Fausses couches à répétition :
Quels bilans ? Quels traitements ?

Dr Sandrine Pérol
Unité de Gynécologie Endocrinienne, Pr PLU BUREAU
Hôpital Port-Royal

SAMPIL - 13 juin 2023

Unité Gynécologie Médicale Port-Royal

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS CENTRE Cochin

Université Paris Cité

Fausses couches :

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

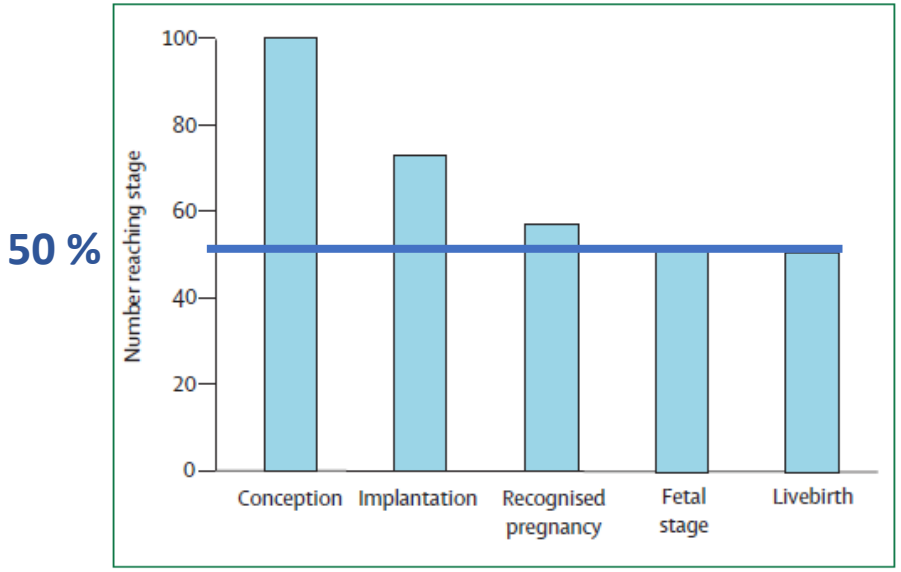


Figure 1: Number of conceptions expected to reach each stage of pregnancy[1]

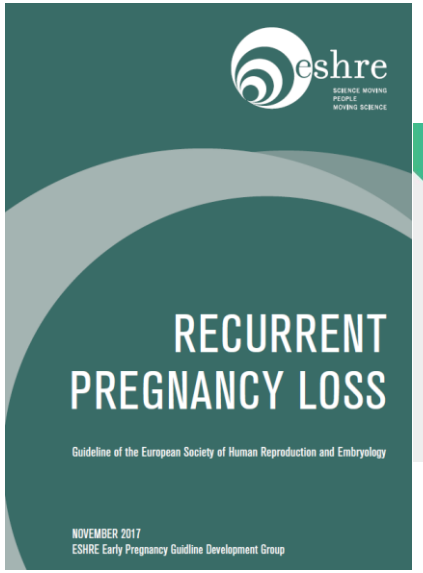
Introduction : fausses couches à répétition : définition ?

CNGOF 2014 :

- < 14 SA
- 3 fausses couches
- Consécutives

ESHRE 2017 mise à jour 2022 :

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



Introduction : FCR : épidémiologie

Les Fausses couches spontanées précoces (FCS):

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

Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS, Varming K. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. Gynecol Obstet Invest

Facteurs de risque maternels

AGE

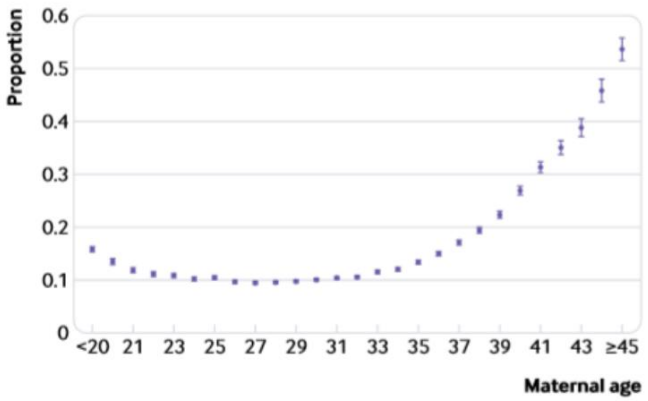


Fig 2 | Risk of miscarriage according to maternal age. The bars for each point reflect the 95% confidence intervals

Registre Danois
> 420 000 grossesses entre 2009 et 2013

IMC

Shields R, *et al. BMJ Open* 2022;1

Étude de cohorte prospective anglaise entre 2017 et 2020
639 femmes ; Auto questionnaire

Inclusion : ***≥ 2 échecs de G*** *(FCS, biochimiques, molaires, GEU, MFIU)*

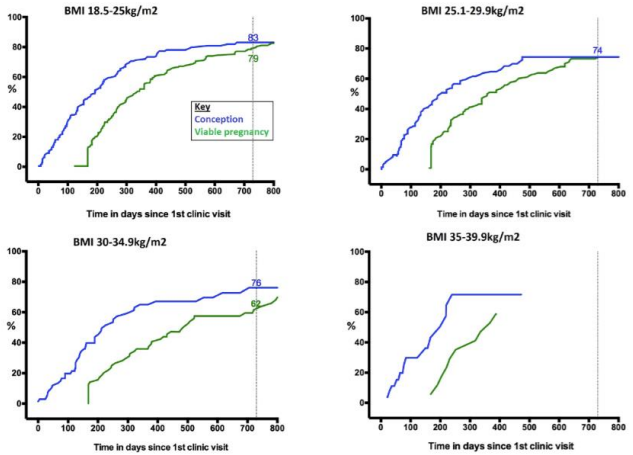


Figure 4 Time from initial consultation to conception/>24 weeks gestation by female BMI range. BMI, body mass index.

Impact du BMI sur le délai pour obtenir une grossesse viable
(+100 à 200 jours pour BMI > 30 kg/m2)

Facteurs de risque de fausses couches

Facteurs de risque maternels

Tabac

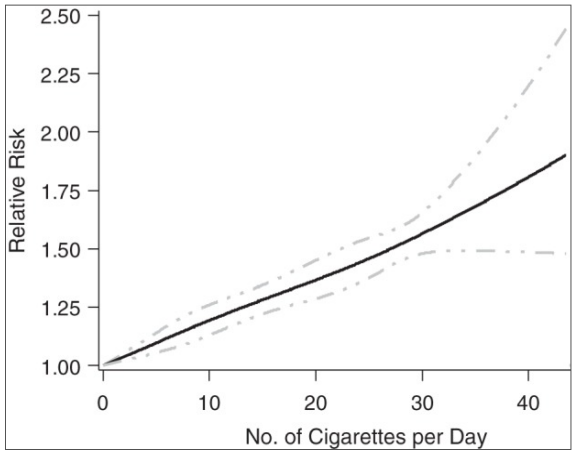
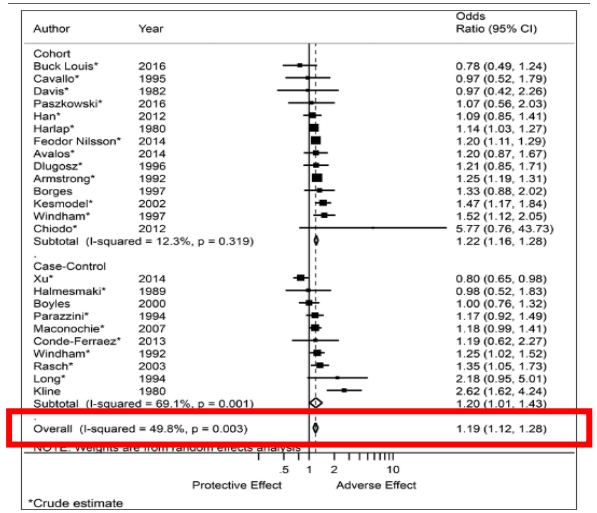


Figure 3.
Relative risk of miscarriage versus number of cigarettes smoked per day.

Pineles 2014
Am J of Epidemio
Méta analyse

Alcool



Sundermann 2019
Méta analyse

Effet Alcool Oui/Non

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

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

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

Effet Dose

Andersen 2012
92 719 femmes
Danish National Birth Cohort

Facteurs de risque de fausses couches

Facteurs de risque maternels

Caféine

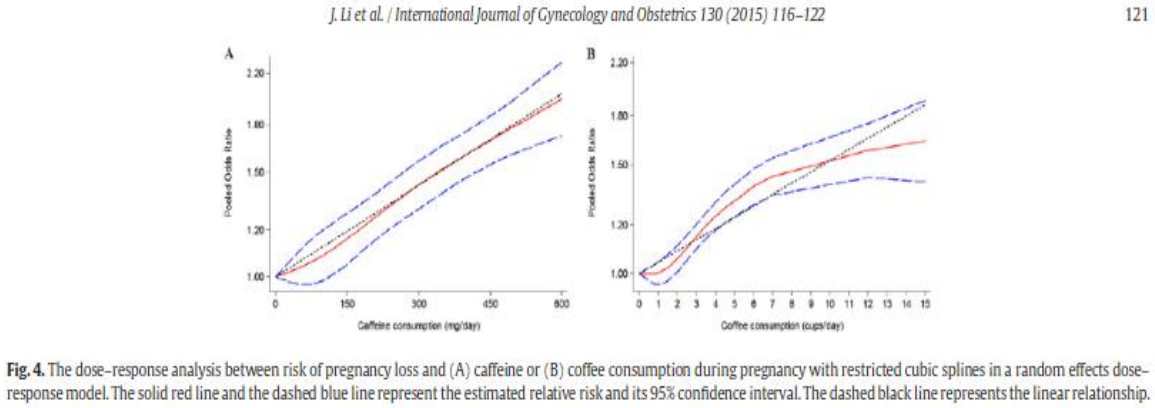


Fig. 4. The dose–response analysis between risk of pregnancy loss and (A) caffeine or (B) coffee consumption during pregnancy with restricted cubic splines in a random effects dose–response model. The solid red line and the dashed blue line represent the estimated relative risk and its 95% confidence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

Revue littérature

Augmentation Significative du risque de FC avec > 150 ml/j caféine (soit 1 ½tasse / J de café)

Stress

Li, 2012
Etude de cohorte, 85 femmes (45 avec FCR inexpliquées, 40 fertilité normale) , 20 grossesses

=> Score de stress *Positive Affect scale* meilleure si G à terme versus fausses couches (P < 0.05, adjusted OR 1.17)

Facteurs de risque de fausses couches

Facteurs de risque paternels

Age avancé

human reproduction update

Méta-analyse 2020 Du Fossé

<13 SA

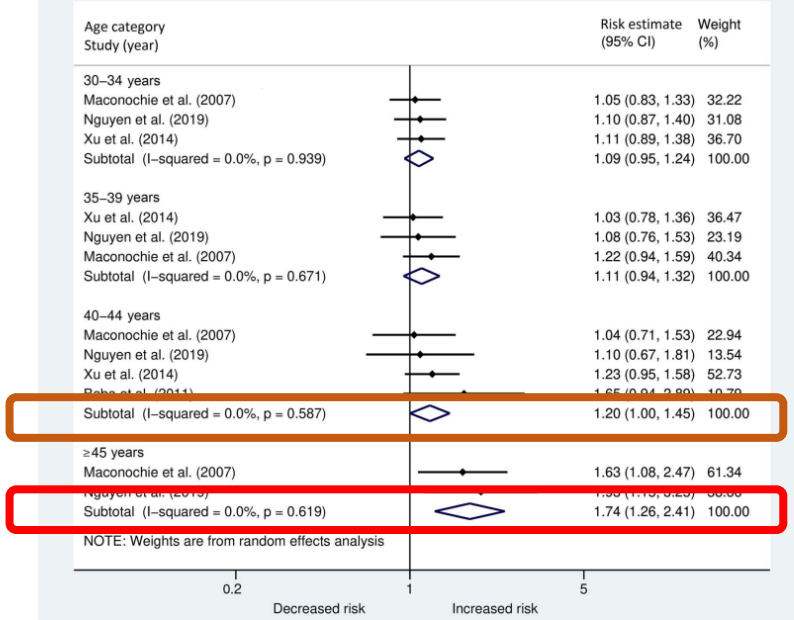


Figure 3 Forest plot describing the association between paternal age in different age categories and the risk of early miscarriage <13 weeks.

Tendance vers augmentation de risque avec l'âge
Significatif à partir de 40 ans

<20 SA

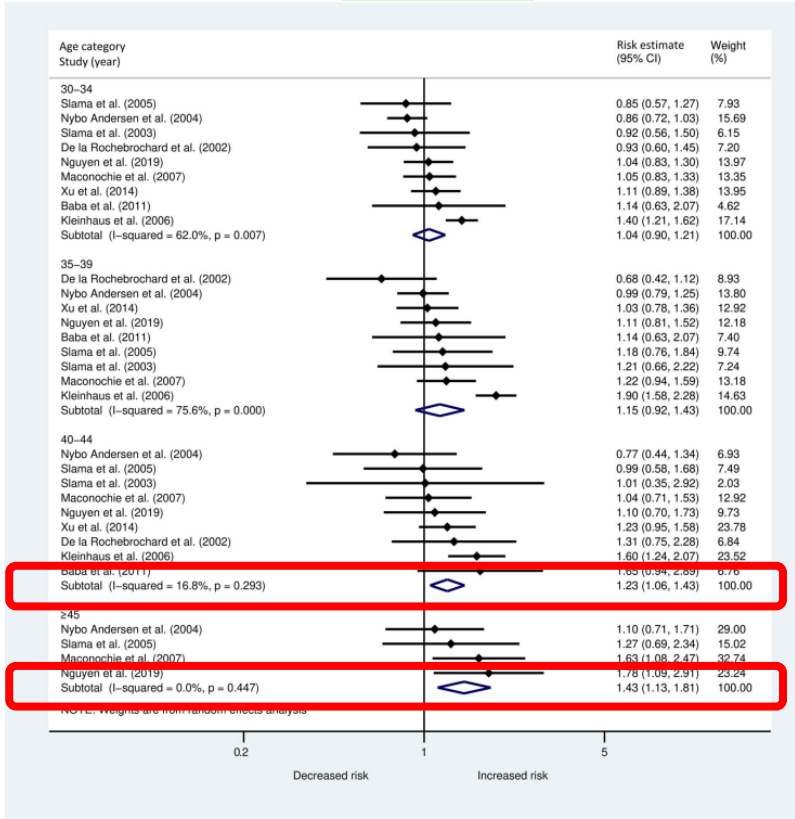


Figure 2 Forest plot describing the association between paternal age in different age categories and the risk of miscarriage <20 weeks.

FCR : quel bilan ?

	CNGOF 2014 ≥3 FCS < 14 SA	ESHRE 2017/2022 ≥2 FCS
Grade A/B	- Recherche d'un SAPL - Caryotypes parentaux - Bilan endocrinien: TSH, Ac anti TPO, GAJ, PRL	-Recherche d'un SAPL -Bilan utérin morphologique -Recherche d'une hypothyroïdie
Grade C	-Bilan utérin morphologique -Evaluation de la réserve ovarienne -Dosages plasmatiques: Vitamines B9/B12, Homocystéinémie	

Bilan morphologique : ESHRE/ CNGOF

- Prévalence des **malformations congénitales** : 3 fois plus importante en cas de FCR
- Anomalie la plus fréquente : utérus cloisonné

=> Section de cloisons utérines ?

CNGOF : Résection de cloison (**grade C**)

ESHRE : pas de donnée suffisante pour recommander la résection
TRUST (The Randomised Uterine Septum Trial) Human Reprod 2021

- Anomalies acquises 8 à 13% des patientes ayant des FCR
- Peu d'études (myomectomie ? Polypectomie ? Metroplastie?)

ESHRE : pas de donnée suffisante pour recommander la résection myome ou polype intra- cavitaire

CNGOF : Après trois fausses couches précoces ou tardives, il est recommandé de corriger les anomalies acquises de la cavité utérine
(**grade C**)

Kowalik, Cochrane database 2011
Homer Fertil Steril 2000
Saravelos Hum Reprod 2011
Jaslow Fertil Steril 2013
Rikken, Human Reprod 2021

Bilan morphologique

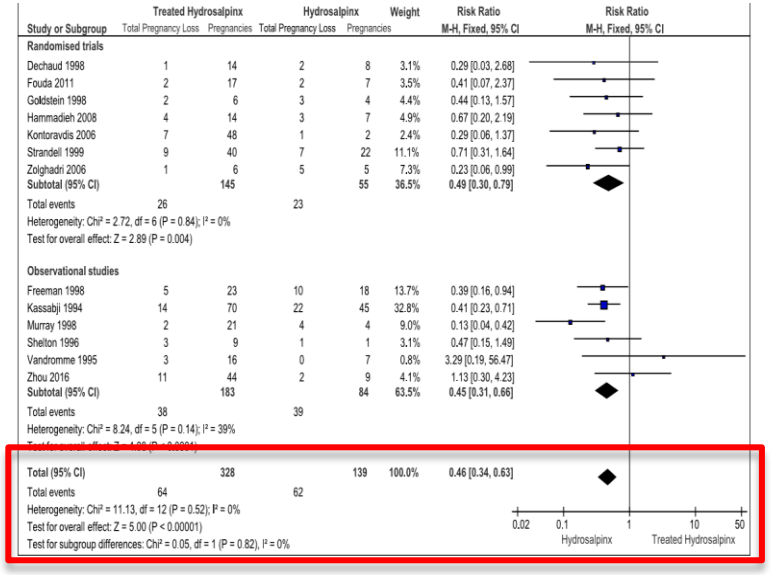
Hydrosalpinx

Meta analyse : 14 études observationnelles

dont 13 concernent des G obtenues par **AMP**

- R de FCS 1,74 (1,43-2,12) en cas d'HSX

Traitements :
- Drainage écho guidé
- Chirurgie conservatrice
- Salpingectomie



Study or Subgroup	Treated Hydrosalpinx Total Pregnancy Loss	Treated Hydrosalpinx Pregnancies	Hydrosalpinx Total Pregnancy Loss	Hydrosalpinx Pregnancies	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Randomised trials						
Dechaud 1998	1	14	2	8	3.1%	0.29 [0.03, 2.68]
Fouda 2011	2	17	2	7	3.5%	0.41 [0.07, 2.37]
Goldstein 1998	2	6	3	4	4.4%	0.44 [0.13, 1.57]
Hammadieh 2008	4	14	3	7	4.9%	0.67 [0.20, 2.19]
Kontoravdis 2006	7	48	1	2	2.4%	0.29 [0.06, 1.37]
Strandell 1999	9	40	7	22	11.1%	0.71 [0.31, 1.64]
Zolghadri 2006	1	6	5	5	7.3%	0.23 [0.06, 0.99]
Subtotal (95% CI)		**145**		**55**	**36.5%**	**0.49 [0.30, 0.79]**
Total events	26		23			
Heterogeneity: Chi² = 2.72, df = 6 (P = 0.84); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.89 (P = 0.004)						
Observational studies						
Freeman 1998	5	23	10	18	13.7%	0.39 [0.16, 0.94]
Kassabji 1994	14	70	22	45	32.8%	0.41 [0.23, 0.71]
Murray 1998	2	21	4	4	9.0%	0.13 [0.04, 0.42]
Shelton 1996	3	9	1	1	3.1%	0.47 [0.15, 1.49]
Vandromme 1995	3	16	0	7	0.8%	3.29 [0.19, 56.47]
Zhou 2016	11	44	2	9	4.1%	1.13 [0.30, 4.23]
Subtotal (95% CI)		**183**		**84**	**63.5%**	**0.45 [0.31, 0.66]**
Total events	38		39			
Heterogeneity: Chi² = 8.24, df = 5 (P = 0.14); I² = 39%						
Total (95% CI)		**328**		**139**	**100.0%**	**0.46 [0.34, 0.63]**
Total events	64		62			
Heterogeneity: Chi² = 11.13, df = 12 (P = 0.52); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 5.00 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.82), I² = 0%						

Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI — 0.02, 0.1, 1, 10, 50 — Hydrosalpinx, Treated Hydrosalpinx

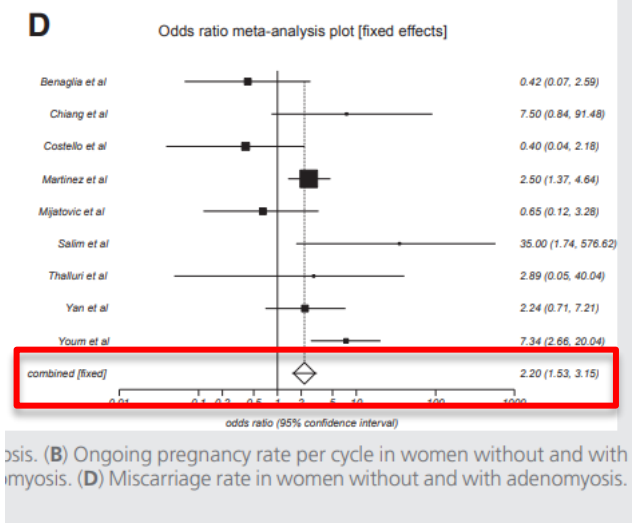
tudies comparing total pregnancy loss in women with hydrosalpinx to women with no hydrosalpinx.

Diminution du risque de fausses couches si prise en charge hydrosalpinx **en AMP**

Harb et al. 2019 March

Adénomyose

Meta analyse : 11 études observationnelles FIV



L'adénomyose semble un FdR de FC pour les grossesses obtenues par FIV

Younes, 2017, Fertil. Steril.

Associée au risque de fausses couches

- Prévalence dans la population de femmes avec FCR très variable selon les études

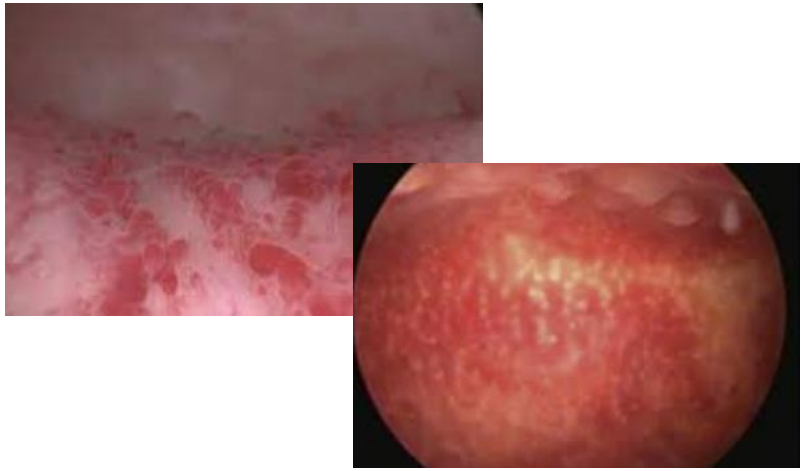
7 à 58%

Cicinelli et al., 2014, McQueen et al., 2014, McQueen et al., 2015

Problème : Comment faire le diagnostic ?

Clinique ?
Asymptomatique ou pauci symptomatique

Hystéroscopique ?



Marqueurs immuno histologiques ? CD138 ? Bactériologie

Thyroïde

- Prévalence des hypothyroïdies infra clinique ou séronégative (= Ac anti TPO neg , TSH > 2,5 mUI/L et T4L entre 0,9 et 1,7) > population générale

  => 19 % versus 2 à 4 % population femme enceinte et 4 à 8,5 % pop générale américaine hors G

Bernardi , Fertil Steril 2013
Stagnaro- Green , Thyroid 2011

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

Negro R J Clin endocrinol Metablol 2010

- Littérature non unanime quant aux Ac anti TPO

Thyroïde

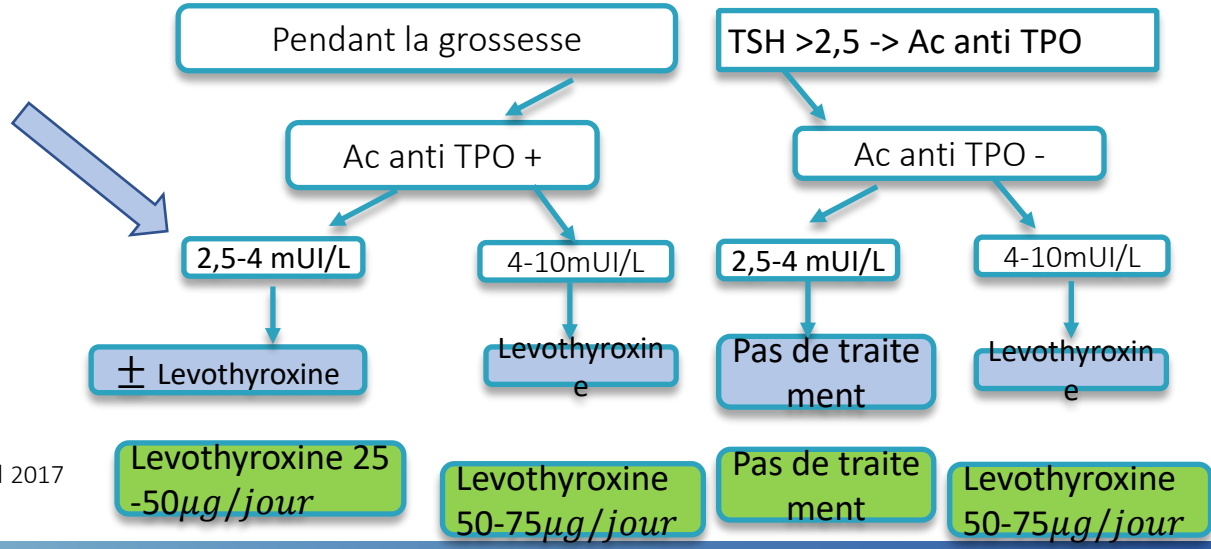
Van Dijk, Lancet 2022

ER 187 femmes avec au moins 2 FC, euthyroïdie, Ac anti TPO +
-> Lévothyroxine 50µg/J versus Placebo

	Levothyroxine group (n=94)	Placebo group (n=93)	Adjusted risk ratio (95% CI)*	Risk Ratio (95% CI)
Primary outcome				
Live birth	47 (50%)	45 (48%)	1·03 (0·63–1·69)	1·03 (0·77–1·38)

CNGOF : Ac anti TPO à rechercher, à traiter même en euthyroïdie (reco 2014)

ESHRE : Si Ac anti TPO + et euthyroïdie : pas de traitement



Alexander et al ATA guidelines Thyroid 2017

Définition :

- Manifestions thromboemboliques (veineuse ou artérielle)

ET/OU

- Evènements obstétricaux (3 Fausses couches répétées ou complication plus tardive de la Grossesse)

+

- La présence, au moins à deux reprises, à trois mois d'intervalle :
- AC circulant (ou anticoagulant circulant lupique),
- AC anti- cardiolipine
- AC anti-b2GP1

Traitement :

- Méta-analyse sur 5 études
  - 334 patientes
  - Naissances vivantes : RR 1,3 (1,04-1,6) en faveur de l'association **aspirine + HBPM** versus aspirine seule

Mak Rheumatology 2010

Recherche de thrombophilies congénitales : **non recommandée**

- Pas de preuve du lien entre FCS et thrombophilie héréditaire
- Pour le CNGOF à rechercher uniquement en cas d'antécédent (et uniquement pour la prévention du risque TEV)
- Pour l'ESHRE : non recommandé, pas de traitement

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

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

Published: June 01, 2023 • DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00693-1 • Check for updates

→Essai ALIFE2

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

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

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

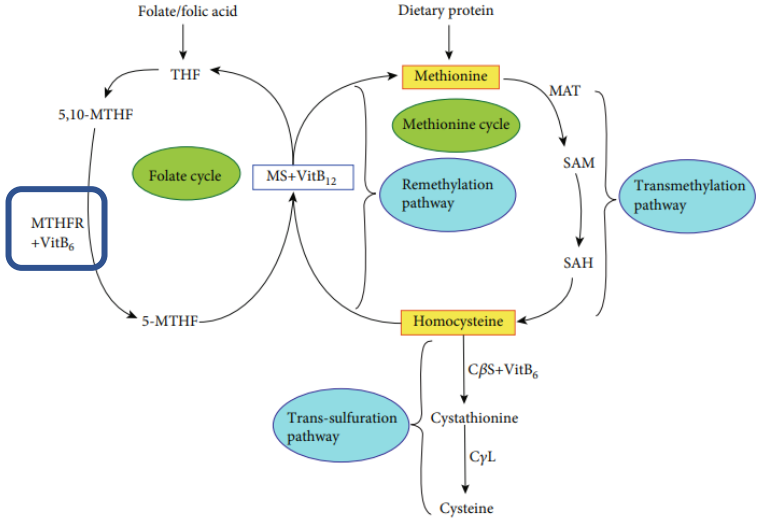
Data are n (%) unless stated otherwise. LMWH=low-molecular-weight heparin. *Odds ratio (95% CI) and χ^2 test p value with continuity correction. †Odds ratio (95% CI) and p value logistic regression adjusted for maternal age (<36 years, ≥36 years), number of miscarriages (2, ≥3), tertiary or non-tertiary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

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

Pas d'effet de l'HBPM sur les chances de mener une grossesse à terme
adjusted odds ratio 1·08, 95% CI 0·65 to 1·78

MTHFR ?

- Enzyme de conversion du folate en 5 méthyl-tétra-hydrofolate (5MTHFR qui transforme l'homocystéine en méthionine + cystéine)
- 30 mutations répertoriées
- 2 polymorphismes les plus fréquents
  - c.677C>T (découvert en 1995)
  - c.1298A>C (analyse en routine 2017)
- 10 à 22 % de la population serait hétérozygote



MAT: methionine adenosyl transferase
SAM: S-adenosylmethionine
SAH: S-adenosylhomocysteine
MS: methionine synthase
CβS: cystathionine beta synthase
CγL: cystathionine gama lyase
THF: tetrahydrofolate
5-MTHF: 5-methytetrahydrofolate
5,10-MTHF: 5,10-methylenetetrahydrofolate
MTHFR: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase

- Polymorphismes réduisent l'expression de MTHFR
  - Augmentation de l'homocystéine => aurait de multiples impacts (ophtalmo, cutané, osseux, fermeture du tube neural, et FCR)

MTHFR ?

➢ Rôle de l'hyperhomocystéine dans les FCR débattue dans la littérature

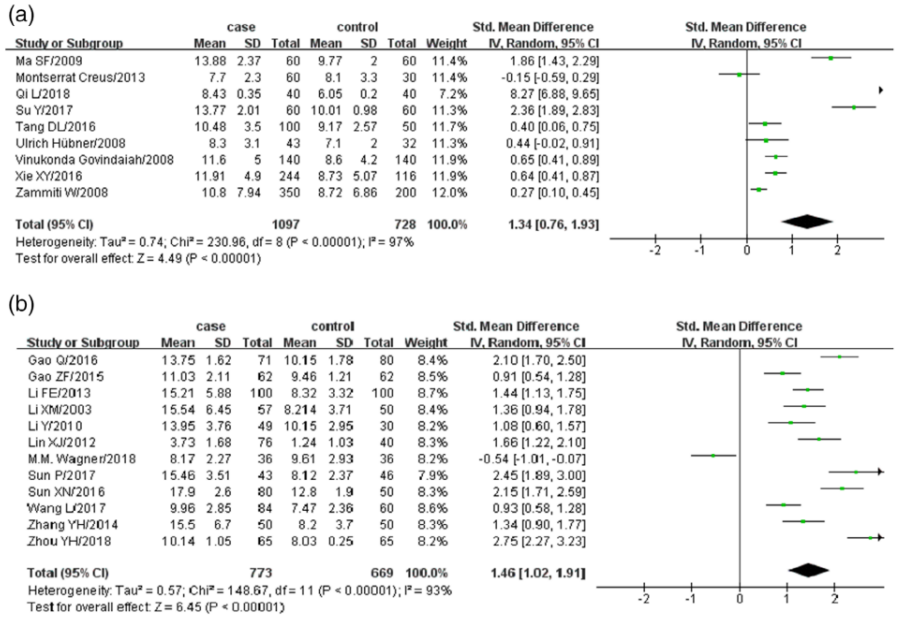


Figure 2 Forest plots for maternal HCY level and risk of RSA. (a) Forest plot for plasma HCY level and risk of RSA. (b) Forest plot for serum HCY level and risk of RSA.

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

Grande hétérogénéité
- Définition FC
- Technique de dosage
- Ajustement sur facteurs confondants

Impact de la normalisation du taux d'homocystéine sur le risque de FC ?

➢Coût de la recherche de mutation MTHFR ++
➢Pas de lien entre MTHFR et FCR

✓ Recherche hyper homocystéinémie (+ vit B9/B12) : recommandée CNGOF (grade C)
✓ Recherche mutation MTHFR : non recommandée

Le CNGOF propose également…

Caryotypes parentaux

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

- Conseil génétique
- DPI : diminution du taux de FCS ET du taux de grossesse évolutive
- Don de sperme/Don d'ovoçyte
- Adoption

Gardner , Oxford University Press 1996

Bilan de RO

- Etude de cohorte prospective 533 femmes
  - Taux d'AMH inversement proportionnel au risque de FC
  - AMH< 0,4: OR 2,3 (1,3-4,3)

Schumarer Fertil Steril 2018

- Etude rétrospective comparant des femmes avec > 3 FCS répétées idiopathiques versus 21 femmes avec FCS répétées expliquées:
  - Probabilité d'avoir une DOR plus importante dans le groupe idiopathique
  - OR 5,95 (1,7-21,3)

Trout Fertil Steril 2000

Facteurs paternels : fragmentation ADN spermatique

Fertility and Sterility 2019

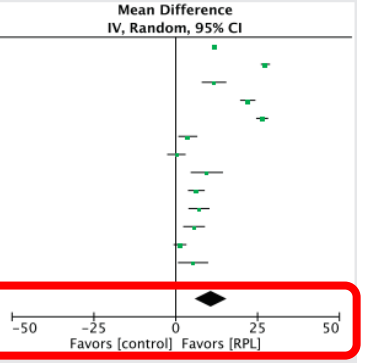
Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis

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

>= 2 FC
Parcours AMP

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

Heterogeneity: Tau² = 78.10; Chi² = 1019.62, df = 12 (P < 0.00001); I² = 99%
Test for overall effect: Z = 4.30 (P < 0.0001)



Primary outcome in overall analysis.

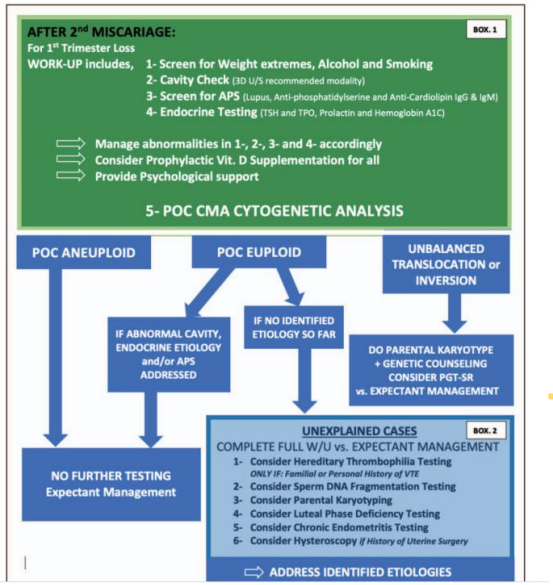
McQueen. Sperm DNA fragmentation and RPL. Fertil Steril 2019.

Impact fort fragmentation ADN spermatique

Hétérogénéité des études +++

Paramètres spermatiques : que disent les sociétés savantes ?

Assessing sperm DNA fragmentation in couples with RPL could be considered for diagnostic purposes. (Conditional; ⊕⊕⊕○)



Recommandations AMERICAINES 2020

Proposer RHD : stop tabac, limiter OH , activité physique …

En deuxième intention : A discuter au cas par cas

ETIOLOGIES RETROUVEES DANS LA LITTÉRATURE

Recommandations AMERICAINES 2020

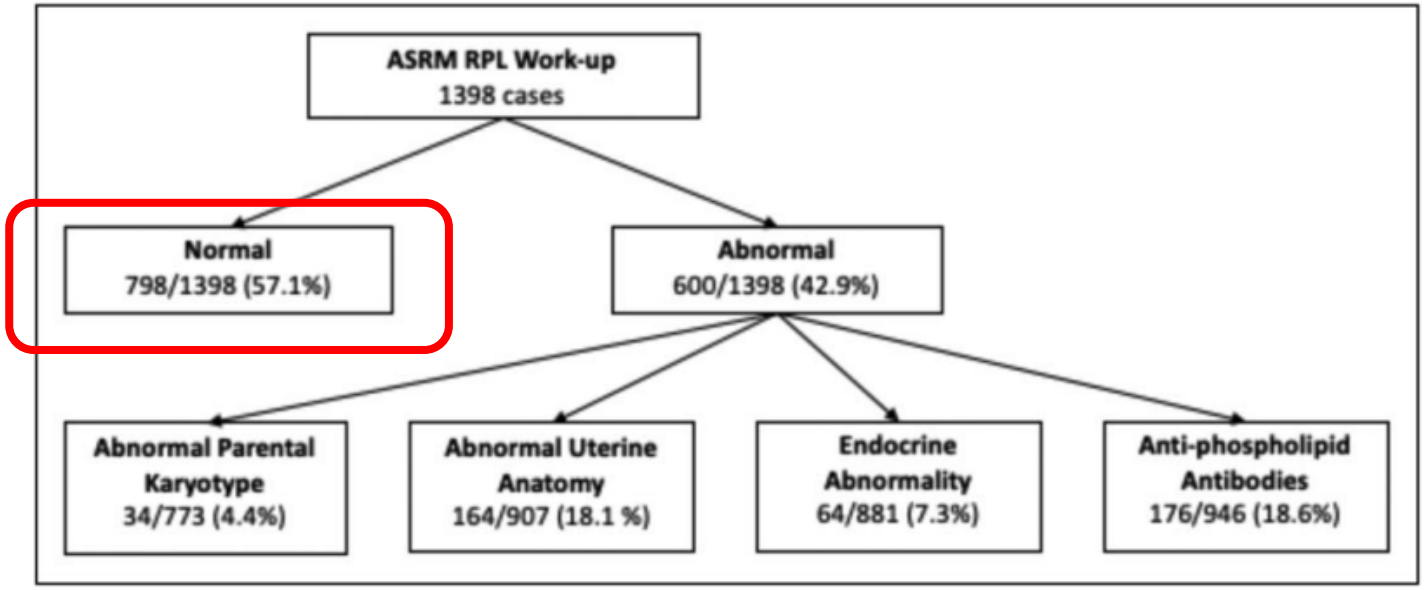


FIGURE 1. Results of the American Society for Reproductive Medicine Evaluation couples with recurrent pregnancy loss. A total of 1398 couples with two or more documented early pregnancy losses of 1398 had a complete evaluation as recommended by American Society for Reproductive Medicine [3]. More that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

Pronostic des FC

human reproduction

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

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

Registre National Danois 1977 à 2017
1 285 230 femmes soit 2 722 441 grossesses

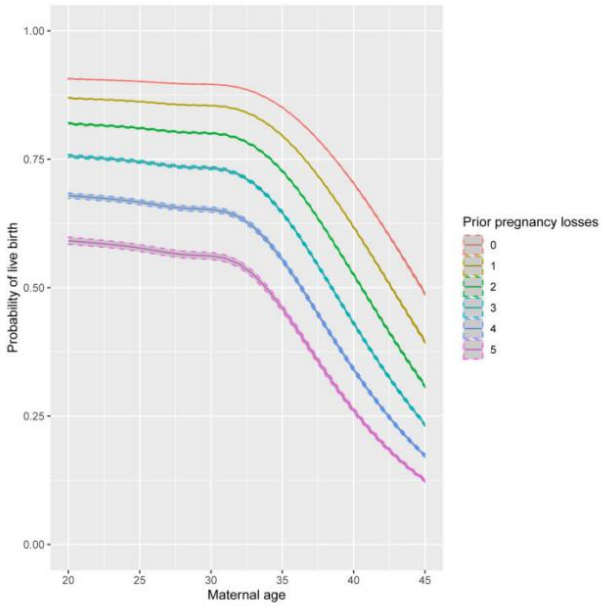


Figure 1. Probability of live birth according to maternal age at next pregnancy and total number of prior pregnancy losses, odds and 95% confidence limits (shaded area).

Probabilité de FC

- Augmente avec l'âge maternel
- Augmente avec le nombre de fausses couches antérieurs
- Influencée par l'histoire obstétricale globale

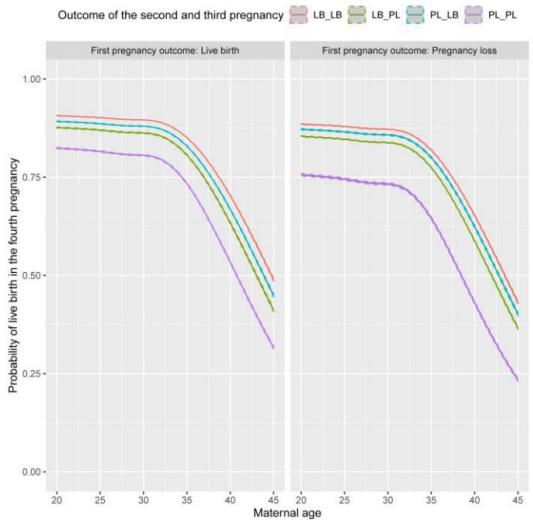


Figure 2. The probability of live birth in the fourth pregnancy depending on the exact sequence of outcomes in the three prior pregnancies, odds and 95% confidence limits (shaded area).

Pronostic des FC inexpliquées

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

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

Le pronostic des RPL inexpliquées dépend de l'âge et du nombre de fausse couche

Gallot et al; 2014 d'après Brigham, Hum Reprod 1999

Kling. Arch Gynecol Obstet. 2016

Prise en charge des FCR inexpliquées : PROGESTERONE ?

Essai PROMISE: randomisé en double aveugle

- Femmes avec ≥ 3 fausses couche précoces inexpliquées
- N=404 [Progestérone (200mg*2/j, voie vaginale)] vs N=434 [placébo]

Table 2. Primary Outcome and Secondary Outcomes.

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

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

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

Coomarasamy, NEJM, 2015
Coomarasamy, NEJM, may 2019

Etude PRISM (2019) : 4153 femmes

MTR du 1er trimestre

Randomisée Progestérone 400 mg x 2 par jour versus placebo

=> Pas de différence sur les naissances vivantes

ANALYSE post hoc

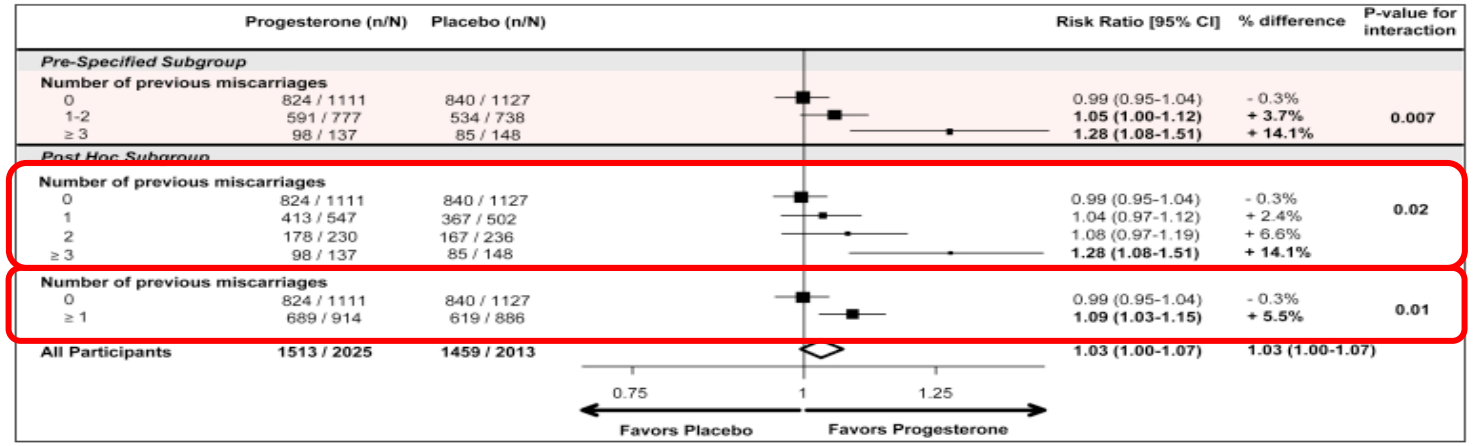


Figure 2

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

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

Coomarasamy, NEJM, 2015
Coomarasamy, NEJM, may 2019

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

Prise en charge des FCR inexpliquées : ASPIRINE ?

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

Analysis 1.1. Comparison 1 Aspirin versus no treatment, Outcome 1 Live birth.

Review: Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia

Comparison: 1 Aspirin versus no treatment

Outcome: 1 Live birth

Study or subgroup	Aspirin n/N	no treatment n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 Live birth in all women					
Kaandorp 2010	61/99	69/103		75.5 %	0.92 [0.75, 1.13]
Tulppala 1997	22/27	22/27		24.5 %	1.00 [0.78, 1.29]
Subtotal (95% CI)	**126**	**130**		**100.0 %**	**0.94 [0.80, 1.11]**
Total events: 83 (Aspirin), 91 (no treatment)					
Heterogeneity: Chi^2 = 0.27, df = 1 (P = 0.60); I^2 =0.0%					
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.46)					
2 Live birth in women with no previous live birth					
Kaandorp 2010	38/60	42/62		100.0 %	0.93 [0.72, 1.21]
Subtotal (95% CI)	**60**	**62**		**100.0 %**	**0.93 [0.72, 1.21]**
Total events: 38 (Aspirin), 42 (no treatment)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)					
3 Live birth in women with inherited thrombophilia					
Kaandorp 2010	11/17	9/15		100.0 %	1.08 [0.63, 1.85]
Subtotal (95% CI)	**17**	**15**		**100.0 %**	**1.08 [0.63, 1.85]**
Total events: 11 (Aspirin), 9 (no treatment)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.78)					
4 Live birth in women with more than two previous miscarriages					
Kaandorp 2010	32/55	38/62		100.0 %	0.95 [0.70, 1.28]
Subtotal (95% CI)	**55**	**62**		**100.0 %**	**0.95 [0.70, 1.28]**
Total events: 32 (Aspirin), 38 (no treatment)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)					
Test for subgroup differences: Chi^2 = 0.24, df = 3 (P = 0.97), I^2 =0.0%					

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia (Review)

de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S

De Jong, Cochrane, 2014

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

- Cochrane (2014):
  - 3 études
  - N=453
  - RR=1.23 (0.84-1.18)

- Pasquier, Blood, 2015
  - 1er Essai randomisé, en double aveugle, HBPM vs placebo
  - N=258

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

- Schleussner, Annals of Internal Medecine, 2015
  - Essai randomisé multicentrique
  - N=449

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

1ère cause de fausse couche → aneuploïdie embryonnaire

- FIV + PGS
  - Dépister les aneuploïdies embryonnaires
  - Transférer un ou plusieurs embryons euploïdes.
  -
- Sélection des embryons euploïdes avant l'implantation
  → limiter par ce biais les fausses couches ?

- Les données en intention de traiter
  - FIV /PGS versus expectative
  - Pas de différence
    - fausses couches
    - naissances vivantes

Murugappan,Human reprod 2016

→ RPL inexpliquées :
  → Difficile d'obtenir des embryons euploïdes
  → Peu de transferts embryonnaires
→ Technique couteuse non recommandée

Les fausses couches à répétition : Conclusion

- 2-5 % des couples
- Multiples définitions ≥ 2 ou 3 fausses couches

- Le pronostic des RPL inexpliquées dépend de l'âge et du nombre de fausse couche → globalement bon avec 60-80%

- Importance du bilan étiologique
  - SAPL
  - Hypothyroïdie
  - Anomalie utérine
  - *Anomalie chromosomique : caryotype ?*
  - *Paramètres spermatiques ?*
  - *Pas de bilan de thrombophilie*

- 45- 50% des cas → étiologie non identifiée
  - Prévalence importante des aneuploïdies

Les fausses couches à répétition : Conclusion

- Prise en charge thérapeutique

  => Ciblée si cause identifiée

  => FCR inexpliquées:
  - Prise en charge psychologique
  - Suivi régulier
  - « Tender loving care »
  - Pas d'indication à l'aspirine, HBPM….
    - **Recherches en cours +++ : étude endométriale, microbiote …**

- **Expectative → 60-80% de réussite**

Il est recommandé de mettre en place une politique de réassurance (consultations et échographies répétées) en cas de FCR (grade C).

CNGOF
Modalités ?