

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de Biochimie-Biologie Cellulaire et Moléculaire

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Physiologie Cellulaire et Physio-Pathologie (PCPP)*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Description des paramètres cliniques et mise en évidence du caryotype dans les fausses couches spontanées à répétitions chez une population Constantinoise

Présenté par :

Le 7/10/2020

KHOUALDI Hanane

MEGHAZI Zakia Nourhane

Jury d'évaluation:

Présidente :

ROUABAH. Leila

(Pr-Université des Frères Mentouri,
Constantine 1)

Encadreur :

DALICHAOUCHE. Imene

(MCB -Université des Frères Mentouri,
Constantine 1)

Examineur :

REZGOUNE. Med Larbi

(MCA-université des Frères Mentouri
Constantine 1)

Année universitaire

2019-2020

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier tendrement notre encadreur de mémoire Mme DALICHAOUCHE Imane, un exemple vif du courage et de la patience, notamment pour sa douce compréhension et son aide.

Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude vont également à Madame le Professeur ROUABAH Leïla pour son savoir-faire, son soutien moral, sa disponibilité, et ses encouragements soutenus au cours de notre formation. Merci de nous faire l'honneur de présider le jury de notre travail de mémoire.

Nos sincères remerciements à Monsieur Razgoune Mohamed Larbi pour l'intérêt qu'il a apporté à notre travail en acceptant de le juger.

Nous tenons à remercier Mlle DJEKOUN Narimene pour son aide précieuse, mais également l'ensemble du personnels de laboratoire du Centre de Recherche de Biotechnologie (CRBt) et particulièrement Mme NINI Anissa pour sa patience, ses conseils pleins de sens et pour le suivi et l'intérêt qu'elle a porté à notre travail.

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail aux personnes les plus chères, tous les mots de l'univers sont incapables d'exprimer mon amour et mon affection à mes parents qui se sont donnée plusieurs années d'amour et de sacrifices, ils sont toujours là pour moi, j'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance que dieux vous garde pour moi Inchallah.

A mon frère Mehdi.

A mon marie Abbes.

A mes chères sœurs Wasila, Dounia, Samira, Kouka, Amina, Khadija, Hanane

A mes cousins et cousines, leurs maris et leurs enfants.

A toutes mes amies.

A mon binôme Hanane.

A toute la famille Meghazi et Hadrouge

Je vous dis Mercie

Zakia Nourhane

DÉDICACES

Je dédie ce travail

*A mes parents, **Salah** et **Fatima**. Merci pour votre soutien inconditionnel durant toutes ces années. Merci de m'avoir transmis ces valeurs qui font de moi la femme que je suis. Merci pour tous vos sacrifices et vos encouragements. Que santé et bonheur soient au rendez-vous des années à venir. Je vous aime !*

A mon frère Mohamed, à sa femme Naima. Merci d'être mon ami, mon conseiller, de partager mes joies et mes peines. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et tous mes vœux de réussite.

A toute ma famille en particulier Meriem, Chahd et Mouad.

A ma chère binôme « MEGHAZI Zakia Nourhane » et à toute sa famille.

A tous mes collègues et mes amis spécialement : Imane, Wafa et Soumia et tous ceux qui me sont chers et que j'ai oublié de citer.

J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

Hanane

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

RESUMÉ

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Synthèse bibliographique

PARTIE I : généralité sur la grossesse

I. La grossesse 4

I.1 Définition 4

I.2 Rappel anatomique de l'utérus 4

I.2.1 Le corps utérin 5

I.2.2 Le segment inférieur(SI) 6

I.2.3 Le col de l'utérus 6

I.3 La structure de l'utérus 7

I.4. Les stades du développement embryonnaire 8

I.5 Les complications de la grossesse 11

I.5.1 L'hypertension 11

I.5.2 Grossesse extra-utérin 11

I.5.3 La fausse couche 11

PARTIE II: les fausses couches à répétition

I. Définition 14

II. Type des fausses couches 14

II.1 Fausse couche précoce 14

II.2 Fausse couche tardive 14

III. Etiologie

III.1 Causes génétique 14

III.1.2 Anomalies par défaut ou monosomie 15

III.1.3 Mosaïsme.....	15
III.1.4 Aneuploïdie fœtale :	16
III.1.5 Inactivation du chromosome	16
III.2 Causes endocriniennes	16
III.3 Causes immunitaires et maladie auto- immune.....	17
III.4 Causes infectieuses.....	18
III.5 Causes utérine.....	18
III.6 Âge et poids maternel.....	19
III.7 Causes nutritionnelles.....	19
III.8 Piste des étiologies environnementales	20
III.9 Autres causes :.....	20
IV. Epidémiologie.....	21
IV.1 Fréquence.....	21
V. Diagnostique des fausses couches à répétition.....	21
V.1 L'échographie (Examen d'imagerie médicale)	21
V.2 Le dosage de l'hormone gonadotrophine chorionique (Beta-HCG)	21
V.3 Un spermogramme pour le conjoint.....	22
V.4 Consultation génétique pour la femme et l'homme avec établissement de leur Caryotype	23
V.4. 1 Définition de caryotype :.....	23
V.4.1.1 Caryotype du couple.....	23
V.4.1.2 Caryotype du produit de fausse couche.....	24
VI.6 Prise en charge des fausses couches à répétition	24
MATÉRIELS ET MÉTHODES	
I. Type et période d'étude :	27
II. Patients :.....	27
II. 1 Critères d'inclusion :.....	27
II.2 Critères d'exclusion :.....	27

III Méthodologie.....	27
III.1 Collecte des données :.....	27
III.2 Prélèvement :.....	27
III.3 Réalisation du caryotype :.....	27

RESULTATS

I. Etude du caryotype.....	34
II. Description de quelques caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.	34
II.1 Répartition des patientes selon le nombre de grossesses et le nombre de FC... ..	34
II. 2 Répartition des patientes selon les paramètres cliniques.....	34

DISCUSSION

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

ANNEXES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique.
CRBT	Centre de recherche en biotechnologie.
FC	Fausse couche.
FCP	Fausse couche précoce.
FCS	Fausses couches spontanée.
FCSR	Fausse couche spontanée à répétition.
FCT	Fausse couche tardive.
GEU	Grossesse extra utérine.
HTA	Hypertension artérielle.
IGA	Immuglobuline A.
IMC	Indice de masse corporelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
ROS	Molécules réactif à l'oxygène.
SA	Semaine d'Aménorrhées.
SI	Segment Inférieur.
SK	Syndrome de klinefelter
SOPK	Syndrome des ovaires polykystike.
TA	Tension artérielle.

LISTE DES FIGURES

Figure. 1: Développement du fœtus	4
Figure. 2 : Anatomie de l'utérus.....	5
Figure. 3 : Anatomie de corps utérin.....	6
Figure. 4: Les trois couches de l'utérus.....	8
Figure. 5 : Stade de développement embryonnaire.....	10
Figure. 6: Grossesse extra-utérine.....	12
Figure.7: Caryotype normale d'un être humain.....	23
Figure.8 : Observation microscopique (X100) de caryotypes normaux du couple 1.....	31
Figure.9 : Observation microscopique (X100) de caryotypes normaux du couple 2.....	32
Figure.10: Observation microscopique d'un caryotype masculin du couple 3 présentant le syndrome de klinefelter 47, XXY.....	33
Figure.11: Observation microscopique(X100) de caryotypes normaux du couple 4.....	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau. I : Répartition des patientes selon le nombre de grossesses et le nombre de FC.....34

Tableau. II : Description clinique des 7 femmes de l'étude ayant eu des FCSR.....35

RÉSUMÉ

Objectif : Les FCSR sont loin d'être un sujet banal car elles sont d'une gravité évidente à cause des grandes difficultés de diagnostic, de pronostic et de traitement. La cause retenue des FCSR peut être permanente et unique, elle peut également être plus complexe à mettre en évidence et correspondre à une association de facteurs favorisants. Une cause avérée doit conduire à une prise en charge adaptée, lorsque celle-ci existe. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer les différents facteurs de risques des FCSR dans la région de Constantine et réaliser les caryotypes des couples inclus dans l'étude, à la recherche d'aberration chromosomique pouvant causés les FCSR chez les femmes de ces couples.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective transversale descriptive portant sur 7 couples issus de Constantine. Les données anamnestiques, cliniques et biologiques de chaque femme ayant fait au moins deux fausses couches spontanées ont été collectées à partir d'un questionnaire préétabli dans le but d'évaluer les facteurs de risques pouvant causer ces fausses couches à répétition. Un prélèvement sanguin a été réalisé chez les 7 couples inclus dans l'étude afin de réaliser leur caryotype à la recherche des aberrations chromosomiques.

Résultat : Seulement 4 couples ont pu avoir le résultat final de leur caryotype (8 caryotypes).

Parmi les 8 caryotypes obtenus, un seul caryotype masculin du couple 3 a présenté une anomalie du nombre de chromosome avec une formule chromosomique 47, XXY appelé syndrome de Klinefelter, on n'a pas pu obtenir le caryotype de sa femme car l'échantillon de prélèvement n'était pas suffisant. Les caryotypes des autres couples étaient tous normaux.

Conclusion : Cependant, étant donné que les anomalies chromosomiques sont responsables de plus de la moitié des FCSR, il serait recommandé de rechercher des causes génétiques chez toutes les femmes présentant des FCSR en plus d'une exploration des autres facteurs de risques.

Les mots clé : Fausse couche, caryotype, anomalie chromosomique

Abstract

Objective: Miscarriage is from being a trivial subject because it is obviously serious due to the great difficulties of diagnosis, prognosis and treatment. The cause selected for FCSR may be permanent and unique, it may also be more complex to identify and correspond to a combination of contributing factors. A proven cause must lead to appropriate management, when it exists. The objectives of our study were to assess the different risk factors for FCSR in the Constantine region and perform the karyotypes of the couples included in the study, looking for chromosomal aberration that could cause FCSR in women of these couples.

Method: This is a descriptive cross-section prospective study on 7 couples from Constantine. The anamnestic, clinical and laboratory data of each women who had at least two spontaneous Miscarriages were collected from a per-established questionnaire in order to assess the risk factors that could cause these recurrent miscarriages. A blood sample was taken from the 7 couples included in the study in order carry out their karyotype in search of chromosomal aberration.

Result: Only 4 couples were able to obtain the final result of their karyotype (8 karyotypes). Among the 8 karyotypes obtained, only one male karyotype of 3 presented an abnormality in the number of chromosome with a chromosomal formula 47, XXY called klinefelter syndrome, we could not obtain the karyotype of this wife because the sample of sample was not enough. The karyotypes of the other couples were all normal.

Conclusion: However, since chromosomal abnormalities are responsible for more than half of FCSR, it would be recommended to search for genetic causes in all women with CRF in addition to exploring other risk factors.

Keywords: Miscarriage, karyotype, chromosomal abnormality

ملخص

الهدف: ان الاجهاض التلقائي المتكرر بعيد كل البعد عن كونه مسألة تافهة حيث يعتبر شديد الخطر بسبب الصعوبات الكبيرة في التشخيص والعلاج. يمكن ان يكون سبب الاجهاض التلقائي المتكرر دائما وفريدا كما يمكن ان يكون أكثر تعقيدا لتحديد مجموعة من العوامل المساهمة والتوافق معها. تتمثل اهداف دراستنا في تقييم عوامل الخطر المختلفة للاجهاض التلقائي المتكرر في منطقة قسنطينة و اجراء الانماط النووية للأزواج المشمولين في الدراسة والبحث عن تشوهات الكروموسومات التي يمكن ان تسبب الاجهاض التلقائي المتكرر لنساء هاته الأزواج.

الطريقة: هذه دراسة مقطعية وصفية مستقبلية لسبعة أزواج من قسنطينة. حيث تم جمع البيانات المعملية والسريية والمخبرية لكل امرأة تعرضت للاجهاض التلقائي مرتين على الأقل من استبيان محدد مسبقا من اجل تقييم عوامل الخطر التي يمكن ان تسبب هذه الاجهاضات المتكرر. حيث تم أخذ عينة دم من الأزواج السبعة الذين شملتهم الدراسة من اجل اجراء النمط النووي الخاص بهم وذلك للبحث عن التشوهات الكروموسومية.

النتائج: خلال هذه الدراسة تمكن 4 أزواج فقط من الحصول على النتيجة النهائية أنماطهم النووي (8 أنماط نووية). من بين الأنماط النووية الثمانية التي تم الحصول عليها. تم إيجاد نمط نووي ذكري واحد غير طبيعي للزوجين 3 وذلك يتمثل في متلازمة كليففلتر وهو عبارة عن خلل في عدد الكروموسومات حيث يحمل الصيغة الكروموسومية XXY47 لكن للأسف لم تتمكن من الحصول على النمط النووي لزوجته لان العينة لم تكن كافية. اما فيما يخص الانماط النووية للأزواج الاخرين فقد كانت طبيعية.

الخلاصة: نظرا لان التشوهات الكروموسومية هي المسؤولة عن أكثر من نصف الاجهاضات التلقائية المتكررة فمن المستحسن البحث عن الاسباب الجينية في جميع النساء اللواتي تعانين من الاجهاض التلقائي المتكرر اضافة الى اكتشاف عوامل الخطر الاخرى.

الكلمات المفتاحية: الإجهاض التلقائي، النمط النووي، تشوه الكروموسومات.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La fausse couche ou l'avortement spontané représente une complication fréquente de la grossesse (**Alou DIABY, 2006**).

Les fausses couches spontanées à répétition (FCSR) sont définies comme au moins trois épisodes de fausses couches spontanées consécutives, de moins de 14 semaines d'aménorrhée (SA), avec le même partenaire chez une patiente de moins de 40 ans (**Lepage G et al, 2015**).

Les FCSR sont loin d'être un sujet banal car elles sont d'une gravité évidente à cause des grandes difficultés de diagnostic, de pronostic et de traitement.

Les études épidémiologiques montrent en effet que si le risque de la fausse couche spontanée est bien de 10 à 15% chez une femme qui n'a jamais fait de fausse couche il passe de 20 à 25% chez celle qui déjà fait une fausse couche, et à 30% chez une patiente qui a présenté deux fausses couches et plus. Par ailleurs ce risque augmente avec l'âge de la patiente (surtout après 35 ans) (**Alou DIABY, 2006**).

La cause retenue des FCSR peut être permanente et unique, elle peut également être plus complexe à mettre en évidence et correspondre à une association de facteurs favorisants. Une cause avérée doit conduire à une prise en charge adaptée, lorsque celle-ci existe (**Lepage G et al, 2015**).

Les FCSR peuvent s'expliquer par de multiples causes (hormonale, immunitaire, infectieuse, chromosomique, métabolique, ...). Cependant, la moitié de ces fausses couches spontanées à répétition restent inexplicables (**Derriche M, 2018**).

La moitié des FCSR sont liées à des anomalies chromosomiques. Ces anomalies peuvent être accidentelles lors de la fécondation, ou être portées par l'un des membres du couple. La conséquence de ces anomalies c'est qu'elles vont entraîner la formation à répétition d'œufs anormaux. L'examen qui permet de rechercher ces anomalies reste le caryotype sanguin (**Sarah M et al, 2015**). L'intérêt de l'analyse du caryotype est désormais reconnu de manière consensuelle dans le cadre de FCSR. Malheureusement ces analyses sont souvent peu faites (**Lepage G et al, 2015**).

Ainsi les objectifs de cette étude étaient les suivants :

1-Réalisation du caryotype chez les couples inclus dans l'étude à la recherche d'aberrations chromosomiques pouvant causer les FCSR chez la femme enceinte.

2-Evaluation des différents facteurs de risques des FCSR dans la région de Constantine.

CHAPITRE I

SYNTHESE

BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE I

Les Généralités sur la grossesse

I. La grossesse

I.1 Définition

La grossesse représente l'ensemble des phénomènes qui se déroule entre la fécondation et l'accouchement, et durant lesquels l'embryon, puis le fœtus se développe dans l'utérus maternel (Levallois, 2003).

La grossesse dure 9 mois, regroupant en trois trimestres les obstétriciens comptent souvent en semaines d'aménorrhée. Le début de grossesse est alors fixé au premier jour de dernières règles normales, sa durée étant alors de 39 semaines d'aménorrhée, avant 37 semaines d'aménorrhée révolues, l'accouchement est dit prématuré, après 42 semaines et 3 jours on parle de terme dépassé (Morin, 2002) (Figure1).

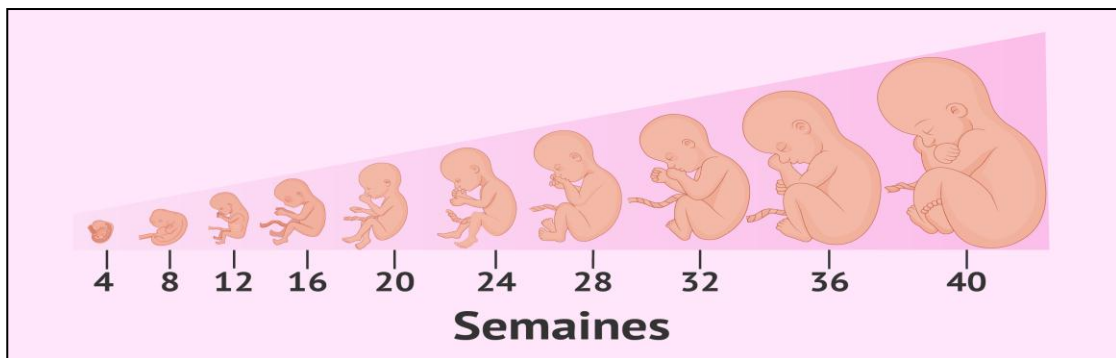


Figure. 1 : Développement du fœtus (Morin, 2002)

I.2 Rappels anatomique de l'utérus

L'utérus est un organe creux dont les parois sont épaisses et musculaires (Nguyen, 2005), destiné à héberger le fœtus et à permettre son développement pendant la grossesse et son expulsion pendant l'accouchement. Il est situé dans la cavité pelvienne entre la vessie en avant et le rectum en arrière. L'utérus a grossièrement la forme de poire avec sa portion supérieure large qui constitue le fond, la partie moyenne formant le corps et la partie inférieure constituant le col (Gavrilov et Tatarinov, 1985) (Figure 2).

L'organisme maternel se modifie au cours de la grossesse. La plus grande transformation concerne l'utérus (organe de la gestation). Cette modification se fait sous l'influence des hormones de croissance, des hormones stéroïdes et des œstrogènes. L'utérus

gravide est dénommé ainsi lorsqu'il contient les produits d'une grossesse (embryon ou le fœtus et ses annexes) (Lejeune et al, 2007).

L'utérus est un muscle présentant une cavité virtuelle. L'utérus non gravide pèse 50 g environ et mesure 7 cm ; il est constitué du col de l'utérus, de l'isthme, zone de transition quasi-virtuelle, et du corps de l'utérus dont la cavité utérine n'excède pas 4 ml. Il est composé du corps, du segment inférieur et du col (Alou DIABY, 2006).

L'utérus gravide, seul, pèse en moyenne 1000 grammes et a une capacité de 4-5 litres pour une grossesse monofoetale.

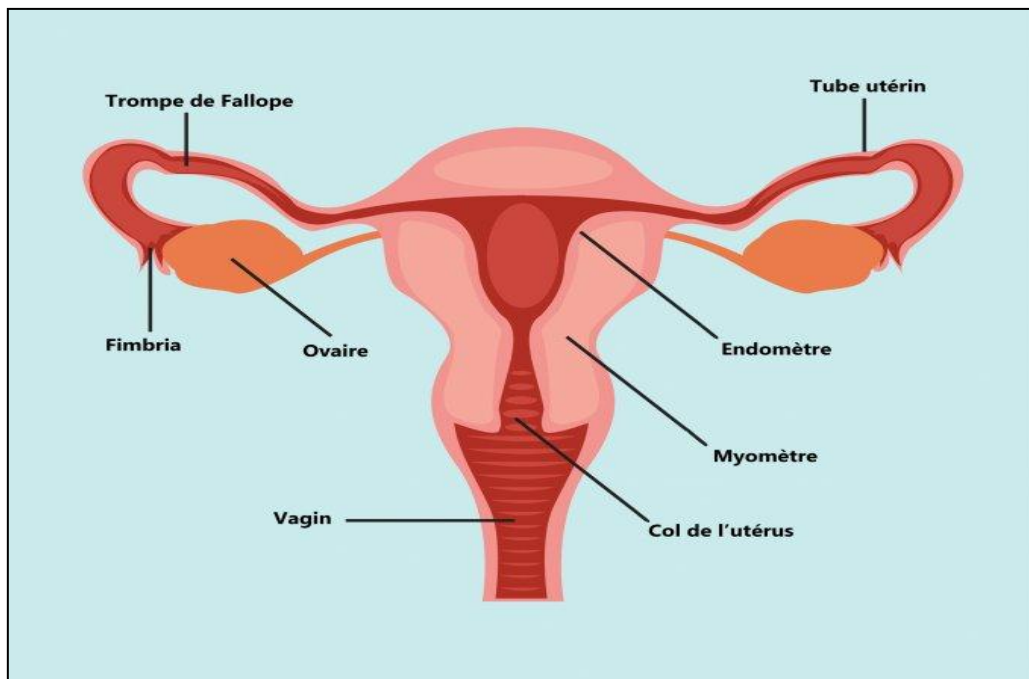


Figure.2 : Anatomie de l'utérus (Alou DIABY, 2006).

I.2.1 Le corps utérin

Le corps utérin est la partie la plus volumineuse. Elle se situe du fond de l'utérus, partie supérieure arrondie où s'insèrent les trompes de Fallope, jusqu'au rétrécissement faisant la jonction entre le corps et le col, nommé isthme de l'utérus. La richesse musculaire du corps utérin fait de lui l'organe moteur dont la force des contractions utérines intervient pour faire progresser le fœtus au cours de l'accouchement (Catala, 2003) (Figure3).

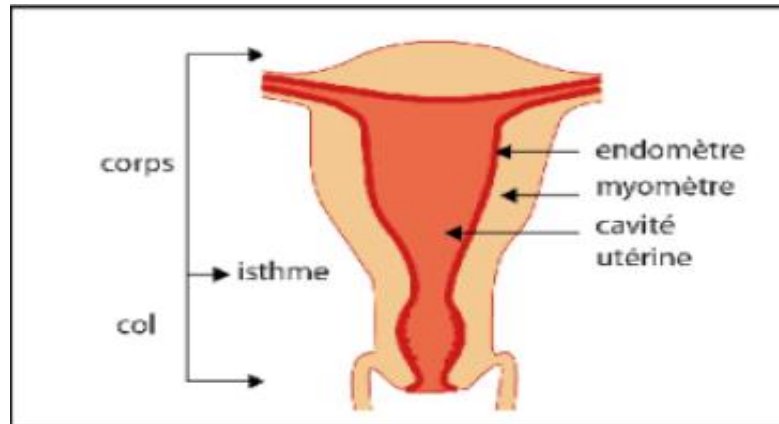


Figure. 3 : Anatomie de corps utérin (Catala, 2003).

I.2.2 Le col de l'utérus

Organe de la parturition, le col utérin se modifie, s'ouvre et se dilate essentiellement pendant le travail.

Il est cylindrique, un peu renflé à sa partie moyenne et sera divisé en deux parties par la zone d'insertion du vagin.

- Une partie supra vaginale qui prolonge le col et est visible dans la cavité pelvienne
- Une partie intra vaginale visible au spéculum et palpable par touché vaginale rectal. Cette extrémité intra vaginale est percée par un orifice à sa partie inférieure; l'orifice externe du col. Il se prolonge à l'intérieur de l'utérus par une cavité ; le canal cervical (**Nguyen, 2005**).

I.2.3 Le segment inférieur(SI)

Le segment Inférieur (SI) est la partie basse, amincie de l'utérus gravide à terme. Il est situé entre le corps et le col de l'utérus. C'est une entité anatomique et physiologique créé par la grossesse ; il disparaît avec elle. L'ampliation du segment inférieur dépend de l'appui de la présentation fœtales minceur, sa faible vascularisation, en font un lieu de choix pour l'hystérotomie des césariennes (**Nguyen, 2005**).

I.3 Structure histologique de l'utérus

L'utérus est formé de trois couches (Figure 4) :

➤ Une couche séreuse ' le péritoine'

Le péritoine est une fine membrane séreuse qui tapisse la face profonde de la cavité abdomino-pelvienne et les viscères qu'elle contient. Les organes situés à l'intérieur du péritoine sont dits « intrapéritonéaux », les autres sont « rétro péritonéaux » (souvent situés postérieurement au péritoine). Certains organes possèdent une partie à l'intérieur et une partie à l'extérieur (pancréas) (**Fuchs et al, 2004**).

Elle est constituée de deux couches superposées appelées feuillets et composées d'une couche simple de cellules épithéliales :

- Le feuillet viscéral (qui entoure directement les organes).
- le feuillet pariétal (située sur la paroi de la cavité abdominale).

Les deux feuillets peuvent bouger indépendamment l'un de l'autre.

➤ Une couche musculuse le ' myomètre'

Le myomètre désigne la paroi utérine, constituée de fibres de muscles lisses. Le muscle souple composant la paroi de l'utérus s'appelle le myomètre et est considéré comme le muscle le plus puissant du corps de la femme. Il est normalement moyennement souple et compressible, mais est vascularisé et mou pendant la grossesse. C'est ce muscle qui permet l'expulsion du fœtus à l'accouchement, il est également responsable des contractions utérines lors du travail (**Welsch U, 2002**).

➤ Une couche muqueuse 'l'endomètre '

L'endomètre correspond à la muqueuse interne de l'utérus. L'endomètre est la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus. À la fin du cycle menstruel, s'il n'y a pas eu fécondation, une partie de l'endomètre (qui se renouvelle constamment) est évacuée avec les menstruations (**Welsch S. ,2004**).

L'endométriose se caractérise par la formation, en dehors de l'utérus, de tissus formés de cellules endométriales. Ainsi, de l'endomètre se met à se former ailleurs dans le corps (**Raison et al, 2006**).

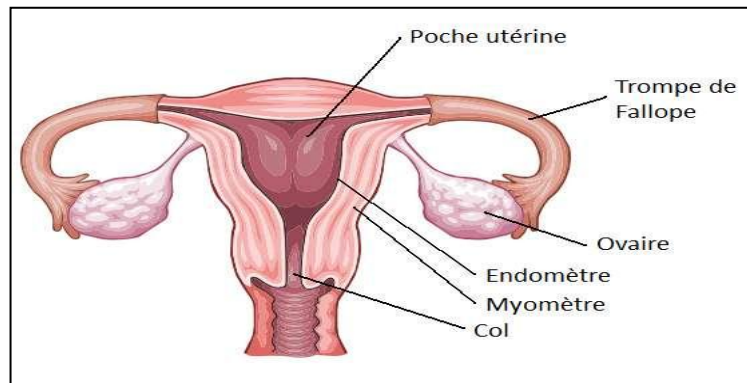


Figure.4 : Les trois couches de l'utérus (Tortora, 2007).

I.4 Les stades du développement embryonnaire

Une grossesse peut être divisée en trois phases. On parle de trimestre pour désigner ces trois phases. Chaque trimestre est associé à certaines modifications physiques pour la mère et enfant (Langman et al, 2000) (Figure5).

➤ Premier trimestre (*Semaine 1 à 12*)

Le premier jour des dernières règles est défini comme début de la grossesse, dans la mesure où la date de conception est difficile à établir précisément. Sachant que la conception a généralement lieu en milieu de cycle, la femme n'est pas enceinte à proprement parler pendant les deux premières semaines, mais elles sont malgré tout comptabilisées comme étant les deux premières semaines d'aménorrhée (Levy et al, 2001).

Dès que l'ovule a été fécondé, approximativement à la semaine 3, la production d'hormones de grossesse s'accroît. Certains symptômes, décrits ci-après, peuvent alors survenir (Allier et al, 2005).

✚ Les étapes importantes du 1er trimestre pour la mère

- Environ 7 jours après la fécondation, l'embryon se niche dans la muqueuse utérine. Le placenta, le cordon ombilical et la poche des eaux se forment pour assurer la protection et l'alimentation de l'embryon.
- A la fin du premier trimestre, la mère peut sentir l'utérus par palpation externe et le ventre commence à grossir (Allier et al, 2005).

Les étapes importantes du 1er trimestre pour l'enfant

Développement de l'enfant à la fin du premier trimestre:

- Tous les organes importants sont formés, la circulation sanguine est fonctionnelle.
- Le développement des organes sexuels a commencé.
- Les bras, les jambes, les doigts, les orteils et tous les ongles sont formés.
- Les traits du visage sont formés.
- L'enfant mesure environ 6 cm et est déjà reconnaissable; il bouge dans la poche des eaux, mais vous ne pouvez pas encore le sentir (**Anselmo, 2004**).

➤ **Deuxième trimestre (semaines 13 à 26)**

La plupart des femmes se sentent mieux au deuxième trimestre qu'au premier, car les nausées et la fatigue disparaissent progressivement, mais d'autres manifestations peuvent également survenir (**Anselmo, 2004**).

Les étapes importantes du 2e trimestre pour la mère

- La mère peut-être sentir son enfant bouger pour la première fois entre la 18e et la 20e semaine.
- Le ventre continue de grossir et la mère peut désormais paraître enceinte.

Les étapes importantes du 2e trimestre pour l'enfant

Développement de l'enfant à la fin du deuxième trimestre:

- L'enfant bouge et réagit au toucher et aux sons.
- Les paupières commencent à s'ouvrir, les cils et sourcils se développent.
- La peau est recouverte d'un fin duvet et d'une substance blanche crémeuse, le vernix caseosa.
- Les réflexes, par exemple déglutition et succion, commencent à se former.
- Les cheveux ont commencé à pousser.
- Les empreintes digitales sont formées.
- L'enfant mesure désormais environ 23 cm.

➤ Troisième trimestre (semaine 27 jusqu'à l'accouchement)

✚ Les étapes importantes du troisième trimestre pour la mère

- Au terme de la grossesse, il est probable que la mère pèse entre 11 et 16 kg de plus qu'au début de la grossesse. Ces kilos correspondent au poids de l'enfant, du placenta, de la poche des eaux et à une augmentation des graisses et liquides corporels.

- A partir de la 37e semaine, l'enfant est considéré «à terme» (Anselmo, 2004).

✚ Les étapes importantes du 3e trimestre pour l'enfant

- Développement de l'enfant à la fin du troisième trimestre (Sennoui K, 2014).

- Il est probable que l'enfant soit désormais positionné la tête en bas à l'entrée du bassin, prêt pour l'accouchement.

- Ses systèmes d'organes sont complètement développés et fonctionnels pour la vie en dehors de l'utérus.

- Le fin duvet a disparu.

- L'enfant mesure désormais environ 46 à 56 cm.

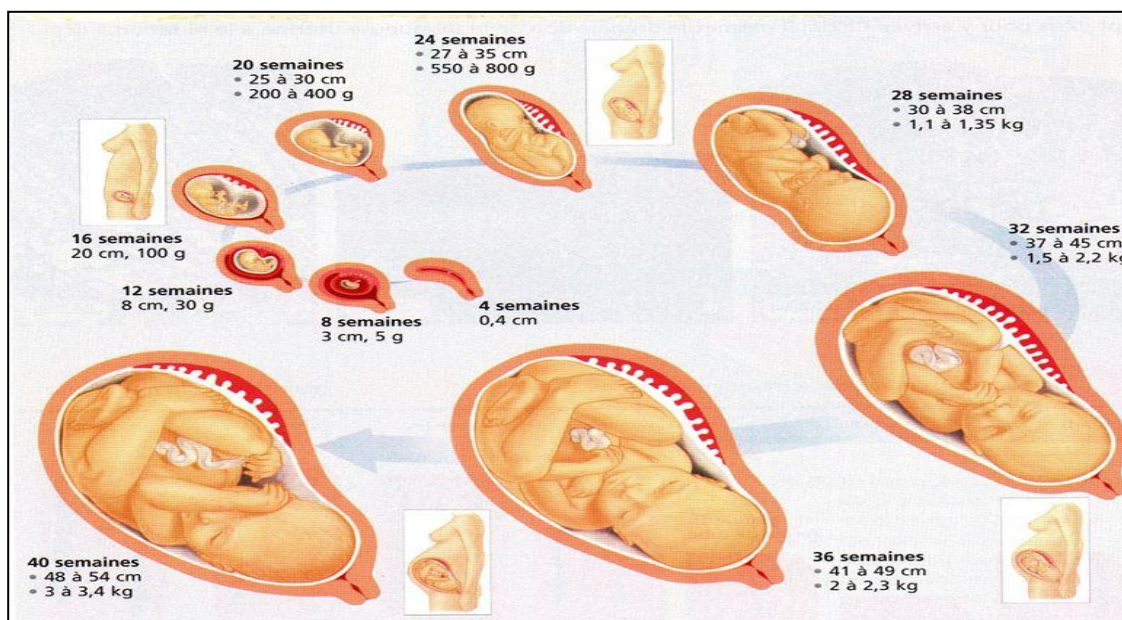


Figure. 5: Les stades de développement embryonnaire (Langmanet *al*, 2000).

I.5 Les complications de la grossesse

Les complications de la grossesse sont des problèmes de santé qui surviennent pendant la grossesse. Ils peuvent concerner la santé de la mère, celle du bébé ou les deux. Certaines femmes ont des problèmes de santé qui survient pendant la grossesse et d'autres femmes ont des problèmes de santé avant de devenir enceintes qui pourraient entraîner des complications. Il est très important que les femmes reçoivent des soins de santé avant et pendant la grossesse afin de réduire le risque de complications de la grossesse (**Rodrigues SM et al, 2009**).

I.5.1 L'hypertension artérielle

Les maladies hypertensives peuvent avoir une influence néfaste sur le développement ovulaire au début de la grossesse et comporte aussi bien des risques de FC que d'hypotrophie et de mort in utero. Facile à mettre en évidence, si l'hypertension est évidente, si la tension artérielle (TA) se révèle normale dans les conditions de repos, il ne faudra pas éliminer l'origine vasculaire car il arrive qu'elle soit en cause lorsqu'ils existent des facteurs de risque tels que des antécédents familiaux d'hypertension ou d'accidents vasculaires chez les parents ou collatéraux, aggravés éventuellement. Chez ces patientes, il faudra découvrir l'origine vasculaire par des tests à l'effort, l'épreuve du froid, le roll ouvert et l'étude des vaisseaux au niveau du fond d'œil et de l'endomètre qui peuvent être le siège de lésions vasculaires importantes (**Boué A, 1976**).

I.5.2 Grossesse extra-utérine

La grossesse extra utérine (GEU) se définit par l'implantation et le développement de la grossesse en dehors de la cavité utérine (**Ogsawra, M.2000**) (Figure 6).

Toute grossesse dans laquelle le produit de conception s'implante en dehors de la cavité utérine est dite ectopique ou extra utérine.

Le lieu d'implantation ectopique est en générale la muqueuse de la trompe. La majorité des grossesses extra utérines sont donc des grossesses tubaires.

Cependant, d'autres nidations aberrantes peuvent survenir telles qu'ovarienne, abdominale, cervicale, intra ligamentaire, cornuelle et dans une corne utérine rudimentaire.

Il faut mentionner également d'autres variantes de nidation ectopique telles que les grossesses extra et intra utérines simultanées, la grossesse ectopique multiple (grossesse extra utérine tubaire bilatérale ou unilatérale) (Ogsawra, M.2000).

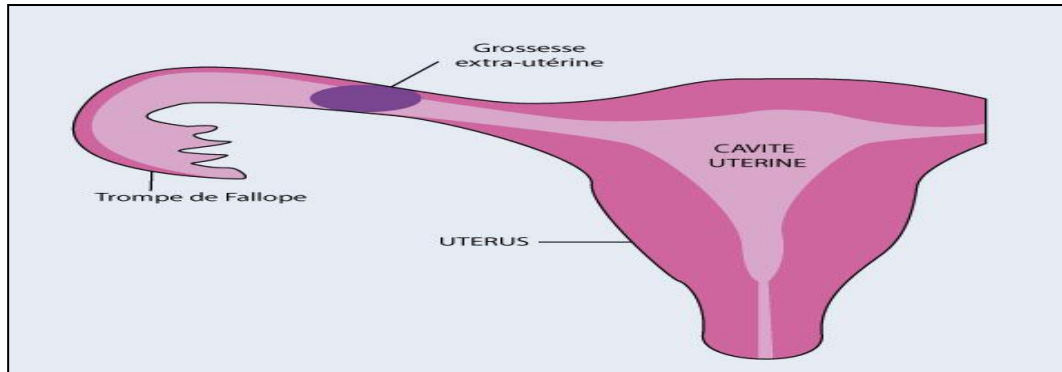


Figure. 6 : Grossesse extra-utérine (Allier et *al*, 2005)

I.5.3 La fausse couche

Les FCSR sont donc définies par au moins trois épisodes de fausses couches spontanées consécutives, de moins de 14 semaines d'aménorrhée (SA), avec le même partenaire, chez une patiente de moins de 40 ans (Beucher et *al*, 2014).

Il existe trois types qui sont :

- Les FCSR à répétition précoces primaires qui survient chez des femmes n'ayant pas d'enfant vivant ou de grossesse évolutive au-delà de 10 semaines d'aménorrhée.
- Les FCSR secondaires qui surviennent chez des femmes ayant un ou plusieurs enfants vivant ou des grossesses évolutives au-delà de 10 semaines d'aménorrhée.
- Les FCSR tardives à répétition est un avortement successif et sans grossesse intercalaires menées à terme (Levy et *al*, 2001).

PARTIE II

Les fausses couches à répétitions (FCSR)

I. Définition de la fausse couche spontanée

La FC spontanée est la complication la plus courante de la grossesse, c'est la perte spontanée d'une grossesse avant que le fœtus ait atteint sa viabilité. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il s'agit de l'expulsion ou de l'extraction hors de la mère d'un embryon ou d'un fœtus de moins de 500 g (Allier et al, 2005). Le terme inclut donc toutes les pertes de grossesse depuis la conception jusqu'à 24 semaines de gestation (Chard, 1991).

II. Type des fausses couches

II.1 Fausse couche spontanée précoce

Selon (Beucher et al, 2014) une fausse couche précoce (FCP) est l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine de moins de 14 semaine d'aménorrhée (SA). La survenue d'une FCP complique plus de 10 % des grossesses. On distingue 3 types :

- Une fausse couche précoce complète qui est définie comme étant une fausse couche précoce pour laquelle il y a une vacuité utérine échographique et une absence de symptôme clinique (saignements ou douleurs).
- Une fausse couche précoce incomplète qui est définie comme étant une fausse couche précoce avec persistance de matériel intra-utérin à l'échographie.
- Des fausses couches précoces à répétition qui sont définies par la présence de 3 fausses couches précoces (ou plus) consécutives < 14 SA.

II.2 Fausse couche spontanée tardive

Une fausse couche tardive (FCT) est l'expulsion spontanée d'une grossesse entre 14 SA et 22 SA et complique moins de 1 % des grossesses (Beucher et al, 2014).

III. Etiologie

Plusieurs causes sont reconnues lors d'une fausse couche.

III.1 Causes génétiques

Les anomalies chromosomiques sont responsables de 60 % des FC uniques et cette fréquence est d'autant plus grande que la FC est précoce (70 % avant 6 SA). Une anomalie chromosomique est présente chez 2 à 6 % des couples présentant des FCSR (Stephenson, 1996).

Selon Allier et al. (2005). La femme est plus souvent en cause que l'homme dans la survenue de ces anomalies. Dans 96 % des cas il s'agit d'anomalies de nombre : trisomie (54%), triploïdie (19 %), monosomie X (16 %), tétraploïdie (4 %) et double trisomie (3%).

III.1.1 Anomalies par excès ou trisomies

Les anomalies par excès ou trisomies sont caractérisés par l'adjonction d'un chromosome surnuméraire à une paire donnée, dont le nombre de chromosomes total sera à 47 chromosomes. Certaines d'entre elles donne lieu sans exception à une FC précoce comme les trisomies des groupes A, B, C, E, F, ou doubles trisomies autosomiques tandis que d'autres peuvent par exception être compatibles avec une évolution à terme, comme les trisomies autosomiques G dans la 21 paire (pour une grossesse à terme il y a 6 FC) (**Allier et al. 2005**).

D'autres trisomies peuvent être observées en mosaïque, pour le 8 ou le 9 par exemple. Le gain d'un chromosome peut également concerner les gonosomes :

- Trisomie X (Syndrome Triple X)
- Le syndrome de Klinefelter : l'individu possède deux chromosomes X ou plus, et un chromosome Y (XXY).
- Le Syndrome de Jacob: l'individu possède un chromosome Y en double exemplaire, et un chromosome X (XYY) Le nombre de chromosomes surnuméraires peut être supérieur. Des trisomies multiples peuvent également être observées (**Geoffroy R, 2010**).

III.1.2 Anomalies par défaut ou monosomie

Lors de ces anomalies il y'aura amputation d'une paire de chromosome de l'un de ses constituants, réduisant le nombre global à 45. Quand elles portent sur les autosomes D et G, elles entraînent l'avortement dans tous les cas. Pour la monosomie gonosomique XO un cas sur 40 peut évoluer jusqu'à terme, donnant lieu à un syndrome de Turner (**Allier et al, 2005**).

III.1.3 Mosaïsme (la mosaïque)

Le mosaïsme est défini par des accidents mitotiques se produisant après la fécondation, ce qui entraîne l'apparition de caryotype différents chez deux ou plusieurs lignées

cellulaires. Il peut toucher le placenta, l'embryon ou les deux, celui concernant le placenta étant plus souvent responsable des FCS (**Allié et al, 2005**).

III.1.4 Anneuploïdie fœtale :

L'aneuploïdie fœtale est la principale cause de fausse couche avant dix semaines de grossesse et est généralement causée par des erreurs dans la première division méiotique de l'ovocyte (**Allier et al, 2005**).

III.1.5 Inactivation du chromosome

L'inactivation du chromosome X est un mécanisme naturel responsable de l'expression d'un seul chromosome X chez la femme, entraînant ainsi une expression similaire à celle de l'homme qui ne possède qu'un seul chromosome X. (**Anderson, 2004 ; Klingenberg, 2007**).

Une étude menée par (**Chen, 2011**) a montré qu'il existait une proportion augmentée de femmes ayant un biais d'inactivation du chromosome X (plus de 90 % de déséquilibre d'inactivation entre les 2 chromosomes X) chez celles présentant des FCS. Cette fréquence varie entre 2,2 et 18,4 % chez les femmes ayant des FCSR contre 1,0 et 9,3 % chez les femmes témoins (**Capmas, 2014**).

III.2 Causes endocriniennes

Toute la vie sexuelle de la femme est rigoureusement modulée par des hormones, un bon équilibre hormonal est donc indispensable à l'évolution normale de la gestation de la fécondation à l'accouchement ; par contre tout déséquilibre hormonal portant sur les hormones de la grossesse (œstrogène et progestérone) peut être à l'origine d'un avortement spontané (**Kaita, 2008**).

L'œstradiol et la progestérone contrôlent la croissance ordonnée et la différenciation de l'endomètre pour l'implantation de l'embryon (**Raymond, 2014**). Quand la sécrétion de progestérone pour le corps jaune est inférieure à la normale ou que l'endomètre réagit de manière inadéquate aux taux de progestérone circulants normaux; le développement de l'endomètre peut être inadéquat pour soutenir le blastocyste implanté et peut conduire à une FCS (**Carlo, 1996**).

L'hypersécrétion d'hormone lutéinisante (LH) peut contribuer à une fausse couche, en induisant directement ou indirectement des effets indésirables sur le développement des

ovocytes ou de l'endomètre, suite à une élévation des concentrations de testostérone et d'œstrogènes (**Carlo, 1996**).

L'hyper prolactinémie a été associée à un risque accru de fausse couche altérant l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien, entraînant une phase lutéale courte, une altération de la folliculogénèse et de la maturation des ovocytes (**Andoh et al, 1998**).

L'hyperthyroïdie est associée à une augmentation du risque de fausse couche spontanée, de même que l'hypothyroïdie auto-immune (maladie d'Hashimoto) par le biais des anticorps antithyroïdiens (anti TPO et anti thyroglobuline) (**Anselmo, 2004**).

III.3 Causes immunitaires et maladie auto-immune

Depuis les années 1960, les chercheurs ont postulé que les FCSR en particulier, pouvaient être associées à des anomalies dans la réponse allo-immune maternelle (**Bellingard et al, 1995**).

Les cellules tueuses naturelles de la muqueuse utérine contribuent à la réponse en cytokines à l'interface mère-fœtus. Cette réponse de cytokines est généralement caractérisée soit par un type T-helper-1 (Th-1) avec production d'interleukine 2, d'interféron et de facteur de nécrose tumorale α (TNF α), soit par un T-helper-2 (Th-2) avec les interleukines 4, 6 et 10.

Une grossesse normale pourrait être le résultat d'une réponse de cytokines de type Th-2, dans laquelle des anticorps bloquants masquent les antigènes des trophoblastes fœtaux de la reconnaissance immunologique par une réponse cytotoxique à médiation cellulaire Th-1 de la mère (**Guilbert et al, 1993**).

En revanche, les femmes présentant des FCSR tendent à une réponse de type Th-1 principalement à la fois pendant la période d'implantation embryonnaire et pendant la grossesse (**Noll et al, 1998**).

Dans les FC précoces selon (**Levy et al. 2001**) il peut y'avoir défaillance des mécanismes de reconnaissance par la mère des antigènes hérités du père. Il en résulte un défaut de production locale des facteurs favorable au développement du trophoblaste et à la mise en place de facteurs d'immunosuppression protégeant le fœtus, tandis que dans les FC plus tardifs, une réaction immunitaire inappropriée peut être mise en cause par défaut de production de facteurs suppresseurs, par production de facteurs cytotoxiques ou encore par

l'absence d'anticorps bloquants certaines maladies auto-immune sont associées à des avortements comme le syndrome des antis phospholipides caractérisé par la production de taux modérés à élevés d'anticorps anti phospholipides (APL) et la maladie cœliaque causé par une allergie au gluten.

En effet 5% à 20% des patientes avec une perte de grossesse récurrente auront un test positif pour les APL (**Atsumi et al, 2006**). Une forte association a été montrée entre les anticorps anti-gliadine et la maladie cœliaque et les issues défavorables de la grossesse, y compris les fausses couches récurrentes, la restriction de croissance intra-utérine et la mortalité (**Brandimarte et al, 2008**).

III.4 Causes infectieuses

Toutes les infections aiguës peuvent être à l'origine des FCSR, cependant la relation de cause à effet est souvent difficile à établir. De nombreux agents pathogènes infectieux ont été identifiés chez des femmes présentant des fausses couches sporadiques (**Shahine et al, 2015**).

Les différentes infections incriminées sont dues aux mycoplasmes, *Listeria monocytogènes*, la syphilis, la toxoplasmose, l'herpès.

Les mycoplasmes sont des micro-organismes intermédiaires entre les virus et les bactéries. C'est surtout la souche *Ureaplasma urealyticum* qui interviendrait dans le déterminisme de l'avortement (**Keyhan et al, 2017**).

La *Listeria monocytogènes* provoque principalement des avortements au cours du deuxième trimestre avec un tableau clinique proche de celui de la *Toxoplasma Gondii* (**Pentaetal, 2003**).

La syphilis, considérée pendant longtemps comme la grande avorteuse même lors d'un test sérologique négatif, entraîne théoriquement des FCSR tardifs ou des accouchements prématurés et des morts fœtales in utero (**Levy et al, 2001**).

III.5 Causes utérine

L'embryon s'implante le 5ème jour après la fécondation dans la cavité utérine. L'existence d'une anomalie intra cavitaire peut donc interférer, non seulement avec l'implantation embryonnaire, mais également avec la poursuite normale de la grossesse (**Allier et al, 2005**).

Selon (**Hooker et al, 2014, Bosteels et al, 2010, Levy et al, 2001, Carlo, 1996**), ces anomalies peuvent intéresser soit la cavité utérine, soit le col soit l'isthme utérin.

Il s'agit de :

- Hypoplasie et hypotrophie utérine caractérisés par une cavité utérine réduite.
- Utérus unicornes avec corne rudimentaire communiquant ou non avec la cavité, ou sans corne du tout.
- Utérus didelphes avec une double cavité et avec ou sans septum vaginal.
- Utérus bicornes (complet, partiel et arqué),
- Utérus cloisonnés en particulier totaux.
- Myomes utérins surtout les myomes sous muqueux qui empêchent l'utérus de remonter à partir du 3^e mois dans la cavité abdominale.
- Polype a l'origine d'une altération du processus d'implantation embryonnaire
- Adhésions intra-utérines (syndrome d'Asherman) caractérisé par des adhérences dans la cavité utérine pouvant provoquer une oblitération partielle ou totale de l'endomètre, entraînant des anomalies menstruelles et une aménorrhée, ainsi qu'une perte de grossesse.
- Béances cervico-isthmique traumatique ou congénitale.

III.6 Âge et poids maternel

Le taux des FCS précoce varie avec l'âge maternel. Il est stable entre 20 et 40 ans (**Blohm et al, 2008**), avec un minimum inférieur à 10 % des grossesses chez les femmes de 22 ans il atteint 20 % pour un âge maternel de 35 ans, 40 % à 40 ans et dépasse les 70 % après 45 ans (**Christens et al, 2000**).

III. 7 Causes nutritionnelles

Dans l'alimentation, la consommation quotidienne de fruits et de légumes frais dans les 3 mois précédant et suivant le début de grossesse diminuerait le risque de fausse couche précoce (**Maconochie N et al, 2007**).

En matière de consommations néfastes, seul l'excès de café augmente de façon significative le risque de fausse couche pour une consommation dépassant 200 mg/j selon une étude prospective de cohorte (n =1 063) (**Weng X et al, 2008**).

Sur le plan de la supplémentation nutritionnelle, malgré des résultats indéniables de méta-analyses en faveur d'une prévention en matière de mortalité, il n'existe pas de données suffisamment significatives permettant de conclure de l'intérêt d'un supplément multivitaminé (en dehors du fer et de l'acide folique) dans la prévention des fausses couches (**Balgoun O et al, 2016**).

Néanmoins, le lien entre une déficience en nutriment durant la grossesse et risque de fausse couche n'est pas à écarter. Parmi les plus fréquents, notons que :

- Les femmes enceintes manquant de zinc et /ou de cuivre auraient plus de risques que les autres de perdre leur bébé selon le travail de chercheurs de l'Université de Grenade, en Espagne (**Progresos O, 2015**).
- la carence en iode, outre la diminution de la fertilité, augmente le risque de fausse couche (**Hoffman J, 2003**).

Selon (**Bernardi et al, 2014 ; Beucher et al.2014**) un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg / m² (sur poids) est associé à une prévalence accrue des FCS précoces et augmente le risque de récurrence chez les patientes présentant une perte de grossesse récurrente. Un mécanisme proposé inclut la résistance à la leptine et son effet néfaste sur la réceptivité de l'endomètre.

III.8 Piste des étiologies environnementales

À l'ensemble de ces facteurs prédisposant de FCSR doivent s'ajouter des facteurs environnementaux potentialisateurs. Ainsi, obésité, tabac, consommation excessive de café, alcool et de surcroît leur association, cocaïne, pesticides et carences vitaminiques (B9 et B12) sont également imputés (**Lepage G et al, 2015**).

III.9 Autres causes :

Le tabagisme et l'alcoolisme maternels pourraient avoir un rôle dans les FCSR, tout comme un déficit en sélénium, agent antioxydant de l'organisme.

D'autres facteurs ont été mis en cause, sans qu'aucune preuve formelle ait pu être établie tels que cocaïne, pesticides et carences vitaminiques (B9 et B12), métaux lourds, radiations, solvants, pesticides, caféine, gaz anesthésiques... (**Allier et al, 2005**).

IV. Epidémiologie

IV.1 Fréquence

Les fausses couches spontanées représentent de 10 à 20 % des interruptions de grossesse (les chiffres sont incertains, car certaines femmes ne se rendent pas compte qu'elles ont avorté et d'autres ne consultent pas le médecin).

Selon (**Clerget, 2017**), cet événement concerne chaque année plus de 200000 femmes. Mais la fréquence réelle est difficile à estimer car certaines fausses couches passent inaperçues, sans que la femme sache qu'elle est enceinte. Les auteurs s'accordent à dire qu'elle concerne environ 12% à 24% des grossesses (**Séjourné C et al, 2008**).

Selon (**Dillenebache, 2009**), 80% des fausses couches ont lieu avant 12 SA. Toujours selon ces auteures, sur 100 grossesses, 25 présenteront des métrorragies (hémorragie génitale haute). 12 de ces 25 grossesses auront une évolution normale, 12 autres se termineront en FC et en grossesse extra utérine (GEU).

V. Diagnostic des fausses couches à répétition

Après trois fausses couches consécutives, un bilan complet est proposé à la femme dans certains cas à son conjoint, afin d'en identifier les causes. Le bilan comprend très souvent:

V.1 L'examen d'imagerie médicale (échographie)

L'échographie est l'examen fondamental qui montre des images caractéristiques, sous l'aspect de " flocons de neige ", remplissant la totalité de la cavité utérine. Aucun écho fœtal ne peut être mis en évidence sauf les cas exceptionnels de " môle embryonnée ". Les kystes ovariens sont bien visualisés et l'échographie permet d'en suivre l'évolution. Parfois même, l'échographie découvre des images de môle avant toute manifestation clinique. Cependant, il y a des grossesses molaïres rapidement interrompues ou l'aspect échographique est celui d'une FC (**Cngof, 2016**).

V.2 Le dosage de l'hormone gonadotrophine chorionique (Beta-HCG)

Le dosage des β -HCG plasmatiques se fait par une prise de sang. Ce dosage n'a pas d'intérêt lorsque la grossesse est visible à l'échographie (**Doubilet et al, 2013**).

A l'inverse, il prend toute son importance en cas de métrorragies et lorsque la grossesse n'est pas visible à l'échographie. Les résultats sont obtenus en moins d'une heure. Quelques règles biologiques permettent d'orienter le médecin vers le diagnostic :

- Un test positif confirme la présence d'une grossesse, sans indiquer son siège (intra ou extra-utérin) ni son évolutivité (grossesse arrêtée ou grossesse évolutive)
- Une grossesse mono embryonnaire normalement évolutive, double le taux des β -HCG plasmatiques toutes les 48 heures. Une chute du taux est en faveur d'une fausse couche spontanée complète ou vers une FC tubo-péritonéal d'une grossesse extra-utérine. La stagnation du taux oriente vers une GEU ou bien vers une grossesse arrêtée, sans indiquer son siège (intra ou extra-utérin).
- Le doublement du taux des β -HCG plasmatiques n'exclue ni une fausse couche spontanée, ni une GEU, ni une grossesse arrêtée (les β -HCG plasmatiques sont sécrétées par les cellules trophoblastiques du sac gestationnel qui sont vivantes même si l'embryon est mort).
- Une grossesse mono embryonnaire intra-utérine normalement évolutive est souvent visible à l'échographie endo-vaginale à partir d'un taux à 800 – 1000 mUI/ml (ou de trois semaines de grossesse). Une grossesse multiple (gémellaire ou plus) intra-utérine normalement évolutive n'est visible qu'à partir de 1500 – 2000 mUI/ml.

Pour toutes ses raisons, l'analyse de la cinétique des β -HCG plasmatiques est souvent nécessaire, toutes les 48 heures, afin de préciser le diagnostic (**Shahine L et al, 2015**).

V.3 Un spermogramme pour le conjoint

Un spermogramme est un examen médical au cours duquel sont analysées les différentes caractéristiques du sperme (Le nombre des spermatozoïdes, la taille et la forme des spermatozoïdes, le volume de sperme) (**Shih I et al, 2004**).

Les partenaires des femmes qui font des fausses couches à répétition ont plus souvent des spermatozoïdes dont l'ADN est endommagé ; ces dommages à l'ADN pourraient être déclenchés par des molécules de type dérivés oxygénés réactives (ROS) des radicaux libres. Ces molécules sont à la base présente dans le sperme pour protéger les spermatozoïdes qui s'y trouvent des bactéries et des infections. Cependant, à des concentrations suffisamment élevées, elles peuvent causer des dommages importants aux spermatozoïdes. Les taux moyens de ROS étaient 4 fois plus élevés chez les hommes dont

les partenaires avaient subi des fausses couches répétées que chez les autres (Kurman R et al, 2004).

V.4 Consultation génétique pour la femme et l'homme avec établissement de leur Caryotype :

V.4.1 Définition de caryotype :

Le caryotype correspond à la représentation des chromosomes du noyau d'une cellule vue sous microscopie ou microphotographie, après ordonnancement par paires selon la taille (Figure.7). Une telle procédure permet de mettre en évidence des anomalies chromosomiques, comme des trisomies, ou définir certaines caractéristiques de l'individu, comme le sexe génétique à partir des chromosomes sexuels (winer, 2006).

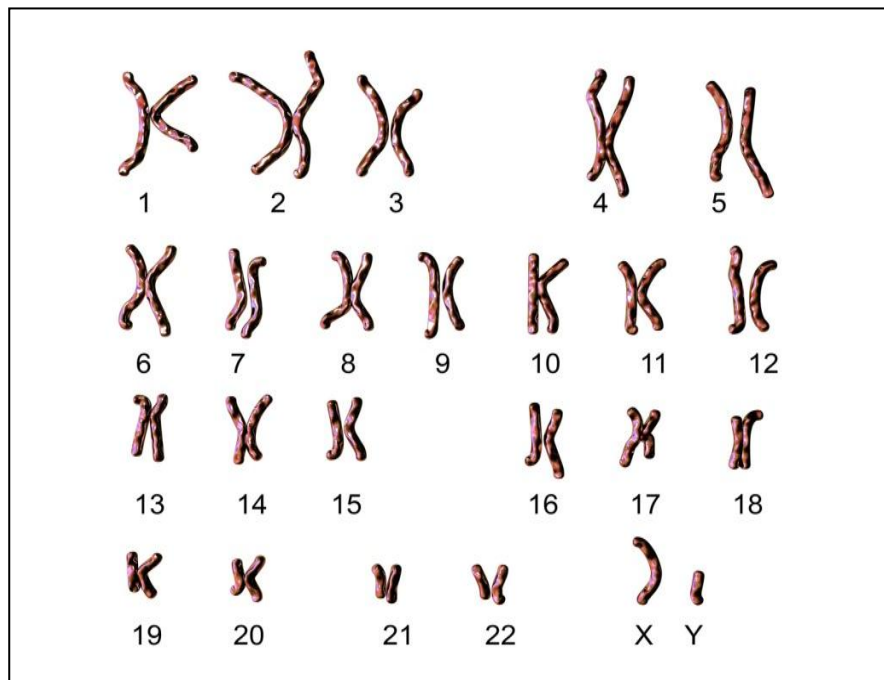


Figure. 7: Caryotype masculin normal d'un être humain (winer, 2006).

V.4.1 Caryotype du couple

Il est un élément fondamental du bilan des FCSR et doit être proposé à partir de trois FCS consécutives avec le même partenaire (Lepage G, 2018). Cet examen peut permettre de découvrir chez les parents des anomalies chromosomiques constitutionnelles équilibrées (translocations robertsoniennes, translocations réciproques, inversions chromosomiques), ou

la présence d'aneuploïdies sexuelles (avant tout monosomie X, surtout en cas de mosaïque). Dans ce contexte de FCSR, le taux d'anomalies chromosomiques permanentes chez les parents est de 5 % (dix à 20 fois le taux observé dans la population générale (**Jaslow CR et al, 2010**)).

Le conseil génétique doit être proposé en cas d'anomalie. Il a pour buts d'expliquer l'anomalie chromosomique et d'envisager des solutions (diagnostics préconceptionnel, préimplantatoire, anténatal, voire même, dans certaines situations, le don de gamètes ou l'adoption). Il est souvent nécessaire d'accompagner cette annonce d'une prise en charge psychologique permettant de dédramatiser la situation et d'aider la personne porteuse à retrouver sa place dans le couple (**Maheshwari A, 2012**).

V.4.1.2 Caryotype du produit de fausse couche

Il a pour objectifs le diagnostic d'une anomalie chromosomique embryonnaire, la recherche d'une répétition d'une même anomalie et la mise en évidence d'une anomalie chromosomique sporadique (acquise de novo). L'inconvénient de cette technique est le risque de contamination par des cellules d'origine maternelle.

La moitié des FC sporadiques précoces (moins de 12 semaines d'âge gestationnel) sont causées par des anomalies chromosomiques fœtales. Les études cytogénétiques ont montré que la plupart de ces anomalies sont des anomalies chromosomiques numériques ou aneuploïdies (86 %), et une minorité des cas sont causée par des anomalies chromosomiques structurales (6 %) ou mosaïcisme chromosomique (8 %) (**Goddijn M et al, 2000**). On suppose que 50 % des anomalies chromosomiques détectées dans les avortements spontanés se produisent de novo alors que les parents présentent des caryotypes normaux, l'autre moitié étant héritée d'un des deux parents. Les anomalies survenant de novo sont donc accidentelles et ne sont donc en principe pas responsables de FCSR. Cependant, l'incidence de certaines aneuploïdies méiotiques augmentant avec l'âge maternel, la répétition de ces FCS apparaîtrait alors du simple fait du hasard (**Dória S, 2010**).

VI.5 Prise en charge des fausses couches à répétition

La prise en charge dépendra de la cause retrouvée. Elle peut relever de la chirurgie en cas d'anomalie anatomique de l'utérus, d'un traitement médicamenteux pour différentes pathologies, d'un diagnostic préimplantatoire en cas d'anomalie génétique (**Julie M, 2016**).

Dans les cas de fausses couches à répétition, un traitement ciblé sera recommandé selon les résultats des investigations. Dans la plupart des cas, les spécialistes en endocrinologie de la reproduction et de l'infertilité sont les plus compétents pour apporter les traitements requis. Si une anomalie utérine est découverte, une chirurgie par hystéroscopie sera le traitement de choix (**Isabelle F, 2018**).

Dans les cas de désordres hormonaux, une consultation et une prise en charge par un endocrinologue pourraient être demandées pour le traitement du diabète, de l'hypothyroïdie ou de l'hyperprolactinémie. Un contrôle idéal de ces conditions est nécessaire avant de devenir enceinte (**Luicie M, 2017**).

Si un syndrome anti phospholipide est identifié, le traitement de choix est la prise quotidienne d'aspirine à faible dose et d'héparine à bas poids moléculaire, et ce, depuis la documentation du test de grossesse positif jusqu'à la 36e semaine de grossesse.

Si une anomalie chromosomique est découverte chez l'un des parents, le diagnostic préimplantatoire suivi d'une fertilisation in vitro peuvent être envisagés.

Dans les cas de réserve ovarienne basse, une stimulation de l'ovulation est nécessaire. Il arrive qu'une diète sans gluten soit efficace si le test IgA anti-transglutaminase s'avère anormal (**Camille S, 2018**).

CHAPITRE II

MATERIEL ET

METHODES

Patients et méthode**I. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive portant sur 7 couples, allant du 14 février jusqu'au 16 Mars 2020.

II. Patients

Le recrutement de ces couples a été réalisé au niveau de clinique privée Ennakhil (4 chemins-nouvelle ville-Constantine).

II.1 Critères d'inclusion :

- Toute femme ayant présenté plus de deux fausses couches spontanées.
- Tout couple ayant consenti à la réalisation du caryotype.

II.2 Critères d'exclusion :

- Tout couple n'ayant pas consenti à la réalisation du caryotype.

III. Méthodologie**III.1 Collecte des données**

Les données anamnestiques, cliniques et biologiques de chaque femme ayant fait au moins deux fausses couches spontanées ont été collectées à partir d'un questionnaire préétabli (**Annexe A**) dans le but d'évaluer les facteurs de risques pouvant causer ces fausses couches à répétition.

III.2 Prélèvement sanguin

Un prélèvement sanguin dans un tube héparines a été réalisé pour chaque couple recruté et consentant afin d'étudier leur caryotype à la recherche d'anomalie chromosomique.

III.3 Réalisation du caryotype

Tous les caryotypes des couples ont été réalisés le jour même du technique au laboratoire de cytogénétique du centre de recherche en biotechnologie (CRBt) Constantine.

Il faut savoir qu'une bonne technique de prélèvement peut améliorer la qualité des résultats du caryotype.

Le protocole suivi pour la réalisation du caryotype selon le CRBt était le suivant :

➤ **Culture des cellules**

La culture s'est faite sur un milieu appelée PB max (antibiotique, sérum, PHA, facteur de croissance.....etc) pour la prolifération et la division cellulaire.

Dans des tubes, ont été mis 4 ml du PB max, 13 gouttes de sang et 100 ul du PHA, ensuite en mis dans l'étuve à 37 °C pendant 72 h.

➤ **Blocage des cellules en métaphase :**

Après 72h, ont été rajouté 90ul de colchicine dans chaque tube pour provoquer le blocage des cellules en métaphase (blocages de la division des chromosomes) et laissé incubé pendant 2h.

➤ **Choque hypotonique :**

Une fois le temps d'incubation terminé, 7 ul de KCl ont été rajouté aux tubes, puis ont été remis pour incubation pendant 20 min.

L'importance d'utilisation de KCl ces pour faire un choc hypotonique pour provoquer la sortie des chromosomes de la cellule (l'éclatement des chromosomes).

➤ **Préfixation :**

✓ **Préparation de fixateur :**

Mettre 1/3 (5ml) l'acide acétique avec 2/3 (15ml) de l'éthanol qui appelle le caryon.

A était rajouté aux tubes 0.5 à 1ml de crayon, après homogénéisation des tubes par retournement, ils ont été centrifugé pendant 10min, ensuite le surnagent a été aspiré avec la pompe à vide.

➤ **La fixation :**

La fixation s'est faite sur deux temps, la première fixation en ajoutant 2ml de caryon dans les tubes pour permettre le choc thermique des cellule puis complétant les tube jusqu'à 9 ml par le caryon.

Les tubes sont restés à température ambiante pendant 20 min (pour une bonne fixation). Après les 20mn, ils ont été centrifugés pendant 10 min et le surnagent aspiré par la pompe à vide.

Vient apres la deuxieme fixation (ajout du caryon et mettre au réfrigérateur) pendant 20 min.

➤ **Étalement :**

Après avoir récupérer les tubes, ils ont été centrifugé pendant 10 min et le surnagent (Lancien caryon) a été aspiré puis un nouveaux caryon a été mélangé avec le culot. L'étalement effectué sur lame a été placé au bain Marie afin de sécher.

➤ **Coloration :**

La visualisation des chromosomes se fait par la réaction d'une enzyme (la trypsine) et par dépôt de colorant Giesma afin d'obtenir les bandes G. on recherche également dans chaque cas la band R (reverse) par réaction dans le milieu d'EARLE.

Les lames ont été réhydratées dans l'eau distillée pendant 5min après, puis mise dans la solution EARLE, pour à la fin une observation de métaphases au microscope.

Les chromosomes sont finalement photographiés puis classes par paire, par taille et par localisation des bandes. Il faut 15 jours à trois semaines de culture puis 48 h de manipulation pour obtenir le résultat final du caryotype.

CHAPITRE III

RESULTATS

Résultats

I. Etude du caryotype

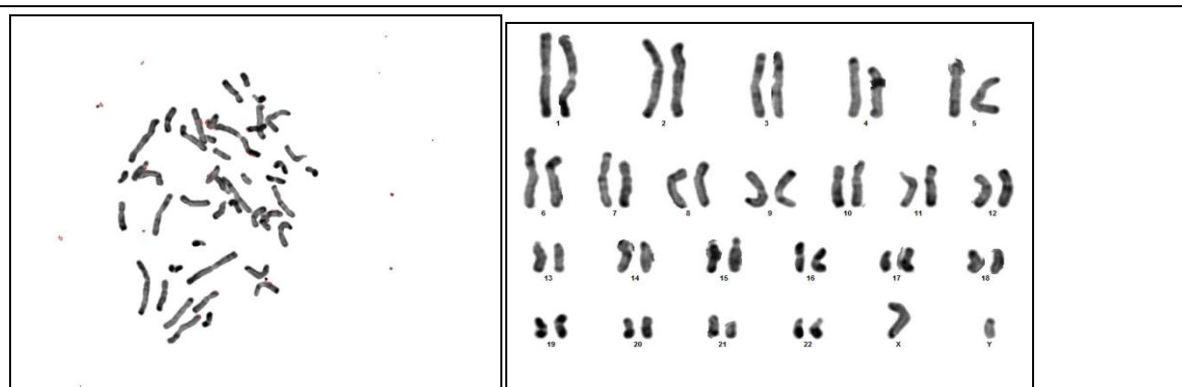
Un prélèvement sanguin a été réalisé chez les 7 couples inclus dans l'étude afin de réaliser leur caryotype à la recherche des aberrations chromosomiques. Seulement 4 couples ont pu avoir le résultat final de leur caryotype (8 caryotypes).

Parmi les 8 caryotypes obtenus, un seul caryotype masculin du couple 3 a présenté une anomalie du nombre de chromosome avec une formule chromosomique 47, XXY appelé syndrome de Klinefelter (Figure 10), on n'a pas pu obtenir le caryotype de sa femme car l'échantillon de prélèvement n'était pas suffisant.

Les caryotypes des autres couples étaient tous normaux (Figures 8,9 et 11).

Couple 1

A-Homme



B-Femme

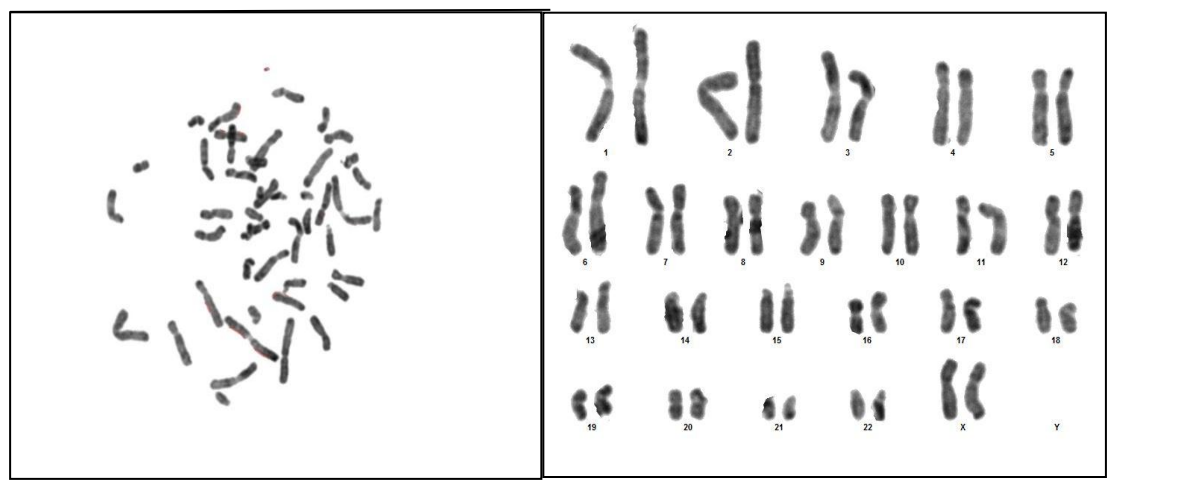
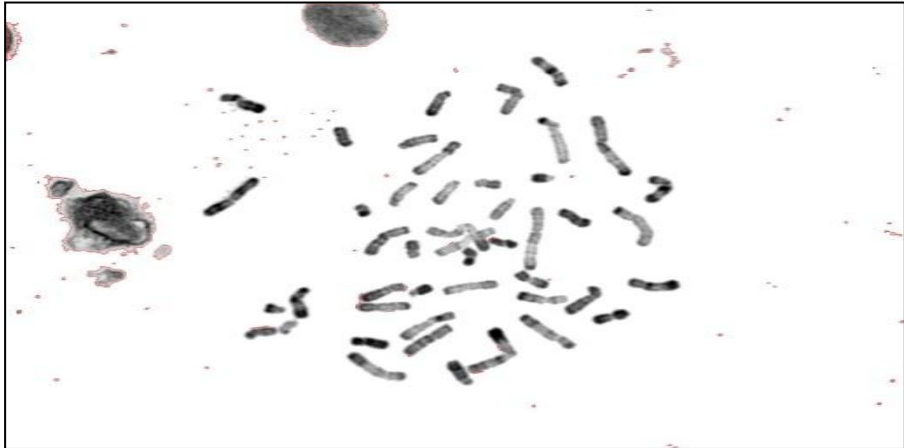


Figure.8 : Observation microscopique (X100) de caryotypes normaux du couple 1.

Couple 2

A-Homme



B-Femme

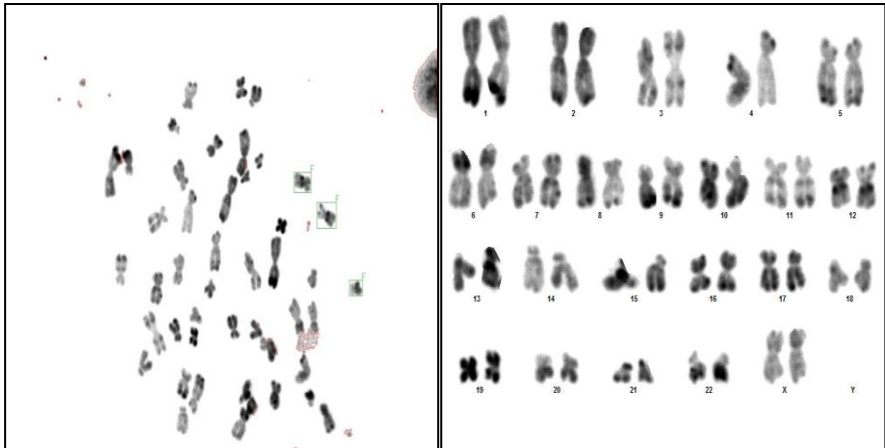


Figure.9 : Observation microscopique (X100) de caryotypes normaux du couple 2.

Couple 3

A- Homme

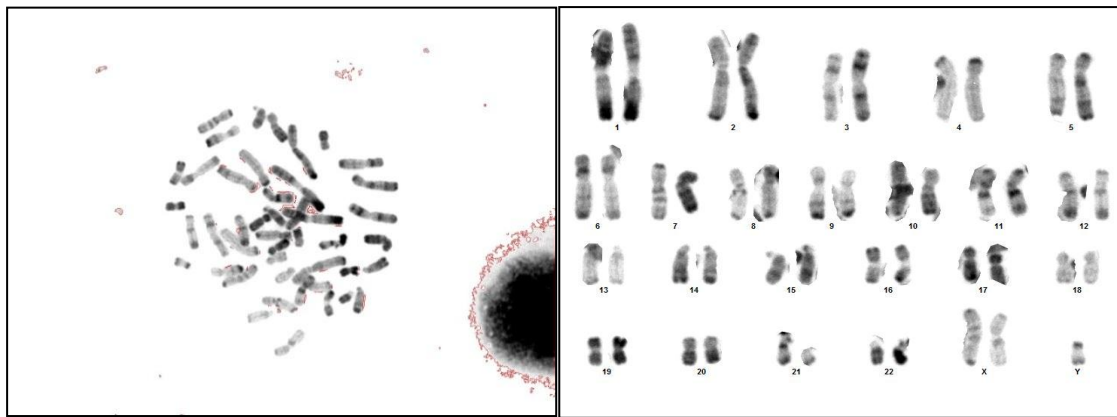
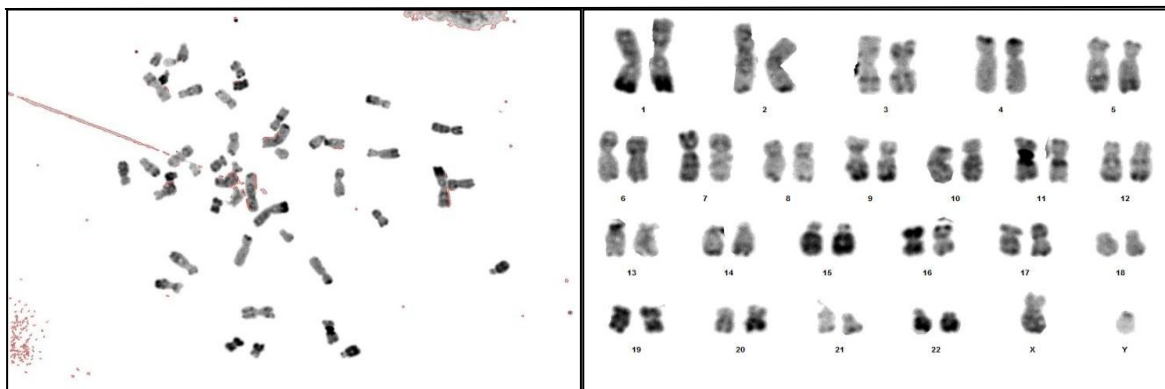


Figure.10 : Observation microscopique d'un caryotype masculin du couple 3 présentant le syndrome de klinefelter avec la formule chromosomique 47, XXY.

Couple 4

A-Homme



B-Femme

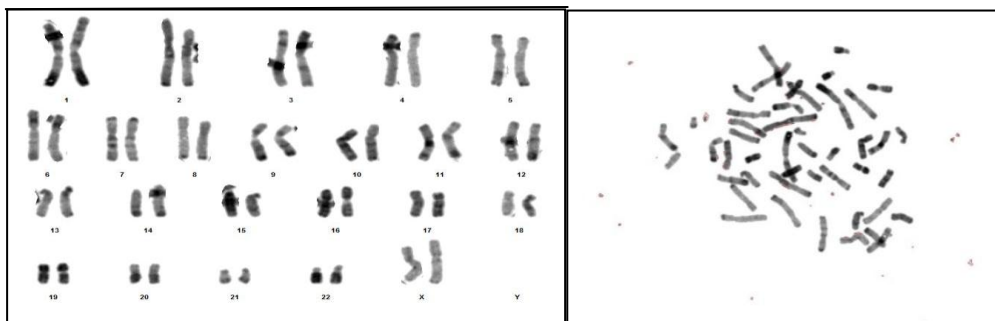


Figure.11: Observation microscopique (X100) de caryotypes normaux du couple 4.

II. Description de quelques caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

Nous avons interrogé à l'aide d'un questionnaire (**Annexe 1**) les 7 femmes des couples inclus dans l'étude, elles avaient un âge moyen au moment de l'étude de 35.4 avec des extrêmes de 32 à 39 ans. Seulement quelques paramètres ont pu être relevés.

II.1 Répartition des patientes selon le nombre de grossesses et le nombre de FC

Quatre femmes sur sept ont eu 2 grossesses avec 2 fausses couches, deux femmes sur sept ont eu trois grossesses, l'une a présenté 3 fausses couches (patiente 3) et l'autre 2 fausses couches (patiente 7). Une patiente sur sept a eu quatre grossesses avec 3 fausses couches (Tableau I).

Tableau. I : Répartition des patientes selon le nombre de grossesses et le nombre de FC.

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Nb de grossesse	2	2	3	2	2	4	3
Nb des FC	2	2	3	2	2	3	2

II. 2 Répartition des patientes selon les paramètres cliniques

D'après le recueil des données (Tableau II) :

- Deux femmes sur sept souffraient de problème d'ovaires polykystiques (Opk),
- Une femme sur sept avait du diabète de type 1 et un seul ovaire.
- Aucune patiente n'a présenté de tension artérielle ni de diabète gestationnel.
- Toutes les patientes ont été immunisées contre la toxoplasmose.
- Cinq femmes sur sept ont été immunisées contre la rubéole.
- Seulement une patiente sur sept a eu recours à l'insémination artificielle.
- La consanguinité n'a pas été rapportée chez tous les cas.

Tableau .II: Description clinique des 7 femmes de l'étude ayant eu des FCSR

Paramètres cliniques	Effectifs
Ovaires polykystiques (opk)	2/7
Un seul ovaire	1/7
Diabète de type I	1/7
Diabète gestationnel	0
Tension artérielle	0
Immunisé contre la toxoplasmose	7/7
Immunisé contre la rubéole	5/7
Recours à la procréation médicalement assistée	1/7
Consanguinité	0

CHAPITRE IV

DISSCUTION

Discussion

Au cours de notre travail, nous recruté au totale 7 couples, dans la clinique privé **Elnakhil** (4 chemins- nouvelle ville-Constantine), qui répondaient aux critères d'inclusions et chez lesquelles elles ont a pu recueillir quelques donnés cliniques

Les caractéristiques rapportées étaient:

I. L'âge

Les femmes ayant consultés pour FCSR étaient âgées en moyenne de 35.4 ans avec des extrêmes de 32 à 39 ans. Ces résultats sont comparables à ceux de (**Alou DIABY. 2006**) qui trouve un âge des patientes compris entre 17-41ans en général avec une moyenne de 24.5 ans. Cela indique que les femmes de plus de 30 ans risquent de faire une fausse couche.

L'influence de l'âge de la femme sur le risque de fausse couche est désormais bien connue, mais peu d'études ont permis d'appréhender correctement celle de l'âge de l'homme. Or les spermatozoïdes subissent également les effets du vieillissement, perdant de leur mobilité et contenant de plus en plus d'anomalies chromosomiques ou génétiques qui peuvent être à l'origine d'une fausse couche. Rémy Slama de l'Unité 569 "Epidémiologie, démographie et sciences sociales" de l'Inserm et ses collègues ont analysé les données d'une étude prospective sur 5.000 Californiennes réalisée dans les années 1990, suivies du premier trimestre à la fin de leur grossesse. Les chercheurs ont étudié en particulier les fausses couches survenant entre la 6ème et la 20ème semaine d'aménorrhée, selon un modèle statistique permettant d'isoler le facteur "âge de l'homme" d'autres facteurs influençant le risque de fausse couche, tels que l'âge de la femme, le tabac et la caféine.

Le risque de fausse couche est augmenté de 30% lorsque l'âge de l'homme dépasse les 35 ans par rapport aux couples où l'homme a moins de 35 ans. En outre, le risque augmente régulièrement au travers des tranches d'âge. Mais cet effet de l'âge de l'homme semble le même quel que soit celui de sa partenaire. Les auteurs ont également établi que l'effet de l'âge de la femme sur le risque de fausse couche est atténué d'environ 20% lorsque l'âge de l'homme est pris en compte. "Ce qui signifie qu'une partie de l'augmentation du risque de fausse couche spontanée, auparavant attribuée à l'âge maternel, est en réalité due également à l'âge de son partenaire (**American J, 2005**).

II. Les paramètres cliniques rapportés

II.1 Diabète

De nombreuses études observationnelles mettent en évidence une association entre l'hyperglycémie maternelle et les malformations congénitales ou les fausses couches.

La plupart des données sont établies à partir d'études portant sur des femmes présentant un diabète de type 1. Une étude de cohorte portant sur 83 femmes enceintes (63 avec un diabète de type 1 et 20 de type 2) retrouve une fausse couche dans 22 grossesses (26,5 %) (**Giuffrida R ; Moore TR, 2013**).

II.2 Syndrome d'ovaire polykystique (SOPK)

Leur rôle est très diversement apprécié. L'attention est surtout focalisée sur les ovaires polykystiques (OPK). Ainsi, Tuppala et coll (**Carp Het al , 1995**), ont retrouvé deux fois plus d'ovaires polykystiques chez des femmes avec avortement répété que chez des témoins (44 vs 20, $p=0,06$). Cependant, à l'étude des grossesses ultérieures chez les femmes du groupe avortement, celles porteuses de kystes n'ont pas eu de taux d'avortements supérieurs à celles qui n'en avaient pas, bien que les taux de testostérone et de sulfate de déhydroandrostérone en première phase de cycle (entre J6 et J9) aient été légèrement plus élevés chez les femmes qui ont ensuite avorté. Une étude a montré un pourcentage très élevé d'OPK chez 56 femmes qui avaient présenté des avortements à répétition, mais à un taux si élevé que cela suscite le doute (**Morales A et al ,1996**). Il est donc difficile de véritablement conclure sur la relation entre OPK et fausse couche spontanée.

II.3 Diabète gestationnel (DG)

Dans notre population étudiée toutes les patientes n'ont pas souffert de diabète gestationnel. Ces résultats sont comparables à ceux de (**Justin Lehmler, 2016**) qui trouve 8.8% des patientes souffrant de DG. Il apparaît habituellement au 2^e ou au 3^e trimestre de grossesse et se caractérise par une hyperglycémie constante (concentration trop forte de glucose dans le sang). Les bouleversements hormonaux de la grossesse sont directement en cause : le placenta ne parvient plus à produire suffisamment d'insuline pour réduire la glycémie qui va provoquer une fausse couche.

II.4 La tension artérielle (TA)

Toutes les patientes ne souffrent pas de tension artérielle. Mais certain étude préciser qu'il y a une relation entre la HTA et les FCSR Les chercheurs ont constaté que l'augmentation de la tension minimale est sensiblement associée à la perte de grossesse (**Ananya M, 2018**). Selon l'auteur (**Enrique S, 2017**) la pression artérielle n'est pas une cause majeure de fausse couche.

III. Consanguinité

Dans notre étude nous n'avons pas rapporté de cas de consanguinité. Une étude menée par (**Nimes C, 2017**) sur les FCSR montre que la consanguinité est une cause principale des FCSR.

L'une des conséquences de la consanguinité est l'appauvrissement de la variabilité génétique du groupe par l'augmentation de l'homozygotie parmi les descendants des couples consanguins. Cette particularité offre une possibilité de manifestation des gènes récessifs délétères ou néfastes dans le phénotype (**Jacquard et Reynes, 1968 ; Tchen et al, 1977**). L'effet de la consanguinité sur la fertilité, la fécondité des couples, la mortalité et la morbidité de la progéniture a été démontré dans maints travaux et dans diverses populations (**Yamaguchi et al, 1991**). Et ces résultats sont également confirmé par le chercheur Zahour A en 2016 il a été constaté sur 550 patiente, 470d'entreelle avait la cause de leur fausses couche c'est la consanguinité. Mais dans notre étude, les sept patientes ne sont pas la cause de consanguinité.

IV. Caryotype

Nombreuses études confirment que l'aberration chromosomique joue un rôle important dans les fausses couches à répétition. Selon (**Dominique S, 2001**), Les femmes les plus à risque de fausse couche sont celles qui ont un caryotype inhabituel, dans **80%** des cas des aberrations chromosomique et sont la cause de FCSR (**Shizuya et al, 2005**).

Dans notre étude, nous avons constaté que 3 couples avaient un caryotype normal et (Figure 1, 2,4).Nous notons que le caryotype normale comporte 46 chromosome identique, repartis en 22 paires d'autosome numéroté de 1 à 22 par ordre de taille décroissante et une paire de chromosome sexuel (gonosomes) XY chez l'homme et XX chez la femme (**Shizuya et al ,2005**).

Le caryotype masculin du couple 3 a indiqué une anomalie du nombre avec la formule 47, XXY appelé le syndrome de Klinefelter. Le syndrome de Klinefelter représente environ les 2/3 des anomalies chromosomiques observées chez l'homme (**Chergui R, 2017**).

Le syndrome de Klinefelter (SK) représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans le sexe masculin (**Geoffroy R, 2010**).

Il est connu qu'une grande partie des fausses couches spontanées au cours du premier trimestre est causée par des troubles chromosomiques. Une étude cytogénétique Suédoise menée par (**Elisabeth Ljunger, 2005**) sur 304 fausses couches à répétition lors du premier trimestre de grossesse a révélé que dans 61 pourcent des cas le caryotype était anormal, les trisomies autosomiques étaient les plus fréquemment détectées (dans 37 pourcent des cas), suivi de polyploïdie à 9 pourcent et de la monosomie X à 6 pourcent.

Dans cette même étude, les cas avec un chromosome sexuel supplémentaire constituaient environ 5% des FCSR, avec une fréquence élevée remarquable de 47, XXY (3,4%), soit environ 40 fois la prévalence du syndrome de Klinefelter chez les naissances vivantes. Semblable aux anomalies chromosomiques autosomiques, les résultats des études menées sur le même thème indiquent que la majorité des anomalies chromosomiques sexuelles ne survivent pas à terme. Les trisomies autosomiques et un chromosome X supplémentaire chez les hommes (47, XXY) étaient associés à un âge maternel avancé, alors que la monosomie X ainsi que les changements de polyploïdie semblent être inversement proportionnels à l'âge de la mère (**Elisabeth Ljunger, 2005**).

V. Autre facteurs qui aurait pu être exploré

D'autres facteurs de risque n'ont pas pu être explorés chez les couples inclus dans notre étude comme l'obésité qui représente un facteur très important que l'obésité soit associée à des complications obstétricales, notamment aux décès in utero soudains et inexplicables. En outre, chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (associant obésité et stérilité), recevant un traitement contre l'infertilité, le risque de fausse couche se trouve augmenté. Mais les preuves d'un lien entre obésité et fausse couche sont plus ténues dans la population générale.

C'est pourquoi le Dr H. Lashen de l'université de Sheffield, et ses collègues, ont effectué une étude cas-contrôles à partir d'une base de données émanant d'une maternité. Au total, 1.644 femmes obèses ont été comparées à 3.288 femmes de poids normal, appariées selon l'âge. Toutes étaient primipares (première grossesse). Le taux de fausses couches précoces, tardives

et répétées (plus de 3 fausses couches précoces successives) s'est élevé respectivement à 12,5%, 2% et 0,4% chez les femmes obèses et à 10,5%, 2% et 0,1% chez les femmes de poids normal.

Ainsi, chez les patientes obèses, le risque de fausse couche précoce a ainsi significativement augmenté de 20% et celui lié aux fausses couches à répétition a quadruplé. Plusieurs explications peuvent être avancées, principalement la qualité des ovocytes et la réceptivité endométriale, mais elles restent à déterminer et des causes plus précises mériteraient de faire l'objet d'autres investigations, estiment les auteurs (**Smith K, 2004**).

CONCLUSION
ET
RECOMONDATIONS

Conclusion et perspectives

Les fausses couches spontanées à répétition (FCSR) sont définies par au moins trois épisodes de fausses couches spontanées (FCS) consécutives, de moins de 14 semaines d'aménorrhée (SA), avec le même par-tenaire, chez une patiente de moins de 40 ans.

Ces patientes présentent pour 80 % d'entre elles une cause identifiable justifiant une démarche étiologique. Les principales classes étiologiques sont les suivantes : anatomiques, chromosomiques, endocrinologiques, thrombophiliques, immunologiques et idiopathiques. Un interrogatoire et examen clinique orientés sont nécessaires.

Nous rapportons une étude prospective, descriptive et transversale qui a porté sur les fausses couches spontanées à répétition. Notre échantillon était composé de 7 couples, tous issus de Constantine. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer les différents facteurs de risques des FCSR dans la région de Constantine et réaliser les caryotypes des couples inclus dans l'étude, à la recherche d'aberration chromosomique pouvant causés les FCSR chez les femmes de ces couples

A l'issue de cette étude, on a réalisé un prélèvement sanguin pour 7 couples (14 individus), l'observation finale du caryotype n'a pu être obtenue que pour 4 couples.

Un seul caryotype appartenant à un homme d'un des couples inclus a présenté le syndrome de klinefelter avec la formule 47, XXY.

Para ailleurs 7 femmes ont répondu lors de l'interrogatoire à quelques questions sur les facteurs de risques pouvant causés leur fausses couches répétées. D'après les modestes constatations de réponse obtenues dans notre étude et selon les résultats d'autres études retrouvées en littérature la prise en charge génétique des couples ayant des FCS à répétition paraît centrale pour aider ces couples à avoir une grossesse évolutive à terme. Parmi les examens génétiques, le caryotype des produits de FC mais aussi celui des parents sont indispensables, les anomalies chromosomiques étant la principale étiologie diagnostique dans les FCS à répétition (50 % des cas). À côté de ce bilan génétique, il ne faudra pas oublier la dimension humaine. Un suivi rapproché durant les premières semaines de grossesse permettra à ces couples de se sentir accompagnés.

Une étude plus détaillée sur les facteurs de risques des fausses couches spontanées à répétition sur un plus grand échantillon est nécessaire afin de mettre en évidence la fréquence de ces facteurs à Constantine ou à plus grande échelle dans l'Est Algérien.

ANNEXE

ANNEXE

Questionnaire

Généralités

- 1- **Nom et prénom** :
- 2- **Age** :
- 3- **Adresse** :
- 4- **Votre niveau d'études (une seule réponse possible)** :
 - Études primaires
 - Études secondaires courtes
 - Études secondaires longues
 - Études supérieures
- 5- **Votre profession** :

Paramètres anthropométriques de la femme

- 6- **Poids minimal** : kg
- à quel âge ;
- 7- **Poids maximal** : kg
- à quel âge ;
- 8- **Poids avant la grossesse** : kg
- 9- **Poids actuellement** : kg
- 10- **Prise de poids depuis le début de la grossesse** :
- 11- **Taille** : cm
- 12- **IMC** :
- 13- **Tour de hanche** : Cm
- 14- **RTH (rapport taille hanches)** :

État de sante

- 15- Avez-vous des problèmes de santé ?
Oui Non
 - Si oui, lesquels ?
.....
....
- 16- Dans votre famille, y a til des personnes obèses ?
Oui Non
- 17- Avez-vous eu dans l'enfance des problèmes de surpoids ? Oui Non
- 18- avez-vous eu une contraception avant vos grossesses ?
- 19- A quel âge avez-vous eu vos premières règles ? _____ ans
- 20- Quelle est la fréquence de vos menstruations ? _____

Exemple : moyenne de 28 jours / varie de 26 à 35 jours
- 21- Quelle est la durée de vos règles ? _____ jours
- 22- La grossesse actuelle est-elle votre première grossesse ?

ANNEXE

- Oui Non
- 23- Combien de fois avez-vous été enceinte ?
.....
- 24- Combien de fois avez- vous fais de fausses couches ?
.....
- 25- Quelle est la date du terme de chaque grossesse ?
.....
.....
.....
- 26- Combien d'enfants avez-vous ?
.....
- 27- Prenez-vous des médicaments ?
- 28- Oui Non
Lesquels :
.....
.....
- 29- Avez-vous du diabète ?
Oui Non
- Quel type :
.....
.....
 - Depuis combien de temps ?
.....
.....
- 30- Avez-vous du diabète gestationnel ?
- 31- Avez-vous du HTA gravidique ?
.....
- 32- Etes-vous immunisée contre la toxoplasmose ?
.....
- 33- Etes-vous immunisée contre la rubéole?.....
.....
- 34- Pensez-vous des compléments en vitamines ? (pendant les 3 fausses couches)
Oui Non
- Lesquels ? ;
.....
.....
- 35- Pensez-vous des compléments en fer, iode ? Oui Non
- 36- Prenez-vous des compléments en vitamine B9 ou acide folique
 Oui Non
- 37- Avez-vous déjà consulté une diététiste ou un spécialiste pour contrôler votre alimentation durant votre grossesse Oui Non
- 38- Votre mariage est il consanguin Oui Non
- 39- Avez-vous déjà fait un caryotype ? Oui Non
Si oui :

Habitudes alimentaires

- 40- Mangez-vous plus depuis que vous êtes enceinte ? Oui Non
- 41- Combien de repas mangez-vous en moyenne chaque jour ?
- De 0 à 1 repas
 - 2 repas
 - 3 repas
 - Plus de 3 repas
- 42- Prenez vous généralement des collations entre les repas ?
- Toujours
 - Souvent
 - Parfois
 - Rarement
 - Jamais
- 43- Suivez-vous un régime spécial ? : Oui Non
- Pourquoi ? ;
 - Qui vous l'a conseillé ?

ANNEXE

44- Consommez-vous des aliments en quantités différentes depuis le début de votre grossesse ?

45- Combien de portions de fruits et légumes consommez-vous en moyenne chaque jour ? (Une portion est soit un fruit ou légume moyen ou encore une demi tasse de jus de fruits ou de légumes)

- 0 à 1 portion
- 2 à 4 portions
- 3 à 5 portions
- 6 portions et plus

46- Allez-vous au fastfood, au restaurant,...? Oui Non

47- À quelle fréquence consommez-vous des aliments de type restauration rapide?(Restauration rapide, mets congelés, repas minute, etc)

- Moins d'une fois par semaine
- 1 fois par semaine
- 2-3 fois par semaine
- 4-5 fois par semaine
- 6 fois par semaine et plus

ANNEXE

- 48- Fumez-vous ? Oui Non
49- Pratiquez-vous une activité physique ? Oui Non
De quels types (marche, natation,...) ? :
Combien d'heures par semaine ? :
50- Sur une échelle de 0 à 10, à combien évaluez-vous votre niveau de stress ?

Mal formation de l'utérus

Oui Non

conclusion.....
.....
.....
.....
.....

Bilan hormonal

FSH :..... LH :..... LH/FSH :..... Testostérone :..... Prolactine :.....

Dysfonctionnement de la thyroïde Oui Non

Syndrome métabolique

Glycémie à jeun :..... Glycémie post prandial :..... Hémoglobine glyquée (HbA1c) :...
LDL :..... HDL :..... Triglycérides :..... Tension artérielle :/.....

Recours à une procréation médicalement assistée

- 1- Avez-vous eu recours à la procréation médicalement assistée? Oui Non
Si oui, précisez quel type (insémination artificielle, FIV, ICSI) ?
Si oui, combien de fois ?
- 2- La procédure de PMA suivi a abouti à une grossesse ? Oui Non
Si oui, cette grossesse a été menée à terme ? Oui Non
Si non, à quel moment s'est produit l'avortement ?
- 3- **Les causes de l'avortement vous ont été expliquées par votre médecin ?**
Oui Non
Si oui, lesquelles ?
.....
.....
.....
.....

Santé reproductive du conjoint (pour l'homme)

- 1- Age :
- 2- Votre mari a un problème de santé quelconque ? Oui Non
Si oui, lequel ?
Quel est le traitement suivi ?
- 3- Votre mari a un problème de fertilité diagnostiqué par un médecin ? Oui Non
Si oui, lequel ?
Suit-il un traitement pour son problème de fertilité ? Oui Non
Si oui, lequel ?
- 4- Votre mari a des personnes souffrant de problème de fertilité dans sa famille ?
Oui Non
Si oui, quel le lien de parenté avec lui ?
- 5- Avez-vous fait un spermogramme Oui Non
Si oui :
- 6- Avez-vous fait un spermocytogramme Oui No
Si oui :
- 7- Avez-vous fait une spermoculture Oui Non
Si oui :
- 8- Avez-vous déjà réalisé un caryotype ? Oui Non
Si oui.....

Santé reproductive de la fratrie (femme)

- 1- Vos parents ont eu un problème de fertilité (difficultés à concevoir) ? Oui
Non
Si oui, précisez ?
- 2- Avez-vous des frères qui souffrent d'un problème de fertilité ? Oui Non
Si vous le savez, lequel ?
- 3- Avez-vous des sœurs qui souffrent d'un problème de fertilité ? Oui Non
Si vous le savez, lequel ?
- 4- Avez-vous des sœurs ayant subi plusieurs fausses couches ? Oui Non
Si oui, précisez ?

Santé reproductive de la fratrie (femme)

- 1- Vos parents ont eu un problème de fertilité (difficultés à concevoir) ? Oui
Non
Homme Oui Non
Si oui, précisez ?
femme.....
Homme

ANNEXE

- 2- Avez-vous des frères qui souffrent d'un problème de fertilité ? **F** Oui Non
H Oui Non

Si vous le savez, lequel ? **Femme**.....

Homme.....

- 3- Avez-vous des sœurs qui souffrent d'un problème de fertilité ? **F** Oui Non
H Oui Non

Si vous le savez, lequel ? **Femme**.....

Homme.....

- 4- Avez-vous des sœurs ayant subi plusieurs fausses couches ? **F** Oui Non
H Oui Non

Si oui, précisez ? ? **Femme**.....

Homme.....

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQU

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

1. **Abdelhak H et Youssouf A.,2019.**Prevalnce de la malnutrition chez la femme enceinte.
2. **Allier G., Boulanger J. C., CampyH., Gagneur O., Gondry J., Merviel P., Naepels P., Nasreddine A., Najas S., Lanta S.et Verhoest P. (2005).**Avortements spontanés à répétition.
3. **Alou DIABY.2006.**Fausse couche spontanée à répétition à l'hôpital mer enfantant « LE Luxembourg » et à la clinique« FARAKO ».
4. **Anaya Mandal.2018.**L 'hypertension avant la grossesse peut soulever le risque de fausse couche.
5. **Amirican journal of epdemiology. 2005.**vol 161 :p.816-823
6. **Blogun OO., Da Silva Lopes K., Ota E., Takemoto Y., Rumbold A., Takegata M., Mouri R .2016.** Vitamine supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database Sys Rev.
7. **Bosteels J., Gomel V.,PanayotidisC ., Puttemans P., Van Herendael B ., Weyers S, et al.2010.** The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile womenwithout other gynaecological symptoms: a systematic review.
8. **Bouéj G., Boué A.1976 .**chrosomal anomalies in early spontaneous abortion.
9. **Boufettal H., CoullinP., Hermas S., Mahdaoui S .2011.**Moles hydatiformes complètes au Maroc : étude épidémiologique et clinique. Journal de GynécologieObstétrique et Biologie de la Reproduction.
10. **Catarina L.2005.**Acta obstetriciaiet gynecologica scandinavica 84 (11) : 1103-7
11. **Chergui Rokia.2010.** Analyse cytogénétique des patients atteints d'azoospermie. Le cas de syndrome de Klinefelter. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master académique en biologie moléculaire et génie génétique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

12. **Crap H. Hass Yet al .1995.** The effect of serum follular phase luteinzing hormons axes in lhabitual aboration
13. **Delmarche P., Dufor M., Multon F et Perlemuter L. 2002.** Anatomie et physiologiehumaine.
14. **Dominique STEGEL.2001.** INTÉRÊT DE L'ÉTUDE CHROMOSOMIQUE PARENTALE ET DU PRODUIT D'AVORTEMENT DANS LES FAUSSES COUCHES SPONTANÉES SIMPLES ET MULTIPLES.
15. **Derriche Melissa et BOUKHATA Celia.2018.**Incidence des avortements spontanés au niveau de la clinique S'bihiTassadit (T.O) et étude anatomopathologique d'un placenta.
16. **El Younsi-Hammani Sarra.2016.** Le diabète gestationnel au centre hospitalier intercommunal de compiegne-noyon.
17. **Geoffroy R., Florence B., Xavier L., Peers JM., Marcelli F., Rigot JM., ValérieM.2010:** Annales de pathologie, EMC.
18. **Géraldine Dray.2014.** Utérus bicorne-bicervical et hémi vagin borgne : fertilité et coImplications obstétricales.
19. **Hoffmann JP.2003.** Iode , Encyl. Med .biol., Paris.
20. **Humain reproduction .2004,** vol 19n°7:p.16644-1646.
21. **Jaslow CR., Carney JL., Kuttah WH, 2010.**Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses.
22. **John Naster. 2002.** Les femmes ayant des ovaires polykystiques ont plus de risques d'être hospitalisées.
23. **Julian P., Leggin T., Zaccabri A., Landes P.**Avenir génital après GEU. A propos d'une série continue de 330 cas.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- 24. Justin Lehmillier., Ph.D. 2016.**Diabète gionnel et fausse couche.
- 25. Lepage G., Luton D., Azria E .2015.** Fausses couches spontanées à répétition.
- 26. Macononchie N., Dolye P., Prior S., Simmons R.** Risk factors for first trimester miscarriage: results from a UK-population-based case-control study BIJG 2007.
- 27. Morales A et al .1996.** insulin, somatotropic and luteinzing hormone axes concentration in habitul aboration.
- 28. Nasiri A.2014.** Cytogénétique classique et moléculaire a proposé 568 observations.
- 29. Obst Gynecol. 2012.** Pour mémoire, la subfertilité est définie comme un délai d'un an ou plus avant qu'une conception reconnue soit achevée. Le risque de fausse couche est de 23% chez les femmes subfertiles et de 14% chez les femmes avec une fertilité intacte.
- 30. Progresos de Obstetricia y Ginecología.2015** Vol. 58. Núm. 10. Páginas.
- 31. Quenby S., Farquharson R.2005.** Human chorionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: a controlled trial.
- 32. Revu Prat .1992.** Grossesse extra utérine ; étiologie, diagnostic, évolution, pronostic et principes du traitement.
- 33. . Sahraoui N., Bouras A., Acharki A., Benider N., Tawfiq H., Jouhadi A., Kahlain.2002.** Adénocarcinome du col utérin : étude rétrospective de 83 cas. Centre D'oncologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc Gynécolobstét& fertilité.
- 34. Welsch U. 2002.**Atlas d'histologie Sobotta : cytologie, histologie, anatomie microscopiq
- 35. Welsch S. 2004.** Précis d'histologie, éd médicales internationales.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- 36. Weng X., Odouli R., Lid K. 2008.** Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.*

Année universitaire : 2019/2020	Présenté par : Meghazi Nourhane Khoualdi Hanan
Description des paramètres clinique et mise en évidence du caryotype dans les fausses spontanées à répétition chez une population constantinoise	
Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en physiologie cellulaire et physiopathologie.	
<p>Résumé :</p> <p>Les FCSR sont loin d'être un sujet banal car elles sont d'une gravité évidente à cause des grandes difficultés de diagnostic, de pronostic et de traitement. La cause retenue des FCSR peut être permanente et unique, elle peut également être plus complexe à mettre en évidence et correspondre à une association de facteurs favorisants. Une cause avérée doit conduire à une prise en charge adaptée, lorsque celle-ci existe. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer les différents facteurs de risques des FCSR dans la région de Constantine et réaliser les caryotypes des couples inclus dans l'étude, à la recherche d'aberration chromosomique pouvant causés les FCSR chez les femmes de ces couples.</p> <p>Il s'agit d'une étude prospective transversale descriptive portant sur 7 couples issus de Constantine. Les données anamnestiques, cliniques et biologiques de chaque femme ayant fait au moins deux fausses couches spontanées ont été collectées à partir d'un questionnaire préétablit dans le but d'évaluer les facteurs de risques pouvant causer ces fausses couches à répétition. Un prélèvement sanguin a été réalisé chez les 7 couples inclus dans l'étude afin de réaliser leur caryotype à la recherche des aberrations chromosomiques.</p> <p>Seulement 4 couples ont pu avoir le résultat final de leur caryotype (8 caryotypes).</p> <p>Parmi les 8 caryotypes obtenus, un seul caryotype masculin du couple 3 a présenté une anomalie du nombre de chromosome avec une formule chromosomique 47, XXY appelé syndrome de Klinefelter, on n'a pas pu obtenir le caryotype de sa femme car l'échantillon de prélèvement n'était pas suffisant. Les caryotypes des autres couples étaient tous normaux. Cependant, étant donné que les anomalies chromosomiques sont responsables de plus de la moitié des FCSR, il serait recommandé de rechercher des causes génétiques chez toutes les femmes présentant des FCSR en plus d'une exploration des autres facteurs de risques.</p>	
Mots clé : Fausse couche, caryotype, aberration chromosomique	
<p>Jury dévaluation :</p> <p>Présidente du jury : ROUABAH. Leila Pr. UFM Constantine1</p> <p>Encadreur : DALICHAOUICHE. Imane MAB-Université Constantine 1</p> <p>Examineur : RAZGOUNE .Med Larbi MCA-université des Frères Constantine 1</p>	
Date de soutenance : 27-09-2020	

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES