.
- Pas de recherche d'anticorps anti HLA.
- Pas de recherche du syndrome des ovaires polykystiques, du dosage de l'insulinémie à jeun ou de la glycémie à jeun.
- Pas de dosage de la prolactinémie hors symptômes cliniques évocateurs d'hyperprolactinémie, essentiellement l'oligo- ou l'aménorrhée.
- Pas d'évaluation de la réserve ovarienne.
- Pas de recherche d'insuffisance lutéale.
- Pas de dosage des androgènes, de la LH ou de l'homocystéine plasmatique
- Pas d'IRM pelvienne en première intention, mais cela peut être une option si l'échographie 3D n'est pas disponible.

- Pas d'étude de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes, sauf si c'est pour informer les couples.

Le bilan initial à réaliser est donc assez court. Notons cependant qu'il manque la recherche de diabète chez la mère car ils ne l'ont abordée que dans la recherche du syndrome des ovaires polykystiques.

❖ **Bilans recommandés**

La pertinence des examens à demander dans le cadre du bilan de FC répétées doit tenir compte de deux paramètres indispensables : la confirmation du lien entre la pathologie et le risque de FC et le bénéfice attendu de la proposition thérapeutique.

Ainsi, il existe, de nouveau, des divergences dans les recommandations des sociétés savantes.

Le CNGOF préconise la recherche d'un SAPL, un bilan endocrinien (bilan thyroïdien, dosage de la prolactine et de la glycémie à jeun), un dosage des vitamines B9 et B12 ainsi que la réalisation des caryotypes parentaux, d'un bilan de la cavité utérine et une évaluation de la réserve ovarienne.

L'ESHRE se limite à la recherche d'un SAPL, d'une hypothyroïdie et d'anomalie cavitaire utérine.

Il est important de souligner que la recherche des thrombophilies congénitales ne fait pas partie du bilan recommandé en première intention car il n'y a, à l'heure actuelle, pas de preuve du lien entre FC répétées et ces

anomalies de l'hémostase, ni d'étude ayant démontré l'efficacité d'un éventuel traitement anticoagulant.

Le tableau 35.1 propose un bilan à réaliser en 1re intention dans le cadre de l'exploration des FC répétées et le tableau 35.2 celui de 2e intention, à adapter en fonction du contexte clinique. (3)

Tableau 35.1 Bilan recommandé en 1re intention en l'absence d'orientation clinique

(≥2 *FC répétées avant* 35 *ans ou* ≥3 FC répétées *après* 35 *ans* en tenant compte de l'augmentation du risque avec l'âge maternel)
Recherche de SAPL : Anticoagulant circulant, Ac anti-B2GP1, Ac anticardiolipine
Bilan cavitaire : hystéroscopie + échographie pelvienne 3D
Bilan hormonal : FSH, LH, Estradiol, AMH, TSH, Prolactine
Bilan métabolique : glycémie à jeun
Bilan d'auto-immunité : Ac anti-TPO, antitransglutaminase
Bilan vitaminique : vitamines B9, B12, 25-OH vitamine D, homocystéine
Bilan génétique : Caryotypes du couple

Tableau 35.2 Bilan recommandé de 2e intention ou sur signe d'appel clinique

Bilan recommandé de 2e intention Ou en cas d'orientation clinique	Examens demandés	Conduite à tenir
Recherche de bloc tardif en 21-hydroxylase : en cas de trouble du cycle, d'hyperandrogénie ou d'histoire familiale évocatrice	Dosage de la 17OH progestérone en début de cycle. Si > 2 ng/mL, réaliser un test au Synacthène®. Si 17OH-progestérone à T60 min > 10 ng/mL, analyse génétique à prévoir d'emblée.	Traitement par hydrocortisone à débuter en préconceptionnel et à maintenir au moins jusqu'à la fin du 1er trimestre de grossesse (après avis spécialisé)
Bilan des thrombophilies congénitales : en cas d'évènement thrombo-embolique veineux chez les apparentés au 1er degré avant 50 ans et bilan de thrombophilie du cas non disponible	Dosage protéine C, protéine S, antithrombine, recherche de mutations des facteurs V et II	Discuter d'une anticoagulation prophylactique par HBPM pendant la grossesse et le *post-partum* pour limiter les risques thrombo-emboliques maternels
Bilan d'auto-immunité : en cas de point d'appel clinique (arthralgie, photo sensibilité…)	Électrophorèse des protéines sériques, facteur antinucléaire; facteur rhumatoïde…	Avis spécialisé en médecine interne
Analyse du produit de fausse couche par laboratoire spécialisé : en cas de bilan initial négatif ou d'argument pour pathologie auto-immune	=> Analyse génétique du matériel chromosomique trophoblastique	Si caryotypes du couple normaux et aneuploïdie embryonnaire : possibles marqueurs baisse qualité ovocytaire
	=> Recherche d'intervillite en anatomopathologie	Avis spécialisé en médecine interne si présente

- **Prise en charge en cas d'anomalies sur le bilan de 1re intention**

SAPL : les consensus nationaux et internationaux recommandent l'introduction d'Aspirine® en préconceptionnel (75 à 100 mg/j) associée à une héparinothérapie à dose préventive dès le début de grossesse.

La section de cloison utérine est recommandée en cas de FC répétées. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'impact de la prise en charge chirurgicale des anomalies acquises (myomes, polypes, synéchies) sur le risque de FC, ce qui explique l'absence de consensus international.

Il est recommandé, de façon consensuelle, de supplémenter les hypothyroïdies par L-Thyroxine. Les études divergent néanmoins sur la conduite à tenir en présence d'auto-immunité thyroïdienne. Un traitement par L-thyroxine peut être discuté en cas d'anticorps anti-TPO positifs, même en cas d'euthyroïdie biologique.

En cas d'anticorps antitransglutaminases positifs, un avis spécialisé est recommandé. La prise en charge de la maladie cœliaque par un régime sans gluten permet de limiter les risques de fausses couches dans cette population de femme atteinte.

Équilibre du diabète en préconceptionnel.

Traitement d'une hyperprolactinémie par agoniste dopaminergique.

En cas d'anomalie chromosomique chez l'un des parents, il est conseillé d'orienter les couples en consultation de conseil génétique pour évaluer l'imputabilité des FC répétées à l'anomalie. Selon le contexte, un recours au diagnostic pré-implantatoire (DPI) ou un don de gamètes pourront être discutés.

Les carences en vitamines B9 et B12 semblent associées à une augmentation du risque de fausses couches. Le CNGOF préconise de mettre en place une supplémentation en cas de carence. Quelques études suggèrent également le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D en cas de carence. L'hyperhomocystéinémie a un rôle débattu dans la littérature : certaines études suggèrent un lien avec le risque de FC répétées, raison pour laquelle une

supplémentation en acide folique ou en acide tétrafolique (en cas de supplémentation préalable bien conduite en acide folique) est proposée. La recherche d'une mutation du gène MTHFR n'est pas recommandée en cas d'homocystéinémie normale.

Les baisses de réserve ovarienne peuvent être associées au risque de fausses couches par le biais d'insuffisance lutéale notamment : une supplémentation par progestérone en deuxième partie de cycle peut être proposée. Cette baisse de réserve peut être un marqueur indirect d'une baisse de qualité ovocytaire (en lien direct avec l'âge maternel) et du risque majoré d'aneuploïdie embryonnaire.

- **PRISE EN CHARGE DES FC INEXPLIQUÉES :**

45 % des FC répétées sont considérées comme inexpliquées après réalisa- tion du bilan. Les chances de mener une grossesse à terme dans ce contexte sont liées à deux facteurs pronostiques : l'âge maternel et le nombre de fausses couches antérieures (tableau 35.3). (17)

Tableau 35.3 Probabilité d'avoir un enfant en fonction de l'âge maternel et du nombre de fausses couches

Âge	Nombre de fausses couches antérieures			
	2	3	4	5
20 ans	92	90	88	85
25 ans	89	86	82	79
30 ans	84	80	76	71
35 ans	77	73	68	62
40 ans	69	64	58	52
45 ans	60	54	48	42

Source : Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod 1999;14(11):2868-71.

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'impact de l'Aspirine® et/ ou de l'héparinothérapie à dose préventive dans cette situation clinique : aucune amélioration du taux de naissance vivante n'a été observée. Il en est de même pour la supplémentation systématique par progestérone dès le début de grossesse. (14-15)

Une analyse récente pourrait cependant évoquer un effet bénéfique de la progestérone (400 mg de progestérone micronisée vaginale matin et soir) chez les patientes avec :

- Au moins 4 épisodes de FC ;
- Une menace de fausse couche (métrorragies du premier trimestre) après un épisode de FC.

Plusieurs traitements et protocoles de prise en charge (hydroxychloroquine, étude endométriale...) sont actuellement à l'étude afin d'améliorer le pronostic obstétrical de ces couples. (16)

Dans toutes ces situations, il sera nécessaire de proposer un accompagne- ment psychologique à chacune de ces femmes et leurs conjoints lors de la prise en charge. Les études montrent en effet qu'il s'agit d'une population plus à risque notamment à l'anxiété et à la dépression. D'autres données pourraient suggérer un meilleur pronostic des grossesses en cas de suivi rap- proché pendant le premier trimestre de grossesse (cocooning) sans que les mécanismes physiopathologiques soient bien évalués dans cette situation.

Quelques données d'études

A/ PROGESTERONE

Table 2. Primary Outcome and Secondary Outcomes.

Outcome	Progesterone	Placebo	Relative Risk (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)			
Pregnancy outcomes				
Clinical pregnancy at 6 to 8 weeks	326/398 (81.9)	334/428 (78.0)	1.05 (0.98–1.12)	0.16
Ongoing pregnancy at 12 weeks	267/398 (67.1)	277/428 (64.7)	1.04 (0.94–1.14)	0.47
Ectopic pregnancy	6/398 (1.5)	7/428 (1.6)	0.92 (0.31–2.72)	0.88
Miscarriage*	128/398 (32.2)	143/428 (33.4)	0.96 (0.79–1.17)	0.70
Stillbirth	1/398 (0.3)	2/428 (0.5)	0.54 (0.05–5.92)	0.61
Live birth after 24 weeks 0 days of gestation†	262/398 (65.8)	271/428 (63.3)	1.04 (0.94–1.15)	0.45
Twin live births after 24 weeks 0 days of gestation†	4/398 (1.0)	5/428 (1.2)	0.86 (0.23–3.18)	0.82
Gestation outcomes among women with live births				
Live birth before 28 weeks 0 days of gestation	1/262 (0.4)	1/271 (0.4)	1.03 (0.06–16.49)	0.98
Live birth before 34 weeks 0 days of gestation	10/262 (3.8)	10/271 (3.7)	1.03 (0.44–2.45)	0.94
Live birth before 37 weeks 0 days of gestation	27/262 (10.3)	25/271 (9.2)	1.12 (0.67–1.87)	0.68
Neonatal outcomes‡				
Any congenital anomaly	8/266 (3.0)	11/276 (4.0)	0.75 (0.31–1.85)	0.54
Genital congenital anomaly	1/266 (0.4)	1/276 (0.4)	1.04 (0.07–16.50)	0.98
Newborn survival to 28 days†	260/261 (99.6)	269/269 (100)	1.00 (0.99–1.00)	0.32

* The median gestational age at miscarriage was 7.3 weeks (interquartile range, 6.0 to 8.7) in the progesterone group and 7.1 weeks (interquartile range, 6.0 to 8.5) in the placebo group (relative risk, 0.0; 95% CI, −0.6 to 0.4; P=0.87).
† The end point is listed per trial participant.
‡ The end point is listed per neonate.

Dans cette étude, la progestérone au 1er trimestre en systématique ne diminue pas le nombre de FC et n'augmente pas celui de naissances vivantes.

Étude PRISM (2019) : 4153 femmes

MTR du 1er trimestre Randomisée Progestérone 400 mg x 2 par jour versus placebo => Pas de différence sur les naissances vivantes

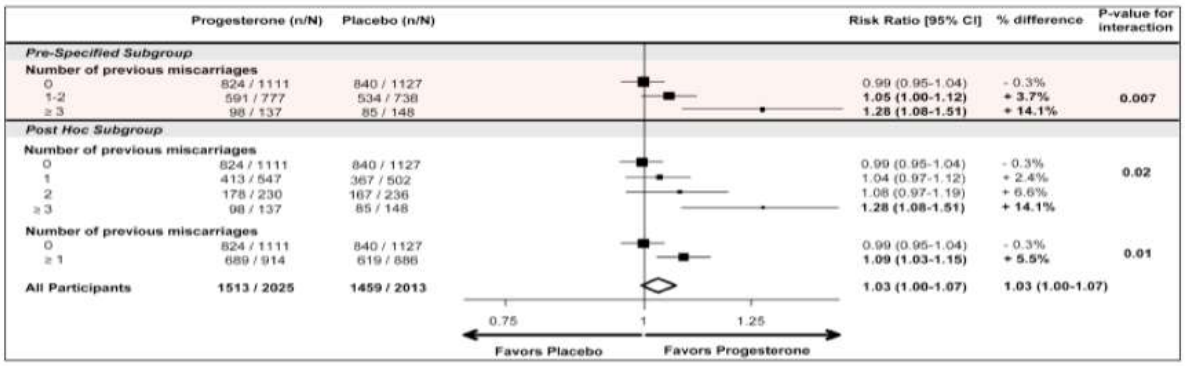


Figure 2

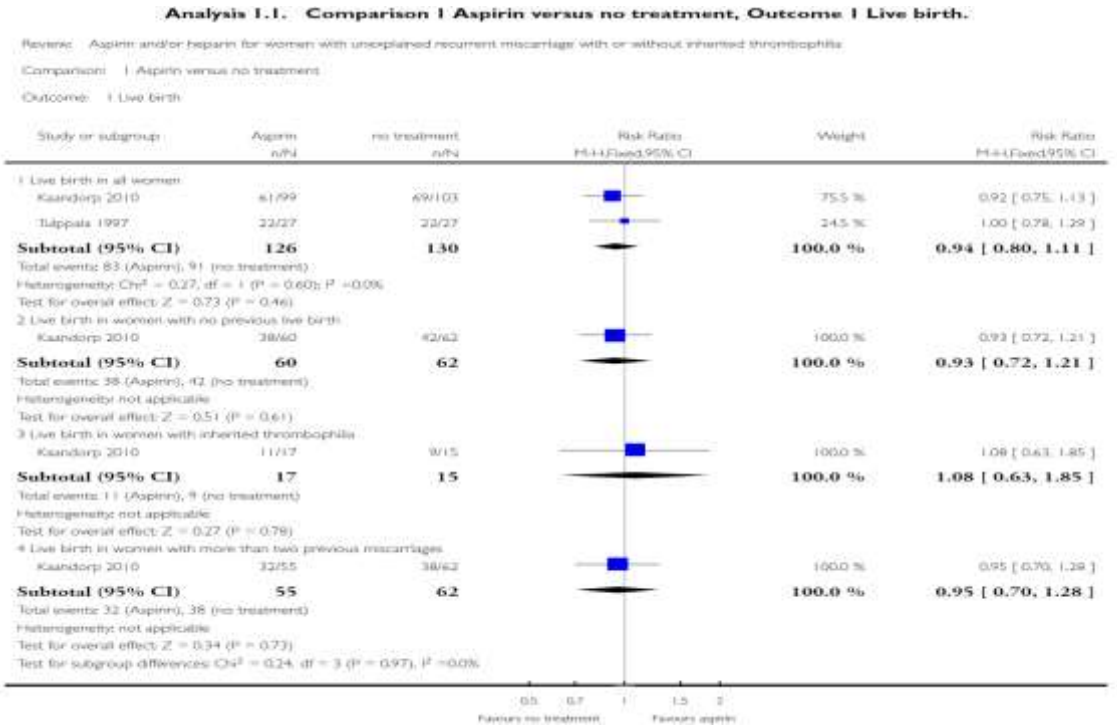
PRISM trial data on live birth >34 weeks by the number of previous miscarriages

=> Possible bénéfice de la progestérone chez les patientes avec MTR du T1 et au moins 3FC

Vaginal progesterone may improve live birth rate in women with three or more pregnancy losses and vaginal blood loss in a subsequent pregnancy (Conditional; ⊕⊕⊕◯)

B/ ASPIRINE

Pas de diminution du taux de récidive et pas d'augmentation du taux de naissances vivantes à Prescription non recommandée.



C/HBPM A DOSE PREVENTIVE

Pas de diminution du taux de récidive et pas d'augmentation du taux de naissances vivantes à Prescription non recommandée comme le démontre l'étude ci-dessous.

- Cochrane (2014):
  - -3 études
  - -N=453
  - -RR=1.23 (0.84-1.18)
- Pasquier, Blood, 2015

Subgroup	Enoxaparin n/N	Placebo n/N	Relative risk (95% CI)	P
All patients	92/138	86/118		
Number of miscarriages				
≥3	62/100	62/86	0.86; 0.70 to 1.05	0.23
2	30/38	24/32	1.05; 0.81 to 1.36	

- Schleussner, Annals of Internal Medecine, 2015

	Events/Total, *n/N (%)*		Absolute Difference, *percentage points*	*P* Value
	LMWH	Control		
Ongoing pregnancy at 24 weeks' gestation	191/200 (86.8)	188/214 (87.9)		0.75
Live births	185/215 (86.0)	183/211 (86.7)		0.84

D/ LA PMA (PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE)

- 1ère cause de fausse couche à aneuploïdie
- FIV
    - Dépister les aneuploïdies embryonnaires par CGH-array au laboratoire
    - Transférer un ou plusieurs embryons euploïdies
- Sélection des embryons euploïdies avant l'implantation à limiter par ce biais les fausses couches ?

Les données en intention de traiter

- FIV /PGS versus expectative
- Pas de différence
    - Fausses couches
    - Naissances vivantes
    - FCR inexpliquées

Difficile d'obtenir des embryons euploïdies à Peu de transferts embryonnaires

Technique couteuse non recommandée

- **PRONOSTIC DES FCR**

A nouveau, les auteurs rappellent que lorsque le bilan (court, très court) est négatif, le pronostic va dépendre essentiellement de l'âge maternel et du nombre de pertes de grossesses antérieures. Ils encouragent à utiliser le tableau de Brigham et coll. (3) pour expliquer ce pronostic aux couples. (Tableau 1) Nombre de fausses-couches préalables

Âge maternel (ans)

	2	3	4	5
20	92%	90%	88%	85%
25	89%	86%	82%	79%
30	84%	80%	76%	71%
35	77%	73%	68%	62%
40	69%	64%	58%	52%
45	60%	54%	48%	42%

Tableau 1 : probabilité de succès en cas de prochaine grossesse en fonction de l'âge maternel et du nombre de fausses-couches précédentes selon Brigham et coll. (3)

Les recommandations vont dépendre des résultats du bilan.

Il faut encourage les couples à une vie saine, en éliminant tabac et alcool, en les encourageant à atteindre un IMC normal et à avoir une activité physique normale.

En cas d'anomalie génétique, le couple doit être adressé en conseil génétique pour les informer des risques et des options disponibles.

Pas d'anticoagulants pour les patientes avec une thrombophilie héréditaires, sauf si elles ont d'autres indications.

Les patientes qui ont des anticorps antiphospholipides positifs selon les définitions internationales et au moins trois pertes de grossesses doivent avoir un traitement pas aspirine (75 à 100mg/jour) et de l'héparine dès que le test de grossesse est positif. Le groupe de travail ne suggère de traiter les patientes avec des anticorps positifs et que deux pertes de grossesse que dans un cadre de recherche. (Nous voilà enfin revenu à trois…)

L'hypothyroïdie vraie avant ou en début de grossesse doit être traitée. Il y a peut être un bénéfice à traiter les hypothyroïdie infra-clinque, mais les données sont contradictoires. En cas d'hypothyroïdie infraclinique, il faut dans tous les cas doser à nouveau la TSH vers 7 à 9 SA et traiter si la patiente a une hypothyroïdie. La conduite à tenir en cas de d'anticorps anti TPO est identique. En revanche, il n'y a pas de preuve de l'utilité de traiter les patientes avec des anti-TPO si elles sont euthyroïdiennes.

Pas d'utilité de la progestérone (même intra-vaginale) ou de l'hCG, ou de la metformine.

La bromocriptine doit être utilisée en car d'hyperprolactinémie.

La supplémentation en vitamine D peut être proposée dans le cadre plus général de la grossesse.

La chirurgie utérine ne doit être proposée que pour les cloisons, avec encore trop peu de preuves, mais pas pour les autres malformations utérines.

Les fibromes sous-muqueux et les polypes ne doivent pas être retirés dans la prise en charge des pertes de grossesses à répétition.

Il n'y a pas de preuve de l'utilité de la levée chirurgicale de synéchie pour ces patientes. En revanche, si cela est réalisé, il faut prévenir l'apparition de nouvelles synéchies.

La sélection spermatique n'est pas recommandée, comme la prescription d'antioxydants chez l'homme.

Ne pas utiliser la thérapie lympocytaire, les immunoglobulines IV ou les intralipides.

Ne pas prescrire de corticoïdes, d'héparine ou d'aspirine hors indication spécifique.

L'acide folique à faible dose doit être prescrite, mais pas pour les pertes de grossesses. Il n'y a pas d'indication aux polyvitamines.

L'abrasion endométriale (scratching) n'est pas recommandée.

Selon cette étude Danoise ci-dessous, le pronostic des RPL inexpliquées dépend de l'Age et du nombre de fausse couche

Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study

Astrid M. Kolte[1,2,*,†], David Westergaard[1,3,4,†], Øjvind Lidegaard[2,5], Søren Brunak[3], and Henriette Svarre Nielsen[1,2,6]

Registre National Danois

1977 à 2017

1 285 230 femmes soit 2 722 441 grossesses

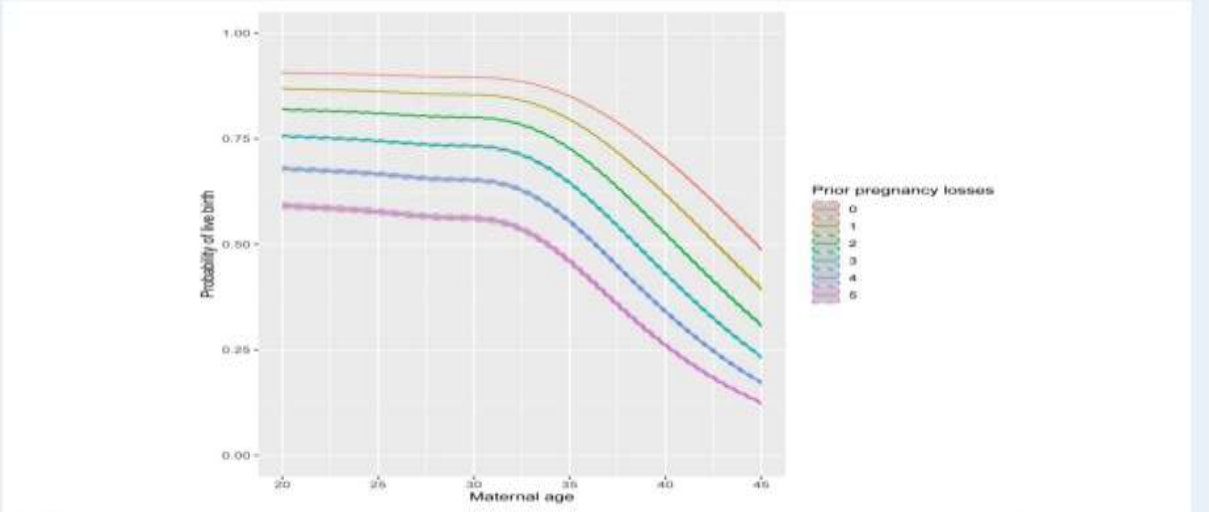


Figure 1. Probability of live birth according to maternal age at next pregnancy and total number of prior pregnancy losses, odds and 95% confidence limits (shaded area).

Probabilité de FC

- Augmente avec l'Age maternel
- Augmente avec le nombre de fausses couches antérieurs

Âge	Nombre de fausses couches antérieures			
	2	3	4	5
20 ans	92	90	88	85
25 ans	89	86	82	79
30 ans	84	80	76	71
35 ans	77	73	68	62
40 ans	69	64	58	52
45 ans	60	54	48	42

Figure 1 Probabilité d'avoir un enfant en fonction de l'âge maternel et du nombre de fausses couches.
Childbirth probability according to maternal age and miscarriages number.

Gallot et al; 2014 d'après Brigham, Hum Reprod 1999 Kling. Arch Gynecol Obstet. 2016

CONCLUSION

Les FCR intéressent 2-5 % des couples. En plus de ces multiples définitions ≥ 2 ou 3 fausses couches, le pronostic des FCR inexpliquées dépend de l'Age du nombre de fausse couche. Il faut souligner l'importance du bilan étiologique.

- SAPL
- Hypothyroïdie
- Anomalie utérine
- Anomalie chromosomique : caryotype ?
- Paramètres spermatiques ?
- Pas de bilan de thrombophilie
- 45- 50% des cas à étiologie non identifiée

Quant à la Prise en charge thérapeutique, elle doit être Ciblée si une cause est identifiée mais dans certains cas l'expectative aboutit à 60-80% de réussite.

- Ciblée si cause identifiée
- FCR inexpliquées :
  - Prise en charge psychologique
  - Suivi régulier
  - « Tender loving care »
  - Pas d'indication à l'aspirine, HBPM....
  - Recherches en cours : étude endométriale,microbiote ...
  - Expectative à 60-80% de réussite

EN PRATIQUE

Thrombophilia:

NFS-p, TP, TCA, Fibrinogène

APLS(ACL, Anti B2GP1, ACC)

AT, PC, PS, RPCA, Facteur 5 mutation and Facteur 2 mutation

Metabolism and Vitamines:

Glycémie à Jeun, EAL, Vitamine B9, B12, Homocystéine, 25 OH Vitamine D, Ferritine

Auto immunity:

Ac anti TPO, anti TG, anti transglutaminase, antinuclear

Hormonal evaluation:

FSH, LH, E2, AMH, Testosterone, SDHEA, Delta4,17 OH Progestérone Prolactine, TSH,

Genetic screening: Parental karyotypes

Morphological assessment:

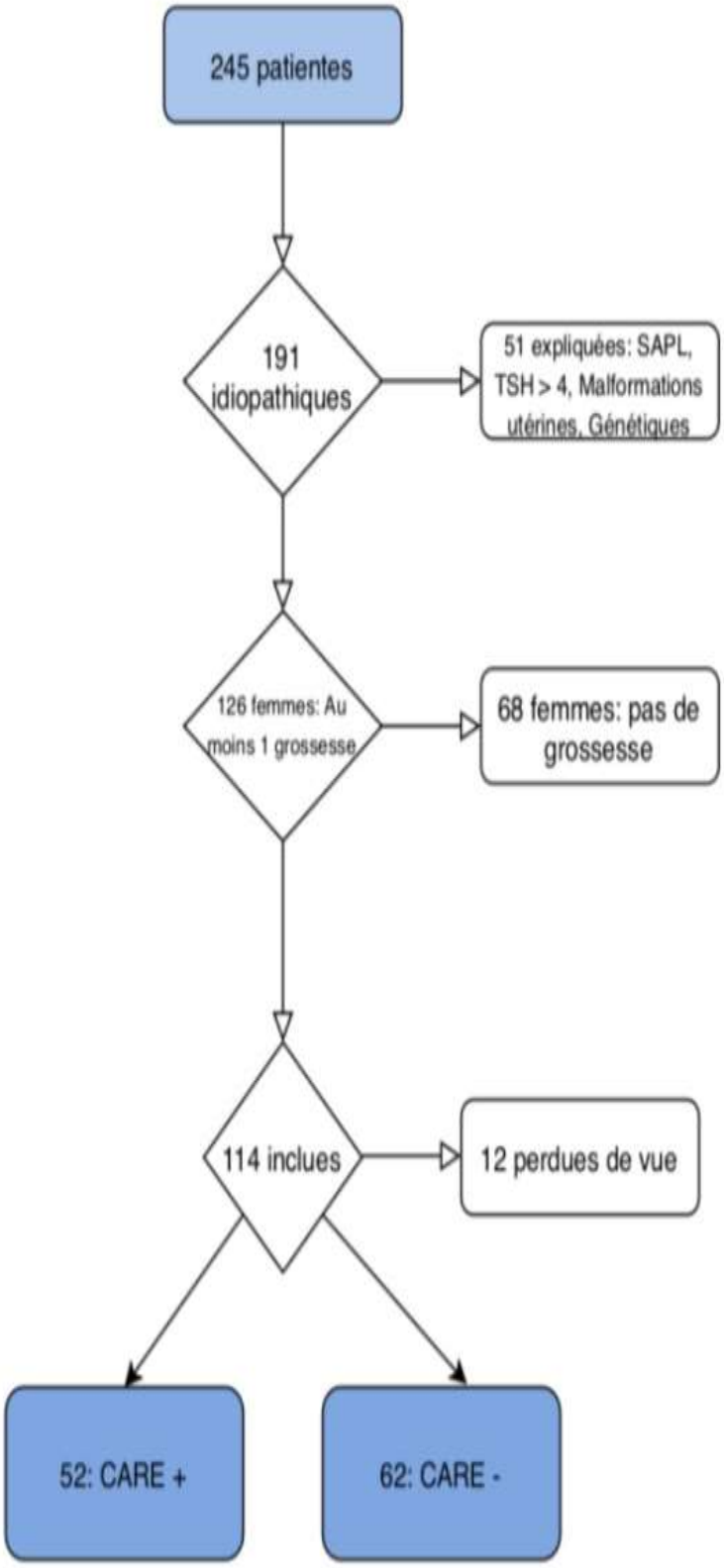
Ultrasound (AFC + 3D), Hysteroscopy

Unexplained Recurrent Pregnancy Loss defined by

-Absence of APLS

-Normal parental karyotypes -Normal uterine cavity

- Absence of hypothyroidie



May 2015 to Décembre 2019

RESUME

La maladies abortives (fausses couches à répétition)

Études rétrospectives à propos de 33 cas sur une période de 2 ans

RESUME

Une perte de grossesse (fausse couche) est en général définie comme la disparition spontanée d'une grossesse avant que le fœtus ait atteint la viabilité. Le terme comprend donc toutes les pertes de grossesse à partir du moment de la conception jusqu'à 24 semaines de gestation. La FC primaire est décrite comme une fausse couche sans grossesse antérieure viable au-delà de 24 semaines de gestation, tandis que la FC secondaire est définie comme un épisode de FC après une ou plusieurs grossesses antérieures progressant au-delà de 24 semaines de gestation.

Cependant la définition des fausses couches varie en fonction des sociétés savantes et la question principalement débattue est de savoir si l'on doit définir cette pathologie à partir de 2 ou 3 fausses couches. Voici 4 définitions récentes :

CNGOF 2014 :

- < 10 SA
- 3 fausses couches – Consécutives

ESHRE 2017

- < 24 SA
- Au moins 2 fausses couches - +/- consécutives

ICMART 2017

Survenue de deux pertes fœtales ou plus avant 22SA

SEF (Société espagnole de fertilité)

Perte de 2 ou plusieurs grossesses cliniques avant la 22è semaine de grossesse, pas nécessairement consécutives.

Objectif : L'objectif de notre travail est de mettre en lumière l'expérience de notre service sus-cité concernant le challenge en matière de gestion, de diagnostique étiologique, d'investigations, de prise en charge et même du suivi de ces 33 patiente dans le cadre des maladies abortives.

III/ EPIDEMIOLOGIE

La prévalence des fausses couches à répétition se situe entre 0,8 et 3 % en fonction des études réalisées à partir d'enquêtes. Les données du registre écossais montrent une prévalence des fausses couches de 5%. Les études des caryotypes sur produit de fausse couche permettent d'évaluer la proportion des aneuploïdies en fonction de l'âge de la patiente, de l'âge gestationnel de la grossesse au moment de la fausse couche et du nombre de fausses couches antérieures.

IV/ FACTEURS DE RISQUES

La principale étiologie de la fausse couche est l'aneuploïdie embryonnaire. Cependant, plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence :

- les paramètres maternels (âge >35 ans ou <20 ans, IMC >30, la consomation de tabac, d'alcool ou de caféine) ;

Age (years)	Total number of pregnancies	Miscarriage rate
20–24	350 395	9%
25–29	414 149	11%
30–34	235 049	15%
35–39	93 940	25%
40–44	25 132	51%
≥ 45	1865	75%

Table 2: Miscarriage rates stratified by maternal age at conception[31]

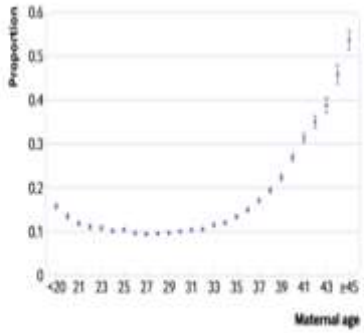
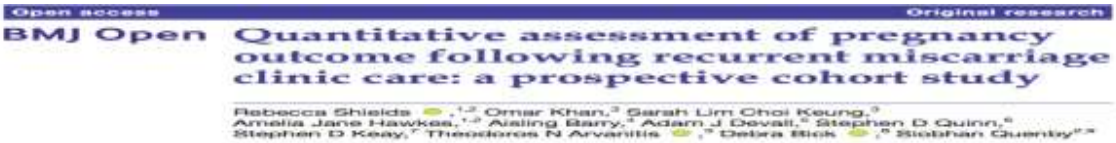


Fig 2 | Risk of miscarriage according to maternal age. The bars for each point reflect the 95% confidence intervals

(Magnus, BMJ, 2019) Registre Danois > 420 000 grossesses entre 2009 et 2013


Open access Original research
BMJ Open

Quantitative assessment of pregnancy outcome following recurrent miscarriage clinic care: a prospective cohort study

Rebecca Shields, Omar Khan, Sarah Lim Choi Keung, Amelia Jane Hawkes, Aisling Barry, Adam J Devall, Stephen D Quinn, Stephen D Keay, Theodoros N Arvanitis, Debra Bick, Siobhan Quenby

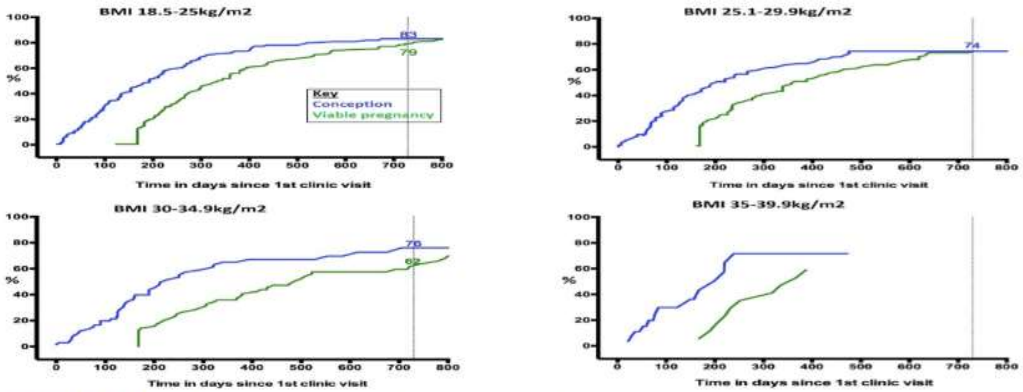


Figure 4 Time from initial consultation to conception/>24 weeks gestation by female BMI range. BMI, body mass index.

- Les malformations utérines congénitales, notamment les utérus cloisonnés ;
- Le syndrome des antiphospholipides (sapl) ;
- Les anomalies chromosomiques parentales (source d'aneuploïdie fœtale) ;
- L'endométrite chronique, dont la définition histologique est débattue actuellement en l'absence de marqueur spécifique performant ;
- Les causes endocriniennes (diabète déséquilibré, hypothyroïdie, hyperprolactinémie, bloc en 21-hydroxylase de forme tardive) ;
- Certaines pathologies auto-immunes (maladie de cœliaque, auto-immunité thyroïdienne);
- Les carences vitaminiques

<u>Les facteurs masculins</u> :

- Age avancé : Tendance vers augmentation de risque avec l'Age Significatif à partir de 40 ans<13SA
- Fragmentation ADN spermatique

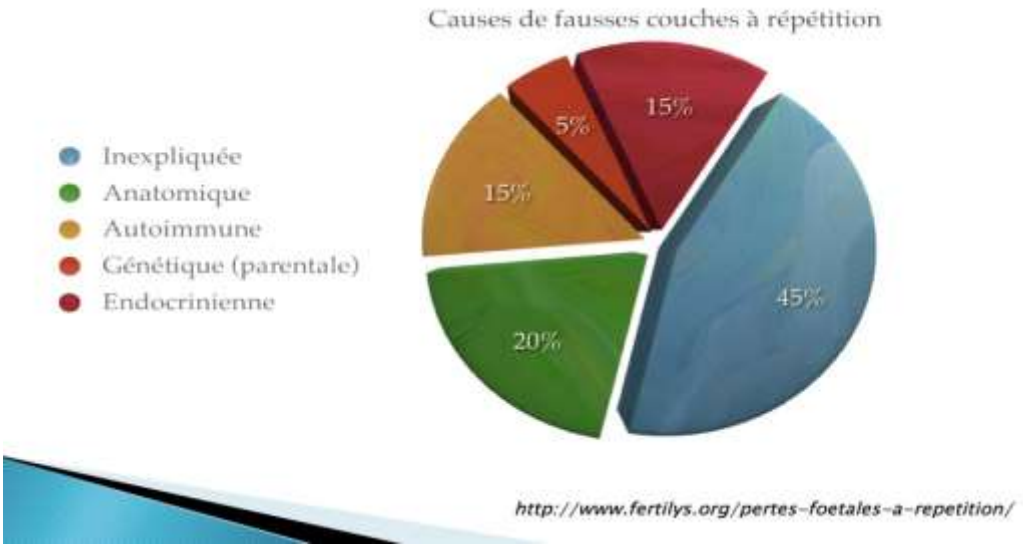
Chez le partenaire masculin, il est suggéré d'évaluer les facteurs de style de vie (tabagisme, consommation d'alcool, habitudes d'exercice et poids).

L'évaluation de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes chez les couples atteints de *FC* répétitives peut être considéré à des fins explicatives, sur la base de données indirectes.

Il existe un ensemble modéré de preuves indiquant des associations entre la *FC* répétitives et un sperme de mauvaise qualité ; en particulier les spermatozoïdes avec une fragmentation élevée de l'ADN.

Puisqu'il existe également des preuves claires que les dommages à l'ADN des spermatozoïdes sont causés par des modes de vie malsains (tels que tabagisme, obésité et exercice excessif), les cliniciens pourraient sensibiliser les couples à ces risques

ETIOLOGIES



PATIENTES ET METHODES :

Notre travail est une étude rétrospective analytique qui concerne 33 cas de maladies abortives pris en charge au sein du service de gynécologie – obstétrique II au CHU Hassan II de Fès entre 2012 et 2023 ont été analysés rétrospectivement.

RESULTATS :

L'âge de nos patientes varie entre 23 et 45 ans avec une moyenne de 31 ans. Concernant les conjoints, l'âge moyen était entre 32 et 49 avec une moyenne de 40 ans.

Juste 2 patientes avaient des fausses couches répétées secondaires. Les IMC ont variés entre 21 et 45 avec une moyenne de 26,7 kg/m2.

Des 33 patientes, 24% (8) avaient une notion de consanguinité du 1er degré, et 1 seule avait une profession à risque (infirmière). Comme ATCD, 1 patiente était diabétique, 2 avaient l'HTA, 2 la dyslipidémie, 3 avaient un SAPL confirmé. Par ailleurs sur le plan chirurgical, 1 avait bénéficié d'une salpingectomie pour GEU et 4 antécédents de césarienne.

Les gistités ont variées entre 2 et 12 avec une moyenne de 4 et les parités entre 0 et 3 avec une moyenne de 0,6. la moyenne des fausses couches est de 3,5 avec une moyenne de curetage de 0,7.

Dans notre étude, juste 2 avaient des fibromes, 2 une adénomyose,1 malformation.

Sur le plan biologique, 2 patientes avaient une mutation du facteur de Leiden, 2 avaient une mutation du MTHFR.

DISCUSSION

Dans notre service nous avons pris en charge 33 cas de maladies abortives. Il faut noter que juste 15 % des patientes ont pu faire l'ensemble des bilans nécessaires en vue de compléter la prise en charge, et ceci est du au manque de moyens.

Comme facteurs de risques, on avait un âge moyen de 31 ans, limite supérieur permettant d'avoir un taux de conception à 90%, un IMC moyen de 26,7 % soit inférieur à 35 kg/m2, dont à faible risque de fausses couches. Toutes avaient un mode de vie sain, sauf 5 des conjoints qui avaient des habitudes toxiques ; avec des anomalies du spermogramme ; ce qui qui a été incriminé dans la survenue des fausses couches.

Concernant les ATCDs nous n'avions pas comme dans la littérature des cas de Maladies génétiques, ni de MTEV.

Les étiologies les plus incriminées respectaient l'ordre décrit dans la littérature, à savoir les causes inexpliquées suivies du SAPL (3 de nos patientes) sous aspirine et héparinothérapie ainsi qu'une seule cloison utérine objectivée à l'hystéroscopie. On avait aucune anomalie du caryotype parental contrairement à la littérature ou environs 4,8% avaient des anomalies génétiques.

Parmi les patientes qui ont pu compléter l'ensemble des bilans, 1 a eu une grossesse qui est actuellement au 3 -ème trimestre.

Bilans recommandés

La pertinence des examens à demander dans le cadre du bilan de FC répétées doit tenir compte de deux paramètres indispensables : la confirmation du lien entre la pathologie et le risque de FC et le bénéfice attendu de la proposition thérapeutique.

Ainsi, il existe, de nouveau, des divergences dans les recommandations des sociétés savantes.

Le CNGOF préconise la recherche d'un SAPL, un bilan endocrinien (bilan thyroïdien, dosage de la prolactine et de la glycémie à jeun), un dosage des vitamines B9 et B12 ainsi que la réalisation des caryotypes parentaux, d'un bilan de la cavité utérine et une évaluation de la réserve ovarienne.

L'ESHRE se limite à la recherche d'un SAPL, d'une hypothyroïdie et d'anomalie cavitaire utérine.

Le tableau 35.1 propose un bilan à réaliser en 1re intention dans le cadre de l'exploration des FC répétées et le tableau 35.2 celui de 2e intention, à adapter en fonction du contexte clinique.

Tableau 35.1 Bilan recommandé en 1re intention en l'absence d'orientation clinique

(≥2 *FC répétées avant* 35 *ans ou* ≥3 FC répétées *après* 35 *ans* en tenant compte de l'augmentation du risque avec l'âge maternel)
Recherche de SAPL : Anticoagulant circulant, Ac anti-B2GP1, Ac anticardiolipine
Bilan cavitaire : hystéroscopie + échographie pelvienne 3D
Bilan hormonal : FSH, LH, Estradiol, AMH, TSH, Prolactine
Bilan métabolique : glycémie à jeun
Bilan d'auto-immunité : Ac anti-TPO, antitransglutaminase
Bilan vitaminique : vitamines B9, B12, 25-OH vitamine D, homocystéine
Bilan génétique : Caryotypes du couple

Tableau 35.2 Bilan recommandé de 2e intention ou sur signe d'appel clinique

Bilan recommandé de 2e intention Ou en cas d'orientation clinique	Examens demandés	Conduite à tenir
Recherche de bloc tardif en 21-hydroxylase : en cas de trouble du cycle, d'hyperandrogénie ou d'histoire familiale évocatrice	Dosage de la 17OH progestérone en début de cycle. Si >2 ng/mL, réaliser un test au Synacthène®. Si 17OH-progestérone à T60 min >10 ng/mL, analyse génétique à prévoir d'emblée.	Traitement par hydrocortisone à débuter en préconceptionnel et à maintenir au moins jusqu'à la fin du 1er trimestre de grossesse (après avis spécialisé)
Bilan des thrombophilies congénitales : en cas d'évènement thrombo-embolique veineux chez les apparentés au 1er degré avant 50 ans et bilan de thrombophilie du cas non disponible	Dosage protéine C, protéine S, antithrombine, recherche de mutations des facteurs V et II	Discuter d'une anticoagulation prophylactique par HBPM pendant la grossesse et le *post-partum* pour limiter les risques thrombo-emboliques maternels
Bilan d'auto-immunité : en cas de point d'appel clinique (arthralgie, photo sensibilité…)	Électrophorèse des protéines sériques, facteur antinucléaire ; facteur rhumatoïde…	Avis spécialisé en médecine interne
Analyse du produit de fausse couche par laboratoire spécialisé : en cas de bilan initial négatif ou d'argument pour pathologie auto-immune	=> Analyse génétique du matériel chromosomique trophoblastique	Si caryotypes du couple normaux et aneuploïdie embryonnaire : possibles marqueurs baisse qualité ovocytaire
	=> Recherche d'intervillite en anatomopathologie	Avis spécialisé en médecine interne si présente

Prise en charge en cas d'anomalies sur le bilan de 1re intention

SAPL : les consensus nationaux et internationaux recommandent l'introduction d'Aspirine® en pré-conceptionnel (75 à 100 mg/j) associée à une héparinothérapie à dose préventive dès le début de grossesse.

• La section de cloison utérine est recommandée en cas de FC répétées. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'impact de la prise en charge chirurgicale des anomalies acquises (myomes, polypes, synéchies) sur le risque de FC, ce qui explique l'absence de consensus international.

• Il est recommandé, de façon consensuelle, de supplémenter les hypothy- roïdies par L-Thyroxine. Les études divergent néanmoins sur la conduite à tenir en présence d'auto-immunité thyroïdienne. Un traitement par L-thyroxine peut être discuté en cas d'anticorps anti-TPO positifs, même en cas d'euthyroïdie biologique (voir chapitre 27).

• En cas d'anticorps antitransglutaminases positifs, un avis spécialisé est recommandé. La prise en charge de la maladie cœliaque par un régime sans gluten permet de limiter les risques de fausses couches dans cette popula- tion de femme atteinte.

•Équilibre du diabète en préconceptionnel.

Traitement d'une hyperprolactinémie par agoniste dopaminergique (voir chapitre 24).

• En cas d'anomalie chromosomique chez l'un des parents, il est conseillé d'orienter les couples en consultation de conseil génétique pour évaluer l'imputabilité des FC répétées à l'anomalie. Selon le contexte, un recours au diagnostic préimplantatoire (DPI) ou un don de gamètes pourront être discutés.

• Les carences en vitamines B9 et B12 semblent associées à une augmenta- tion du risque de fausses couches. Le CNGOF préconise de mettre en place une supplémentation en cas de carence. Quelques études suggèrent égale- ment le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D en cas de carence. L'hyperhomocystéinémie a un rôle débattu dans la littérature : certaines études suggèrent un lien avec le risque de FC répétées, raison pour laquelle une supplémentation en acide folique ou en acide tétrafolique (en cas de supplémentation préalable bien conduite en acide folique) est proposée. La recherche d'une mutation du gène MTHFR n'est pas recommandée en cas d'homocystéinémie normale.

• Les baisses de réserve ovarienne peuvent être associées au risque de fausses couches par le biais d'insuffisance lutéale notamment : une supplémenta- tion par progestérone en deuxième partie de cycle peut être proposée. Cette baisse de réserve peut être un marqueur indirect d'une baisse de qualité ovo- cytaire (en lien direct avec l'âge maternel) et du risque majoré d'aneuploïdie embryonnaire.

PRISE EN CHARGE DES FC INEXPLIQUÉES :

45 % des FC répétées sont considérées comme inexpliquées après réalisa- tion du bilan. Les chances de mener une grossesse à terme dans ce contexte sont liées à deux facteurs pronostiques : l'âge maternel et le nombre de fausses couches antérieures (tableau 35.3). (DIAPOS)

Tableau 35.3 Probabilité d'avoir un enfant en fonction de l'âge maternel et du nombre de fausses couches

Âge	Nombre de fausses couches antérieures			
	2	3	4	5
20 ans	92	90	88	85
25 ans	89	86	82	79
30 ans	84	80	76	71
35 ans	77	73	68	62
40 ans	69	64	58	52
45 ans	60	54	48	42

Source : Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod 1999;14(11):2868-71.

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'impact de l'Aspirine® et/ ou de l'héparinothérapie à dose préventive dans cette situation clinique : aucune amélioration du taux de naissance vivante n'a été observée. Il en est de même pour la supplémentation systématique par progestérone dès le début de grossesse. Une analyse récente pourrait cependant évoquer un effet bénéfique de la progestérone (400 mg de progestérone micronisée vaginale matin et soir) chez les patientes avec :

- Au moins 4 épisodes de FC ;
- Une menace de fausse couche (métrorragies du premier trimestre) après un épisode de FC.

Plusieurs traitements et protocoles de prise en charge (hydroxychloroquine, étude endométriale...) sont actuellement à l'étude afin d'améliorer le pronostic obstétrical de ces couples.

Dans toutes ces situations, il sera nécessaire de proposer un accompagnement psychologique à chacune de ces femmes et leurs conjoints lors de la prise en charge. Les études montrent en effet qu'il s'agit d'une population plus à risque notamment à l'anxiété et à la dépression. D'autres données pourraient suggérer un meilleur pronostic des grossesses en cas de suivi rapproché pendant le premier trimestre de grossesse (cocooning) sans que les mécanismes physiopathologiques soient bien évalués dans cette situation. (.)

Conclusion : Les FCR intéressent 2-5 % des couples. En plus de ces multiples définitions ≥ 2 ou 3 fausses couches, le pronostic des FCR inexpliquées dépend de l'Age du nombre de fausse couche. Il faut souligner l'importance du bilan étiologique. Quant à la Prise en charge thérapeutique, elle doit être Ciblée si une cause est identifiée mais dans certains cas l'expectative aboutit à 60-80% de réussite.

ANNEXE 1

CHU Hassan II-Fès- Service de Gynécologie-Obstétrique II

DOSSIER DES MALADIES ABORTIVES

NB : Les bilans figurants dans ce dossier ne doivent pas tous etre systématiquement demandés, ils feront l'objet d'une concertation prealable avec un SENIOR qui en fonction du contexte validera la prescription de ceux qui s'imposent. Merci

1. **IDENTITE**

Patiente **Conjoint**

- IP :
- Nom/ prénom : - Nom/ prénom :
- Age : -Age :
- Années de mariage :
- Adresse :
- Couverture sociale
- Profession a risque :

NB : veuillez preciser le degre d'exposition au stress pour les patientes sans profession

Liste des professions a risque : Domaine de la sante, veterinaire, metiers necessitant un contact avec les enfants de bas age, activités agricoles, metiers de services (coiffeuses, nettoyage et entretien,restauration…), metiers de lindustrie et l'artisanat

2.ANTECEDENTS

MEDICAUX :

-diabétique Oui ☐ Non ☐ -Pathologie thrombo- embolique Oui ☐ Non ☐

-Toxiques Oui ☐ Non ☐ -Mie genetique connue Oui ☐ Non ☐

-Mie du système Oui ☐ Non ☐ -Prise medicaments(aspirine/AINS) Oui ☐ Non ☐

CHIRURGICAUX :

1. Hystéroscopie :

   Oui ☐ Non ☐

2. Chirurgie abdomino-pelvienne :

   -laparotomie ☐ / coelioscopie ☐

   -type de chirurgie :...……

   -pathologie en cause : ……...

3. Autres……..

Gynécologique

-ménarche : …….

- Cycle menstruels : (description brève)

-Bouffée de chaleur : Oui ☐ Non ☐ - Sueur : Oui ☐ Non ☐

Obstétricaux :

1. Gestité : …… Parité …….
2. Grossesses :

G1 : Grossesse suivie

Soldée par :

-/Avortement. Oui ☐ Non ☐

-/Age gestationnel de l'avortement ( )

-/Spontané. Oui ☐ Non ☐ Provoqué. Oui ☐ Non ☐ (ITG. IVG)

-/Curetage : Oui ☐ Non ☐

G2 : Grossesse suivie

Soldée par :

-/Avortement. Oui ☐ Non ☐

-/Age gestationnel de l'avortement ( )

-/Spontané. Oui ☐ Non ☐ Provoqué. Oui ☐ Non ☐ (ITG. IVG)

-/Curetage : Oui ☐ Non ☐

G3 : Grossesse suivie

Soldée par :

-/Avortement. Oui ☐ Non ☐

-/Age gestationnel de l'avortement ( )

-/Spontané. Oui ☐ Non ☐ Provoqué. Oui ☐ Non ☐ (ITG. IVG)

-/Curetage : Oui ☐ Non ☐

G4 : Grossesse suivie

Soldée par :

-/Avortement. Oui ☐ Non ☐

-/Age gestationnel de l'avortement ( )

-/Spontané. Oui ☐ Non ☐ Provoqué. Oui ☐ Non ☐ (ITG. IVG)

-/Curetage : Oui ☐ Non ☐

G5 : Grossesse suivie

Soldée par :

-/Avortement. Oui ☐ Non ☐

-/Age gestationnel de l'avortement ( )

-/Spontané. Oui ☐ Non ☐ Provoqué. Oui ☐ Non ☐ (ITG. IVG)

-/Curetage : Oui ☐ Non ☐

G6 : Grossesse suivie

Soldée par :

-/Avortement. Oui ☐ Non ☐

-/Age gestationnel de l'avortement ( )

-/Spontané. Oui ☐ Non ☐ Provoqué. Oui ☐ Non ☐ (ITG. IVG)

-/Curetage : Oui ☐ Non ☐

5.EXAMEN GENERAL :

TA= T°= Poids= TAILLE = IMC= Tour de Taille=

Troubles androgeniques :

-Hirsutisme : Oui ☐ Non ☐ - une alopécie : Oui ☐ Non ☐

- Pilosité : Oui ☐ Non ☐ - Séborrhée: Oui ☐ Non ☐

-Acné : Oui ☐ Non ☐

Examen gynécologique :

a. Speculum :
   - Vagin : (……)
   - Autres anomalies

b. Toucher vaginal
   - Col : (1 col ou 2) (1 orifice ou 2)

Organigramme des investigations

1ère intention :

- ***Échographie pelvienne 2d 3d / doppler***

a/ Utérus

-taille ……..

-Forme de l'utérus…….

- Myomètre……

-Myomes……

-Endomètre J8-J12.....

-Polypes……

-Malformations……..

NB : si anomalies(malformations)=>explorer rein + appareil urinaire

b/ aspect des annexes

……..

Compte des follicules antraux (CFA) A J1-J5 du cycle: Ovaire gauche (.). Ovaire droit (.)

- ***Hystéroscopie diagnostique (entre le 8ème et le 13ème jour du cycle) :***

Synéchies. oui ☐ non ☐

Hystérosonographie si synechies (entre le 8ème et le 13ème jour du cycle) :

....
....

Cloison oui ☐ non ☐

…….

Fibromes oui ☐ non ☐

…….

Polype oui ☐ non ☐

…….

Endométrite chronique : Si signes d'Endométrite chronique: faire un prélèvement pour étude cytologique et si besoin compléter par immunomarquage du CD138.

- ***Bilans biologiques***

1. TSHus (hypothyroïdie) : oui ☐ non ☐
   ……
2. Anti TPO : oui ☐ non ☐
   ……
3. GAJ (diabète) : oui ☐ non ☐
   ……
4. Groupage ABO-Rh. …….
5. SAPL :
   Ac anticardiolipines : oui ☐ non ☐
   ……

Ac anti coagulants circulants : oui ☐ non ☐

……

Anti-b2GP1. oui ☐ non ☐

……

6. 25 OH Vitamine D oui ☐ non ☐

……

7. Prolactine (si oligo-amenorrhée ou galactorrhées): oui ☐ non ☐

……

8. 17 OH Progestérone entre J7 du cycle si Sx cliniques (hyperandrogénie-hirsutisme): oui ☐ non ☐

……

9. **<u>Bilan immunologique, coagulation et thrombophilie : a partir de 6 semaines apres la FC et si FDRx</u>**

Mutation du facteur V et II. oui ☐ non ☐

Protéine S oui ☐ non ☐ — si atcd familial avant 50 ans/ thrombophilie connue dans la famille

Anti-thrombine III : oui ☐ non

<u>2ème intention : sur avis seniorisé</u>

1. **<u>Avis internistes +/- bilan auto-immunite</u>**:

si Lupus ,Thrombophilie ,Défaut de la tolérance maternelle à la greffe semi-allogenique.

Anti TG oui ☐ non ☐

……

AAN(anticors anti nucleaires) oui ☐ non. ☐

……

2. IRM Pelvienne si malformations complexes (validé par Pr Senior)

3. Vitamine B9-B12 oui ☐ non. ☐

……

A VISEE EXPLICATIVE

/ Génétique =>Caryotype du couple ♂ ……et ♀…….

/ Analyse cytogénétique du produit de fausse couche si cela est possible

/AMH

/Fragmentation de L'ADN sperme

3ème intention :

TP : oui ☐ non ☐ TCA : oui ☐ non ☐

……

Bilan psychologique

Entretien avec un psychologue oui ☐ non ☐

Décision thérapeutique :

BIBLIOGRAPHIE

1. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The investigation and treatment of Couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. [Internet]. RCOG Green-top Guideline 2011; 2020. Disponible

   sur: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf

2. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, Delabaere A, et al. [Pregnancy losses: Guidelines for clinical practice. Short text]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). déc 2014;43(10):918-28.

3. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018;2018(2):hoy004.

4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. sept 2017;108(3):393-406.

5. Qu S, Wang L, Cai A, Cui S, Bai N, Liu N, et al. Exploring the cause of early miscarriage with SNP-array analysis and karyotyping. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. janv 2019;32(1):1-10.

6. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. Fertil Steril. févr 2000;73(2):300-4.

7. Choi TY, Lee HM, Park WK, Jeong SY, Moon HS. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. Obstet Gynecol Sci. nov 2014;57(6):518-25.

8. Horta F, Catt S, Ramachandran P, Vollenhoven B, Temple-Smith P. Female ageing affects the DNA repair capacity of oocytes in IVF using a controlled model of sperm DNA damage in mice. Hum Reprod Oxf Engl. 27 mars 2020;35(3):529-44.

9. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, Faja F, Dal Lago A, Lombardo F, et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. Reprod Biomed Online. janv 2017;34(1):58-65.

10. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. oct 2012;27(10):2908-17.

11. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. Hum Reprod Oxf Engl. avr 1999;14(4):1039-49.

12. Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. Int Urol Nephrol. avr 2018;50(4):583-603.

13. Lédée N, Petitbarat M, Prat-Ellenberg L, Dray G, Cassuto GN, Chevrier L, et al. Endometrial Immune Profiling: A Method to Design Personalized Care in Assisted Reproductive Medicine. Front Immunol. 2020;11:1032.

14. Cheloufi M, Kazhalawi A, Pinton A, Rahmati M, Chevrier L, Prat-Ellenberg L, et al. The Endometrial Immune Profiling May Positively Affect the Management of Recurrent Pregnancy Loss. Front Immunol. 2021;12:656701.

15. Enciso M, Sarasa J, Xanthopoulou L, Bristow S, Bowles M, Fragouli E, et al. Polymorphisms in the MTHFR gene influence embryo viability and the incidence of aneuploidy. Hum Genet. mai 2016;135(5):555-68.

16. Zhu Y, Wu T, Ye L, Li G, Zeng Y, Zhang Y. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. J Assist Reprod Genet. août 2018;35(8):1437-42.

17. Servy EJ, Jacquesson-Fournols L, Cohen M, Menezo YJR. MTHFR isoform carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. J Assist Reprod Genet. août 2018;35(8):1431-5.

18. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Oxf Engl. août 2016;31(8):1668-74.

19. Plaçais L, Kolanska K, Kraiem YB, Cohen J, Suner L, Bornes M, et al. Intralipid therapy for unexplained recurrent miscarriage and implantation failure: Case-series and literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. sept 2020;252:100-4.

20. Kolanska K, Dabi Y, Dechartres A, Cohen J, Ben Kraiem Y, Selleret L, et al. Unexplained recurrent miscarriages: predictive value of immune biomarkers and immunomodulatory therapies for live birth. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. août 2021;86(2):e13425.

21. de Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. Br J Clin Pharmacol. janv 2020;86(1):39-49.

22. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Am J Obstet Gynecol. févr 2016;214(2):273.e1-273.e8.

23. Pasquier E, de Saint-Martin L, Marhic G, Chauleur C, Bohec C, Bretelle F, et al. Hydroxychloroquine for prevention of recurrent miscarriage: study protocol for a multicentre randomised placebo-controlled trial BBQ study. BMJ Open. 20 mars 2019;9(3):e025649.

24. Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, Bornes M, Kayem G, Fain O. [Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial, HYDROSAPL]. Gynecol Obstet Fertil Senol. août 2018;46(7-8):598-604.

25. Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Kayem G, et al. Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? Am J Reprod Immunol N Y N 1989. juill 2016;76(1):8-28.

26. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, network of French pharmacovigilance centres, Beghin D, et al. Pregnancy outcome after TNF-α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. Br J Clin Pharmacol. oct 2015;80(4):727-39.

27. Chen T, Darrasse-Jèze G, Bergot A-S, Courau T, Churlaud G, Valdivia K, et al. Self-specific memory regulatory T cells protect embryos at implantation in mice. J Immunol Baltim Md 1950. 1 sept 2013;191(5):2273-81.https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROTEINE_S.pdf

29. https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/antithrombin-iii

30.https://www.labcerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0234F.pdf

31. https://www.em-consulte.com/article/678867/facteur-ii-prothrombine

32.https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/11/medsci20062212p1095/medsci20062212p1095.html

33. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8703276/

34.https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0368231507001676

35. https://www.eugin.fr/faible-reserve-ovarienne/

36. https://cancer.ca/fr/cancer-information/resources/glossary/a/androgen A/ (Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS, Varming K. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. Gynecol Obstet Invest)