

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et obstétrique**

—  
**tome XXIX  
publié le 30.11.2005**



*VINGT-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2005*

# Les fausses couches spontanées précoces répétées

V. LEJEUNE\*  
(Auch)

## INTRODUCTION ET DÉFINITION

Les fausses couches spontanées (FCS) correspondent à un arrêt spontané de la grossesse entre la détection de celle-ci et la date de viabilité fœtale (en pratique 24 SA). La définition des FCS précoces est variable selon les auteurs, correspondant littéralement à un arrêt de grossesse pendant la vie embryonnaire, dont la limite est elle-même imprécise. Elle se situe au cours du 3<sup>e</sup> mois de grossesse. La plupart des auteurs fixent donc de manière pragmatique la limite des FCS vers 12 SA, date de l'échographie du premier trimestre. En effet, cet examen permet de repérer les grossesses arrêtées non symptomatiques, et les causes d'arrêt de grossesse ultérieur des fœtus vus vivants et morphologiquement normaux à cette date sont proches de celles des morts fœtales in utero.

Les FCS précoces sont le plus souvent sporadiques et correspondent à un processus naturel de sélection. Elles sont fréquentes, survenant environ lors de 15 % des grossesses diagnostiquées.

\* Centre Hospitalier d'Auch.

Les fausses couches spontanées répétées (FCSR), définies par trois arrêts de grossesse avant 12 semaines d'aménorrhée (SA) concernent 1 à 2 % des couples désirant une grossesse (37). Le risque de récurrence augmente avec le nombre d'accidents: 17-35 % après 2 FCS, 25-46 % après 3 FCS et supérieur à 50 % après 6 FCS (50).

Ces couples sont souvent désespérés car, si un premier accident est souvent banalisé, la répétition des fausses couches conduit à une prise en charge qui n'est pas standardisée, contrairement à la stérilité pour laquelle il existe des centres de référence. Le bilan étiologique à proposer dans les FCSR n'est pas consensuel car la cause précise de l'arrêt de grossesse est impossible à déterminer, en dehors d'anomalies chromosomiques mises en évidence par la réalisation du caryotype du produit de fausse couche. Seules des hypothèses physiopathologiques sont possibles. Plusieurs traitements ont été proposés (aspirine, corticoïdes, héparine, immunoglobulines) sans que des recommandations se dégagent clairement, en dehors du syndrome des antiphospholipides (SAPL) primitif.

Il s'agit donc encore d'une pathologie mal connue et de prise en charge difficile, malgré une littérature abondante bien que parfois contradictoire.

## ORIENTATIONS ÉTIOLOGIQUES

### **Anomalies génétiques et chromosomiques**

La cause d'une FCS est rarement connue, mais peut être identifiée lorsqu'il existe sur le produit de conception une anomalie chromosomique incompatible avec un développement normal. Les anomalies chromosomiques représentent la cause la plus fréquente des FCS sporadiques et elles sont retrouvées dans 50 à 70 % des FCS du 1<sup>er</sup> trimestre (soit 5 à 10 % de toutes les grossesses). Elles sont mises en évidence par culture puis caryotype du trophoblaste de la grossesse arrêtée, qui reste une technique difficile avec un taux d'échecs de culture important de 10 à 40 %.

Par ailleurs, devant la répétition des FCS chez un couple, la recherche de pathologies génétiques peut permettre d'expliquer certains de ces accidents. Les pistes actuelles sont la recherche de translocations parentales, et les biais d'inactivation de l'X.

## 1. Anomalies chromosomiques sur les produits de FCS

### *FCS sporadiques*

L'étude de Boué et al. a étudié en 1975 le caryotype de FCS sporadiques et a mis en évidence (9) :

- 94 % d'anomalies de nombre:
  - 54 % de trisomies (16, 18, 21, 22) ;
  - 20 % de triploïdies et polyploïdies ;
  - 20 % de monosomies X.

Ces anomalies ont un risque de récurrence faible.

Leur fréquence augmente avec l'âge de la mère, sauf la monosomie X.

- 6 % d'anomalies de structure.

La moitié d'entre elles sont héritées d'un parent porteur d'une translocation équilibrée.

### *FCS répétées*

Dans une série de Stephenson décrivant 422 caryotypes sur trophoblaste chez des couples ayant fait auparavant au moins 3 FCS, on retrouve 54 % d'anomalies chromosomiques (77). Parmi elles :

- 96 % d'anomalies de nombre:
  - 66,5 % de trisomies ;
  - 10 % de polyploïdies et triploïdies ;
  - 9 % de monosomies X ;
  - 0,5 % d'association T21 et monosomie X ;
- 4 % d'anomalies de structure (translocations déséquilibrées).

### *Comparaison entre FCS sporadiques et répétées*

Le pourcentage d'anomalies du caryotype sur trophoblaste diminue avec le nombre de FCS.

Ainsi, dans la série d'Ogasawara (50), on retrouve une anomalie du caryotype embryonnaire sur plus de 50 % des grossesses arrêtées lorsque les patientes ont fait précédemment 2 FCS, contre seulement 25 % quand elles en ont fait plus de 6.

Dans une autre série de Sullivan (79), le taux d'anomalies chromosomiques sur trophoblaste était significativement plus faible en cas de FCSR : 25 % dans le groupe de 106 patientes ayant eu précédemment 2 FCS successives contre 42 % dans le groupe de 102 témoins primigestes (OR = 0,47 (0,27-0,80)).

**Les anomalies chromosomiques du produit de FCS sont donc moins fréquentes quand les FCS se répètent, mais la répartition des différents types d'anomalies est la même dans les FCS sporadiques et les FCS répétées.**

## **2. Caryotype parental chez les couples avec des FCS à répétition**

Des anomalies du caryotype sont retrouvées chez 4,7 à 6 % des couples ayant fait au moins 2 FCS. Elles sont légèrement plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

Tableau 1. Caryotype des couples ayant fait au minimum 2 FCS

Séries	Caryotype normal (%)	Translocation réciproque (%)	Translocation robertsonienne (%)	Inversion (%)
Fryns et al. (27) $\geq 2$ FCS				
1986 N = 1555	94,0	3,6	1,8	0,6
1998 N = 1743	95,4	3,5	0,5	0,6
Portnoi et al. (59) 1988				
2 FCS N = 771	96,0			
2 FCS et enfant normal	93,4			
Total N = 1142	95,2	2,8	0,8	1,2

### *Anomalies du caryotype parental*

Les résultats des séries décrivant les caryotypes des couples faisant des FCSR sont décrits dans le tableau I.

- L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est une *translocation réciproque* (« échange » de matériel entre 2 chromosomes). Sa fréquence est de 4 à 6 %, soit plus de 30 fois supérieure à celle de la population générale (1/1 000).

- On peut également retrouver des *translocations robertsoniennes* ou fusions centriques (fusion de 2 chromosomes par leur centromère). La plus fréquente est la translocation t (13q; 14q), qui est 4 à 6 fois plus fréquente que dans la population générale.

- Plus rarement, on peut retrouver des *inversions* péri ou paracentriques, qui sont parfois difficiles à mettre en évidence.

- Enfin, il a été décrit de façon anecdotique des anomalies des chromosomes sexuels, des petits chromosomes surnuméraires et des microremaniements.

### *Pronostic des grossesses ultérieures en cas de translocation équilibrée parentale*

Le risque de FCS est très élevé, et dépend du type de translocation.

Il faut toujours chercher une autre cause associée, éventuellement accessible à un traitement, comme le syndrome des antiphospholipides (SAPL).

Dans une série de Suguria-Ogasawara publiée en 2004 qui étudie 1 284 couples avec au moins 2 FCS consécutives, et chez qui un traitement par aspirine + héparine est proposé en cas de SAPL, on retrouve (78) :

- 61 % de récurrence de FCS si l'homme est porteur d'une translocation ;
- 72,4 % de récurrence de FCS si la femme est porteuse d'une translocation.

*Prise en charge des couples après découverte d'une translocation équilibrée parentale*

La *consultation de génétique* est indispensable, et doit être idéalement pratiquée avant la réalisation du caryotype pour informer les parents de ce que l'on recherche. Si le caryotype a été prescrit par l'obstétricien, il doit expliquer aux parents la possibilité de découverte d'une telle anomalie.

Il faut ensuite rassurer les couples car, si le taux de FCS est augmenté, il n'est jamais égal à 100 %. Le risque est celui d'obtenir chez le produit de conception une translocation déséquilibrée compatible avec le développement embryonnaire puis fœtal, mais entraînant parfois des anomalies morphologiques ou fonctionnelles graves.

**Il est donc recommandé de réaliser une amniocentèse ou une biopsie de trophoblaste sur les grossesses évolutives des couples dont l'un des membres est porteur d'une translocation équilibrée.**

Chez certains couples où les FCS répétées sont très mal vécues, un diagnostic pré-implantatoire (DPI) de translocation peut être parfois proposé. Il consiste dans l'entrée pour le couple dans un protocole de fécondation in vitro (FIV) avec sélection des embryons réimplantés après un DPI effectué sur quelques cellules embryonnaires avant remplacement.

Ce DPI n'est possible que sur certaines translocations.

Il faut expliquer à ces couples le choix qu'ils ont à faire entre un risque de FCS élevé lors d'une conception naturelle, et la lourdeur des protocoles de FIV.

Enfin, il faut savoir qu'il existe des associations de parents porteurs de translocations équilibrées, qui peuvent aider ces couples dans leur parcours.

### 3. Biais de l'inactivation de l'X et FCS répétées

Certains couples font préférentiellement des FCS sur les embryons mâles, faisant évoquer l'hypothèse de maladies géniques léthales récessives liées à l'X.

Les généticiens se sont donc intéressés aux biais de l'inactivation de l'X chez les femmes faisant des FCS à répétition, surtout si elles ne donnent naissance qu'à des filles.

#### *Inactivation normale de l'X*

L'inactivation de l'X est un **mécanisme de régulation génique** du chromosome X de la femme, qui permet d'égaliser dans les deux sexes l'expression des gènes liés à l'X. Elle consiste en un arrêt de la transcription des gènes d'un des deux X dans chaque cellule.

Selon l'hypothèse de Mary Lyon en 1961, les femmes subissent dans toutes leurs cellules diploïdes une inactivation de tous les X sauf un. L'X inactivé (Xi) s'entoure de chromatine dense dite hétérochromatine et devient visible dans chaque cellule (corpuscule de Barr).

Cette inactivation entraîne un arrêt d'expression des gènes, ce qui rend la cellule **monosomique pour les gènes de l'X**.

L'inactivation de l'X débute dès les premiers stades du développement embryonnaire. Il existe une **méthylation** des îlots CTG des gènes de l'Xi, bloquant la transcription. Cette méthylation est responsable de la transmission de l'état Xi au cours des divisions cellulaires. Elle est réversible à la méiose : au stade d'ovocyte, l'Xi est réactivé.

Cette inactivation se fait normalement au hasard dans chaque cellule, avec statistiquement une **distribution d'environ 50/50 entre l'X maternel et paternel**.

**Certains gènes échappent** à l'Xi et sont exprimés par les 2 X. Ils sont situés préférentiellement sur le bras court (Xp) dans la région dite pseudo-autosomique (PARs).

Ces gènes sont des gènes candidats pour les phénotypes associés aux aneuploïdies de l'X (phénotypes exprimés quand X surnuméraire ou manquant).

Par exemple, le syndrome de Turner est le phénotype correspondant à l'haplo-insuffisance des gènes PARs.

#### *Déséquilibre d'inactivation de l'X*

Certaines femmes n'ont pas le mode d'Xi aléatoire, elles ont une utilisation préférentielle d'un des 2 X.

Lorsqu'il existe une anomalie sur un X, il y a inactivation préférentielle de l'X remanié ou muté. On parle de biais d'inactivation extrême si le déséquilibre atteint 90/10.

Cette sélection est secondaire par rapport au développement embryonnaire: au début, l'inactivation est aléatoire, puis survient au cours du développement embryonnaire une sélection des populations cellulaires ayant inactivé l'X anormal.

Ce déséquilibre d'inactivation de l'X peut être mis en évidence par des techniques de biologie moléculaire qui différencient les gènes méthylés ou non parmi les X d'origine maternelle et paternelle. Toutefois la limite entre normal et pathologique est difficile à définir, d'autant que le taux d'inactivation de l'X varie avec l'âge et avec le tissu étudié (73).

*Relation entre déséquilibre d'inactivation de l'X et FCS répétées*

Si une femme est porteuse d'une mutation létale sur un chromosome X, toutes ses grossesses mâles aboutiront à des FCS. C'est le cas par exemple de l'*incontinenta pigmenti* qui donne chez les femmes quelques taches cutanées (dans les populations cellulaires ayant échappé à l'inactivation de l'X muté), et des FCS pour toutes les grossesses mâles.

Les résultats des études recherchant une corrélation entre biais de l'inactivation de l'X et FCS répétées sont contradictoires (tableau II):

Tableau II. Relation entre biais d'inactivation de l'X et FCS répétées

Séries	Définition des cas	Définition des témoins	Résultats
Lanasa 2001 (40) 105 cas 101 témoins	Au moins 2 FCS Bilan étiologique négatif	Primigestes	<b>Association entre BIX et FCSR</b> • BIX $\geq$ 90% chez 14,3% des cas contre 1% des témoins ( $p < 0,005$ ) • BIX $\geq$ 85% chez 17,1% des cas contre 5% des témoins ( $p < 0,01$ )
Sullivan 2003 (80) 118 cas 117 témoins	Au moins 3 FCS Pas plus d'un enfant Moins de 41 ans Bilan étiologique négatif	Pas de FCS Au moins un enfant Moins de 41 ans	<b>Pas d'association entre BIX et FCSR</b> • BIX $\geq$ 90% chez 6,6 % des cas contre 3,9 % des témoins ( $p = 0,77$ ) • BIX $\geq$ 75% chez 22,6% des cas contre 26,5% des témoins ( $p < 0,52$ )
BIX = biais d'inactivation de l'X. FCS = fausses couches spontanées. FCSR = fausses couches spontanées répétées			

– Certaines séries récentes (40, 72) ont montré une **augmentation de fréquence des biais de l'inactivation de l'X chez les femmes faisant des FCS répétées.**

- En étudiant ces familles, on retrouve :
  - Un excès de filles ;
  - Une transmission maternelle du biais d'inactivation de l'X ;
  - Un taux de FCS d'environ 40 %.

– Une étude multicentrique publiée par Sullivan et al. (80) ne confirme pas ces résultats et ne met en évidence **aucune corrélation entre biais d'inactivation de l'X et FCSR**.

Par ailleurs, une étude de Beever a mis en évidence une plus grande fréquence de FCS liées à des **trisomies** chez les femmes ayant un biais de l'inactivation de l'X, ce qui laisse supposer qu'une mutation létale liée à l'X n'est pas la seule explication des FCS de ces patientes (8).

**Au total, la recherche d'un biais de l'inactivation de l'X n'est actuellement qu'une voie de recherche, et ne doit pas être proposée en cas de FCSR en dehors de protocoles particuliers.**

## Syndrome des antiphospholipides primitif

### 1. Définition

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une entité complexe associant des anomalies cliniques (de type thrombotique) et biologiques (la présence d'anticorps de type antiphospholipides). Sa recherche est justifiée en cas de FCSR car elle débouche sur un traitement dont l'efficacité est démontrée (6). Il se définit **en obstétrique** par l'association (14) :

- **d'antécédents de pertes fœtales** (3 FCS précoces et/ou au moins une MFIU sans malformation) ;
- **de la présence d'anticorps antiphospholipides (anticardiolipides et/ou anticoagulant circulant)**.

La grande difficulté rencontrée dans l'évaluation de la prévalence et du pronostic de ce syndrome tient à la grande hétérogénéité des tests biologiques utilisés pour mettre en évidence les anticorps antiphospholipides. Schématiquement, il existe deux types de tests : tests de coagulation pour rechercher un anticoagulant circulant et tests immunologiques pour rechercher des anticardiolipides. Ces tests doivent respecter les critères de Sapporo (86), et en particulier être positifs deux fois à au moins 6 semaines d'intervalle pour éliminer une positivité transitoire non spécifique (syndrome inflammatoire, infection virale...) (6). Malgré de nombreuses tentatives d'homogénéisation des tests, le taux de détections d'un anticoagulant circulant reste très variable chez les femmes faisant des FCSR, variant de 3,6 à 10,9 % (3). Pour la recherche d'anticardiolipides, il faut utiliser des tests ELISA. La recherche associée des anticorps anti-bêta2-glycoprotéine I (anti $\beta$ 2-GP1), dont la présence est corrélée au risque de thrombose, est recommandée par certains auteurs mais non consensuelle (6, 45, 48, 69).

## **2. Hypothèses physiopathologiques**

La responsabilité directe des anticorps antiphospholipides dans la survenue d'accidents obstétricaux et notamment de FCSR est l'objet de controverses (11), mais l'association entre la présence d'anticoagulant circulant et la survenue de FCSR est décrite depuis 1980 (25).

Récemment, une équipe danoise a confirmé que la présence d'anticardiolipides isolés (sans anticoagulant circulant associé) diminue le taux de naissances vivantes de 48 % par rapport à des témoins sans anticardiolipides (49).

La physiopathologie proposée des accidents obstétricaux est celle d'un **mécanisme thrombogène** via la liaison de ces anticorps aux protéines  $\beta_2$ -GPI et prothrombine (6). Ainsi, les FCSR, reconnues comme facteurs de risque de pathologies placentaires thrombotiques tardives comme la pré-éclampsie ou l'hématome rétro-placentaire (43), pourraient être dues à des thromboses placentaires précoces.

## **3. Traitements proposés**

Les objectifs thérapeutiques dans le SAPL sont de réduire les risques d'accidents obstétricaux (FCS, retard de croissance, pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire) et thrombotiques maternels. De nombreux traitements ont été proposés (aspirine, héparine, corticoïdes, immunoglobulines, plasmaphèreses) et passés en revue par Carbonne (14) qui conclut que l'association d'aspirine et d'héparine de bas poids moléculaire, dont l'efficacité a été démontrée par plusieurs essais randomisés, est le traitement de référence des FCSR liées au SAPL.

Dans une revue systématique de 12 études thérapeutiques randomisées sur le SAPL obstétrical, Lassere (42) insiste sur la faible puissance de ces études (Tableau III), l'absence de bras sans traitement et l'hétérogénéité des populations étudiées (principalement due aux problèmes de définitions cliniques et biologiques). Elle recommande également l'association aspirine + héparine, en l'absence d'efficacité démontrée du traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

Le même auteur a participé à la rédaction de recommandations pour la Cochrane Database et conclut que l'association aspirine + héparine (non fractionnée) réduit de 54 % le taux de pertes fœtales dans le SAPL (22).

**En pratique, la majorité des équipes proposent actuellement en cas de SAPL obstétrical un traitement associant l'aspirine (60-100 mg/j) jusqu'à 35 SA et une injection d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive forte (type enoxaparine 40 mg/j) pendant toute la grossesse et pendant les 6 semaines suivant l'accouchement.**

Tableau III. Études thérapeutiques randomisées dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL) obstétrical

Séries	Traitements proposés	Pertes foetales	Remarques
Tulppala (83) 12 cas, 1997	- aspirine 50 mg - vs placebo	Pas de différence OR 1,0 (0,6–1,66)	Une seule naissance vivante dans chaque groupe
Cowchock (17) 19 cas, 1997	- aspirine 80 mg - vs pas de traitement	Pas de différence OR 2,25 (0,10-49,04)	Aucune perte foetale dans le groupe sans traitement
Pattison (55) 40 cas, 2000	- aspirine 75 mg - vs placebo	Pas de différence OR 1,33 (0,34–5,26)	
Kutteh (39) 50 cas, 1996	- <b>aspirine + héparine</b> - <b>vs aspirine</b>	<b>Diminution</b> <b>OR 0,36 (0,15-0,84)</b>	
Rai (61) 90 cas, 1997	- <b>aspirine + héparine</b> - <b>vs aspirine</b>	<b>Diminution</b> <b>OR 0,50 (0,30-0,84)</b>	
Farquharson (23) 98 cas, 2002	- aspirine + héparine - vs aspirine	Pas de différence OR 0,78 (0,39-1,57)	Changement de traitement chez 24%
Laskin (41) 88 cas, 1997	- aspirine + corticoïdes - vs placebo	Pas de différence OR 0,85 (0,53-1,36)	
Silver (75) 39 cas, 1993	- aspirine - vs aspirine + corticoïdes	Non analysable	Aucune perte foetale dans les 2 groupes
Cowchock (17) 45 cas, 1992	- aspirine + cortic ou héparine - vs aspirine	Pas de différence OR 1,17 (0,47-2,93)	
Triolo (82) 40 cas, 2003	- aspirine + héparine - vs immunoglobulines	Pas de différence OR 0,37 (0,12-1,16)	
Branch (10) 16 cas, 2000	- aspirine + héparine - vs asp + hép + immunoglobulines	Non analysable	Aucune perte foetale dans les 2 groupes
Kutteh (38) 50 cas, 1996	- asp + hép hypocoagulante - vs asp + hép isoocoagulante	Pas de différence OR 0,83 (0,29-2,38)	

Ce traitement a peu de complications décrites, en dehors d'une publication anonyme relatant un décès maternel par hémorragie cérébrale à 9 SA (4). Dans une série de 486 grossesses sous aspirine et héparine, Sanson ne décrit aucune complication maternelle ou foetale imputable au traitement (70).

Toutefois, la surveillance bihebdomadaire des plaquettes pendant le premier mois de traitement par héparine reste recommandée.

## Lupus

### 1. Définition

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie systémique d'origine auto-immune qui comporte des manifestations cliniques extrêmement polymorphes, cutané-viscérales, évoluant par poussées, associées à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire. Il atteint fréquemment la femme jeune, ce qui rend sa rencontre au cours de la grossesse non exceptionnelle.

*Tableau IV. Critères diagnostiques du lupus selon l'ARA. Le diagnostic de LED sera fait chez un individu réunissant 4 ou plus des 11 critères, simultanément ou successivement, à n'importe quel intervalle*

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. rash malaire</li><li>2. lupus discoïde</li><li>3. photosensibilité</li><li>4. ulcérations buccales ou nasopharyngées</li><li>5. arthrites non destructives touchant 2 articulations périphériques ou plus.</li><li>6. sérites : pleurésie, péricardite</li><li>7. atteinte rénale :<ul style="list-style-type: none"><li>- protéinurie persistante supérieure à 0,5 g/24 h</li><li>- cylindres cellulaires hématiques, hémoglobinuriques, granuleux, tubulaires ou mixtes</li></ul></li><li>8. atteintes neurologiques :<ul style="list-style-type: none"><li>- convulsions, en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique</li><li>- psychose, en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique</li></ul></li><li>9. anomalies hématologiques :<ul style="list-style-type: none"><li>- anémie hémolytique avec réticulocytose</li><li>- leucopénie à au moins 2 reprises</li><li>- lymphopénie à au moins 2 reprises</li><li>- thrombopénie en l'absence de médicament responsable</li></ul></li><li>10. anomalies immunologiques :<ul style="list-style-type: none"><li>- présence de cellules LE</li><li>- taux anormal d'anticorps anti-ADN</li><li>- présence d'anticorps antinucléaires anti-Sm</li><li>- tests sériques faussement positifs pour la syphilis</li></ul></li><li>11. présence d'anticorps antinucléaires</li></ol> |
|--|

Du fait du caractère extrêmement pléiomorphe de la maladie lupique, des critères diagnostiques ont été proposés par l'Association Américaine de Rhumatologie (ARA) et sont résumés dans le tableau IV.

**En pratique, le diagnostic de lupus chez une femme ayant fait des FCS répétées repose sur la recherche de manifestations cliniques à l'interrogatoire, et le dosage des facteurs antinucléaires.**

**2. Hypothèses physiopathologiques**

Les complications obstétricales sont plus fréquentes chez les femmes lupiques et sont liées à la maladie maternelle (poussées inflammatoires, atteinte rénale, HTA...), à la présence des auto-anticorps et à la toxicité éventuelle des traitements proposés (62).

Concernant les FCS répétées, toutes les études montrent que leur taux est augmenté en cas de lupus, atteignant 20-30 % des grossesses. Les facteurs de risque de FCS précoces et de pertes fœtales tardives sont la présence d'antiphospholipides (il s'agit alors d'un SAPL secondaire) et les antécédents de perte fœtale (47, 64).

Les études in vitro évoquent une toxicité directe des antiphospholipides sur le développement embryonnaire et trophoblastique, avec des défauts d'invasion expliquant les FCS précoces et les pathologies placentaires plus tardives (52).

Par ailleurs, les poussées inflammatoires de la maladie augmentent le risque de complications obstétricales. Lorsque le lupus est cliniquement et biologiquement inactif en préconceptionnel, le taux de complications est faible (84). Une étude sur le suivi de 267 grossesses chez des femmes lupiques retrouve dans 21 % des cas une ou des poussées inflammatoires pendant la grossesse, avec chez ces patientes une augmentation des pertes fœtales précoces et tardives (16).

**3. Traitements proposés**

Ces deux mécanismes physiopathologiques (inflammatoires et toxicité placentaire) font proposer pendant la grossesse des médicaments immunorégulateurs d'une part, et des traitements antiagrégants voire anticoagulants d'autre part.

La corticothérapie est quasi-systématique en péri-conceptionnel à la dose de 5 à 20 mg/j selon la symptomatologie maternelle, puis la dose est souvent diminuée au 2<sup>e</sup> trimestre et réaugmentée en post-partum où les poussées sont fréquentes. Les antipaludéens de synthèse, type hydroxychloroquine, ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse. Dans les formes graves résistant à la corticothérapie et nécessitant un traitement par azathioprine, ce traitement doit être poursuivi pendant la grossesse, car les poussées inflammatoires lupiques sont plus délétères pour la grossesse qu'une hypothétique toxicité des médicaments (63).

Le traitement à visée trophoblastique et placentaire fait appel en premier lieu à l'aspirine à la dose de 100 mg/j, sans qu'aucune étude à notre connaissance en ait démontré l'intérêt. Le traitement par héparine est réservé aux femmes ayant un SAPL (présence d'anticardiolipides et/ou anti $\beta$ 2-GP1 et/ou anticoagulant circulant + au moins un antécédent de thrombose et/ou une perte fœtale tardive et/ou 3 FCS précoces).

**Le diagnostic de lupus systémique chez une femme ayant des FCS répétées est la seule indication reconnue de corticothérapie pour la prévention de récurrence des FCS précoces.**

## Autres pathologies dysimmunitaires et/ou inflammatoires

D'autres pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn ou les thyroïdites auto-immunes peuvent favoriser les FCS précoces par le biais de poussées inflammatoires. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Le traitement vise à éviter les poussées, et fait appel le plus souvent à la corticothérapie.

Une étude portant sur 67 femmes ayant un syndrome de Raynaud comparées à 30 témoins ne montre pas d'augmentation de la fréquence des FCS précoces ou des morts fœtales in utero (MFIU), sauf chez les femmes ayant des anticardiolipides positifs (35).

### *Thrombophilie*

Certaines FCS précoces semblent être liées à des thromboses vasculaires précoces, comme dans le SAPL où le traitement anticoagulant a fait la preuve de son efficacité (38-61). De nombreuses études ont été publiées décrivant des associations entre FCS précoces et/ou MFIU et des marqueurs biologiques de thrombophilie.

En 2003, la conférence de consensus de l'ANAES intitulée « Thrombophilie et grossesse » ne recommandait pas la réalisation d'un bilan de thrombophilie (dosage d'antithrombine, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée, mutation du V ou du II) en cas de FCSR.

Depuis, une méta-analyse a regroupé 31 études évaluant le lien entre pertes fœtales et marqueurs biologiques de thrombophilie (66). Pour les FCS précoces répétées, les facteurs de risque biologiques retrouvés sont :

- la mutation V Leiden (OR = 2,01 (1,13-3,58)) ;
- la résistance à la protéine C activée (OR = 3,48 (1,58-7,69)) ;
- la mutation G20210A de la prothrombine (OR = 2,56 (1,04-42,63)) ;

- le déficit en protéine S (OR = 14,72 (0,99-218,01)).

Une étude de Gris démontre la supériorité de l'héparine sur l'aspirine dans une étude randomisée portant sur 160 femmes avec au moins une FCS après 10 SA et la présence d'un marqueur biologique de thrombophilie (mutation du V ou du II ou déficit en protéine S) (28). Dans cette série, le taux de naissances vivantes est de 69/80 dans le groupe enoxaparine (40 mg/j) contre 23/80 dans le groupe aspirine (100 mg/j) (OR = 15,5 (7-34)).

**Devant des FCS répétées, il paraît légitime de rechercher une résistance à la protéine C activée (et, si elle existe, une mutation du facteur V), une mutation du facteur II et un déficit en protéine S (en dehors de la grossesse). En cas de positivité, un traitement par enoxaparine 40 mg/j peut être proposé**

## Anomalies de la cavité utérine

### 1. Utérus cloisonné

#### *Fréquence*

Toutes les séries publiées retrouvent une augmentation de la fréquence des utérus cloisonnés dans les populations de femmes ayant fait des FCSR par rapport à la population générale où elle est évaluée à 0,1 % (13).

Dans une série hystéroscopique de 106 femmes avec FCSR, Raziel trouve 21,7 % d'utérus cloisonnés (65), alors que Hucke, dans une série de 50 patientes, retrouve 26 % d'utérus cloisonnés, 4 % d'unicornes, 2 % de didelphes et 4 % de bicornes (31).

Enfin, Valle compare les résultats de l'hystéroscopie diagnostique réalisée chez 344 femmes avec des FCSR et chez 922 témoins adressés pour métrorragies. Le taux de malformations utérines (utérus cloisonné ou unicorne) est significativement augmenté dans le premier groupe (32 % contre 6 %) (85).

#### *Diagnostic*

Plusieurs méthodes sont utilisables pour repérer les utérus cloisonnés : échographie 2D ou 3D, hystérosalpingographie, hystérosonographie et hystérocopie.

L'échographie 2D par voie vaginale est la plus simple et sa sensibilité approche des 100 % pour des opérateurs entraînés (88).

Toutefois, comme en hystérosalpingographie, le diagnostic différentiel avec un utérus bicorne est souvent difficile et parfois impossible.

L'échographie tridimensionnelle serait pour certains plus performante (34, 36, 87). Pour d'autres, la technique la plus performante serait l'association sonohystérogaphie-échographie tridimensionnelle (37), mais la sonohystérogaphie est parfois mal tolérée par les patientes en raison de l'injection d'un liquide de contraste intra-utérin.

Enfin, l'hystérocopie diagnostique reste l'examen de référence, pour notre équipe et pour d'autres (88). À condition d'utiliser un hystéroscope souple de petit calibre, elle est totalement indolore et se réalise en ambulatoire. Il faut se méfier des cloisons descendant sur le col et s'assurer de la visualisation des 2 ostiums tubaires. Elle permet également le diagnostic des synéchies et des rétentions trophoblastiques.

#### *Relation entre cloison utérine et FCSR*

La physiopathologie des FCSR en cas de cloison utérine n'est pas consensuelle. Classiquement, la pauvreté de la vascularisation du tissu fibreux de la cloison serait responsable d'un défaut de perfusion trophoblastique (24). Contrairement à cette théorie, Dabirashrafi décrit une augmentation du nombre de vaisseaux dans le septum, et suggère plutôt un défaut d'interaction entre endomètre et trophoblaste (19).

Quel que soit le mécanisme réel, le taux de FCSR précoces est augmenté et varie de 25 à 100 % dans les séries de patientes avec utérus cloisonné, selon leur mode de recrutement (88).

*Tableau V. Pronostic obstétrical après résection d'une cloison utérine (séries postérieures à 2000)*

Série	Naissances vivantes avant traitement	Naissances vivantes après traitement
Doridot 2003 (21) 33 patientes avec FCS répétées	12 % (4/33)	38 % (12/32)
Porcu 2000 (58) 63 patientes ≥ 1 FCS	8,8 % (13/146)	66 % (30/45)
Hickok 2000 (30) 40 patientes 38 avec accidents obstétricaux	22,6 % (14/62)	81,8 % (18/22)
Hucke 2000 (31) 32 patientes ≥ 3 FCS FCS : fausse couche spontanée	0 % (0/118)	79 % (23/29)

*Intérêt du traitement*

Le tableau V regroupe les principales séries récentes évaluant le pronostic obstétrical après résection endoscopique d'une cloison utérine. Toutes montrent une réduction significative du taux de FCS après traitement.

**La recherche et le traitement chirurgical d'une cloison utérine doivent être systématiquement effectués en cas de FCSR.**

**2. Synéchies utérines***Fréquence*

La fréquence des synéchies après une ou plusieurs FCS paraît faible, estimée entre 4 et 7 % dans les séries récentes (31, 81, 85). Pour Valle, elle n'est pas augmentée par rapport à une population témoin (4 % versus 2 %) (85).

L'évacuation chirurgicale de l'utérus lors des FCS pourrait favoriser leur apparition. Ainsi, Tam a comparé le résultat d'une hystérocopie réalisée 6 mois après une FCS chez 82 patientes, dont la moitié avaient eu un curetage et l'autre moitié un traitement médical ou une abstention thérapeutique. On retrouve 2 synéchies dans le premier groupe (7,7 %), et aucune dans le second (81).

Dans une série plus ancienne de 147 hystérocopies réalisées 4 à 6 semaines après un curetage pour FCS, Fiedler retrouve un taux de synéchies de 16,3 % après une première FCS, 14 % après deux et 32 % au-delà de 3 FCS (26).

*Diagnostic*

L'hystérocopie est là encore la méthode de référence, qui permet à la fois le diagnostic et le traitement. L'hystérosalpingographie paraît moins performante avec 1/3 de faux positifs et 1/4 de faux négatifs (2).

*Relation entre synéchies et FCSR*

Le mécanisme évoqué est celui d'un défaut de vascularisation endométriale et d'une mauvaise réponse aux stimuli œstrogéniques (56). Toutefois, les synéchies, contrairement à la cloison utérine, ne sont pas reconnues comme un facteur de risque de FCSR. Elles sont par contre souvent associées à des lésions d'endométrie.

### *Intérêts du traitement*

Deux séries relativement anciennes montrent une amélioration du pronostic obstétrical après traitement hystéroscopique de synéchies utérines.

March et Israel ont retrouvé chez 38 femmes une augmentation du taux de naissances vivantes de 16,7 à 87,2 % après traitement endoscopique de synéchies utérines, suivi de 2 mois de traitement œstro-génique (46).

Valle et Sciarra ont étudié une série de 187 femmes dont les synéchies ont été découvertes après des accidents obstétricaux. Sur 266 grossesses avant traitement, le taux de FCS était de 70,6 % au 1<sup>er</sup> trimestre et de 23,7 % au 2<sup>e</sup>, avec moins de 5 % de naissances vivantes. Après traitement endoscopique, les 143 grossesses ont permis d'obtenir 79,7 % de naissances à terme (85).

### **3. Endométrite**

Le lien potentiel entre endométrite et FCS précoces est souvent évoqué dans la littérature (54), avec comme hypothèse physiopathologique le rôle des cytokines dans l'apoptose trophoblastique (67). Le diagnostic d'endométrite est rendu difficile par l'absence fréquente de signes cliniques, rendant nécessaire un examen hystéroscopique voire une biopsie d'endomètre. En effet, les prélèvements bactériologiques vaginaux et endocervicaux sont peu fiables et, si le lien est désormais clairement établi entre vaginose bactérienne et fausses couches tardives du deuxième trimestre, son rôle favorisant dans les FCS précoces n'est pas démontré (29).

### **Ainsi, il ne paraît pas légitime de réaliser des prélèvements bactériologiques vaginaux ou endocervicaux dans les FCSR.**

Les performances de l'hystéroscopie diagnostique dans le diagnostic d'endométrite chronique ont été évaluées par une étude de Polisseni portant sur 50 patientes infertiles (57). Le diagnostic hystéroscopique reposait sur la constatation d'une congestion endométriale et était comparé au résultat de la biopsie d'endomètre. La sensibilité de l'hystéroscopie n'était que de 16,7 %, avec une spécificité de 93,2 %. Les auteurs concluaient à l'absence d'intérêt clinique de cet examen.

À l'opposé, Dicker a montré une augmentation des taux de succès des fécondations in vitro chez les patientes où l'endométrite est recherchée par hystéroscopie et traitée le cas échéant (20).

Les études cliniques évaluant l'antibiothérapie dans la prévention des FCSR sont, à notre connaissance, très rares. Une étude ouverte

publiée en 2001 par Ou (53) sur 23 patientes avec des antécédents de FCS et qui présentaient avant 9 SA des douleurs pelviennes ou des métrorragies retrouve 96 % de grossesses à terme en utilisant un traitement antibiotique pendant 8 jours.

**Au total, le lien entre endométrite et FCS précoces n'est pas certain, et l'intérêt d'une antibiothérapie en prévention de récurrence des FCSR non évalué.**

## **Diabète**

Le taux de FCS précoces est augmenté chez les femmes diabétiques insulinodépendantes, et plusieurs études montrent une corrélation entre le taux d'hémoglobine glycosylée au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et le taux de FCS (32, 44). Le mécanisme physiopathologique évoqué est celui de malformations embryonnaires léthales, car le taux de malformations est lui aussi augmenté en cas de mauvais équilibre du diabète dans la période péri-conceptionnelle (45).

Une étude récente de Jovanovic portant sur 389 patientes diabétiques et 429 non diabétiques a évalué le taux de grossesses évolutives en fonction de la fructosaminémie et du taux d'hémoglobine glycosylée mesurés en début de grossesse et répartis en 6 intervalles (33). Elle a montré que le taux de FCS est 3 fois plus élevé dans les intervalles extrêmes de valeurs hautes et basses (respectivement 24 et 33 %) que dans les intervalles de valeur moyenne (8-14 %), que la patiente soit diabétique ou non. Il n'y avait pas de différence du taux global de FCS entre la population diabétique et non diabétique (respectivement 12 et 13 %).

**Ainsi, la recherche systématique d'un diabète n'est pas actuellement recommandée en cas de FCSR. Toutefois, en présence d'antécédents familiaux, elle paraît indiquée car la correction pré-conceptionnelle de l'hyperglycémie, qui se traduit par une hémoglobine glycosylée normale au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, permet de diminuer le risque de FCS précoce.**

## **Pathologie thyroïdienne**

### ***Hypothyroïdie***

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la fonction trophoblastique et le développement neurologique fœtal, et

l'hypothyroïdie maternelle au premier trimestre de la grossesse augmente le risque de FCS (51). Pour éviter cette hypothyroïdie, fréquente chez les femmes substituées par des hormones de synthèse, il est indispensable de contrôler régulièrement les taux de TSH, mais aussi de T4 et souvent d'augmenter les doses pendant la grossesse.

### ***Hyperthyroïdie***

L'exposition fœtale à des taux trop élevés d'hormones thyroïdiennes est également un facteur de risque de FCS, comme l'a montré Anselmo sur une série de 36 couples issus d'une famille porteuse d'une résistance aux hormones thyroïdiennes. Chez les femmes atteintes, dont le taux de T3 et T4 est augmenté alors que celui de TSH est normal, le taux de FCS est de 22,9 %, nettement augmenté par rapport aux couples sains ou avec seulement le père atteint (5).

### ***Thyroïdite auto-immune***

La présence d'anticorps anti-thyroïde augmente le risque de FCS avec un odd ratio de 2,73 (1,80-2,95) selon une méta-analyse récente de Prummel et Wiersinga (60). Dans l'étude cas-témoins de Bagis portant sur 876 femmes dont 108 avec des anticorps antithyroïdiens positifs (39 avec à la fois des anti-thyroglobuline (anti-TG) et des anti-thyropéroxydase (anti-TPO), 40 avec des anti-TPO seuls et 29 avec des anti-TG seuls), 50 % des femmes avec anticorps positifs avaient au moins un antécédent de FCS, contre 14,1 % des témoins (7).

Les hypothèses physiopathologiques pour expliquer les FCS sont, soit un mécanisme immunologique dont les anticorps antithyroïdiens ne seraient qu'un symptôme, soit une hypothyroïdie relative car, statistiquement, le taux de TSH est plus élevé dans cette population, même si le taux de T4 est normal (7-60).

### **L'augmentation de la TSH maternelle, qu'elle s'accompagne ou non de chute de la T4, augmente le risque de FCS précoce.**

## **Anomalies spermatiques**

Les paramètres spermatiques et notamment les anomalies chromosomiques sont systématiquement étudiés chez les couples stériles, et plusieurs équipes ont retrouvé une plus grande fréquence des aneuploïdies spermatiques en cas de FCSR (1, 15, 68). Dans une étude très récente sur 14 couples ayant au moins 3 FCS antérieures inexplicées (caryotypes parentaux, hystérosalpingographie et bilan immunolo-

gique normaux), Al-Hassan retrouve 16,5 % d'anomalies chromosomiques par FISH 13, 18, 21 X et Y sur les cellules spermatiques, contre 4,6 % dans une population témoin. Tous ces hommes avaient un spermogramme normal (1). La réalisation d'un spermogramme ne devrait donc pas faire partie du bilan systématique de FCS répétées.

## FCS inexpliquées

En dehors des rares cas d'anomalies chromosomiques léthales mises en évidence sur la culture du trophoblaste, toutes les FCS sont inexpliquées et l'enquête « étiologique » précédemment décrite ne recherche que des facteurs favorisants, dont certains sont accessibles à des traitements. Dans une série publiée en 1996 par Stephenson et portant sur 197 couples avec au moins 3 FCSR, aucun facteur potentiellement étiologique n'est retrouvé dans 42,6 % des cas (76).

Le pronostic des grossesses ultérieures est bien entendu altéré et diminue avec le nombre de FCSR et l'âge de la patiente, pour atteindre près de 75 % de récurrence après 5 FCS consécutives (12).

Lorsque ces femmes ont des grossesses évolutives, celles-ci sont marquées par une fréquence plus grande de pathologies obstétricales, comme le montre une étude israélienne de population sur 154294 naissances vivantes (hors grossesses multiples) dont 7503 chez des femmes ayant fait au moins 2 FCS. Chez ces femmes, on observe une augmentation significative du taux d'HTA, hématome rétro-placentaire, rupture prématurée des membranes, diabète et placenta praevia (74). Il semble que ces pathologies placentaires (retard de croissance intra-utérin, signes histologiques d'ischémie placentaire) ne soient pas plus fréquentes en cas de syndrome des antiphospholipides qu'en cas de FCSR inexpliquées (71).

**Au total, l'existence d'antécédents de FCSR, avec ou sans facteur biologique associé connu pour favoriser les thromboses placentaires, représente un facteur de risque de pathologie placentaire pendant les grossesses ultérieures (43).**

## Résumé

*Les fausses couches spontanées répétées (FCSR) concernent plus de 1 % des couples désirant un enfant, mais les examens à la recherche d'une « étiologie » et les traitements à proposer ne sont pas consensuels.*

*Le caryotype des deux parents permet de rechercher des translocations équilibrées, pour proposer à ces couples un caryotype fœtal en cas de grossesse évolutive, car le risque de translocation déséquilibrée non léthale est augmenté.*

*La recherche d'un biais de l'inactivation de l'X chez la femme, pouvant traduire l'existence d'une maladie récessive liée à l'X entraînant des FCS chez ses embryons mâles, ne débouche actuellement sur aucune prise en charge pratique et n'est pas recommandée en dehors de protocoles de recherche.*

*L'hystérocopie diagnostique est proposée pour rechercher une cloison utérine, dont le traitement endoscopique améliore le pronostic obstétrical, mais aussi des synéchies ou des signes d'endométrite.*

*Un syndrome des antiphospholipides doit être systématiquement recherché, par le dosage des anticardiolipides, anti- $\beta$ 2-GP et recherche d'un anticoagulant circulant. En cas de positivité, confirmée sur 2 prélèvements à 6 semaines d'intervalle dans un laboratoire de référence, un traitement par aspirine + héparine doit être proposé.*

*L'interrogatoire et le dosage des facteurs antinucléaires doivent rechercher un lupus pour proposer le cas échéant un traitement immunosuppresseur, associé à l'aspirine.*

*Il faut également rechercher une thrombophilie héréditaire comme un déficit en protéine C ou S, une résistance à la protéine C activée et une mutation du facteur II et envisager alors un traitement par héparine.*

*Enfin, le dosage de la TSH et de la T4 et la recherche d'un diabète seront réalisés en cas de signe d'appel ou d'antécédents familiaux.*

*Dans tous les cas, les grossesses de ces couples avec antécédents de FCSR nécessitent un suivi particulier car la fréquence des pathologies placentaires (retard de croissance, pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire) est augmentée.*

## Bibliographie

1. Al-Hassan S, Hellani A, Al-Shahrani A, Al-Deery M, Jaroudi K, Coskun S. Sperm chromosomal abnormalities in patients with unexplained recurrent abortions. *Arch Androl* 2005; 51: 69-76.
2. Al-Inany H. Intrauterine adhesions – an update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 986-93.
3. Al-Mishari AA, Abdel Gader AG, Al-Jabbari AW, Al-Momen AK, Gad El Rab MO, Babay ZH, Mahmoud N. The prevalence of lupus anticoagulant in normal pregnancy and in women with recurrent fetal loss – recommendations for laboratory testing for lupus anticoagulant. *Ann Saudi Med* 2004; 24: 429-33.
4. Anonyme. Pregnancy-related death associated with heparin and aspirin treatment for infertility. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 368-71.
5. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292: 691-5.
6. Arvieux J, Hachulla E. Le syndrome des antiphospholipides. *Ann Cardiol Angeiol* 2002; 51: 146-51.
7. Bagis T, Gockel A, Saygili ES. Automimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001; 11: 1049-53.
8. Beever CL, Stephenson MD, Penaherrera MS, Jiang RH, Kalousek DK, Hayden M, Field L, Brown CJ, Robinson WP. Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomy in women ascertained on the basis of recurrent spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 399-407.
9. Boue JG, Boue A. Chromosomal anomalies in early spontaneous abortion. (Their consequences on early embryogenesis and in vitro growth of embryonic cells). *Curr Top Pathol* 1976; 62: 193-208.
10. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin S, Spinnato J, Harger J. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122-7.
11. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome : obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333-44.
12. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2868-71.
13. Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, Rubin A, Hill M, O'Donnell R, Shulman S. Prevalence of Mullerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Genet* 2000; 9: 9-12.
14. Carbonne B, Lejeune V. Modalités thérapeutiques d'une maladie abortive d'origine dysmunitaire (syndrome des antiphospholipides primitif). *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 789-93
15. Carell DT, Wilcox AL. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1229-35.
16. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514-21.
17. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies : a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318-23.
18. Cowchock FS, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated ? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1099-100.
19. Dabirashrafi H, Bahadori M, Mohammad K. Septate uterus ; new idea on the histologic features in this abnormal uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 105-7.
20. Dicker D, Ashkenasi J, Feldberg D, Farhi J, Shalev J, Ben-Rafael Z. The value of repeat hysteroscopic evaluation in patients with failed in vitro fertilization transfer cycles. *Fertil Steril* 1992; 58: 833-5.
21. Doridot V, Gervaise A, Taylor S, Frydman R, Fernandez H. Obstetric outcome after endoscopic transection of the uterine septum. *J Am Assoc Laparosc* 2003; 10: 271-75.
22. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anti-

- coagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD002859.
23. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy : a randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-13.
24. Fedele L, Bianchi S. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1995; 22: 473-89.
25. Firkin BG, Howard MA, Radford N. Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet* 1980; 2: 366.
26. Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, Yaffe H. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy – a prospective study. *Hum Reprod* 1993; 8: 442-44.
27. Fryns JP, Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81: 171-6.
28. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695-9.
29. Hay PE. Bacterial vaginosis and miscarriage. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 41-4.
30. Hickok L. Hysteroscopic treatment of the uterine septum : a clinician's experience. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1414-20.
31. Hucke J, De Bruyne F, Balan P. Hysteroscopy in infertility. Diagnosis and treatment including fallopscopy. Köchli OR (ed): *Hysteroscopy, State of the Art. Contrib Gynecol Obstet. Basel, Karger, 2000; 20: 13-20.*
32. Ivanisevic M, Bukovic D, Starcevic V, Djelmis J, Pfeifer D. Influence of hyperglycemia on early embryonal growth in IDDM pregnant women. *Coll Antropol* 1999; 23: 183-8.
33. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu XD, Lee YJ, Simpson JL, Mills JL. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1113-7.
34. Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 233-7.
35. Kahl LE, Blair C, Ramsey-Goldman R, Steen VD. Pregnancy outcome in women with primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1249-55.
36. Kupesic S, Kurjak A. Septate uterus : detection and prediction of obstetrical complications by different forms of ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1998; 1: 631-6.
37. Kupfermirc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 14: 1-22.
38. Kutteh WH, Ermel LD. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 402-7.
39. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584-9.
40. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CJ, Ness RB, Harger J, Nagel T, Prosen T, Markovic N, Hoffman EP. A novel X-chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 563-8.
41. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148-53.
42. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy-a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004; 114: 419-26.
43. Lejeune V. Epidemiology of vascular placental disease. *Ann Med Interne (Paris)* 2003; 154: 310-5.
44. Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 426-31.
45. Marai I, Gilburd B, Blank M, Shoenfeld Y. Anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I (beta2GP-I) antibody assays as screening for anti-phospholipid syndrome. *Hum Antibodies* 2003; 12: 57-62.
46. March CM, Israel R. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertil Steril* 1981; 36: 455-9.
47. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-

- Haroush A, Sulkes J, Hod M, Feldberg D, Bar J. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus* 2005; 14: 145-51.
48. Najmey SS, Keil LB, Adib DY, DeBari VA. The association of antibodies to anti-beta2-glycoprotein 1 with the antiphospholipid syndrome : a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci* 1997; 27: 41-6.
49. Nielsen HS, Christiansen OB. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. *Hum Reprod* 2005; 20: 1720-8.
50. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73: 300-4.
51. Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 982-90.
52. Ornoy A, Yacobi S, Matalon ST, Blank M, Blumenfeld Z, Miller RK, Shoenfeld Y. The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placenta explants in culture. *Lupus* 2003; 12: 573-8.
53. Ou MC, Pang CC, Chen FM, Su CH, Ou D. Antibiotic treatment for threatened abortion during the early first trimester in women with previous spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 753-6.
54. Paavonen J, Aine R, Teisala K, Heinonen PK, Punnonen R. Comparison of endometrial biopsy and peritoneal fluid cytologic testing with laparoscopy in the diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 645-50.
55. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome ? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1008-12.
56. Polishuk WZ, Siew FP, Gordon R. Vascular changes in traumatic amenorrhea and hypomenorrhea. *Int J Fertil* 1977; 22: 189.
57. Polissen F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 205-10.
58. Porcu G, Cravello L, D'Ercole C, Cohen D, Roger V, De Montgolfier R, Blanc B. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions : reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 81-4.
59. Portnoi MF, Joye N, Van den Akker J, Morlier G, Taillemite JL. Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 31-4.
60. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 751-5.
61. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253-7.
62. Ramsey-Goldman R, Kutzer JE, Kuller LH, Guzick D, Carpenter AB, Medsger TA. Previous pregnancy outcome is an important determinant of subsequent pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 195-8.
63. Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill JJ, Medsger TA. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 1993; 20: 1152-7.
64. Ramsey-Goldman R, Kutzer JE, Kuller LH, Guzick D, Carpenter AB, Medsger TA. Pregnancy outcome and anti-cardiolipin antibody in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1993; 15: 1057-69.
65. Raziell A, Caspi E, Arieli S, Golan A, Bukovsky I. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1994; 62: 1080-2.
66. Rey E, Kahn S, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss : a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
67. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion , and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2004; 82: 799-804.
68. Rubio C, Simon C. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 253-8.
69. Sanmarco M, Soler C, Christides C, Raoult D, Weiller PJ, Gerolami V, Bernard D. Prevalence and clinical significance or IgG isotype anti-beta2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome : a comparative study with anticardiolipin antibodies. *J Lab Clin Med*

1997; 129: 499-506.

70. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, Ginsberg JS. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668-72.

71. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 258-63.

72. Shanga KK, Stephenson MD, Brown CJ, Robinson WP. Extremely skewed X-chromosome inactivation is increased in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 913-7.

73. Sharp A, Robinson D, Jacobs P. Age- and tissue-specific variation of X chromosome inactivation ratios in normal women. *Hum Genet* 2000; 107: 343-9.

74. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 61-65.

75. Silver RK, MacGergor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1411-7.

76. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66: 24-9.

77. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage : a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 446-51.

78. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81: 367-73.

79. Sullivan AE, Silver RM, Lacoursiere DY, Porter TF, Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome : obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333-44.

80. Sullivan AE, Lewis T, Stephenson M,

Odem R, Schreiber J, Ober C, Branch DW. Pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients with skewed X chromosome inactivation. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1236-42.

81. Tam WH, Lau WC, Cheung LP, Yuen, PM, Chung WP. Intrauterine adhesions after conservative and surgical management of spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 182-5.

82. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 728-31.

83. Tulppala M, Martunen M, Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Ylikorkala O. Low dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage : effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997; 12: 1567-72.

84. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1392-7.

85. Valle E, Zupi E, Marconi D, Vaquero E, Giovannini E, Lazzarin N, Romanini C. Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 398-401.

86. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC et al. International consensus statement on preliminary classification for definite antiphospholipid syndrom. Report of international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.

87. Wu MH, Hsu CC, Huang KE. Detection of congenital mullerian duct anomalies using three-dimensional ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 487-95.

88. Zabak K, Bénifla JL, Uzan S. Cloisons utérines et troubles de la reproduction : résultats actuels de la septoplastie hystéroscopique. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 829-40.