

12^{ÈME} JOURNÉES SUR L'AMP
DE L'HÔPITAL AMÉRICAIN
VENDREDI 25 NOVEMBRE 2011

Fausse Couches à
Répétition

**QUEL BILAN HIER ?
QUEL BILAN AUJOURD'HUI ?
QUEL BILAN DEMAIN ?**

**Y-A-T-IL UNE PLACE POUR
L'AMP ?**



**Bob WAINER
Poissy Saint Germain**

FCSR : hasard ou entité ?

- *La fréquence d'une FCS « isolée » est estimée entre 12 et 15 %, la simple malchance d'observer 3 FCS consécutives chez la même patiente, aboutirait à un risque de 0.3%*
- *Or la fréquence des FCSR est estimée à environ 1.5% des patientes.*

FCSR : à la recherche d'une cause

- *25% des FCSR semblent être le fait d'une simple malchance (répétition de FCS «banales»)*
- *75% des FCSR sont, donc, censées relever d'une étiologie particulière.*

Le Groupement d'Etude de la Maladie Abortive (GEMA) a été créé en 2004 dans un triple but :

- 1) Offrir aux couples présentant des Fausses Couches Spontanées à Répétition (FCSR) et aux médecins les prenant en charge, un lieu où le bilan étiologique serait complet, si ce n'est exhaustif, et actualisé.*
- 2) Valider ou non grâce au regroupement de ces couples l'intérêt des différentes recherches étiologiques et des traitements proposés.*
- 3) Explorer de nouveaux axes de recherche étiologiques et thérapeutiques.*

La population GEMA : définition

- *Au moins 3 FCS consécutives*
- *Entre 6 et 12 SA*
- *Avec le même partenaire*
- *Chez une patiente dont l'âge est ≤ 40 ans*

FERTILITE NATURELLE: FECONDABILITE

- ▣ 25 ans → 24%/cycle (12% de FCS)
- ▣ 35 ans → 12%/cycle (35% de FCS)
- ▣ 42 ans → 6%/cycle, mais ~ 50% de FCS

Anatomiques

Inconnue

FCS à Répétition

Chromosomiques

Immunologiques

Endocrinopathies

Thrombophilies



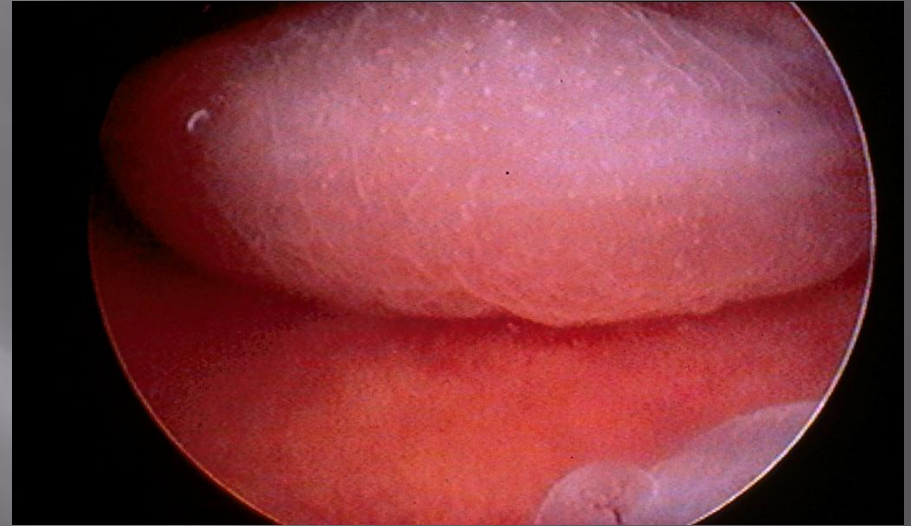
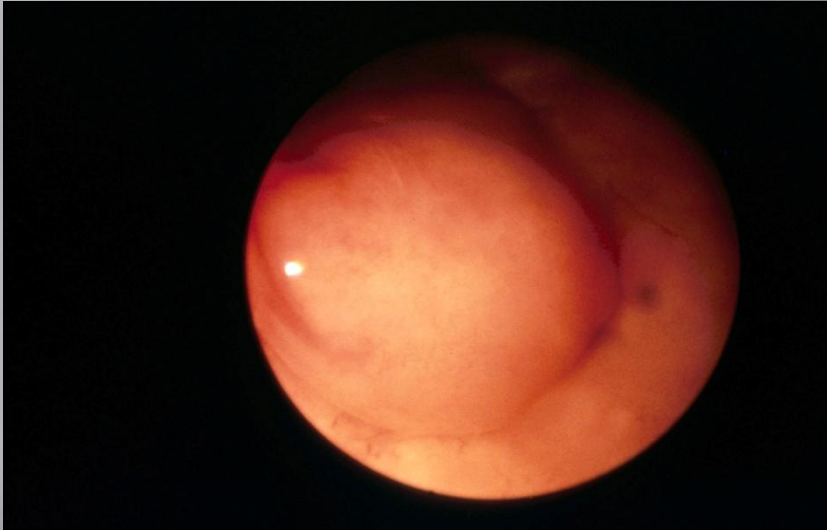
Autres (inf, sperme, ovaires)

Tout bilan commence par un interrogatoire :

- *Vraies FCS ?*
- *Âge de la femme +++*
- *Atcdts familiaux (génétiques, thromboses, FCS, DES, ...)*
- *Atcdts personnels (curetages, OPK, hypofertilité, ...)*
- *La recherche de toxiques: tabac, alcool, toxiques professionnels ...*
- *Le poids, la taille => L'IMC*

ANOMALIES ANATOMIQUES

HYSTEROSCOPIE

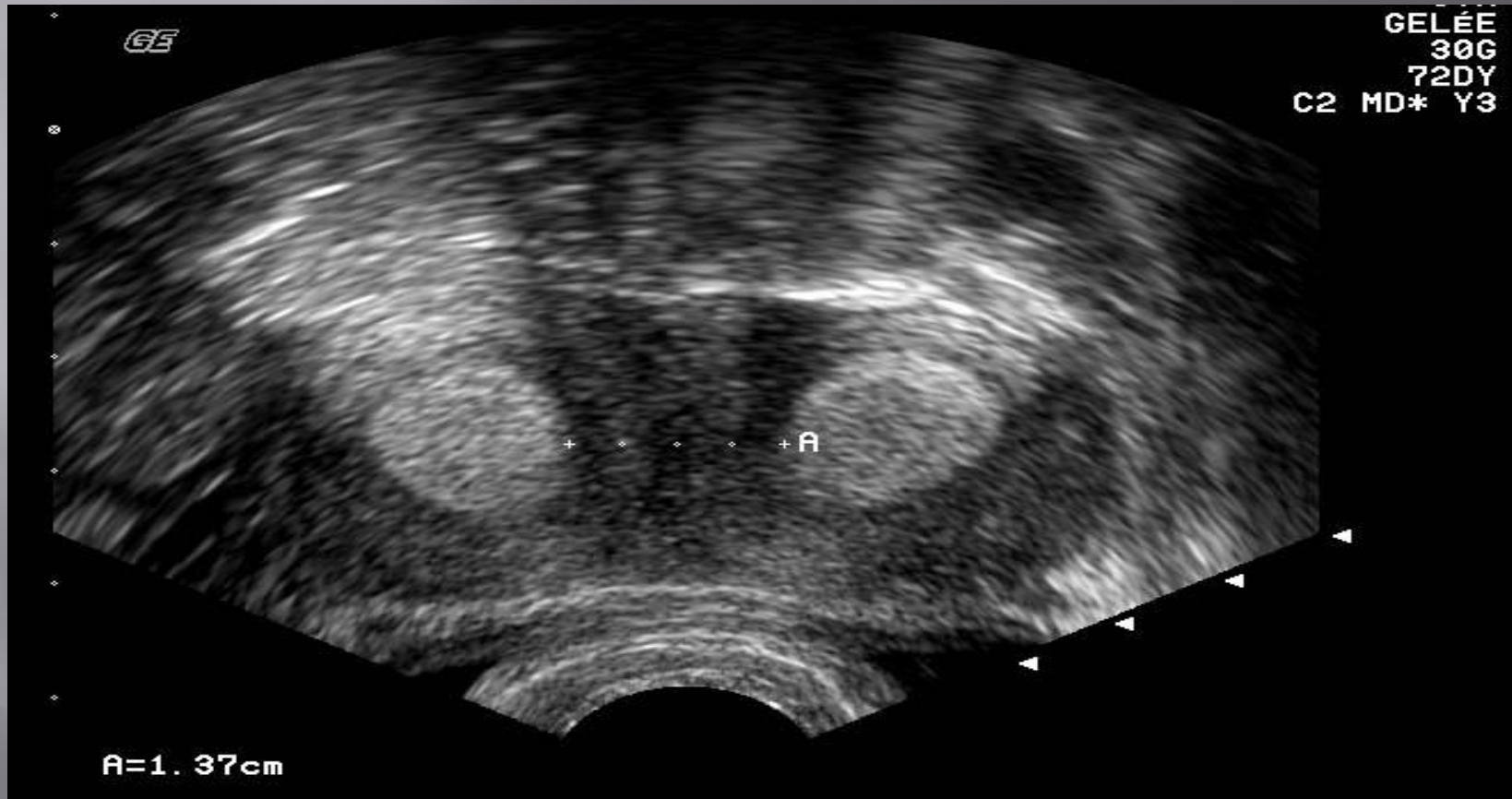


ANOMALIES UTERINES

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



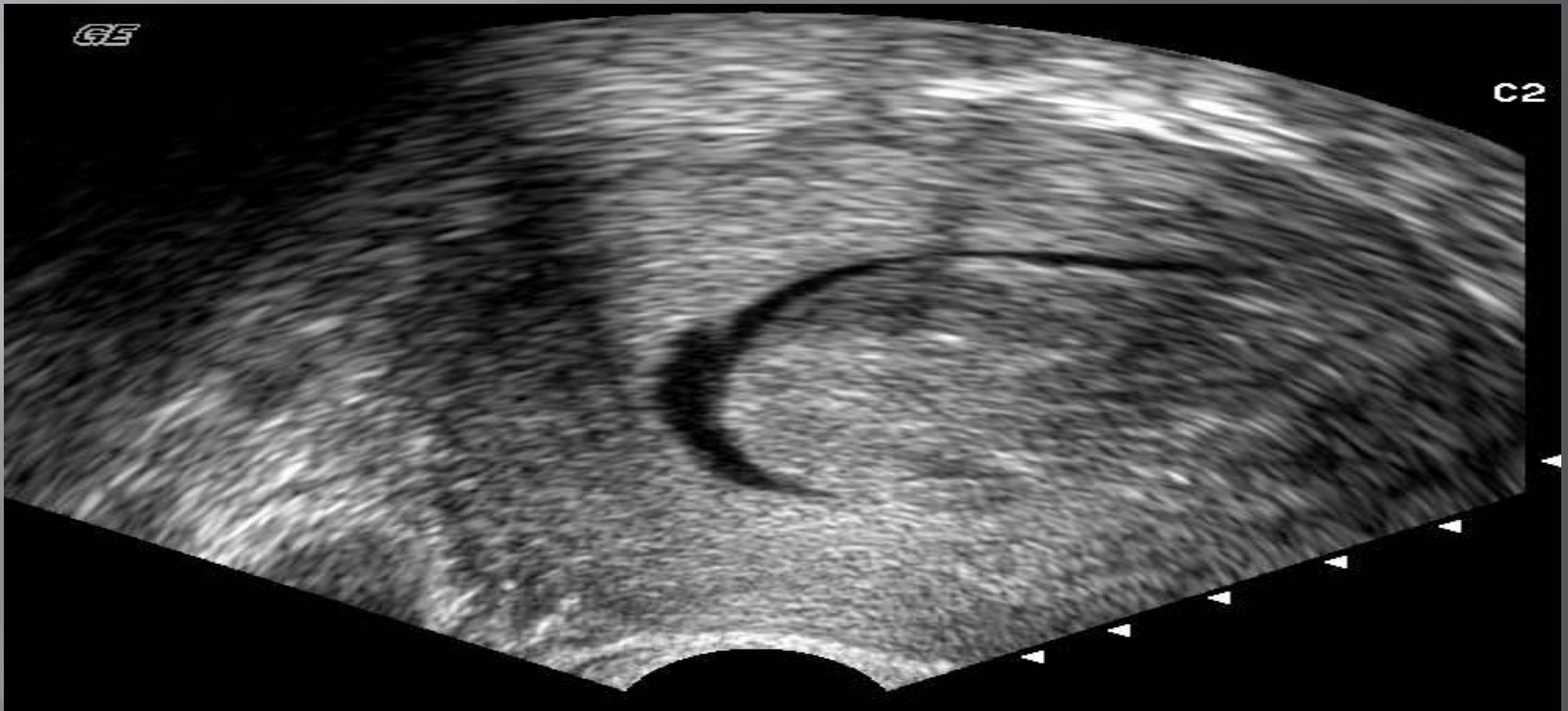
LES CLOISONS UTERINES



0,1% pop générale; 1% infertiles et **3,3% FCS-R** (Raga, HR 1997; Raziel HR 1997). 2/3 des FCS au 1er trimestre

LES MYOMES INTRA-CAVITAIRES

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



Myome sous-muqueux: **Indication de la myomectomie hystéroscopique en cas d'infertilité et de FCS-R ≥ 3** [Dequesne, Rech Gynécol 1990; CNGOF 2008]

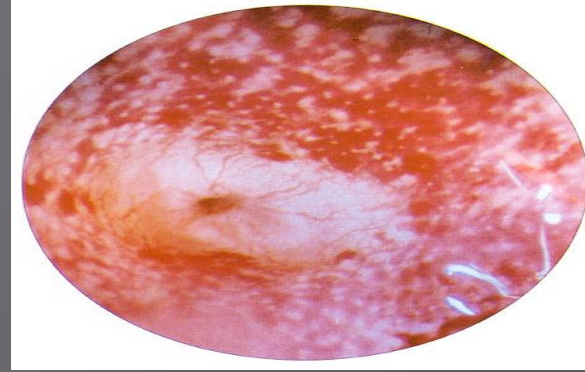
DES SYNDROME

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

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

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

Endométrites



- ▣ Par l'intermédiaire des cytokines
- ▣ Prélèvements vaginaux et endocervicaux peu contributifs. La vaginose bactérienne est responsable de FCT au 2^{ème} trimestre
- ▣ Divergence sur l'intérêt de l'hystérocopie avec BE: non pour Polisseni (2003; Se HSC 16,7% et Sp 93,2%), oui pour Dicker (1992)
- ▣ Antibiothérapie: Ou, 2001: 96% de succès avec Tt ATB 8 jours

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Le bilan génétique des FCSR :

1°) le caryotype du couple

- ▣ Élément fondamental du bilan des FCSR
- ▣ Il est admis aujourd'hui qu'il peut être réalisé à partir de 2 FCS consécutives avec le même partenaire.
- ▣ Il est réalisé au terme d'une consultation génétique, au cours de laquelle des arbres généalogiques sont réalisés pour les 2 membres du couples (consanguinité, pathologie génétique, ...)

Le bilan génétique des FCSR :

1°) le caryotype du couple

- ▣ Les résultats :
 - Anomalies chromosomiques constitutionnelles équilibrées :
 - Translocations robertsoniennes (0.7 pour 1000)
 - Translocations réciproques (0.2 pour 1000)
 - Les inversions chromosomiques (0.25 à 1 pour 1000)
 - Parents porteurs d'aneuploïdies sexuelles :
 - Avant tout monosomie X surtout en cas de mosaïque (45,X / 46,XX)
 - Dans la population GEMA : 4.25% d'anomalie chromosomique dans les caryotypes parentaux

ANOMALIES ENDOCRINIENNES

Pathologies thyroïdiennes

- ▣ Hyperthyroïdie: risque de FCS. Anselmo (2004): 22,9% de FCS chez 36 couples
- ▣ Hypothyroïdie: Thyroïdite auto-immune: AC anti-thyroïdiens **OR FCS: 2,73** (Prummel Wiersinga 2004). Bagis (2001): 876 femmes, 108 anticorps dt 39 avec anti-TG et TPO, 40 anti-TPO et 29 anti-TG): 50% des femmes avec anticorps + avaient au moins 1 FCS, vs 14,1% témoins
- ▣ **L'augmentation de la TSH** (avec T4 diminuée ou non) **augmente les FCS**

Diabète, Obésité

▣ Obésité:

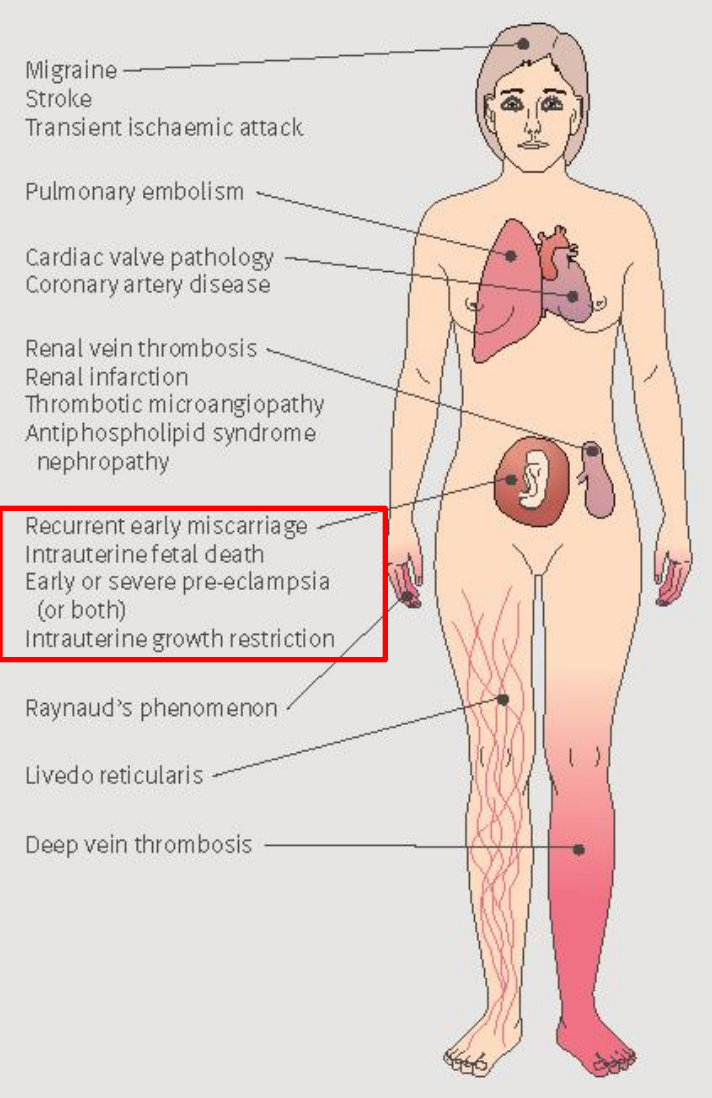
- ▣ **FDR indépendant pour les FCS du 1^{er} trimestre.** Bellver (FS 2003): augmentation (38 vs 13%) chez les receveuses d'ovocytes. Fedorcsak (HR 2004): augmentation S en FIV/ICSI (22 vs 12%).

- ▣ **Diabète: Equilibre glycémique 2 mois avant (Hb glyc + 1 DS → + 3% FCS)**



L'insuffisance ovarienne et FCSR : ...

**ANOMALIES
IMMUNOLOGIQUES ET
THROMBOPHILIQUES**



Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome.

Cohen, Danielle; Berger, Stefan; Steup-Beekman, Gerda; M rheumatologist, internist; Bloemenkamp, Kitty; Bajema, Ingeborg

BMJ. 340:c2541, May 15, 2010.
DOI : 10.1136/bmj.c2541

Livedo réticulaire



Critères biologiques (2)

Anticorps anti-cardiolipines (ACL)

IgG et/ou IgM ACL présents à un titre modéré ou élevé (> 40 UI ou > 99e percentile) dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines par un test ELISA standardisé

Anticorps anti- b2 Glycoprotéine I (antib2 GP I)

IgG et/ou IgM ACL présents à un titre modéré ou élevé (> 40 UI ou > 99e percentile) dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines par un test ELISA standardisé

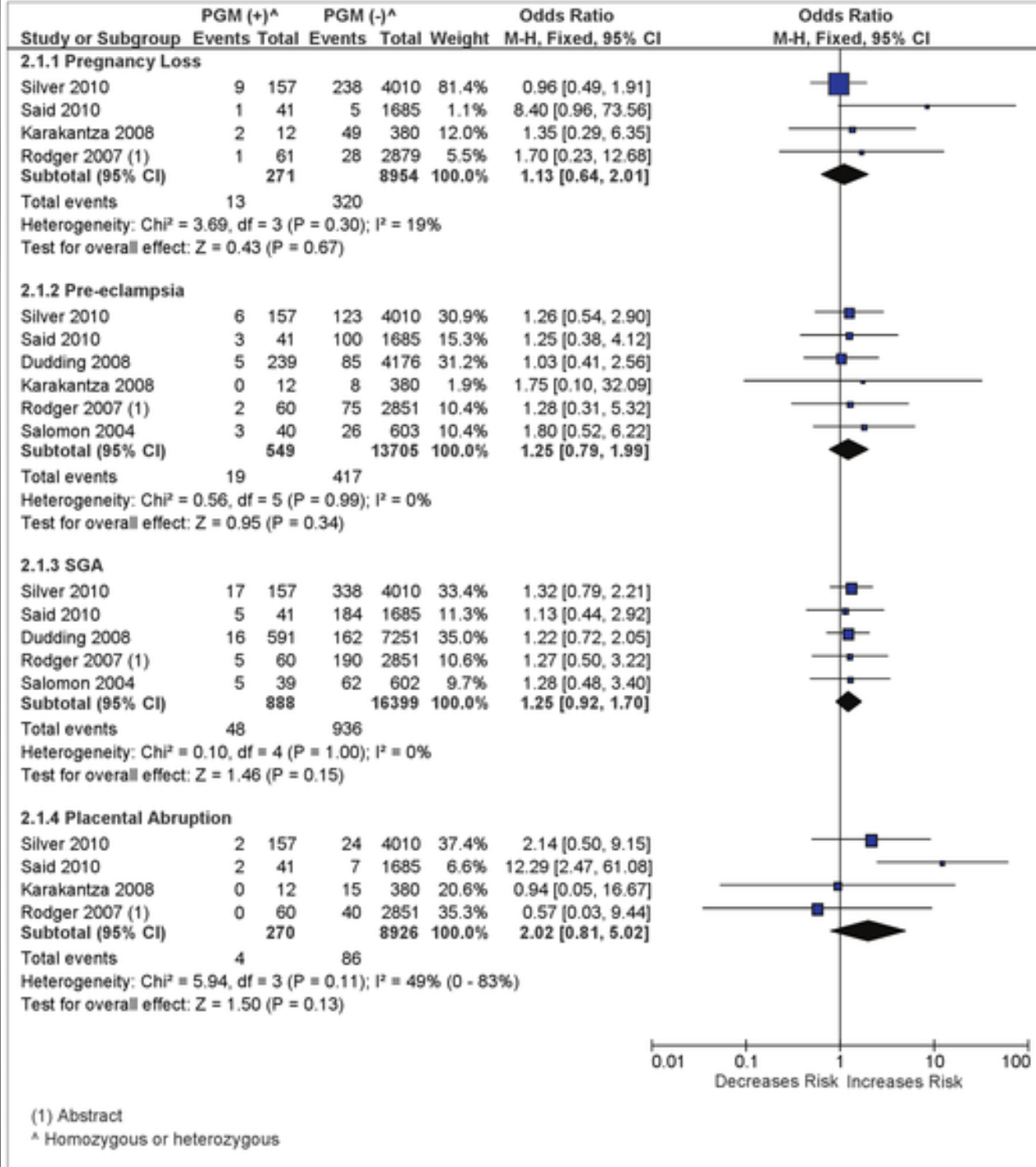
Anticoagulants circulants de type lupique (ACC) détecté dans le sang à au moins 2 reprises espacées d'au moins 12 semaines

Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4(2):295-306.

De nombreuses études thérapeutiques ont montré l'intérêt d'un traitement associant de faibles doses d'aspirine (75 à 100 mg/jour) et une héparine standard ou de bas poids moléculaire.

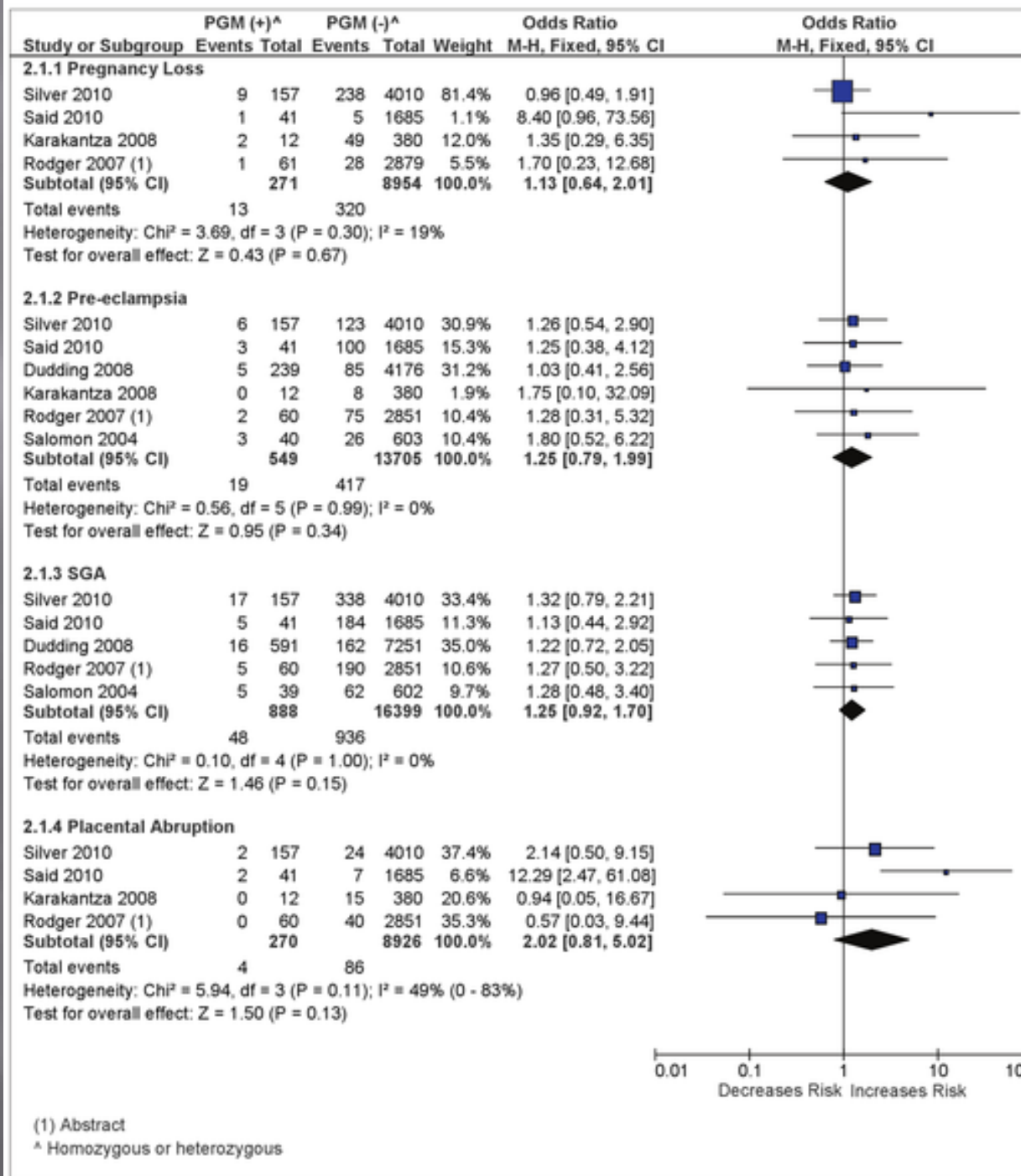
Risque absolu de FCS
Avec ou sans mutation
Du FV Leiden est de
4.2% vs 3.2%

MA Rodger PloS Med
2010;7(6):e1000292



Risque relatif de FCS
Avec ou sans mutation
Du gène de la prothrombine
est de 1.13 (0.64-2.01)

MA Rodger PloS Med
2010;7(6):e1000292



- ▣ De même très gros doute aujourd'hui de l'intérêt des dosages de protéines S et C, et de l'ATIII

AMH ET FAUSSES COUCHES À RÉPÉTITION

Intérêt diagnostique pour aujourd'hui
et intérêts thérapeutiques pour demain

Bob WAINER
Centre d'AMP
du CHI Poissy Saint Germain

Les apports étiologiques de GEMA

- *La recherche d'une Insuffisance Ovarienne Prématurée (I.O.P)*
- *La recherche d'une insuffisance endométriale*
- *La recherche d'une fragmentation de l'ADN spermatique et d'une aneuploïdie spermatique*
- *Un bilan génétique « avancé » mère, père, produit de FCS*

**INSUFFISANCE
OVARIENNE
PRÉMATURÉE (IOP) ET
FCSR**

L'hypothèse : l'insuffisance ovarienne induit une augmentation de l'aneuploidie ovocytaire qui induit les FCSR.....

Le principe de subrogation ?

1. *L'âge maternel « avancé » augmente l'aneuploidie ovocytaire.*
2. *La FSH augmente et l'AMH diminue avec l'élévation de l'âge « maternel ».*
3. *La FSH augmentée et l'AMH abaissée augmentent l'aneuploidie ovocytaire.*



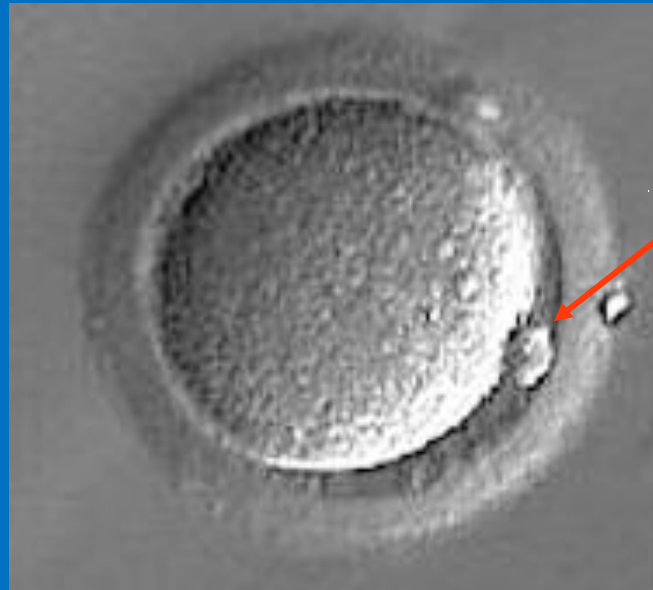
Réalité ou subrogation ?

2. La FSH augmente et l'AMH diminue avec l'élévation de l'âge « maternel ».

- *Affirmation, aujourd'hui largement démontrée.*

. L'élévation de l'âge maternel s'accompagne d'une augmentation de l'aneuploïdie ovocytaire :

- **Vialard F. et coll. Fertil Steril 2007 :**
 - *Biopsie du 1er globule polaire de 384 ovocytes et analyse par FISH : Liaison significative entre l'élévation de l'âge et l'aneuploïdie ovocytaire*



Globule polaire

But de l'étude

- *Le but de notre étude est donc d'évaluer les principaux marqueurs de la réserve ovarienne dans une population de femmes « jeunes » ayant présenté des FCSR. Les dimensions des groupes « patientes » et témoins permettant d'aboutir à une conclusion.*

Matériel et Méthode

- ▣ Population étudiée : de janvier 2006 à juillet 2011, 195 couples correspondant aux critères du GEMA ont été recrutés.
- ▣ Population témoin : de janvier 2008 à juillet 2011, 140 donneuses d'ovocytes ont été recrutées au CHU de Rennes

Matériel et Méthode

- ▣ Pas de différence d'âge significative entre les 2 populations :
 - Âge :
 - ▣ Groupe FCSR : 32.8 +/- 4.2 ans
 - ▣ Groupe témoin : 32.6 +/- 4.1 ans
 - Poids ,taille, IMC ...

Résultats

	FCSR - GEMA	Témoins- Donneuses	p
AMH \leq 1 (ng/ml)	31 / 195 (15.9%)	3 / 140 (2.1%)	P = 0.0001
AMH \leq 1.5 (ng/ml)	40 / 195 (20.5%)	12 / 140 (8.5%)	P= 0.003
FSH \geq 10 (ui/ml)	14 / 195 (7.2%)	-----	-----
CFA < 6	11 / 155 (7.1%)	-----	-----

Résultats

- Les patientes ayant une AMH ≤ 1 ng/ml et présentant des FCSR ont un âge moyen de : 34.5 +/- 3.9 ans significativement plus élevé que la moyenne des patientes GEMA : 32.8 +/- 4.2 ans
- Cependant les âges des patientes GEMA ayant une AMH ≤ 1 ng/ml se répartissent de 24 à 40 ans.
- 20% d'entre elles sont âgées de moins de 30 ans

Discussion

- L'AMH est le marqueur quantitatif le plus fiable de la réserve ovarienne (Broekmans endocrine review 2009).
- L'AMH peut être dosée à n'importe quel moment dans le cycle (Ledger JCEM 2010, La Marca HR update 2010)
- Plusieurs auteurs ont montré que le dosage d'AMH est aussi un marqueur de la qualité ovocytaire. Ebner (HR 2006) a montré que l'AMH basse est associée à une augmentation de certaines anomalies morphologiques des ovocytes (granulations centrales).

- ▣ **R. Fanchin (JCEM 2007)** a montré que la diminution du taux d'AMH dans le liquide folliculaire était corrélée à une diminution du taux d'implantation embryonnaire.
- ▣ **Gleicher (FS 2010)** a montré qu'en FIV le taux de FCS augmente si l'AMH < 1.05 ng/ml

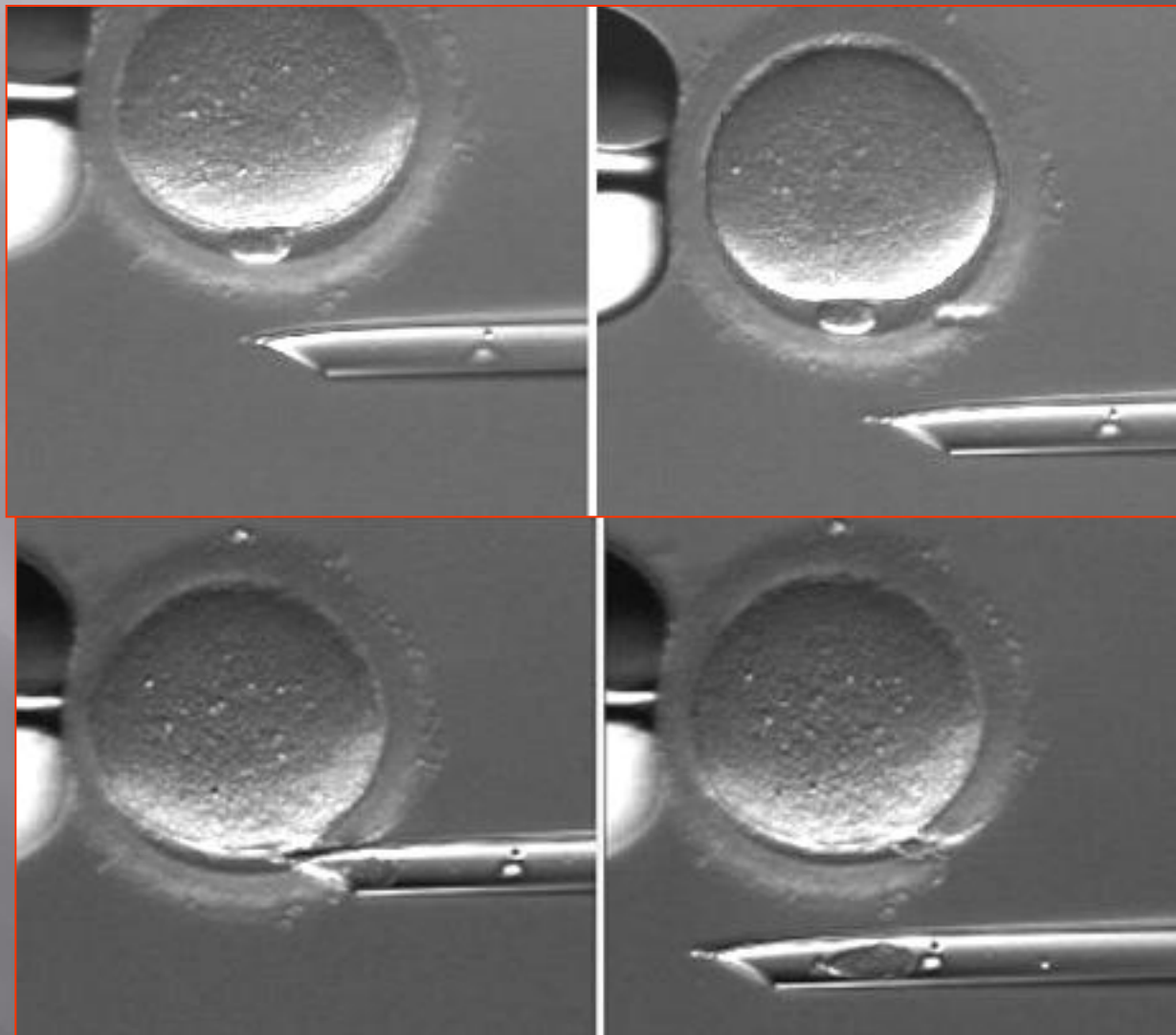
Discussion

- Concernant les FCSR, cette étude est à priori la 1^{ère} a montré l'intérêt du dosage d'AMH chez ces patientes.
- Contrairement aux recommandations actuelles
 - *(O.B. Christiansen : Evidence-based investigations of recurrent pregnancy loss (ESHRE et Danish national register agency). Fertil Steril 2005*
 - *E. Jauniaux : Evidence-based guidelines for the investigation of R.M. (ESHRE, Special interest group for early pregnancy) Human Reprod 2006)*
 -
- le dosage de l'AMH doit désormais faire partie du bilan des FCSR.

Les perspectives

- Évaluer l'intérêt du dosage de FSH et du CFA
- Nous réalisons actuellement au CHIPS une étude pour laquelle nous avons obtenu l'autorisation de l'ABM et qui consiste en cas de FCSR à réaliser une ICSI /GP
(ICSI avec biopsie du globule polaire et analyse du contenu chromosomique)

DPC par la biopsie du 1er globule polaire



Les résultats de l'ICSI/GP

- Évaluation du niveau d'aneuploïdie ovocytaire
- Possibilité de sélectionner les ovocytes permettant d'obtenir une grossesse à terme.
- Ou aneuploïdie ovocytaire massive pouvant conduire au D.O.

La place de l'AMP en cas de FCSR

- ▣ Anomalies du caryotype de Mme (translocation)
ICSI/GP avec FISH ou CGH array
- ▣ Insuffisance ovarienne => aneuploïdie ovocytaire
ICSI/GP
- ▣ Augmentation de la fragmentation de l'ADN
spermatique => IMSI
- ▣ Augmentation de l'aneuploïdie spermatique ICSI
avec DPI

La place de l'AMP en cas de FCSR

- ▣ Etude de J Grifo et S. Munné présentée au congrès de L'ASRM octobre 2011 : 177 cycles de couples avec FCSR inexpliquées.
- ▣ DPI
- ▣ Risque de FCS attendu **35%** (Brigham)
risque constaté après DPI **6%**

Centre d'AMP du CHI Poissy Saint Germain

BOB WAINER

- ▣ Antoine Torre
- ▣ Marc Bailly
- ▣ Bénédicte Paillusson
- ▣ Nicolas Raimond
- ▣ Héloïse Gronier
- ▣ Alain Balladur
- ▣ Céline Meynant
- ▣ Audoin Delanette
- ▣ Véronique Madinier

JACQUELINE SELVA

- ▣ François Vialard
- ▣ Denise Molina-Gomès
- ▣ Marianne Bergère
- ▣ Martine Albert
- ▣ Florence Boitrelle
- ▣ Joelle Roume