

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

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

—  
**Tome XXX  
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2006*

# Bilan à réaliser devant des fausses couches à répétition du premier trimestre

N. BERKANE, O. FIORI, S. UZAN \*  
(Paris)

## 1. INTRODUCTION

Les fausses couches isolées du premier trimestre représentent une situation fréquente puisqu'elles compliquent environ 15% des grossesses. Mais seulement 1 à 2% des couples [1] seront concernés par des pertes fœtales répétées précoces. Plusieurs classifications existent pour cette pathologie. Néanmoins, si on se réfère à une classification récente, les avortements spontanés précoces et répétés (AVSR) correspondent à au moins 3 arrêts de grossesse avant 12 semaines d'aménorrhée (SA) [1].

Devant la répétition des accidents, une étiologie commune doit être recherchée afin d'informer et de proposer un éventuel traitement préventif. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que les accidents répétés peuvent aussi être la conséquence d'un hasard malchanceux avec des causes à chaque fois différentes. Le bilan étiologique se doit d'être d'emblée exhaustif, il peut varier d'une équipe à l'autre et d'une période à l'autre en raison de l'évolution de nos connaissances. Enfin,

\* Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction – Hôpital Tenon  
– AP-HP – 4 rue de la Chine – 75020 PARIS

malgré le bilan proposé, dans presque 1 cas sur 2 on ne retrouve pas d'étiologie [2]. Nous allons développer l'ensemble des étiologies classiques étudiées dans la littérature et finir par une proposition de bilan paraclinique.

Il est important de souligner d'emblée que la littérature se rapportant à ces pathologies comporte quelques sources de confusion. La définition même de la pathologie abortive spontanée n'est pas la même d'un auteur à l'autre. Les points de différences comprennent le nombre minimal d'accidents de grossesse pour parler de pertes répétées, le caractère successif ou non de ces accidents, enfin l'âge gestationnel maximal pour inclure les patientes. En effet certains auteurs portent le diagnostic dès 2 accidents, d'autres seulement à partir de la 3<sup>e</sup> perte fœtale. De même, certains ne considèrent que les pertes successives et non celles entrecoupées de grossesses normalement évolutives. Enfin, le terme maximal d'inclusion des patientes dans les études s'échelonne de 12 à 22 SA.

## 2. PRINCIPALES ÉTIOLOGIES CLASSIQUES

### 2.1. Les causes génétiques

L'étude du caryotype de produits de fausses couches a mis la mise en évidence un taux élevé d'anomalies chromosomiques [3], principalement des trisomies (16...), des triploïdies, et des monosomies. Dans le contexte d'AVSR, l'étude du caryotype trophoblastique retrouve une présence élevée d'anomalies chromosomiques de l'œuf [4, 5] dont la répartition est identique à celle des fausses couches sporadiques [4]. Cependant le taux d'anomalies chromosomiques dans ce contexte est moins élevé que lors d'avortements spontanés sporadiques [6].

En cas de répétition des accidents, on peut craindre une particularité chromosomique parentale pouvant faciliter l'anomalie chromosomique chez le conceptus. Nous n'aborderons pas ici les anomalies parentales majeures déséquilibrées qui constituent une entité rare et peu étudiée en termes d'échecs de procréation. Par contre, les anomalies équilibrées sont plus fréquentes, principalement les translocations équilibrées [7]. Elles peuvent se répartir de manière déséquilibrée lors de la méiose. Les gamètes anormaux vont conduire à des embryons présentant des trisomies et/ou des monosomies complètes ou partielles non compatibles avec une évolution normale de la

grossesse. Le diagnostic est posé de manière évidente si l'anomalie parentale est retrouvée sur un mode déséquilibré sur plusieurs produits de conception. Cette situation rare doit être connue car, selon le type d'anomalie, un diagnostic pré-implantatoire (DPI) peut être proposé. Si le DPI n'est pas réalisable ou n'est pas souhaité par le couple, on l'informerait de l'intérêt d'une biopsie de trophoblaste ou d'une amniocentèse en cas de grossesse spontanée. Le don de gamète peut aussi répondre à cette problématique.

De manière beaucoup plus discutée, les réarrangements cryptiques ont aussi été impliqués [8]. Non visibles sur un caryotype parental «standard», ils sont révélés par une technique de FISH. Ils peuvent se compliquer d'un déséquilibre lors de la méiose, mais cette hypothèse n'est pas reconnue par tous [9]. Des gènes récessifs létaux portés par le chromosome X pourraient être à l'origine de pertes répétées de conceptus de sexe mâle [10]. Cette hypothèse séduisante, en particulier chez les patientes faisant préférentiellement des arrêts précoces de grossesse, n'est pas retenue par tous à ce jour [11].

## 2.2. Les causes hormonales

### 2.2.1. L'insuffisance ovarienne

Si les formes sévères sont plus souvent associées à une infertilité, les formes modérées sont suspectées d'être un facteur de risque d'AVSR [12, 13]. Un travail [12] comparant 36 patientes avec AVSR idiopathiques et 21 patientes ayant des AVSR expliqués, retrouve un nombre de patientes avec une FSH  $\geq 10$  mIU/ml significativement plus élevée dans le premier groupe (31 % vs 5 %). En combinant un taux basal de FSH et d'estradiol élevé à J3, on retrouvait toujours une différence significative entre les deux groupes, 58 % versus 19 % (OR = 5,95 [95 % CI: 1,7-21,3] ;  $p < 0,004$ ) [12]. Dans une série de 1 034 patientes présentant des taux élevés de FSH (14,2 UI/l), les taux d'infertilité et de fausses couches étaient particulièrement élevés. Seules 28 femmes ont pu être enceintes avec pour 20 d'entre elles une fausse couche du premier trimestre [13]. Par contre, une autre étude plus récente comparant des patientes avec et sans AVSR n'a pas retrouvé d'insuffisance ovarienne véritable mais seulement des taux élevés dans le groupe AVSR [14].

L'altération de la réserve ovarienne est une piste pouvant expliquer un certain nombre de pertes fœtales, y compris répétées, en particulier chez les patientes les plus âgées. L'évaluation ovarienne doit

faire partie du bilan d'AVSR, et être discutée avec la patiente afin de proposer dans les formes les plus sévères un don d'ovocyte.

### **2.2.2. L'insuffisance lutéale**

La progestérogène est nécessaire au développement d'une grossesse par son action en particulier sur l'utérus (myomètre et endomètre). D'ailleurs les antiprogestérogènes font partie de l'arsenal thérapeutique abortif. Aussi l'insuffisance lutéale a été proposée comme étiologie possible d'AVSR [15, 16] et est à l'origine des recommandations de prescription hormonale [17] contestées par certains [18, 19]. Une récente méta-analyse de la *Cochrane database* [20] évaluant l'apport de la progestérogène dans la prévention des fausses couches ne retrouve pas d'effet bénéfique dans les formes sporadiques mais retrouve une petite amélioration significative en cas d'AVSR (OR = 0,39 [95% CI: 0,17-0,91]). Ce dernier résultat mérite encore d'être confirmé par d'autres études et est en faveur d'un traitement préventif systématique pour les femmes avec AVSR.

### **2.2.3. L'hyperprolactinémie**

Une étude portant sur un sous-groupe de patientes ayant fait des AVSR dans un contexte d'hyperprolactinémie a montré l'efficacité de la bromocriptine sur le maintien des grossesses ultérieures [21]. Le rôle délétère de l'hyperprolactinémie n'a pas été confirmé par une autre série, dont le faible effectif limite cependant l'intérêt [14].

Dans l'attente de grandes séries randomisées, nous proposons de réaliser un dépistage systématique de l'hyperprolactinémie chez les patientes avec AVSR et de les traiter par bromocriptine en cas d'anomalie avérée.

### **2.2.4. Les hyperandrogénies et les syndromes des ovaires polykystiques**

Il y a une dizaine d'années, une étude comparant 21 patientes présentant des AVSR et 10 patientes témoins a mis en évidence une élévation inappropriée de LH dans le premier groupe [22]. Un effet délétère direct ou indirect par le biais de la testostérone sur l'ovocyte et l'endomètre était évoqué. L'effet nocif des androgènes était souligné peu après dans un autre travail [23]. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), qui inclut une hyperandrogénie, est accusé d'entraîner un risque plus élevé d'avortement du 1<sup>er</sup> trimestre [24]. L'explication que nous avançons dans ce cas est la conjonction d'une immaturité ovocytaire, d'un endomètre inadapté et de troubles glycémiques associés. Depuis, une étude portant sur 58 patientes s'est révélée beaucoup moins affirmative sur l'implication des androgènes et de

la LH dans les AVSR [14]. Il nous paraît cependant raisonnable de proposer un dosage de LH et de testostérone plasmatiques à J3 ainsi qu'une échographie pelvienne à la recherche de signes en faveur d'un syndrome des OPK.

### **2.2.5. Les troubles thyroïdiens**

Les dysthyroïdies peuvent être classiquement à l'origine d'arrêt de grossesse [25-27]. Il est certain que l'hypothyroïdie maternelle est un facteur de risque de fausses couches car les hormones thyroïdiennes maternelles sont nécessaires au développement du trophoblaste et de l'embryon au début du 1er trimestre [15].

Par contre, il est moins sûr que l'hyperthyroïdie du 1er trimestre induise un risque accru de fausse couche. Dans une série de 9 patientes porteuses d'une résistance aux hormones thyroïdiennes avec un taux élevé d'hormones thyroïdiennes, les auteurs notent 22 % de fausses couches et concluent à un effet toxique direct de ces hormones [28]. Mais à l'inverse, dans *l'hyperemesis gravidarum* où on retrouve souvent une hyperthyroïdie transitoire du 1er trimestre, il est habituel de noter une baisse significative du risque de pertes ovulaires [29].

Les pathologies thyroïdiennes s'inscrivent le plus souvent dans un contexte d'auto-immunité. Il a été montré que la simple présence d'anticorps antithyroïdiens, même sans troubles hormonaux, est associée à un risque significativement plus élevé de pertes fœtales [30, 31]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas à ce jour clairement établi.

Un dosage de la TSH et des hormones T3l et T4l ainsi qu'une recherche d'anticorps antithyroïdiens doit faire partie d'un bilan d'AVSR.

### **2.2.6. Le diabète**

Chez les patientes diabétiques, il a été montré qu'un équilibre glycémique non satisfaisant (hémoglobine glycosylée >7,5%) dans la période pré-conceptionnelle est significativement associé à des complications obstétricales, dont des avortements du premier trimestre [32]. On attribue ce surrisque à l'augmentation du risque de malformations létales liées au diabète [33]. Pour les troubles glycémiques plus discrets, les études sont contradictoires. Dans une étude portant sur 74 patientes présentant des pertes fœtales répétées, il a été montré que la présence d'une insulino-résistance est déjà un facteur de risque [34]. Alors qu'une autre série ne retrouve pas d'influence du taux de fructosémie et d'hémoglobine glyquée en début de grossesse sur le taux de pertes ovulaires. En effet dans cette dernière étude tant les

valeurs basses qu'élevées sont associées au surrisque d'accidents de grossesse du 1<sup>er</sup> trimestre.

Pour notre part nous recommandons à ce jour, le dépistage systématique des troubles glycémiques et leur prise en charge stricte avant toute nouvelle grossesse.

### 2.3. Les pathologies auto-immunes

La tolérance d'une grossesse par la mère nécessite une suppression partielle de l'immunité ; à l'inverse, une activation du système immunitaire pourrait engendrer un rejet de l'unité fœtoplacentaire dès le premier trimestre [35]. L'auto-immunité a été démontrée comme significativement associée aux avortements spontanés du premier trimestre [24, 36]. Les échecs itératifs de grossesse au 1<sup>er</sup> trimestre entrent d'ailleurs dans le cadre de la définition du syndrome des antiphospholipides primaire ou secondaire (lupus...) [37]. Parmi tous les auto-anticorps, il semble que seuls les anticardiolipines, la présence d'un anticoagulant circulant et les anticorps anti-thyroïde tiennent une place primordiale dans la survenue d'AVSR [38, 39]. Dans une série récente de 203 patientes non enceintes présentant un syndrome des antiphospholipides, les anticorps antithyroïdiens sont retrouvés associés dans 27% des cas, et plus fréquemment en cas d'AVSR [40]. Les mécanismes par lesquels le syndrome des antiphospholipides primaire ou secondaire favorise les pertes fœtales du 1<sup>er</sup> trimestre restent encore non connus. On peut évoquer des phénomènes thrombotiques mais aussi une action directe des anticorps sur le tissu trophoblastique. L'absence de prescription de traitement préventif chez une patiente présentant un syndrome primaire ou secondaire des antiphospholipides est un facteur majeur de récurrence des pertes fœtales [41]. Il y a un intérêt démontré à traiter ces patientes, cependant la stratégie thérapeutique est encore assez variable d'une équipe à l'autre.

En effet, la multitude des études aux conclusions pour le moins contradictoires déroutent. De plus, comme le souligne une très intéressante méta-analyse de 2005, les échantillons sont souvent petits et la méthodologie parfois imparfaite [42]. Les conclusions actuelles sont que le meilleur traitement est l'association aspirine à faible dose et héparine non fractionnée à dose isocoagulante [42, 43]. Des études restent encore à faire sur l'association aspirine-héparine de bas poids moléculaire qui est en pratique la plus utilisée [42]. Les modalités de prescription restent à définir. Dans cette attente nous proposons le schéma suivant : commencer le traitement avant même la conception

(1 mois) et le poursuivre jusqu'à 35 SA pour l'aspirine et jusqu'à 6 semaines du post-partum pour l'héparine. Enfin, nous préférons les héparines de bas poids moléculaire en raison de leur longue durée de vie permettant de limiter le nombre d'injections quotidiennes.

Les traitements basés sur les perfusions d'immunoglobulines polyvalentes ou l'immunisation à partir de cellules mononucléaires paternelles sont trop discutés pour l'instant, pour être inclus dans des recommandations.

## 2.4. Les thrombophilies héréditaires

Le 1<sup>er</sup> trimestre est une période d'environnement hypoxique physiologique pour le conceptus [44]. Aussi l'impact de phénomènes thrombotiques apparaît beaucoup moins clair qu'en deuxième partie de grossesse. Cependant certains travaux montrent une augmentation de l'incidence des thrombophilies héréditaires dans les AVSR (mutation du gène du facteur V Leiden, du gène du facteur II...) [45-47]; une méta-analyse récente [45] retrouve dans le cadre des AVSR, des odd ratios (OR) faibles, 2 à 3 pour la mutation du facteur V Leiden et du facteur II, et par contre une association plus forte avec le déficit en protéine S (OR = 14,72 ; 0,99-218,01). Des travaux plus récents soulignent l'importance du portage de mutations à l'état homozygote ou de l'association de mutations plutôt que du portage unique d'un gène muté à l'état hétérozygote [46, 47].

À l'heure actuelle, il semble logique de proposer un bilan de thrombophilie héréditaire chez les patientes présentant des AVSR. Ce bilan d'hémostase et génétique ne peut être réalisé qu'après accord signé de la patiente; il doit être fait à au moins 2 mois de toute grossesse, et reconstrôlé en cas d'anomalie.

## 2.5. Les malformations utérines acquises et congénitales

Les anomalies congénitales et acquises de l'utérus semblent incriminées dans la survenue d'AVSR [48]. La physiopathologie n'est pas claire, et on évoque des phénomènes d'hypoperfusion de la cloison ou un endomètre inadéquat à une nidation correcte. Cependant la limite de ces études repose sur leur faible effectif, l'absence de randomisation, leur caractère souvent rétrospectif et des populations hétérogènes (patientes présentant des AVSR ou patientes présentant des malformations utérines).



Dans une série de 165 patientes dont 67 ont eu deux fausses couches et 98 au moins trois, on retrouve à l'hystérocopie 28 % d'anomalies utérines dans le premier cas et 32 % dans le second [48]. Parmi les anomalies retrouvées, la plus fréquente est la cloison utérine. Les anomalies acquises comme les myomes et les synéchies semblent des facteurs de risque d'AVSR. Les discussions concernant les myomes sont contradictoires; en tout état de cause s'ils sont impliqués ce ne sont que ceux qui déforment la cavité utérine et l'endomètre [49]. Quant aux synéchies, elles sont iatrogènes, le plus souvent consécutives aux curetages évacuateurs des fausses couches antérieures. Leur fréquence augmente avec le nombre de curetages, comme le montre une petite série de 1993: 16 % pour un antécédent, et 32 % au-delà de trois curetages [50]. Quelques courtes études publiées montrent une diminution du nombre d'avortements après traitement des synéchies [51, 52].

Enfin l'utérus «Distilbène» constitue une entité à part, reconnue pour favoriser les AVSR [53] par les altérations du myomètre et de l'endomètre induites par le médicament.

Nous concluons à ce jour que l'échographie pelvienne associée à une hystérocopie ou une hystérogographie doit faire partie du bilan de toute patiente présentant des AVSR et qu'une prise en charge chirurgicale des lésions doit être réalisée si elle est possible.

## 2.6. Les infections

La vaginose bactérienne a été accusée de favoriser les AVSR [54]. D'un point de vue physiopathologique, la présence de lactobacilles paraît créer un environnement favorable pour l'implantation [55]. Son absence et son remplacement par des germes pathogènes type streptocoque ou vaginose pourraient entraîner un état pro-inflammatoire favorisant l'échec de grossesse [55]. Cependant la littérature est contradictoire. Une étude anglaise récente [56] portant sur 1 214 patientes ne retrouve pas d'augmentation significative de pertes fœtales précoces entre 10 et 12 SA en cas de vaginose (OR 1,32 ; 0,67-2,62). Par contre, ce travail note un risque significativement élevé d'avortement spontané plus tardif entre 13 et 15 SA (OR 3,5 ; 1,2-10,3) [55]. Mais la limite majeure de cette grande série est l'absence d'échographie empêchant de déterminer avec précision l'âge gestationnel d'arrêt de la grossesse.

Chez l'animal [57], le *chlamydia (psittaci)* est associé à des avortements du premier trimestre, mais ceci n'a pas été mis en évidence chez

l'homme [56]. Malgré cette dernière notion, nous conseillons en cas d'AVSR de réaliser systématiquement un prélèvement vaginal avec recherche de mycoplasme et chlamydiae.

## 2.7. Les causes environnementales

Le tabagisme régulier constituerait un facteur de risque d'arrêt précoce de grossesse [58, 59]. En effet, le risque relatif lié à l'intoxication tabagique serait multiplié par 1,8 (OR: 1,8 ; 95 % CI : 1,3-2,6) [59]. De même, l'alcool semblerait être un facteur de risque d'AVSR [60]. Mais il est difficile d'évaluer l'effet réel de l'alcool car l'association alcool + tabac est extrêmement fréquente. De plus, les articles incriminant l'alcool ont surtout porté sur des populations nord-américaines plutôt qu'européennes [61]. Comme nous l'avons souligné dans un précédent article [62], il est possible que l'usage surajouté de drogues ait constitué un biais dans ces études américaines. Or, la prise de cocaïne est aussi un facteur de risque indépendant d'AVSR, même si cette situation reste assez rare [59].

La consommation régulière de café est aussi dans certaines séries un facteur de risque d'avortement spontané du premier trimestre [60, 63-65].

Enfin, les polluants divers auxquels sont soumises les patientes et leurs conjoints ont probablement des effets délétères sur la bonne évolution de la grossesse. Ainsi, une augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique a été décrite sous l'effet de la pollution aérienne [66]. De même, les agricultrices travaillant dans une zone d'utilisation systématique de pesticides ont significativement plus de fausses couches du 1er trimestre que celles évoluant dans une zone d'utilisation plus réduite de ces produits (uniquement en cas de nécessité) [67].

L'interrogatoire devra préciser la profession des patients afin d'adapter le poste de travail, dans certains cas suspects d'exposition à des toxiques.

## 2.8. Les carences vitaminiques

Une revue de la littérature de la Cochrane Database en 2005 [68] a repris tous les séries publiées de 1980 à 2003 sur l'action préventive des vitamines sur les pertes fœtales répétées.

Aucune action des compléments vitaminiques sur le taux de fausses couches n'a été retrouvée. Seule la fréquence de survenue

d'une pré-éclampsie est significativement améliorée par la prise de vitamines [68]. Cependant, on pourra reprocher l'absence d'homogénéité des définitions sur les pertes fœtales (âge gestationnel maximal parfois très avancé...) et sur le début de la prise vitaminique, qui est mal déterminé et rarement préconceptionnel. En raison de ces critiques et de l'effet bénéfique antimformatif [69, 70] reconnu de la prise de complexes multivitaminiques en préconceptionnel et dans les 2 premiers mois de la grossesse, nous conseillons de prescrire systématiquement des polyvitamines chez les patientes présentant des AVSR.

## 2.9. L'allo-immunisation

L'hypothèse d'une incompatibilité antigénique entre la mère et le père a été évoquée. Elle est à la base de traitements immunomodulateurs encore controversés (administration intraveineuse d'immunoglobulines, immunisation de la mère avec les lymphocytes paternels) [71, 72]. Pour appuyer cette thèse sur les incompatibilités materno-paternelles, une série récente s'est intéressée au système KIR/HLA-C (les *Killers Immunoglobulin Receptors* – KIR – étant situés sur les cellules NK maternelles et interagissant avec les molécules HLA-C du cytotrophoblaste). Ce travail a mis en évidence l'absence de certains KIR inhibiteurs ou l'absence de compatibilité entre les KIR inhibiteurs maternels et les molécules HLA-C cytotrophoblastiques dans le groupe des patientes présentant des fausses couches répétées [73]. Par ailleurs, des anticorps anti-trophoblaste ont été retrouvés dans le sérum de patientes ayant présenté des fausses couches spontanées répétées [74]. Certaines caractéristiques de ces anticorps orientaient vers une origine allo-immune, cependant leur spécificité antigénique n'a jamais été déterminée.

## 2.10. Les anomalies du sperme

L'hypothèse avancée est qu'un gamète paternel de mauvaise qualité pourrait conduire à des conceptus de qualité médiocre, inaptes à un développement correct. Chez les couples présentant des AVSR, lorsque les paramètres spermatiques sont anormaux, on retrouve plus d'aneuploïdies et de diploïdies dans le sperme que chez les hommes avec sperme normal, qu'il y ait ou non un contexte d'AVSR [75]. Aussi, une

étude de la fragmentation de l'ADN spermatique doit être réalisée chez les couples présentant des AVSR, surtout si le sperme est anormal.

### 2.11. Les autres cas

Il est intéressant de noter que les grossesses évolutives des patientes aux antécédents d'AVSR sont significativement associées à des complications vasculorénales gravidiques telles qu'hématome rétroplacentaire et hypertension [76]. C'est pourquoi, en l'absence de cause retrouvée, nous proposons comme d'autres équipes un traitement empirique comme ceux proposés aux antécédents de complications vasculorénales de la grossesse. Ce traitement, que l'on débute en période préconceptionnelle, repose sur l'association aspirine 160 mg/J, acide folique 5 mg/J, progestérone naturelle 200 mg/J, +/- prednisone 10 mg/J. Nous le poursuivons jusqu'à la fin du 1er trimestre. Dans une série récente cas-contrôle, (52 traitées vs 52 contrôles) les auteurs ont rapporté un taux de naissances vivantes significativement supérieur chez les femmes traitées (77% vs 35%) [77]. Le traitement consistait en l'association de prednisone (20 mg/J), progestérone (20 mg/J pendant les 12 premières semaines) aspirine (100 mg/J) jusqu'à 38 semaines d'aménorrhée et acide folique (5 mg/J, 1 jour sur 2), alors que les patientes du groupe contrôle ne recevait que de l'acide folique (0,4 mg/J jusqu'à 15 SA). Les patientes étaient appariées pour l'âge maternel et le nombre de fausses couches.

## 3. BILAN À PROPOSER

En se basant sur toutes les études précédemment citées, et ce malgré leurs nombreux biais (puissance, définition, population étudiée...), nous proposons aux couples présentant des AVSR le bilan détaillé dans le tableau I. Ce bilan doit d'emblée être exhaustif. Comme nous l'avons plusieurs fois fait remarquer, certaines études contradictoires laissent encore une place au libre choix. Notre position est d'être maximaliste afin de ne pas passer à côté d'une étiologie évoquée par certains, même si elle reste encore discutée par d'autres. Les traitements proposés seront adaptés aux étiologies retrouvées, voire empiriques en l'absence de cause évidente.

**Tableau 1. Bilan à proposer aux couples présentant au moins 3 avortements spontanés du premier trimestre**

Étiologie recherchée	Bilan
Anomalies chromosomiques	Caryotypes parentaux classiques, +/- haute résolution, +/- recherche de microdélétions +/- caryotypes sur trophoblaste
Anomalies hormonales	(à J3) FSH, LH, AMH, estradiol, (à J22) progestéronémie, testostérone, D4androstènedione, T3I, T4I, TSH, PRL, O' Sullivan et/ou hémoglobine glyquée
Anomalies immunologiques	Ac. anticardiolipines (ACL), Ac. antiphospholipides (APL), Lupus anticoagulant (ACC), Ac. anti-thyroïde
Thrombophilies héréditaires	Antithrombine III, Protéine S, Protéine C, Recherche de mutation du facteur II et V Leiden
Malformations utérines	Échographie pelvienne, Hystérocopie
Pathologies infectieuses mycoplasmes	Prélèvement vaginal : Germes banaux, chlamydiae,
Causes environnementales	Interrogatoire, enquête
Causes masculines	Spermogramme, +/- recherche fragmentation de l'ADN

#### 4. CONCLUSION

Les avortements répétés spontanés du premier trimestre peuvent être la conséquence d'une même étiologie, d'où l'intérêt d'un bilan dès trois accidents. Ce bilan évoluera sûrement dans les années futures car il repose sur des bases encore insuffisantes : définition de la pathologie variable d'un auteur à l'autre, séries publiées trop courtes et souvent non randomisées, enfin parce que bien des étiologies échappent encore au «*screening*» actuel puisque, dans presque un cas sur deux, aucune cause n'est retrouvée.

## Bibliographie

1. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 111.
2. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66: 24-9.
3. 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.
4. 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.
5. Simon C, Rubio C, Vidal F, Gimenez C, Moreno C, Parrilla JJ, Pellicer A. Increased chromosome abnormalities in human preimplantation embryos after in-vitro fertilization in patients with recurrent miscarriage. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 87-92.
6. 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.
7. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5: 519-28.
8. Cockwell AE, Jacobs PA, Beal SJ, Crolla JA. A study of cryptic terminal chromosome rearrangements in recurrent miscarriage couples detects unsuspected acrocentric pericentromeric abnormalities. *Hum Genet* 2003; 112: 298-302.
9. Benzacken B, Carbillon L, Dupont C, Sifroi JP, Monier-Gavelle F, Bucourt M, Uzan M, Wolf JP. Lack of submicroscopic rearrangements involving telomeres in reproductive failures. *Hum Reprod* 2002; 17: 1154-7.
10. 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.
11. 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.
12. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000; 74: 335-7.
13. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT, Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001; 76: 666-9.
14. Gurbuz B, Yalti S, Ficicioglu C, Ozden S, Yildirim G, Sayar C. Basal hormone levels in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 317-21.
15. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 33-9.
16. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Bjog* 2000; 107: 1471-9.
17. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 275-80.
18. Carp H, Torchinsky A, Fein A, Toder V. Hormones, cytokines and fetal anomalies in habitual abortion. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 472-83.
19. Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000101.
20. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003511.
21. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70: 246-52.
22. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993; 8: 829-33.
23. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998; 69: 682-90.
24. Diejomaoh MF, Al-Azemi M, Jirous J, Bandar A, Egbase P, Al-Sweih N, Al-Othman S. The aetiology and pattern of recurrent pregnancy

loss. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 62-7.

25. Grossman CM, Morton WE, Nussbaum RH. Hypothyroidism and spontaneous abortions among Hanford, Washington, downwinders. *Arch Environ Health* 1996; 51: 175-6.

26. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 204-8.

27. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvao D, Buescu A, Vaisman M. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52: 312-6.

28. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *Jama* 2004; 292: 691-5.

29. Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1312-8.

30. Abramson J, Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001; 11: 57-63.

31. Matalon ST, Blank M, Ornoy A, Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 72-7.

32. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *Brmj* 2002; 325: 1275-6.

33. Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, Fuente Pde L. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2006; 34: 323-31.

34. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78: 487-90.

35. Jablonowska B, Palfi M, Matthiesen L, Selbing A, Kjellberg S, Ernerudh J. T and B lymphocyte subsets in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion: IVIG versus placebo treatment. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 312-8.

36. Makino T. Recurrent reproductive wastage and immunologic factors. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 266-8.

37. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary

classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-86.

38. Faussett MB, Branch DW. Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 379-92.

39. Bustos D, Moret A, Tambutti M, Gogorza S, Testa R, Ascione A, Prigoshin N. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 201-7.

40. De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, Fontana L, Perricone R. Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52: 263-6.

41. Tincani A, Balestrieri G, Danieli E, Faden D, Lojaco A, Acaia B, Trespidi L, Ventura D, Meroni PL. Pregnancy complications of the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity* 2003; 36: 27-32.

42. Empson M, Lasserre M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002859.

43. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005; 83: 684-90.

44. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21 Suppl A: S25-30.

45. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.

46. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 360-8.

47. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharer I, Schulman S, van der Meer FJ. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.

48. Weiss A, Shalev E, Romano S. Hystero-

- scopy may be justified after two miscarriages. *Hum Reprod* 2005; 20: 2628-31.
49. Sanders B. Uterine factors and infertility. *J Reprod Med* 2006; 51: 169-76.
50. 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: 442-4.
51. Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z, Ma-shiach S, Lipitz S, Seidman DS. Reproductive outcome following hysteroscopic management of intrauterine septum and adhesions. *Hum Reprod* 1995; 10: 2663-5.
52. Bergquist CA, Rock JA, Jones HW, Jr. Pregnancy outcome following treatment of intrauterine adhesions. *Int J Fertil* 1981; 26: 107-11.
53. Pons JC, Goujard J, Derbanne C, Tournaire M. [Outcome of pregnancy in patients exposed in utero to diethylstilbestrol. Survey by the National College of French Gynecologists and Obstetricians]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1988; 17: 307-16.
54. Ugwumadu AH. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 115-8.
55. Hay PE. Bacterial vaginosis and miscarriage. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 41-4.
56. Oakeshott P, Hay P, Hay S, Steinke F, Rink E, Kerry S. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *Bmj* 2002; 325: 1334.
57. Buxton D, Anderson IE, Longbottom D, Livingstone M, Wattedgedera S, Entrican G. Ovine chlamydial abortion: characterization of the inflammatory immune response in placental tissues. *J Comp Pathol* 2002; 127: 133-41.
58. Shiverick KT, Salafia C. Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta* 1999; 20: 265-72.
59. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, Kline J. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999; 340: 333-9.
60. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 182-8.
61. Abel EL. Maternal alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 1997; 32: 211-9.
62. Berkane N, Verstraete L, Uzan S. [Recurrent miscarriage]. *Rev Prat* 2003; 53: 1906-12.
63. George L, Granath F, Johansson AL, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 119-26.
64. Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, Mezzopane R, Surace M, Zanonato G, Fedele L, Benzi G. Coffee consumption and risk of hospitalised miscarriage before 12 weeks of gestation. *Hum Reprod* 1998; 13: 2286-91.
65. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, Blot WJ, McLaughlin JK, Petersson G, Rane A, Granath F. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1839-45.
66. Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 2005; 20: 2776-83.
67. Crisostomo L, Molina VV. Pregnancy outcomes among farming households of Nueva Ecija with conventional pesticide use versus integrated pest management. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8: 232-42.
68. Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004073.
69. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 878-84.
70. Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996; 62: 179-83.
71. Christiansen OB, Nielsen HS, Pedersen B. Active or passive immunization in unexplained recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2004; 62: 41-52.
72. Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 501-11.
73. Varla-Leftherioti M. Role of a KIR/HLA-C allorecognition system in pregnancy. *J Reprod Immunol* 2004; 62: 19-27.
74. Kajino T, McIntyre JA, Faulk WP, Cai DS, Billington WD. Antibodies to trophoblast in normal pregnant and secondary aborting women. *J Reprod Immunol* 1988; 14: 267-82.
75. Rubio C, Simon C, Blanco J, Vidal F, Min-



guez Y, Egozcue J, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 253-8.

76. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*

2005; 118: 61-5.

77. Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, Unfried G, Walch K, Czizek U, Huber JC. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril* 2006; 86: 145-8.