

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 الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم الكيمياء الحيوية - البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

**Mémoire présenté 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 :

---

**Etude cytogénétique des avortements spontanés  
à répétition dans la région de Constantine**

---

Présenté et soutenu par : KHALLEF Sabrina

Le 07/10/2020

**Jury d'évaluation :**

**Président :** ROUABAH Leila (Professeur - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur :** DALICHAUCHE Imène (MC-B - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire  
2019 - 2020**

# Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier **ALLAH** le tout puissant de m' avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

En guise de reconnaissance, je tiens à remercier, très sincèrement, **le Professeur ROUABAH Leila**, responsable de la formation Master PCPP, j'ai eu l'honneur et la chance de bénéficier de ses connaissances et compétences, de ses précieux conseils et de son suivi tout au long de notre parcours académique. son sens élevé du devoir, le fait d'être toujours montré à l'écoute ainsi que sa rigueur scientifique impose l'estime et le respect . je vous remercie infiniment .

Mes remerciements s'adressent particulièrement au **Docteur REZGOUN Mohamed Larbi**, pour son encadrement de qualité, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu'il a consacré à la réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont également au **Docteur Assia ikhlef** et à toute l'équipe du centre de recherche en biotechnologie-Constantine, qui m' ont ouvert les portes des structures dont ils avaient la responsabilité et qui ont tout mis à ma disposition pour me permettre de travailler dans les meilleures conditions.

Je tiens à remercier les membres du jury pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire, ainsi que pour les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer mon travail. Ainsi mes enseignants, espérant que vous allez voir, dans ce manuscrit, les fruits du dévouement avec lequel vous avez fait preuve durant les enseignements que vous nous avez prodigué.

J'adresse également des remerciement à tous les enseignants de **la faculté des sciences de la nature et de la vie** - université des frères Mentouri Constantine 1 en général, et aux membres de l'équipe de formation **PCPP** en particulier, et qui ont déployé leurs efforts pour assurer une formation aussi complète, pour aider et soutenir toute la promotion de **PCPP** le long du cycle .

De peur d'en avoir oublier, je souhaite remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de ce parcours universitaire.

# Dédicaces

Je dédie entièrement ce travail à mon père et à ma mère, mes piliers, mes exemples, mes premiers supporteurs et ma plus grande force. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide financière, et surtout votre amour, merci de n'avoir jamais douté de moi. Tout ce que j'espère, c'est que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.

À la personne la plus idéale qui fut dans ce monde je dédie ce travail, c'est vrai qu'elle n'est pas avec nous pour récolter le fruit de ses sacrifices, mais, elle reste toujours la plus présente, à l'âme de mon grand-père **HACENE** qui a fait de moi ce que je suis.

À mon cher frère **IHEB** et à la meilleure des sœurs **RAHMA**, qui font de mon univers une merveille, je leur souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

À ma cousine **MERIAM** que je considère comme une deuxième sœur, son mari **Nadjim**, et ses enfants : **Rofeida**, **Soheib**, et **Aline** pour leur sympathie, et leur bienveillance, que dieu les protège.

À mes oncles **Nacer Eddine**, **Taher** et **Mohamed** mes tantes **MAHBOUBA**, **BARIZA**, **DRIFA**, **ZAHIA**, **NACERA**, **SAMIRA**, **SALIHA**, **Meriem** et **Fatima Zohra** pour leur soutien et leur tendresse .

À toutes mes cousines surtout **Faiza**, **Loubna**, **kawter** et **Ibtihel** .....pour leur gentillesse .

À l'âme de mes grands-parents **BABA DRISS**, **MAMA ZOHRA** et **MAMA WARDA**, mon oncle **MAAMAR**, et ma tante **Hania** que dieu les accueille dans son vaste paradis.

À mon âme sœur et ma meilleure amie **Ryma**, qui depuis des années m'encourage, me comprend et a toujours été à mes côtés , que dieu lui donne du bonheur, santé et réussite .

Enfin je dédie ce travail à tata **Samia Dekkiche** pour son courage, sa sagesse, et sa force et à tata **NAZIHA AZIEZ** pour son affection et son amour sincère pour moi.

À tous ceux qui m'aiment... je les remercie tous.

# Table des matières

Introduction

Page 01

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Physiologie et physiopathologie de la reproduction chez l'humain

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| I-1       | Rappel anatomique.....   | 03 |
| I-2       | Le péritoine utérin.....   | 04 |
| I-3       | Le muscle utérin.....  | 05 |
| I-4       | La muqueuse utérine.....   | 05 |
| I-5-      | Vascularisation utérine.....   | 06 |
| I-6-      | Le col utérin.....   | 07 |
| I-7-      | Histologie fonctionnelle des ovaires.....                              | 07 |
| I-7-1-    | Organisation générale.....   | 07 |
| I-7-2-    | Folliculogénèse.....   | 08 |
| I-7-3-    | Ovulation.....   | 08 |
| I-7-4-    | Corps jaune.....   | 08 |
| I-7-5-    | Physiologie ovarienne.....   | 08 |
| II        | Les étapes d'implantation embryonnaire.....                            | 09 |
| II -1-    | La fécondation.....  | 09 |
| II -2-    | Division cellulaire.....   | 09 |
| II -3-    | Le blastocyste.....  | 10 |
| II -4-    | implantation embryonnaire.....   | 11 |
| II -5-    | Cellules et molécules importantes dans le dialogue materno-fœtale..... | 12 |
| II-5-1-   | HGC.....   | 12 |
| II-5-2-   | LH.....  | 14 |
| III-      | Développement embryonnaire et grossesse.....                           | 15 |
| III-1-    | La période embryonnaire.....   | 15 |
| III -1-1- | La gastrulation.....   | 15 |
| III -1-2- | La neurulation.....  | 15 |
| III -1-3- | La métamérisation.....   | 15 |
| III -2-   | Évolution définitive des feuilletts.....                               | 16 |
| IV        | Modifications physiologiques durant la grossesse.....                  | 17 |
| IV-1-     | Modifications cardiovasculaires.....                                   | 16 |
| IV-2-     | Modifications endocrines.....  | 17 |
| IV -2-1-  | La thyroïde.....   | 17 |
| IV -2-2-  | La parathyroïde.....   | 17 |
| IV -2-3-  | L'hypophyse.....   | 18 |

|  |    |
|--|----|
| IV -2-4- La glande surrénale.....                        | 18 |
| IV-3-Modifications du métabolisme glucidique.....        | 18 |
| IV-4-Modifications hématologique.....                    | 19 |
| IV-5-Modifications des fonctions rénales.....            | 19 |
| IV-6-Modifications respiratoire.....                     | 20 |
| IV-6-1- Modifications anatomiques.....                   | 20 |
| IV-6-2- Modifications fonctionnelles.....                | 21 |
| IV-7-Modifications hépatiques.....                       | 21 |
| IV-8-Modifications de la coagulation.....                | 21 |
| IV-9-Modifications immunitaires.....                     | 21 |
| V-Physiopathologie de la reproduction chez l'humain..... | 22 |

## Chapitre II : Les avortements spontanés à répétition

|  |    |
|--|----|
| I- Définition.....   | 24 |
| II- Symptomatologie.....   | 24 |
| II-1- La menace d'avortement.....                                  | 24 |
| II-2- L'avortement proprement dit.....                             | 24 |
| III- Classification générale.....                                  | 25 |
| III-1- L'avortement thérapeutique.....                             | 25 |
| III-2- L'avortement non médicalisé.....                            | 25 |
| III-3- L'avortement à répétition.....                              | 25 |
| III-4- L'avortement inévitable.....                                | 25 |
| III-5- L'avortement manqué.....                                    | 25 |
| III-6- Classification de fausses couches en fonction de.....       | 25 |
| III -6-1- La chronologie.....                                      | 25 |
| A- Fausses couches spontanées ultra-précoce ou infracliniques..... | 25 |
| B- Fausses couches spontanées précoces.....                        | 26 |
| C- Fausses couches spontanées tardives.....                        | 26 |
| III -6-2 - Le stade évolutif.....                                  | 26 |
| D- La FCS retardée ou grossesse arrêtée.....                       | 26 |
| E- La mort fœtale <i>in utero</i> .....                            | 26 |
| F- La FCS menaçante ou menace de FC.....                           | 26 |
| G- La FCS en cours.....  | 26 |
| H- La FCS complète.....  | 26 |
| I- La FCS incomplète ou rétention trophoblastique.....             | 26 |
| IV- Épidémiologie.....   | 26 |
| V- Étiologie et hypothèse physiopathologique.....                  | 27 |
| V-1- Étiologie mécanique.....                                      | 27 |
| V-1-1- Anomalie utérine.....                                       | 27 |
| a- L'utérus cloisonné.....   | 27 |
| b- Les synéchies.....  | 28 |
| c- Les myomes.....   | 28 |
| d- Autres malformations utérines.....                              | 28 |
| e- Endométriose.....   | 28 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| V-1-2- | Les anomalies des annexes.....                  | 29 |
| V-2-   | Étiologie infectieuse.....                      | 29 |
| V-3-   | Étiologie endocrinienne.....                    | 29 |
| V-3-1- | Syndrome des ovaires polykystiques.....         | 30 |
| V-3-2- | Insuffisance lutéale.....                       | 30 |
| V-3-3- | Dysthyroïdies.....                              | 30 |
| V-3-4- | Diabète.....                                    | 31 |
| V-3-5- | L'hyperprolactinémie.....                       | 31 |
| V-4-   | Étiologie immunitaire.....                      | 31 |
| V-4-1- | Syndrome des anti-phospholipides.....           | 31 |
| V-4-2- | Avortement immunologique.....                   | 31 |
| V-4-3- | Le lupus.....                                   | 32 |
| V-5-   | Étiologie vasculaire et métabolique.....        | 33 |
| V-5-1- | L'hypertension et les maladies vasculaires..... | 33 |
| V-5-2- | Maladie cœliaque.....                           | 34 |
| V-6-   | Thrombophilie.....                              | 34 |
| V-7-   | Étiologie génétique.....                        | 34 |
| V-7-1- | Anomalie chromosomique.....                     | 35 |
| V-7-2- | Anomalie génique.....                           | 35 |
| V-8-   | Étiologie fortuite et psychologique.....        | 35 |
| V-9-   | Autres étiologies.....                          | 36 |
| VI-    | La part de l'homme dans les ASR.....            | 36 |
| VII-   | Démarche et prise en charge.....                | 37 |
| VII-1- | Interrogatoire.....                             | 37 |
| VII-2- | Examen clinique.....                            | 37 |
| VII-3- | Bilan paraclinique et prise en charge.....      | 38 |
| VII-4- | Bilan biologique.....                           | 38 |

### **Chapitre III : Cytogénétique des avortement spontané à répétition**

|         |   |    |
|---------|---|----|
| I-      | Cytogénétique des avortements spontanés à répétition..... | 39 |
| I-1     | Caryotype du couple.....                                  | 39 |
| I-2     | Caryotype du produit de fausse couche.....                | 39 |
| II-     | Cytogénétique des avortements spontanés à répétition..... | 40 |
| II-1-   | Les anomalies de structures.....                          | 41 |
| II-1-1- | La translocation réciproque.....                          | 41 |
| II-1-2- | Inversion chromosomique.....                              | 41 |
| II-2-   | Erreurs de méiose.....                                    | 41 |
| II-3-   | Les anomalies de nombre.....                              | 41 |
| II-3-1- | Les dysgonomies du chromosome X.....                      | 41 |
| II-3-2- | Les trisomies.....  | 42 |
| II-4-   | Erreurs de la mitose.....                                 | 43 |
| II-4-1- | La mosaïque placentaire et germinale.....                 | 43 |
| II-5-   | Erreurs de la méiose.....                                 | 44 |
| II-5-1- | Polyplôidie chromosomique.....                            | 44 |

|                 |   |           |
|-----------------|---|-----------|
| <b>II-6-</b>    | Les anomalies mineurs.....  | <b>44</b> |
| <b>II-6-1-</b>  | Les variants chromosomiques.....  | <b>45</b> |
| <b>II-6-2-</b>  | Biais de l'inactivation de l'X.....                                       | <b>45</b> |
| <b>II-7-</b>    | Les troubles de gène unique et polymorphisme nucléotidique simple.....    | <b>45</b> |
| <b>II-8-</b>    | Fausses couches spontanées à répétition inexplicées.....                  | <b>45</b> |
| <b>II-9-</b>    | Prévalence des anomalies chromosomiques en fonction du nombre de FCS..... | <b>46</b> |
| <b>II-10-</b>   | Implication paternelle.....   | <b>46</b> |
| <b>II-10-1-</b> | Fragmentation de l'ADN.....   | <b>47</b> |
| <b>II-10-2-</b> | Microdélétion du chromosome Y.....  | <b>48</b> |
| <b>II-10-3-</b> | Aneuploïdie du sperme.....  | <b>49</b> |
| <b>II-10-4-</b> | Longueur des télomères.....   | <b>49</b> |
| <b>II-10-5-</b> | L'épigénétique du sperme.....   | <b>50</b> |
| <b>II-10-6-</b> | L'âge paternel.....   | <b>50</b> |
| <b>III-</b>     | Le conseil génétique.....   | <b>51</b> |

## **Partie pratique**

### **Patients et méthodes**

|             |                            |           |
|-------------|----------------------------|-----------|
| <b>1-</b>   | Étude statistique .....    | <b>52</b> |
| <b>2-</b>   | Étude cytogénétique .....  | <b>52</b> |
| <b>2-1-</b> | Matériel et réactifs ..... | <b>53</b> |
| <b>2-2-</b> | Méthodologie .....         | <b>55</b> |

### **Résultats**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Résultats et discussion .....</b>     | <b>59</b> |
| <b>Conclusion et perspectives .....</b>  | <b>78</b> |
| <b>Références bibliographiques .....</b> | <b>80</b> |

### **Résumés**

# Abréviations

**Ac** : Anticorps

**ACL** : Anticorps anti-cardiolipine

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**APL** : Anticorps antiphospholipides

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique

**AS** : Avortement Spontané

**ASR** : Avortement spontané à répétition

**ASRM** : American Society for Reproductive Medicine

**AZF** : Azoospermic factor

**CD** : Cluster de différenciation

**CGH** : Hybridation Génomique Comparative

**Covid-19** : Coronavirus disease 19

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**DPN** : Diagnostic prénatal

**EIC** : Effet interchromosomique

**FCSR** : Fausse Couche Spontanée à Répétition

**FISH** : Hybridation *in situ* par fluorescence

**FNS** : Formule Numération Sanguine

**FSH** : Hormone folliculostimulante

**GnRH** : Gonadotrophin Releasing Hormone

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HCG** : Hormone Chronique Gonadotrope

**HCGR** : Human Chronique Gonadotropin Receptor

**HFM** : Hémorragie Fœto-Maternelle

**HLA** : Human Leukocyte Antigen

**IFME** : Incompatibilité Fœto-Maternelle Érythrocytaire

**IFN** : Interféron

**IL** : Interleukine

**LA** : Anticoagulant Lupique

**LH** : Hormone Lutéinisante



**LIF** : Leukimia Inhibitory Factor  
**MFIU** : Mort fœtale *in utero*  
**MMP** : Métalloprotéinase  
**MUC** : Mucine  
**NK** : Natural Killer  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PCO<sub>2</sub>** : Pression artérielle du dioxyde de carbone  
**PCR** : Réaction de polymérisation en chaîne  
**pH** : potentiel Hydrogène  
**PBS** : Phosphate Buffered Saline  
**PMA** : Procréation Médicalement Assistée  
**PNS** : Polymorphisme Nucléotidique Simple  
**qPCR** : réaction quantitative de polymérisation en chaîne  
**RCIU** : Retard de Croissance *In Utero*  
**SA** : Semaine d'aménorrhée  
**SAPL** : Syndrome des anti-phospholipides  
**SOPK** : Syndrome des ovaires polykystiques  
**SVF** : Sérum de Veau Fœtal  
**T3** : Triiodothyronine  
**T4** : Thyroxine  
**TA** : Tension Artérielle  
**TBG** : Thyroxine Binding Globulin  
**TCA** : Taux de Céphaline Active  
**TH1** : Lymphocytes T-helpers 1  
**TNF** : Tumor Necrosis Factor  
**TP** : Taux de prothrombine  
**TSH** : Hormone thyroestimuline  
**VIH** : Virus d'immunodéficience humaine

# Liste des figures

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 01</b> : Localisation de l'utérus dans le corps féminin.....  | <b>03</b> |
| <b>02</b> : Anatomie de l'appareil génitale féminin.....  | <b>04</b> |
| <b>03</b> : Vascularisation de l'utérus et des annexes.....   | <b>06</b> |
| <b>04</b> : Les étapes de la fécondation.....   | <b>10</b> |
| <b>05</b> : Le blastocyste est composé d'une masse cellulaire interne et d'une couche de cellule trophoblastique extérieur..... | <b>10</b> |
| <b>06</b> : Les phases d'implantation embryonnaire.....   | <b>12</b> |
| <b>07</b> : Caryotype normal d'un individu de sexe masculin (46,XY) (RHG) .....   | <b>58</b> |
| <b>08</b> : Caryotype normal d'un individu de sexe féminin (46,XY) (RHG) .....  | <b>58</b> |
| <b>09</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire (Couple 01 : Conjoint) .....  | <b>60</b> |
| <b>10</b> : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 01 : Conjoint) .....  | <b>60</b> |
| <b>11</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire (Couple 01 : Conjointe) .....                                       | <b>61</b> |
| <b>12</b> : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 0 : Conjointe) .....  | <b>61</b> |
| <b>13</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire (Couple 02 : Conjoint) .....  | <b>62</b> |
| <b>14</b> : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 02 : Conjoint) .....  | <b>62</b> |
| <b>15</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire (Couple 02 : Conjointe) .....                                       | <b>63</b> |
| <b>16</b> : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 02 : Conjointe) .....   | <b>63</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>17</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire (Couple 03 : Conjoint) .....             | <b>64</b> |
| <b>18</b> : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 03 : Conjoint) .....                                     | <b>64</b> |
| <b>19</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire (Couple 04 : Conjoint) .....             | <b>65</b> |
| <b>20</b> : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 04 : Conjoint) .....                                     | <b>65</b> |
| <b>21</b> : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire (Couple 04 : Conjointe) .....            | <b>65</b> |
| <b>22</b> : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 04 : Conjointe) .....                                    | <b>65</b> |
| <b>23</b> : Incidence des trisomies dans les produits de FCS en fonction des autosomes étudiés ..... | <b>72</b> |

## *Liste des tableaux*

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau I</b> : Estimation de l'incidence des anomalies caryotypiques à propos de 10 000 grossesse ..... | <b>70</b> |
|---|-----------|

Une Fausse Couche Spontanée (FCS) ou un Avortement Spontané (AS) est l'interruption naturelle ou accidentelle d'une grossesse à un stade où l'embryon ou le fœtus est incapable de survivre. Les Avortements Spontanés à Répétition (ASR) aussi appelés Pertes de Grossesses Récurrentes (RPL : Recurrent Pregnancy Loss) ou Fausse Couche Spontanée à Répétition (FCSR) sont définis par la survenue de trois pertes embryo-fœtales (ou plus) avant 24 Semaines d'Aménorrhée (SA) (Merviel *et al.*, 2005).

La définition des ASR a longtemps été débattue et diffère selon les sociétés internationales. Pour la société européenne d'embryologie et de la reproduction humaine et le royal collège des gynécologues et des obstétriciens, l'ASR fait référence à trois pertes de grossesse consécutives, y compris celles non visualisées. Cependant, selon la société américaine de médecine de la reproduction, elle est définie comme deux ou plusieurs pertes de grossesses cliniques (documentées par échographie ou examen histo-pathologique) mais pas nécessairement consécutives (El Hachem *et al.*, 2017).

La FCS est le plus souvent vécue douloureusement par une patiente. C'est un évènement de vie potentiellement stressant et traumatique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les AS affectent 10 à 15% des grossesses déclarées ou suspectées (Toupet *et al.*, 2014). L'incidence des ASR varie considérablement d'un rapport à l'autre en raison des différences dans les définitions et les critères utilisés, ainsi que dans les caractéristiques des populations (Kolte *et al.*, 2015). L'ASR primaire fait référence à des pertes multiples chez une femme sans enfant viable auparavant, tandis que l'ASR secondaire fait référence à des pertes multiples chez une femme qui a déjà eu une grossesse au-delà de 20 semaines. L'ASR tertiaire fait référence aux pertes de grossesse multiples entre les grossesses normales (Silver *et al.*, 2011).

La plupart des membres de la communauté scientifique ont préconisé de fixer à 20 semaines la durée limite de la grossesse servant à définir l'avortement. En effet, la durée-limite de la grossesse a relativement peu d'importance du point de vue de la fréquence de l'avortement, car le nombre des morts fœtales entre 20 et 27 semaines est inférieur à celui des morts qui surviennent avant 20 semaines. (OMS, 1970). Il importe encore de distinguer les avortements précoces des avortements tardifs : les fausses couches spontanées précoces sont des interruptions spontanées de grossesses avant 14 semaines d'aménorrhée, avec 2 tableaux cliniques différents, arrêt d'évolution de la grossesse sans expulsion ou expulsion de l'embryon vivant mais non viable. Les fausses couches tardives correspondent aux expulsions spontanées du fœtus entre la 14<sup>ème</sup> et la 22<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (Le Vasseur *et al.*, 2015).

La classification étiologique des ASR est essentielle pour comprendre le mécanisme physiopathologique, conduire les explorations et décider d'un traitement. Les anomalies utérines, les anomalies chromosomiques et génétiques, les perturbations hormonales ou métaboliques, les causes infectieuses, les thrombophilies héréditaires ou acquises, les anomalies immunologiques, les causes masculines et les facteurs environnementaux sont les principaux facteurs responsables d'ASR (Merviel *et al.*, 2013). Les études épidémiologiques montrent en effet que si le risque d'avortement spontané 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 a déjà fait une fausse couche, et à 30% chez une patiente qui a présenté deux fausses couches et plus. Par ailleurs, ce risque augmente significativement avec l'âge de la patiente (Diaby, 2006).

Les fausses couches spontanées à répétition constituent un domaine de recherche très intéressant qui mérite d'être exploré. À travers ce modeste travail de recherche, nous nous sommes assignés les objectifs suivants :

- Faire un rapport bibliographique actualisé sur l'aspect physiopathologique et génétique des avortements spontanés à répétition en mettant l'accent sur les étiologies possibles de ce dysfonctionnement. Les anomalies chromosomiques associées seront largement détaillées.
- Réaliser une enquête épidémiologique descriptive, prospective, par la réalisation d'un questionnaire avec des couples ayant vécu des fausses couches spontanées à répétition, recrutées au niveau du service de gynécologie du CHU Benbadis - Constantine ainsi que de la maternité Sidi Mabrouk - Constantine.
- Contribuer à la détermination des fréquences des fausses couches spontanées à répétition dans la région de Constantine ainsi que l'étiologie sous-jacente de ce dysfonctionnement.
- Appliquer les techniques de diagnostic cytogénétiques (caryotype standards et en bande R) sur des prélèvements sanguins issus de couples ayant subi des avortements spontanés à répétition, et ce à la recherche d'une étiologie cytogénétique à ce dysfonctionnement.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

# CHAPITRE I

## PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION CHEZ L'HUMAIN

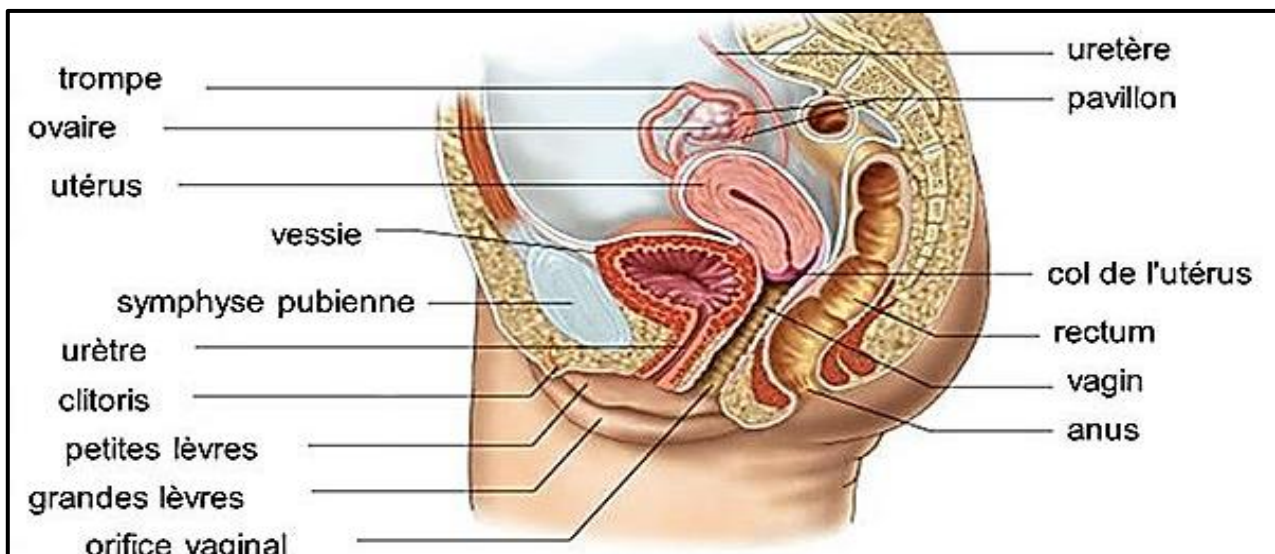
## I- Physiologie de la reproduction chez l'humain

### I-1 Rappel anatomique

L'utérus est un organe musculéux creux médian, impair et contractile en forme de poire inversée qui se situe dans la région hypogastrique faisant partie du système de reproduction féminin. Chez une femme adulte nullipare, sa taille moyenne est de 7,5cm de long pour 5cm de large, et 2,5cm d'épaisseur, il est plus gros après une grossesse, et s'atrophie après la ménopause. Il est situé entre la vessie et le rectum dans un plan antéro-postérieur et entre le plancher pelvien qui le soutient et l'intestin, le cæcum, le colon sigmoïde, dans un plan vertical, suspendu par son système ligamentaire. Il est séparé en 3 parties :

- Le fundus de l'utérus : la partie supérieure en forme de dôme.
- Le corps de l'utérus : partie centrale longitudinale.
- Le col de l'utérus : partie inférieure qui débouche sur le vagin, et est extra-péritonéale.

L'isthme est une région transitoire entre le corps et le col de l'utérus. De part et d'autres de l'utérus, on trouve les trompes de Fallope qui mènent aux ovaires d'environ 10 cm de long, orienté postéro latéralement (**figure 01**) (**Boury-Heyler *et al.*, 1981 ; Gerard *et al.*, 2007**).



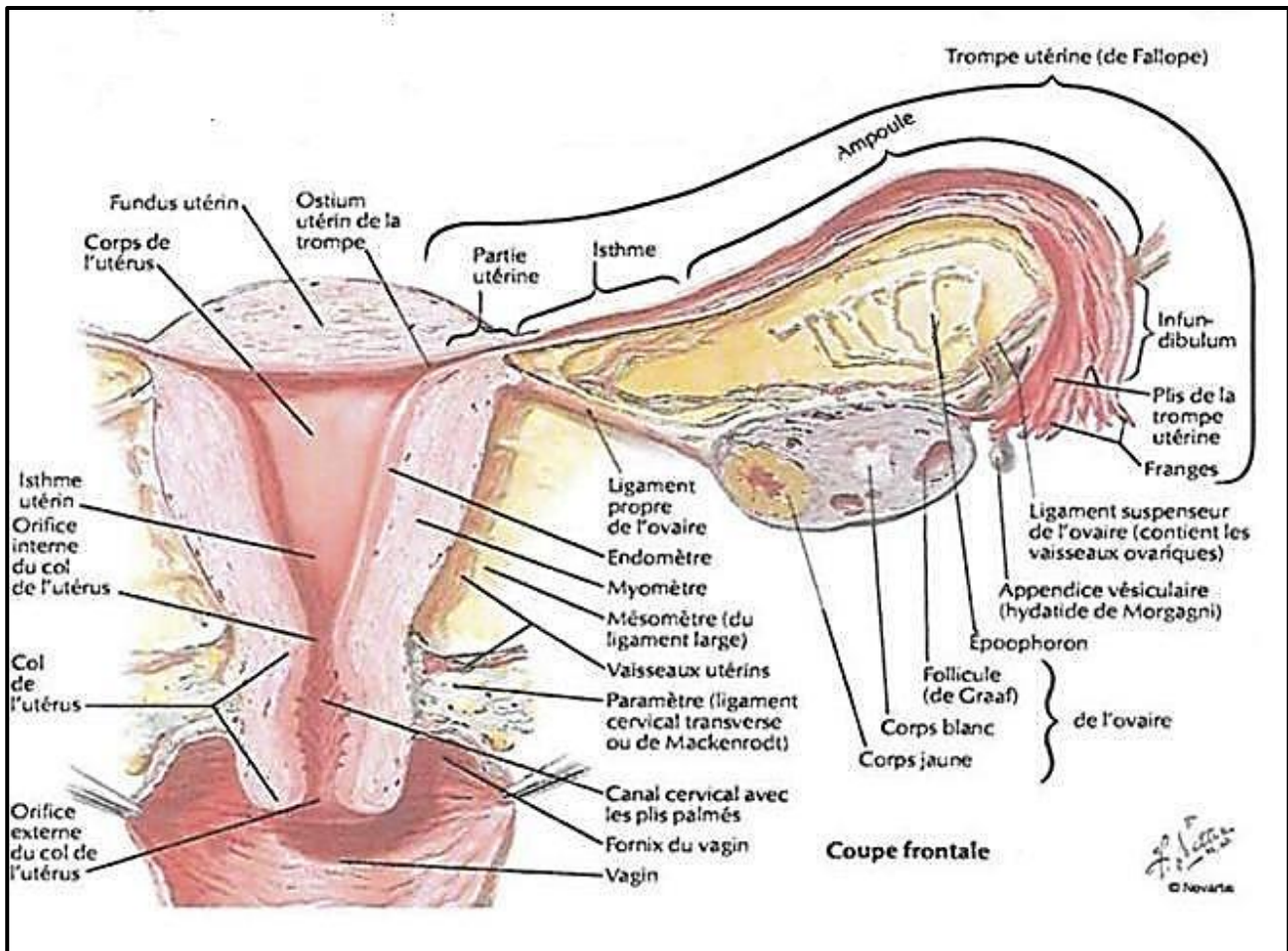
**Figure 01** : Localisation de l'utérus dans le corps féminin (vue de profil) (**Blandine Courbiere, 2012**).

L'utérus a pour origine la fusion de la portion caudale des 2 canaux de Müller qui s'effectue lors de la 7<sup>ème</sup> semaine de gestation. Ces canaux sont aussi à l'origine des trompes utérines, du col de l'utérus et du tiers supérieur du vagin. Concernant l'appareil ligamentaire de l'utérus, vers le 3<sup>ème</sup> mois, le ligament inguinal va se différencier en ligament rond en dessous de son



croisement avec la corne utérine tandis qu'au-dessus, il se différencie en ligament propre de l'ovaire (Julien Devaud, 2008).

L'utérus est constitué d'une paroi utérine, épaisse et résistante comporte trois tuniques : la séreuse, la musculuse et la muqueuse (figure 02).



**Figure 02** : Anatomie de l'appareil génitale féminin (Blandine Courbiere, 2012).

## I-2- Le péritoine utérin

Le péritoine utérin ou périmétrium est d'autant plus adhérent qu'on s'approche du fundus. La limite de la zone décollable est située sur la face antérieure à la partie moyenne du corps utérin et sur la face postérieure au-dessus de l'isthme. En avant, il recouvre la face vésicale du corps et de l'isthme. Il se continue avec le péritoine vésical au niveau du cul-de-sac vésico-utérin. En arrière, il recouvre toute la face intestinale et descend jusqu'à la face postérieure du vagin pour former le cul-de-sac recto-utérin ou périmétrium est d'autant plus adhérent qu'on s'approche du fundus (Uzel, 2014).

### I-3-Le muscle utérin

La majeure partie de l'utérus est constituée par du muscle lisse, composé de faisceaux entrecroisés de cellules musculaires lisses longues, fusiformes, groupées. En couches mal définies. Les faisceaux de fibres sont visibles sur la section microscopique en coupes transversale, longitudinale et oblique. Le muscle est vascularisé par un riche réseau d'artères et de veines contenues dans du tissu conjonctif dense. Pendant la grossesse, le myomètre augmente énormément de volume du fait des divisions cellulaires (hyperplasie) et de la croissance cellulaire (hypertrophie) (Abadijan, 2006).

Dans le corps, la proportion des cellules musculaires est environ de 25% ; dans l'isthme et le col, au fur et à mesure qu'on descend, les cellules musculaires deviennent plus rares. Le myomètre se compose de trois couches mal individualisées :

- **La couche moyenne**, de loin la plus développée, est particulièrement riche en vaisseaux.
- **La couche interne**, plus mince, se dispose en dessous de la muqueuse.
- **La couche externe**, également mince est formée de quatre lamelles qui contiennent alternativement des tractus circulaires et longitudinaux (Maiga, 2002).

### I-4-La muqueuse utérine (endomètre) :

L'endomètre, bordant la cavité utérine, est constitué par un épithélium glandulaire cylindrique simple, reposant sur un épais chorion de tissu conjonctif très cellulaire appelé le chorion cytogène endométrial. Sous l'influence des hormones (œstrogènes et progestérone), sécrétées par l'ovaire durant le cycle ovarien. L'endomètre subit des changements réguliers cycliques afin de constituer un milieu favorable à l'implantation d'un ovule fécondé (Abadijan, 2006). L'endomètre est divisé en trois couches histologiques et physiologiques :

- **La couche la plus profonde ou basale** : adjacente au myomètre, présente les changements les moins importants durant le cycle menstruel et n'est pas expulsée durant la menstruation.
- **L'épaisse couche intermédiaire** : est caractérisée par un stroma à apparence spongieuse ; c'est la couche spongieuse.
- **La couche superficielle** : plus mince, présente une apparence compacte : c'est la couche compacte. Les couches compactes et spongieuses subissent des changements importants au cours du cycle et disparaissent pendant la menstruation, de telle sorte qu'elles sont réunies sous le terme de couche fonctionnelle (Abadijan, 2006).

**I-5-Vascularisation utérine :**

La vascularisation a un rôle fonctionnel et son organisation est liée aux phénomènes de la menstruation. Comme l'épithélium, elle subit des variations cycliques.

**a- Vascularisation artérielle :**

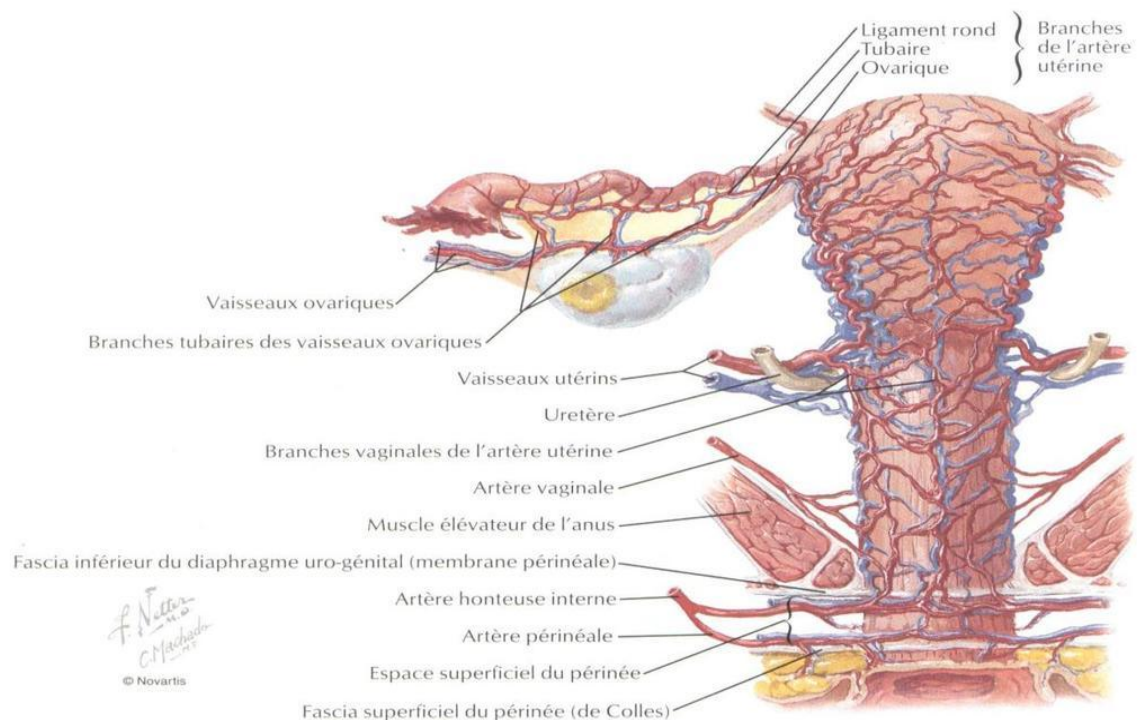
L'utérus est vascularisé essentiellement par les artères utérines droites et gauches, branches collatérales de l'artère hypogastrique et très accessoirement par les artères ovariennes.

**L'artère utérine :** est sinueuse mesure 15 cm de longueur et 3 mm de diamètre, elle forme de nombreuses anastomoses surtout en regard de l'aire placentaire. Ces dimensions augmentent considérablement durant la grossesse (**Tolba , 2015**).

Après la délivrance (l'expulsion complète du placenta), la rétraction de l'artère utérine entraîne une augmentation de son diamètre.

**L'artère ovarique :** le calibre de l'artère ovarique ou artère ovarienne va en augmentant de son origine à la terminaison pour atteindre dans la région sous-annexielle un calibre égal à celui de l'artère utérine avec laquelle elle s'anastomose à plein canal. Elle double et même triple pendant la grossesse (**Kamina, 1995**).

**L'artère funiculaire :** l'artère funiculaire est pour l'utérus gravide peu importante sur le plan fonctionnel (**Kamina, 1995**).



**Figure 03 :** Vascularisation de l'utérus et des annexes (**Kadri Aicha et al.,2013**).

- b- Les veines :** elles forment de chaque côté de l'utérus le plexus utéro-vaginale et elles se drainent dans la veine hypogastrique par les veines utérines (**Zafra, 2015**). Elles subissent une augmentation en nombre et en volume plus importante que celles des artères.
- c- Les lymphatiques :** ceux du corps utérin inclus :
- Un pédicule principale, utero-ovarien aboutit aux nœuds latero-aortiques.
  - Un pédicule accessoire aboutit aux nœuds iliaques externes.
  - Un pédicule inconstant suit le ligament rond jusqu'aux nœuds inguinaux superficiels.
- Ceux du col utérin comportent le pédicule principal aboutit aux nœuds iliaques externes et aux nœuds du promontoire. Les lymphatiques du corps et du col sont anastomosés entre eux mais aussi aux réseaux vaginal et annexiel.
- d- L'innervation :** les nerfs sont regroupés en 2 pédicules au niveau du col et du corps :
- Pédicule cervico-isthmique.
  - Pédicule corporel (**Zafra, 2015**).

### **I-6-Le col utérin :**

Le col est l'organe de la parturition, il se modifie, s'ouvre et se dilate essentiellement pendant le travail. A partir de 12 SA le col se porte progressivement en haut et en arrière. Il est rose violacé, fait saillie dans le fond du vagin, reliant ce dernier à la cavité utérine. Le col est constitué d'un tissu conjonctif riche en collagène et pauvres en cellules musculaires lisses, bordé par un épithélium pavimenteux stratifié épais dans le côté où il est exposé à un environnement hostile (**Abadijan, 2006**).

### **I-7- Histologie fonctionnelle des ovaires :**

#### **I-7-1- Organisation générale :**

L'ovaire est une glande sexuelle paire de la femme, il constitue, avec les trompes, les annexes de l'utérus. Il produit les ovocytes et sécrète les hormones sexuelles. De siège intra péritonéal, cet organe mobile, est situé dans le petit bassin, de part et d'autre de l'utérus, en arrière du ligament large. C'est un organe ovoïde, long de 35 mm, large de 15 à 20 mm, épais de 10 à 15 mm. Il change d'aspect au cours du cycle menstruel et en fonction de l'âge. Chez la femme en période d'activité génitale, la surface de l'ovaire est soulevée par des follicules, fissurée par des corps jaunes et rétractée par des cicatrices. Sa vascularisation est assurée par l'artère utéro-ovarienne et l'artère utérine (**Lahlaidi, 2003**). L'ovaire est constitué de deux zones :

- **Zone médullaire** : on lui distingue :
  - **Une zone hilare** : contient des reliquats embryonnaires, des artères et veines ovariennes, vaisseaux lymphatiques, rameaux nerveux et des cellules ganglionnaires.
  - **Une zone parenchymateuse** : faite de tissu conjonctif lâche parcouru par les vaisseaux qui se distribuent à la corticale ou en proviennent.
- **Zone corticale** : c'est la région superficielle, constituée du stroma cortical qui contient les organites ovariens (follicules et dérivés). Elle est tapissée par l'épithélium ovarien.

#### **I-7-2- Folliculogénèse :**

- **Follicule primordial et primaire** : le follicule primordial est constitué d'un ovocyte de 1<sup>er</sup> ordre entouré d'une couche de cellules folliculeuses aplaties. Le follicule primaire est caractérisé par les cellules folliculeuses devenant cubiques.
- **Follicule secondaire** : le follicule est qualifié de secondaire au moment où l'épithélium folliculaire devient pluristratifié formant ainsi la couche granuleuse. En outre, la zone pellucide apparaît entre l'ovocyte et l'épithélium et au-delà de la membrane basale, le stroma ovarien se transforme en thèque du follicule.
- **Follicule tertiaire** : il est caractérisé par la présence d'une cavité (antrum) dans la granulosa et d'une thèque externe, couche fibreuse autour de la thèque interne. Au terme de son développement, le follicule est appelé follicule de De Graaf.

#### **I-7-3- Ovulation :**

Le follicule de De Graaf réagit à la décharge d'hormones gonadotropes aboutissant à la libération d'un ovule fécondable et permettant la constitution du corps jaune.

#### **I-7-4 -Corps jaune :**

Après l'expulsion de l'ovocyte, les trois couches de la paroi folliculaire se réorganisent pour former une glande endocrine ; le corps jaune. Il deviendra fonctionnel vers le sixième jour post ovulatoire. En l'absence de fécondation, il régresse juste avant les menstruations (**Anne-Lise Turpin, 1995**).

#### **I-7-5- Physiologie ovarienne :**

L'ovaire a une double fonction, exocrine (maturation et émission cyclique de l'ovocyte) et endocrine (imprégnation hormonale œstro-progestative de l'appareil génital féminin),

sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires : l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) (A. Gougeon, 2008).

L'activité ovarienne au cours du cycle comporte quatre phases : la phase menstruelle qui marque le début de chaque cycle, la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale. La phase folliculaire, qui dure de 12 à 16 jours, est marquée par le recrutement d'un follicule primordial que sa maturation conduit à devenir un follicule ovulatoire. Ce processus de recrutement se fait par fait le passage du stade de follicule primordial à celui de follicule primaire, puis se fait le passage au stade de follicule secondaire, le follicule continue sa croissance inévitablement jusqu'à ce qu'il soit détruit par atresie ou qu'il ait ovulé. Les cinq stades ultérieurs comportent la transformation en follicules préantraux de classe 1 marqués par l'apparition de cellules thécales. 70 % de ces follicules préantraux vont évoluer vers les stades ultérieurs, passant par le stade de follicule antral débutant de classe 2, puis de classe 3 et 4. Le passage de la classe 4 à la classe 5 a lieu pendant la phase lutéale du cycle précédent l'ovulation, impliquant que des follicules prêts (qui dure jusqu'au dernier jour du cycle ovarien). L'ovulation se caractérise par l'expulsion de l'ovocyte, ce qui suppose le développement d'une activité protéolytique altérant la membrane basale et la rupture des différentes couches de la thèque. Elle a été précédée par un pic de l'LH lié à l'augmentation rapide de l'œstradiol, durant 48 heures (A. Gougeon, 2008).

## **II - Les étapes d'implantation embryonnaire**

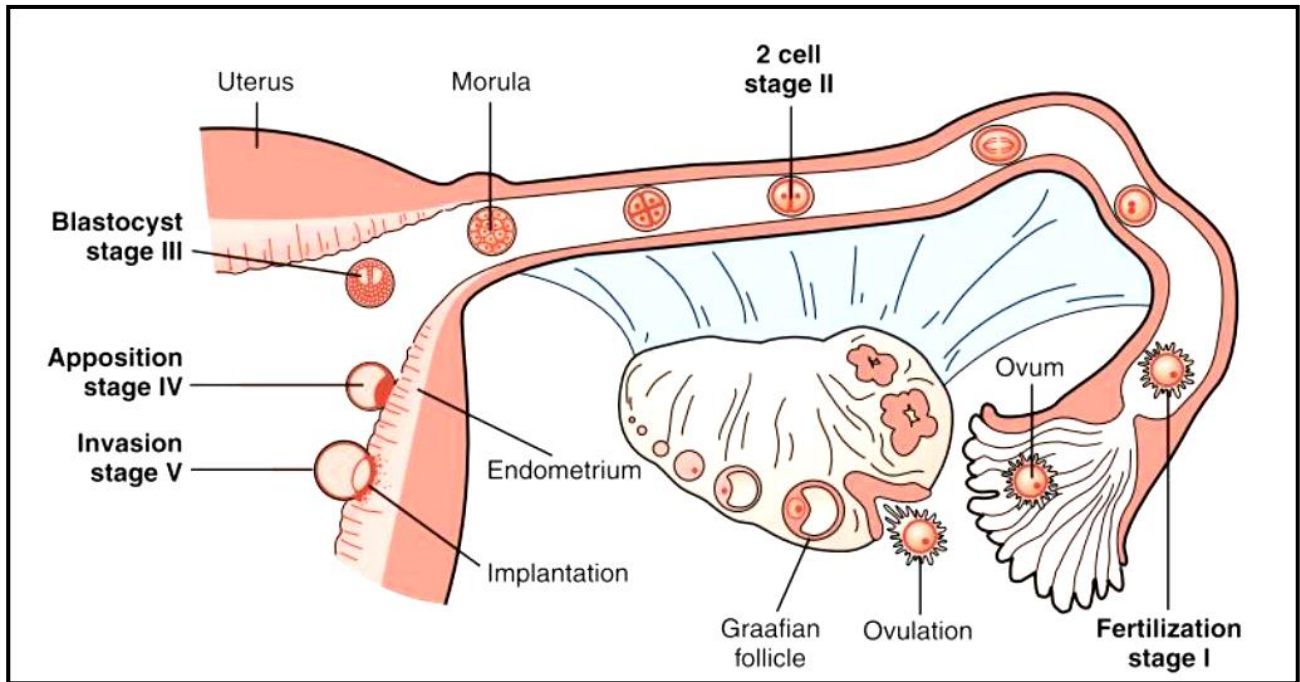
### **II-1- La fécondation :**

La rencontre entre le spermatozoïde et l'ovocyte est une des étapes essentielles de la reproduction. Elle nécessite un ovocyte et un spermatozoïde tous deux compétents. Elle se déroule généralement au tiers moyen supérieur de la trompe de Fallope. Lors de la fécondation, le spermatozoïde entre en contact avec la zone pellucide entourant l'ovocyte, cette zone pellucide sert de barrière empêchant la polyspermie. La première division a lieu très rapidement (durant les 24 premières heures) et se déroule toujours dans la trompe. L'embryon n'atteint l'utérus que durant le 5ème jour de son développement. Il reste entouré des cellules de la *corona radiata* jusqu'au stade blastocyste (Virginie Gridelet, 2015).

### **II-2- Division cellulaire (segmentation) :**

Les facteurs maternels précoces jouent un rôle primordial durant le début du développement embryonnaire. L'ovocyte supporte les premières divisions du zygote et fournit le matériel protéique nécessaire jusqu'au stade 4-8 cellules. Il apporte la grande majorité du cytoplasme et des composants nucléaires de l'embryon. Les cellules embryonnaires, aussi appelées blastomères,

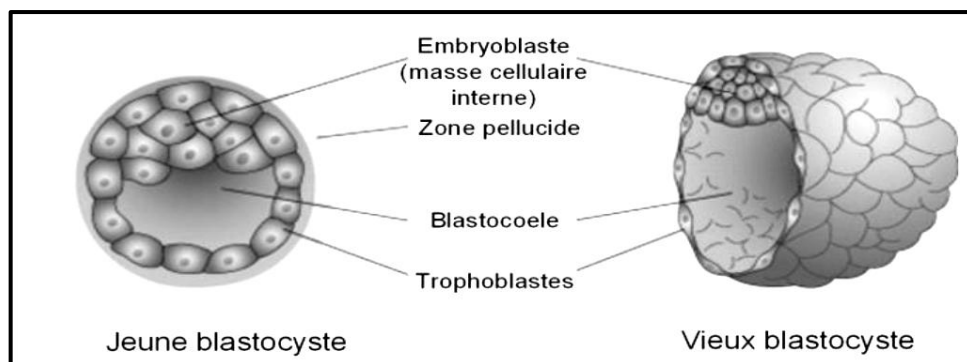
sont flexibles et totipotentes, autrement dit, elles sont capables en se développant et en se multipliant pour donner tous les types cellulaires du corps humain (De Paepe *et al.*, 2014).



**Figure 04** : Les étapes de la fécondation (Strauss et Lessey, 2009).

**II-3- Le blastocyste :**

Au stade blastocyste, l'embryon sort de la zone pellucide qui l'entoure et ses cellules s'organisent, pour la première fois, en deux types cellulaires différenciés, le premier, appelé trophoblaste, qui forme une couche unicellulaire et forme le pourtour du blastocyste, le second type forme la masse cellulaire interne cellules qui donnent le futur fœtus. Le trophoblaste est à l'origine du chorion qui forme le placenta et la séparation entre l'embryon et les cellules maternelles (De Paepe *et al.*, 2013).



**Figure 05** : Le blastocyste est composé d'une masse cellulaire interne et d'une couche de cellule trophoblastique extérieur (Moore et Persaud ,2003).

**II-4- Implantation embryonnaire :**

Le succès de l'implantation embryonnaire n'est pas uniquement une préparation hormonale adéquate de l'endomètre mais nécessite une interaction étroite, synchronisée et réciproque entre les différentes cellules de l'endomètre et l'embryon. C'est ce qui est appelé dialogue materno-fœtal durant la phase d'implantation. Ce dialogue s'établit grâce à de nombreuses cytokines, facteurs de croissance, chimiokines, récepteurs et molécules d'adhésion produits et sécrétés par l'endomètre et par l'embryon (**Thouas *et al.*, 2014**). La plupart des grossesses biochimiques et les fausses couches spontanées, approximativement deux tiers, sont dues à une implantation incomplète de l'embryon (**Norwitz *et al.*, 2000**). L'éclosion embryonnaire permet un contact direct avec les cellules épithéliales de l'endomètre. Ce contact, appelé phase d'apposition. Durant cette phase, de véritables contacts dynamiques ont lieu entre le blastocyste et l'endomètre via des molécules d'adhésion et des récepteurs :

- **L'interleukine-1 (l'IL-1) :** sécrété par le blastocyste augmente l'expression d'intégrines à la surface de l'endomètre lui permettant d'interagir avec l'embryon.
- **La mucine MUC-1 :** l'épithélium est recouvert sur toute sa surface épithéliale de glycocalyx, expliquant en partie sa nature non adhésive. Au niveau du site d'implantation, une diminution de l'expression des mucines (principalement de MUC-1) à la surface des cellules épithéliales endométriales est observée et serait impliquée dans le positionnement du blastocyste. (**Brayman *et al.*, 2004**).
- L'expression de selectines à la surface du blastocyste ainsi que celles de sélectines complémentaires à la surface de l'épithélium endométrial durant la phase réceptive (**Genbacev *et al.*, 2003**).

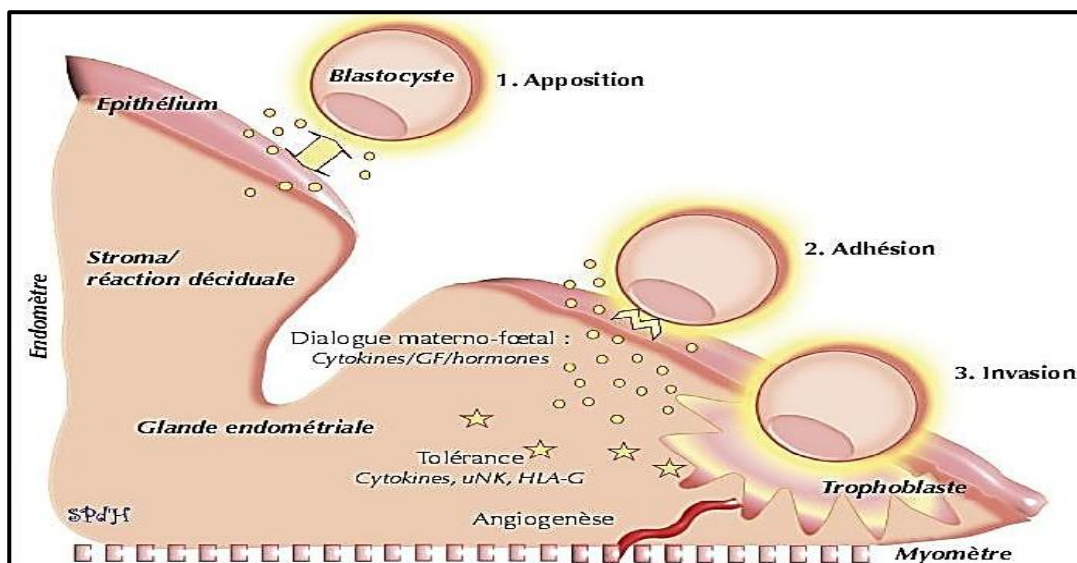
Après la phase d'apposition vient la phase d'adhésion, durant laquelle l'embryon et l'endomètre ont des contacts plus précis via des molécules d'adhésion (et principalement des intégrines). Le trophoblaste se sépare en deux types cellulaires distincts : le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste (**Gridelet, 2015**).

Le syncytiotrophoblaste forme la couche extérieure des futures annexes embryonnaires qui est en contact avec les cellules épithéliales de l'endomètre et la lumière de la cavité utérine. Le cytotrophoblaste forme une couche interne qui est en contact avec la masse cellulaire interne et le blastocœle. Le syncytiotrophoblaste sécrète des enzymes lytiques et des facteurs déclenchant l'apoptose des cellules épithéliales de l'endomètre pour permettre l'invasion de l'embryon au sein de l'endomètre qui correspond à la dernière phase de l'implantation (**Gridelet, 2015**).



L'invasion du blastocyste dans l'endomètre commence par la liaison des cellules du syncytiotrophoblaste aux constituants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire de l'endomètre via les intégrines. Le trophoblaste envahit ensuite le stroma conjonctif sous-épithélial suite à une décomposition des composants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire, décomposition liée à l'activation de métalloprotéases.

L'endomètre joue donc un rôle important par l'expression de protéines d'ancrage et par sa modification en décidue lors de l'implantation. La placentation débute après l'enfouissement total de l'embryon au sein de l'endomètre et le placenta se forme suite à l'apparition de villosités dans le trophoblaste (B. Gellersen, I. A. Brosens, J. J. Brosens, 2007).



**Figure 06** : Les phases d'implantation embryonnaire (D'Hauterive, 2006).

## II-5 -Molécules et cellules importantes dans le dialogue materno-fœtal :

À côté des molécules d'adhésion qui représentent la « partie visible » du dialogue existant entre le blastocyste et l'épithélium endométrial, toute une série de molécules et de cellules sont impliquées dans la régulation de l'implantation.

### II-5-1- HCG :

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est une hormone glycoprotéique de 36 à 40 kDa. Elle est composée de deux sous-unités,  $\alpha$  et  $\beta$  liées par une liaison non covalente. La sous-unité  $\alpha$ , composée de 92 acides aminés, est codée dans le chromosome 6 et est commune aux différentes hormones de la famille des glycoprotéines dont font partie la LH, la FSH et l'hormone thyroïdienne (TSH) (P. F. Policastro, S. Daniels-McQueen, G. Carle, 1986).

La sous-unité  $\beta$ , qui est différente pour chaque hormone, est codée sur différents gènes situés sur le chromosome 19 (LH, hCG et TSH) ou sur le chromosome 11 (FSH). La sous-unité  $\beta$  de l'hCG est codée dans 6 gènes différents mais très similaires situés dans un groupe de gènes sur le chromosome 19. L'hCG a une structure similaire à la LH, mais contrairement à elle, l'hCG existe sous plusieurs formes, connues comme l'hCG classique, l'hCG hyper-glycosylée et l'unité  $\beta$  libre de l'hCG hyper-glycosylée (Cole, 2009 ; Fournier *et al.*, 2015). Chacune de ces 4 molécules ont des fonctions physiologiques différentes.

Cette hormone a été appelée hormone chorionique gonadotrope. La stimulation de la production de la progestérone par le corps jaune a été longtemps la seule fonction connue de l'hCG. La glycosylation des hormones aurait une influence directe sur leur bioactivité. L'hCG hyper-glycosylée interviendrait d'avantage dans l'implantation que l'hCG classique (Cole, 2009). Trois équipes indépendantes ont montré que le blastocyste pré-implantatoire sécrète l'hCG dans l'espace utérin qui se lie à son récepteur hCGR sur la surface déciduale. En réponse, la décidue se prépare pour l'implantation (Srisuparp *et al.*, 2001 ; D'Hauterive *et al.*, 2004). L'hCG augmente la sécrétion du Leukemia Inhibitory Factor (LIF) et diminue celle de l'interleukine -6 par les cellules endométriales, molécules connues pour leur influence sur l'implantation embryonnaire (Perrier d'Hauterive *et al.*, 2004). Il favorise la différenciation des cytotrophoblastes en syncytiotrophoblastes. Il peut réguler la synthèse des prostaglandines et la formation de l'Adénosine mono-phosphate cyclique (AMPc). Une étude récente a montré que les différentes formes d'hCG stimuleraient l'invasion trophoblastique indépendamment du récepteur classique à l'hCG, le LHCGR (Lee *et al.*, 2013). L'hCG a également des actions angiogéniques et immunologiques, il augmente la formation des vaisseaux sanguins et la migration et la maturation des péricytes (Berndt *et al.*, 2006 ; Bourdieu *et al.*, 2013). L'hCG assure au placenta un approvisionnement en sang maternel adéquat durant son invasion de l'endomètre fonctionnel avec une nutrition optimale du fœtus. L'hCG régule la prolifération des cellules Natural killer utérines (uNK) (Bansal *et al.*, 2012). Ces cellules n'expriment pas le LHCGR et l'hCG agirait directement sur ces cellules par un autre récepteur, le mannose récepteur qui est exprimé par les uNK (Kane *et al.*, 2009). L'hCG agit également sur d'autres cellules immunitaires, les monocytes en promouvant leur fonction et leur sécrétion d'IL-8 (Kosaka *et al.*, 2002), et aussi induisant les fonctions des macrophages (Wan *et al.*, 2007). En stimulant la fonction des macrophages, l'hCG assainit l'endomètre en l'épurant des cellules apoptotiques et en le défendant d'éventuelles infections, deux mécanismes importants pour le maintien de la grossesse. Par ailleurs, l'hCG influence la différenciation et la fonction des cellules dendritiques, diminuant leur capacité à stimuler la prolifération des lymphocytes T (Wan *et al.*, 2008).

Au niveau des cellules nucléaires du sang périphériques, l'hCG induit la sécrétion de différentes cytokines, dont l'IL-1 $\beta$  et LIF et pourrait stimuler l'invasion trophoblastique (Yu *et al.*, 2015).

Finalement, l'hCG a différents effets sur les lymphocytes T (Cluster de Différenciation CD4+) , avec un impact positif sur la prolifération des cellules T CD4+25+ et en attirant ces cellules vers l'endomètre en début de grossesse (Khil *et al.*, 2007 ; A. Schumacher *et al.*, 2009). Des études récentes montrent par ailleurs qu'une trop grande quantité d'hCG, telle qu'utilisée en procréation médicalement assistée ( PMA ) pour déclencher l'ovulation, serait délétère pour la réceptivité utérine, tout est une question d'équilibre (Evans et Salamonsen, 2013).

### II-5-2-LH :

La LH est sécrétée par la glande pituitaire et est une glycoprotéine hétéro-dimérique avec une masse moléculaire de 28kDa comprenant deux sous-unités. Cette hormone a un rôle essentiel dans la reproduction en induisant la maturation ovocytaire et en provoquant l'ovulation durant le cycle menstruel. La LH contrôle la production de la progestérone par le corps jaune et si une grossesse survient chez l'être humain, l'hCG sécrétée par les cellules embryonnaires supplante le rôle de la LH pour la régulation de la production de la progestérone. Pour l'établissement de la grossesse, la LH favorise la décidualisation de l'endomètre. Des scientifiques ont exploré les propriétés d'adhésion des lymphocytes dans l'utérus murin et ont révélé que cette adhésion était plus grande en présence de LH. Ces auteurs ont suggéré que la LH pourrait activer les molécules d'adhésion à la surface des précurseurs des cellules uNK, ainsi qu'augmenter leur recrutement dans l'utérus. Ils suggèrent encore que la LH pourrait avoir un impact sur le recrutement des cellules uNK (Van Den Heuvel *et al.*, 2005)

### III- développement embryonnaire et grossesse

#### III-1- La période embryonnaire :

La période embryonnaire va de la quatrième à la huitième semaine du développement, et au cours de laquelle la gastrulation a lieu.

##### III -1-1- La gastrulation :

C'est la période de développement au cours de laquelle se mettent en place les 3 feuillets primitifs de l'embryon, à l'origine de tous les organes/tissus du nouveau-né et de l'adulte :

- Ectoderme ou ectoblaste, feuillet superficiel.
- Mésoderme ou mésoblaste, feuillet moyen.
- Endoderme ou endoblaste, feuillet inférieur (**Bourenane, 2011**).

Le domaine latéral forme l'ectoderme de surface, précurseur de l'épiderme. L'endoderme qui donne naissance à l'épithélium de surface des muqueuses digestive et respiratoire ainsi qu'à l'épithélium glandulaire de nombreuses glandes annexées à ces tractus. Les cellules endothéliales des futurs vaisseaux sanguins de l'embryon dérivent du mésoderme (**Catala, 2002**).

##### III-1-2- La neurulation :

La neurulation primaire est la transformation de l'ectoderme de la région sus-chordale en un tube neural primitif. La neurulation secondaire, par opposition à la neurulation primaire, concerne le développement de la partie terminale de la moelle épinière. Rappelons que la ligne primitive produit avant de disparaître (29<sup>ème</sup> jour), une structure mésoblastique qui persiste et qui s'appelle l'éminence caudale. Cette dernière sera à l'origine de la partie caudale du tube neural et de l'élongation de la moelle épinière (**Lowery et Sive, 2004**).

##### III -1-3- La métamérisation :

Le mésoblaste para-axial est constitué de cellules épiblastiques s'invaginant depuis le nœud primitif et depuis la partie crâniale de la ligne primitive. Il forme une paire de condensations cylindriques au contact immédiat de la notochorde. Dès le début de la troisième semaine, ces cylindres vont être segmentés en somitomères (métamérisation) cranio-caudale. Les somitomères sont constitués d'amas de cellules mésoblastiques prismatiques pluristratifiés enroulés autour d'un axe central. C'est à partir de ces somites que vont développer les 33 vertèbres de la colonne vertébrale et les muscles squelettiques correspondants (**Lopez-Sanchez et al., 2001**).

**III-2- Évolution définitive des feuillets :**

Pendant le 2<sup>ème</sup> mois a lieu l'organogénèse : les principaux organes se forment entre la 4<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> semaine. L'embryon de 8 semaines a des membres, une face, des oreilles, un nez, des yeux, son cœur est cloisonné, sa gonade différenciée. Son cerveau, son estomac, son foie, ses reins sont fonctionnels. Durant la période fœtale, les organes qui se sont développés durant la période embryonnaire (organogénèse) croissent et se différencient. On estime que 90% des 4500 structures répertoriées chez l'adulte apparaissent à l'état de débauches déjà durant la période embryonnaire. Dès la 8<sup>ème</sup> semaine, le fœtus prend des allures typiquement humaines, bien qu'à la fin du premier trimestre la tête soit toujours proportionnellement plus grande. Les yeux en revanche se déplacent vers l'avant, et tant le pavillon de l'oreille que la crête du nez sont déjà formés. Il en va de même pour les paupières qui sont nettement reconnaissables. Sur le corps se développent de fins cheveux, le lanugo, qui seront remplacés peu avant l'accouchement par des cheveux terminaux (**cours d'embryologie humaine, les universités de fribourg, Lausanne et Berne ,2009**).

**IV- Modifications physiologiques durant la grossesse :**

La grossesse se caractérise par d'importants ajustements physiologiques de tous les systèmes. Ces nouvelles caractéristiques ne sont pas toujours à l'avantage de la mère : elles permettent vraisemblablement l'efficacité maximale de la croissance et du métabolisme du fœtus. Le fœtus, par l'intermédiaire des hormones placentaires déversées dans la circulation maternelle, manipule les mécanismes homéostatiques de la mère. Un grand nombre de modifications apparaissent tôt au cours de la gestation, anticipant les demandes métaboliques du fœtus. Il est utile de savoir quels paramètres biologiques sont perturbés pour ne pas faire d'examens inutiles car ininterprétables et pour ne pas les considérer comme pathologiques et traiter à tort (**Elssevier Masson,2014**).

**IV-1- Modification cardiovasculaires :**

Au cours du 1<sup>ier</sup> et 2<sup>ième</sup> trimestre, les changements hémodynamiques apparaissent dès la 6<sup>ième</sup> semaine d'aménorrhée et sont caractérisés par une augmentation du débit cardiaque associé à une baisse des résistances vasculaires systémiques (RVS ) et pulmonaires et une augmentation du volume d'éjection systolique .cette baisse d'RVS par la sécrétion de la progestérone et d'autres facteurs qui est à l'origine de cet état d'hyperdynamisme circulatoire. La baisse de la pression artérielle stimule la sécrétion de la vasopressine, l'hyper-débit est dû à l'augmentation de la volémie qui est l'expression de la rétention hydro-sodée par les œstrogènes et de l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone puis à la tachycardie. En parallèle, la progestérone permet l'adaptation

vasculaire à cette hyper-volémie par un relâchement des parois veineuses et des sphincters capillaires en augmentant la capacité du lit vasculaire. (Cabrol.D et al.,2003, Thoulon JM,2005).

Le cœur subit des modifications structurales semblables au cœur d'un sportif de haut niveau. La taille des quatre cavités et surtout de l'oreillette droite augmente dès la fin du premier trimestre. Une hypertrophie ventriculaire gauche est également remarqué, et une augmentation du diamètre des anneaux valvulaires pulmonaires et tricuspides (Campos O, 1993).

#### **IV-2- Modifications endocrines :**

##### **IV-2-1- La thyroïde :**

La TSH plasmatique diminue quand il y a le pic d'hCG placentaire puis augmente en restant dans la normale. Il existe une possibilité de goitre maternel par carence iodée car : il y a une augmentation de la filtration glomérulaire et de l'excrétion rénale d'iode, ou il y a des pertes d'iode au niveau du complexe fœto-placentaire en fin de grossesse. L'hypertrophie de la glande est un mécanisme compensateur, afin de maintenir la production hormonale. L'hyper-œstrogénie entraîne un taux plus que doublé de la protéine de transport, la Thyroxin Binding Protein (TBG) pendant la grossesse. L'augmentation de la TBG accroît la liaison de thyroxine (T4) et de thryiiodothyronine (T3). La production hormonale thyroïdienne augmente d'au moins 40 % dès le 1er mois, 75 % au 3e mois. Il en résulte une augmentation de la concentration de la T4 totale et à un moindre degré de la T3 totale proche de 1,5 fois la normale, apparaissant dès le début de grossesse (Letombe B ,2012).

##### **IV-2-2- La parathyroïde :**

Les modifications maternelles du métabolisme phosphocalcique au cours de la grossesse sont importantes. Elles sont principalement liées à la minéralisation rapide du squelette fœtal, une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, une diminution de l'excrétion rénale de calcium, une augmentation des stocks calciques du squelette, une phosphoremie diminuée jusqu'à 30 Semaines d'Aménorrhée (SA), puis elle augmente jusqu'au terme (Cabrol.D et al.,2003, Thoulon JM,2005).

##### **IV-2-3- L'hypophyse :**

Le taux de prolactine sérique monte progressivement pour être 5 à 10 fois plus élevé en fin de grossesse. Plus sa production augmente, plus celles de FSH et de LH (qui sont bas pendant la grossesse) diminuent. L'ocytocine augmente en cours de grossesse, pour atteindre 165 µg/ml. Son rôle dans le déclenchement physiologique du travail est discuté, sa sécrétion pendant le travail est Périodique et brève, et la fréquence des pics augmente au fur et à mesure que le travail avance.

L'ocytocine aurait un rôle régulateur, mais non inducteur dans le déclenchement du travail (**Cabrol.D et al.,2003, Thoulon JM,2005**).

La progestérone collabore avec les œstrogènes pour préparer l'endomètre à la nidation de l'ovule fécondé. Un taux élevé de progestérone inhibe également la libération de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GNRH) et de prolactine. Lorsque la concentration de progestérone baisse durant la grossesse ou que son action est inhibée, une menstruation est déclenchée et l'embryon est évacué en même temps que le revêtement (**Alou Diaby ,2006**).

#### **IV-2-4- La glande surrénale :**

L'unité fœto-placentaire sécrète une grande quantité d'hormones stéroïdes ou peptidiques qui modifient le fonctionnement des glandes endocriniennes maternelles. Les stéroïdes sexuels augmentent œstrogènes, progestérones et androgènes (élevés au 1<sup>ier</sup> trimestre et atteint leur maximum vers 32 SA), ainsi que l'hormone placentaire lactogène. La synthèse des stéroïdes s'effectue à la fois dans les surrénales maternelles et fœtales. Le placenta ne synthétise pas les stéroïdes, mais il joue un rôle important dans leur métabolisme. Les catécholamines sont peu modifiées sauf L'adrénaline et la noradrénaline qui diminuent. Le cortisol plasmatique double dès le début de la grossesse. Mais, la fraction libre restant stable, il n'y a pas de trouble clinique. L'aldostérone (minéralo-corticoïdes) augmente également car le système rénine-angiotensine-aldostérone est stimulé pendant la grossesse. Ce système est régulé par la volémie, la natrémie et la kaliémie. La sécrétion est fortement stimulée lors de l'accouchement (**Cabrol.D et al.,2003, Thoulon JM,2005**).

#### **IV-3-Modification du métabolisme glucidique :**

Au cours du 1<sup>ier</sup> et 2<sup>ième</sup> trimestre, les métabolismes sont modifiés pour faire face aux exigences du développement de l'œuf et de ses annexes. Le métabolisme de base augmente de 15 à 30% surtout, la prise de poids est continue. Elle répond au développement de l'œuf, de l'utérus, des glandes mammaires, de l'eau et des électrolytes et des réserves stockées. Le métabolisme glucidique est le plus précocement et le plus profondément modifié pour répondre aux besoins énergétiques. La prédominance habituelle de l'hyper-insulinémie, en début de grossesse sera responsable des hypoglycémies avec baisse de la tension artérielle, le plus souvent associées à des fringales et surtout à une acétonémie apparaissant au lever et se traduisant par les nausées et les vomissements gravidiques classiques. Au cours du 3<sup>ième</sup> trimestre, la croissance du fœtus devient exponentielle et ses besoins nutritionnels augmentent. Pour s'adapter à cette nouvelle

configuration, le métabolisme maternel est réorienté vers un catabolisme: la progestérone, le cortisol, les prolactines et la leptine induisent une diminution de la réponse à l'insuline ayant pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques en acides gras libres et en glycérol.

Il en résulte une plus grande concentration de nutriments maternels disponibles pouvant traverser le placenta et atteindre le fœtus (Catov JM, et al.,2007 ).

#### **IV-4- Modifications hématologiques :**

Dès le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse, la masse sanguine augmente de façon précoce et progressive au cours de la grossesse, avec une augmentation importante du volume plasmatique (+ 40 %) et dans une moindre mesure du volume globulaire (+ 15 %). L'augmentation du volume plasmatique n'est pas compensée par l'augmentation de l'érythropoïèse, ce qui aboutit à une fausse anémie par hémodilution. L'augmentation de l'érythropoïèse nécessite un apport accru en fer et en acide folique. La ferritine diminue en cours de grossesse (- 35% au 3<sup>ème</sup> trimestre) du fait de la consommation fœto-placentaire, l'hyperleucocytose, essentiellement à polynucléaires neutrophiles, débute dès le 1er trimestre, s'accroît en fin de grossesse. Le taux des ions sodium ( $\text{Na}^+$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ) et chlore ( $\text{Cl}^-$ ) restent à peu près stables, le calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) et le magnésium ( $\text{Mg}^{++}$ ) diminuent à cause du transfert de ces électrolytes de la mère au fœtus et de l'augmentation de leur filtration glomérulaire. La diminution du  $\text{Ca}^{++}$  entraîne la stimulation de la parathormone (Cabrol.D et al.,2003, Thoulon JM,2005).

#### **IV-5- Modifications des fonctions rénales :**

La grossesse normale entraîne des modifications physiologiques de la fonction rénale et des compartiments liquidiens de l'organisme.

- Augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 30 à 50 % au cours de la grossesse : elle débute dès 6 SA, est maximale aux 2e et 3e trimestres puis diminue à partir de 36 SA.
- L'augmentation du DFG s'explique par la forte augmentation du flux plasmatique rénal, auquel s'associe une diminution précoce de l'albumine plasmatique et la diminution de la pression oncotique.
- Augmentation de l'excrétion urinaire de sucres réducteurs, de nombreux acides aminés et de protéines, l'excrétion d'autres sucres (lactose, fructose, xylose) est également augmentée pendant la grossesse et une lactosurie est présente chez 50 % des femmes enceintes à terme. Il existe une protéinurie physiologique, pouvant aller jusqu'à 300 mg/ 24 heures.



- L'augmentation de l'eau totale est de l'ordre de 7,5 kg. La majeure partie de cette eau est intracellulaire, mais il existe une expansion associée des volumes extracellulaires. Le volume plasmatique augmente de 50 % pendant la grossesse. Cette hypervolémie est perçue comme normale par les récepteurs volémiques d'où l'inutilité des diurétiques ou de la restriction sodée (**Letombe B et al.,2012 ;Pierre .F , Bertrand J ,2009 ;Greer.L et al.,2009**).
- L'Osmolarité plasmatique diminue du fait de la baisse de l'urée sanguine, une baisse modérée de la natrémie et une diminution du seuil osmotique de la soif (**Letombe B et al.,2012 ;Pierre .F , Bertrand J ,2009 ;Greer.L et al.,2009**).

#### **IV-6-Modifications respiratoires :**

##### **IV-6-1- Modifications anatomiques :**

Certaines modifications surviennent des 10 à 12 SA, c'est-à-dire bien avant que l'utérus refoule le diaphragme : les côtes inférieures s'évasent, l'angle xiphoïdien passe de 70° à 105°, le niveau du diaphragme s'élève de 4 cm, le diamètre antéro-postérieur du thorax augmente de 2 à 3 cm. Il existe aussi une hypotonie des abdominaux ainsi qu'une congestion de l'arbre respiratoire (**Cabrol.D et al.,2003, Thoulon JM,2005**).

##### **IV-6-2- Modifications fonctionnelles :**

Il y a une augmentation du débit sanguin pulmonaire et une augmentation de la captation de l'oxygène par minute. L'augmentation des besoins en oxygène (pour le fœtus et le placenta) est de 20 à 30 %. L'élévation du taux de progestérone entraîne une augmentation du débit respiratoire avec une augmentation de la ventilation alvéolaire d'où une hyperventilation qui entraîne une hypocapnie et une légère alcalose respiratoire. L'augmentation de l'élimination du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) entraîne une baisse de la pression CO<sub>2</sub> artériel. Il y a donc une polypnée et une hypocapnie maternelles avec une tendance à l'alcalose respiratoire. Le potentiel d'H<sup>+</sup> (pH) reste cependant normal car il y a une augmentation de l'excrétion rénale des bicarbonates et une diminution de leur réabsorption. L'ensemble de ces phénomènes expliquent que de nombreuses gestantes se sentent facilement essouffées (**Cabrol.D et al.,2003, Thoulon JM,2005**).

**IV-7- Modifications hépatiques :**

Au niveau de la vésicule biliaire, la progestérone entraîne une hypotonie et donc une stase Vésiculaire. La vidange est donc ralentie. En parallèle, sous l'effet des œstrogènes, la concentration en cholestérol est accrue, augmentant l'indice de lithogénicité de la bile. Ces 2 phénomènes font que le risque de lithiase biliaire est augmenté. Au 3<sup>ème</sup> trimestre, le foie n'est pas palpable car il est refoulé par l'utérus en haut, à droite et en arrière. Son volume est inchangé. Les conséquences biologiques de ces modifications, surtout en fin de grossesse, sont multiples : une augmentation des phosphatases alcalines de 2 à 15 fois la normale, une augmentation des lipides et du fibrinogène ainsi qu'une diminution de l'albumine, de la bilirubine et de la créatinine (Cabrol.D et al.,2003, Thoulon JM,2005).

**IV-8- Modifications de la coagulation :**

La grossesse normale s'accompagne d'un état d'hypercoagulabilité avec une augmentation du fibrinogène et des facteurs VII, VIII et X, une diminution de l'activité fibrinolytique de la protéine S. Une interprétation finaliste serait de considérer la protection contre l'hémorragie du post-partum, au prix du risque de thrombose.

- **Facteurs de coagulation** : un grand nombre augmente considérablement dès le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse pour atteindre un taux maximum au 3<sup>e</sup> trimestre : le fibrinogène, le facteur VII coagulant, mais le facteur XIII diminue jusqu'à 50% ainsi que le facteur XI.
- **Activité fibrinolytique** : elle diminue progressivement au cours de la grossesse, puis se normalise rapidement après la délivrance.
- **La protéine S** : sous sa forme totale et libre diminue fortement en cours de grossesse (Letombe B et al.,2012 ;Pierre .F , Bertrand J,2009 ;Greer.L et al.,2009).

**IV-9-Modifications immunitaires :**

En ce qui concerne l'immunité humorale, la synthèse des immunoglobulines (Ig) commence tôt complétant ainsi par le passage trans-placentaire de ces Ig l'arsenal immunologique du fœtus, par rapport à la réponse immunitaire de type cellulaire ; elle peut apparaître dès la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. En effet, la grossesse constitue un paradoxe immunologique qui a permis la formulation de plusieurs hypothèses afin de comprendre ce mécanisme de tolérance de la greffe que constitue le fœtus, parmi lesquelles, une hypothèse qui s'appuie sur le fait que le fœtus ne développe pas une maturité antigénique ne peut pas être retenue car les antigènes apparaissent précocement à la surface des cellules pendant la vie embryonnaire. Une autre hypothèse

qui consolide l'absence de la réponse maternelle ou l'inaptitude de la mère à se sensibiliser vis-à-vis des allo antigènes d'origine fœtale ne peut également être retenue comme hypothèse car cette sensibilisation existe pour les antigènes du système ABO et du système (human leukocyte antigène ) HLA. (Cabrol *et al.*, 2003 ; Mandelbrot, 2014).

### V-Physiopathologie de la reproduction chez l'être humain :

L'infertilité est depuis plusieurs années, considérée par l'organisation mondial de la santé comme une pathologie à part entière, dans le cadre du concept de santé reproductive qui reconnaît à chaque être humain le droit à la procréation (Poncelet *et al.*, 2011). L'OMS fournit diverses définitions pour l'infertilité. Certaines définitions ont un caractère clinique, alors que d'autres ont été élaborées dans des contextes démographiques ou épidémiologiques (OMS, 2013).

Deux exemples d'une définition clinique de l'infertilité de l'OMS :

- “ *Infertility is a disease of the reproductive system defined by the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse* ”.
- “ *Infertility is the inability of a sexually active, non-contracepting couple to achieve pregnancy in one year* ” (OMS, 2013).

Les définitions démographiques ont pour but de refléter les changements démographiques au sein d'une population ainsi que les différences de fécondité entre diverses populations (Gurunath *et al.*, 2011).

- “ *An inability to become pregnant with a live birth, within five years of exposure based upon a consistent union status, lack of contraceptive use, non-lactating and maintaining a desire for a child* ” (OMS, 2013).

Les définitions épidémiologiques se rapportent la prévalence de l'infertilité médicale au sein d'une population donnée. Ainsi, la mesure privilégiée est l'absence de grossesse. L'exposition au risque de devenir enceinte doit être prise en compte, bien qu'il soit défini de façon variable d'une étude à l'autre (Gurunath *et al.*, 2011).

- “ *Women of reproductive age (15-49 years) at risk of becoming pregnant (not pregnant, sexually active, not using contraception and not lactating) who report trying unsuccessfully for a pregnancy for two years or more* ” (OMS, 2013).

Malgré les variations de termes et de définitions de l'infertilité, certains auteurs ont signifié que l'infertilité correspondait davantage à la définition de l'incapacité plutôt qu'à celle de la maladie. Puisqu'une personne présentant une infertilité idiopathique peut-être en parfaite santé physique et émotionnelle malgré l'échec de la reproduction. En effet, l'infertilité peut être causée par une maladie telle que l'endométriose ou le cancer des testicules. Elle peut également être la cause de maladies telles que la dépression et des troubles d'anxiété. Les défauts de différenciations des spermatozoïdes, d'implantation embryonnaire, ou également un dysfonctionnement utérin, les maladies endocrines, les anomalies du cycle menstruel et tubaires, chez la femme, l'hypogonadisme hypo-gonadotrophique, l'insuffisance testiculaire, et anomalies du spermogramme chez l'homme sont parmi les causes de l'infertilité du couple (**Khetarpal et Singh, 2012**).

L'infertilité peut survenir d'anomalies de la fécondation, elles surviennent si :

- L'un des gamètes est porteur d'une anomalie chromosomique, celle-ci sera transmise au zygote.
- Deux spermatozoïdes entrent ensemble dans l'ovocyte : ce phénomène rare est à l'origine d'un œuf à 66 chromosomes + 3 chromosomes sexuels (triploïdie).
- Une erreur de réplication de l'ADN des pronucléus survient au moment de l'amphimixie.
- La répartition des chromosomes au moment de la formation des deux blastomères est inégale.

C'est l'étiologie retrouvée qui oriente la prise en charge. Celle-ci peut être l'abstention thérapeutique, lorsque l'infertilité est récente, la femme jeune et l'exploration initiale négative. À l'autre extrême en cas de pathologies sévères intéressantes l'un ou les deux membres du couple, on fait appel aux techniques les plus sophistiquées d'aide médicale à la procréation (**Bry-Gaillard et al., 2014**).

# CHAPITRE II

## LES AVORTEMENTS SPONTANÉS À RÉPÉTITION

**I- Définition**

L'Avortement spontané selon l'OMS correspond à l'expulsion hors de l'organisme maternel d'un fœtus de moins de 500 grammes ou de 22 SA (Garcia-Enguidanos *et al.*, 2002). Les avortements spontanés apparaissent souvent de façon aléatoires, et nombreuses sont les femmes qui vont en être touchées au cours de leur vie. Plusieurs femmes recevront un diagnostic d'avortement spontané suite à des saignements vaginaux et/ou des crampes utérines. D'autres n'auront eu aucun signe avant-coureur de cet arrêt de grossesse que sont les saignements ou les crampes, par exemple, et l'apprendront seulement au moment de leur première échographie (Morin et Vanden Hof, 2006). L'avortement spontané peut être classé, selon ses caractéristiques cliniques, en différentes catégories (Poncelet et Sifer, 2011).

**II- Symptomatologie**

Plusieurs signes peuvent être rencontrés en fonction du stade évolutif.

**II-1- Menace d'avortement**

Métrorragie et coliques discrète : ces métrorragies sont faites de sang rouge ou noir mais toujours sans caillots. Un fait important est à signaler ici : l'absence de contractions utérines et de fièvre. C'est une phase importante car un traitement entrepris précocement peut sauver l'œuf s'il est vivant et génétiquement viable. À l'examen, le col est long et fermé, l'utérus est d'une taille en rapport avec le terme de la grossesse (Daftary, 2005).

**II-2- L'avortement proprement dit**

La patiente consulte pour des métrorragies persistantes, d'un sang rouge avec des caillots et/ou des douleurs à type de contractions utérines rythmées. À l'examen on retrouve :

- Au speculum de saignements souvent abondants gênant l'examineur, le produit est expulsé au niveau du vagin.
- Au toucher vaginal on retrouve un col modifié, ramolli, raccourci, surtout ouvert aux 2 orifices. L'utérus est d'un volume inférieur ou supérieur au terme de la grossesse (Sennaoui *et al.*, 2015).

### III- Classification générale

#### III-1- Avortement thérapeutique

C'est l'interruption de la grossesse décidée par le médecin pour une raison médicale. Elle peut être eugénique lorsqu'il existe une malformation fœtale reconnue ou suspectée. Elle peut se faire pour sauvetage maternel si l'évolution de la grossesse engendrera un risque majeur pour la santé ou la vie de la mère (Merger *et al.*, 2003).

#### III-2- Avortement non médicalisé

Selon L'OMS, il est défini comme : « une intervention visant à interrompre une grossesse non désirée soit par des personnes qui ne possèdent pas les compétences nécessaires soit dans un contexte où les conditions sanitaires minimales n'existent pas ou les deux à la fois » (OMS, 2019).

#### III-3- Avortement à répétition

Selon l'OMS, c'est la survenue de deux FCS ou plus ; consécutifs chez la même patiente, également appelé : maladie abortive (Lansac *et al.*, 2002).

#### III-4- Avortement inévitable

Le processus d'avortement est réellement déclenché, la grossesse sera expulsée tôt ou tard ; aucun retour en arrière n'est possible car la contractilité utérine est intense et ne s'arrête qu'à l'expulsion du produit de la grossesse en dehors de la cavité utérine (Daftary, 2005).

#### III-5- Avortement manqué

C'est une rétention des produits de conception bien après la mort reconnue du fœtus avec une période d'une durée de 2 mois de façon conventionnelle dans la définition (Daftary, 2005).

#### III-6- Classification des fausses couches spontanées à répétition en fonction de

##### III -6-1- La chronologie

###### A) Fausses couches spontanées ultra-précoces ou infracliniques

Appelées aussi avortements menstruels spontanés, ou nidations précocement abortives, survenant avant l'implantation du blastocyste ou juste après l'implantation, ce type d'avortement désigne tout avortement spontané survenant dans les 7<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour suivant l'implantation ovulaire, ce qui correspond aux 8<sup>ème</sup> au 17<sup>ème</sup> jour post-conceptionnel (Abbara, 2015).

**B) Fausses couches spontanées précoces**

Qui survient à partir du 18<sup>ème</sup> jour post-conceptionnel jusqu'à la fin du premier trimestre, après que l'œuf ait été bien implanté dans l'endomètre utérin. La grossesse est cliniquement décelable (Andriatsiaranimanga, 2005 ; Diacoumba, 2008).

**C) Fausses couches spontanées tardives**

L'avortement spontané du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse : c'est l'expulsion spontanée au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse d'un fœtus avant la 22<sup>ème</sup> SA ou moins de 500 grammes.

**III -6-2 - Le stade évolutif**

**D) FCS retardée ou grossesse arrêtée :** il s'agit d'une découverte fortuite d'une grossesse arrêtée au premier trimestre avec un embryon sans activité cardiaque ou un œuf clair.

**E) Mort fœtal *in utero* :** avortement après 25 SA.

**F) FCS menaçante ou menace de FC :** présence de métrorragie au premier trimestre, absence d'expulsion en cours avec un col fermé.

**G) FCS en cours ou inévitable :** associant douleur et métrorragie d'intensité croissante, col ouvert et expulsion en cours.

**H) FCS complète :** définie par une disparition des douleurs, une diminution des saignements, col fermé après une expulsion associée à une vacuité utérine à l'échographie.

**I) FCS incomplète ou rétention trophoblastique :** avec rétention du produit de conception qui se manifeste par la persistance de douleur et/ou de saignements secondaires à la persistance d'une rétention retrouvée à l'échographie (Agostini *et al.*, 2006 ; Beucher, 2010).

**IV- Épidémiologie**

L'incidence des ASR correspond au nombre des femmes qui souffrent chaque année des pertes consécutives de grossesse dans une population à risque. Les ASR sont fréquentes, concernant 15 à 20% des grossesses et au moins une femme sur quatre durant sa période d'activité génitale présente une FCS (Beucher *et al.*, 2014). En outre, ces chiffres peuvent être incertain, car certaines femmes ne se rendent pas compte qu'elles ont avorté et d'autres ne consultent pas un médecin même en cas de doute (Sennaoui *et al.*, 2015).



Pour chaque année, de 2003 à 2012, une étude a été menée sur l'incidence des ASR et qui a été calculée dans deux différentes populations à risque : la première population a inclus les femmes âgées entre 18 et 42 ans, la deuxième population a inclus les femmes enregistrées comme enceintes (qui ont accouché ou ayant vécu des fausses couches). L'incidence des ASR dans les deux populations a augmenté de 74% et 58%, respectivement, au cours de la période d'étude (Rasmak *et al.*, 2017).

## V- Étiologie et hypothèse physiopathologique

### V-1- Étiologie mécanique

Des anomalies utérines seraient trouvées chez jusqu'à 19% des femmes atteintes d'ASR et peuvent être classées comme acquises ou congénitales. Les anomalies acquises comprennent les myomes et les polypes de l'endomètre, les synéchies tandis que l'utérus cloisonné est classé parmi les anomalies congénitales (Jaslow *et al.*, 2010).

#### V-1-1- Anomalie utérine

##### a) L'utérus cloisonné

Les avortements sont fréquents dans les utérus cloisonnés. Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer les avortements :

- **Un défaut de croissance de la taille de l'utérus** qui ne peut s'adapter à la grossesse, théorie contredite par les résultats des métroplasties abdominales qui réduisent cette taille.
- **Une incompetence cervicale**, parfois secondaire aux manœuvres instrumentales lors des avortements précédents mais qui n'explique pas les avortements du premier trimestre.
- **Une vascularisation et une innervation anormale de la cloison** à l'origine d'une implantation défectueuse. Le site d'implantation est fondamental, les grossesses qui s'implantent ailleurs que sur la cloison se déroulent normalement.

Les métroplasties abdominales bien qu'efficaces avaient l'inconvénient théorique d'imposer une césarienne, mais avaient surtout la réputation d'entraîner environ 30% de stérilités post-opératoires. La métroplastie contrôlée par hystérocopie ou échographie est efficace et sans danger. L'indication de la résection hystérocopique de la cloison sera posée dans un contexte d'avortements à répétition, d'avortement au second trimestre ou d'accouchement prématuré. Dans une série de 165 patientes dont 67 ont eu deux fausses couches et 98 au moins trois, on retrouve à l'hystérocopie 28% d'anomalies utérines dans le premier cas et 32% dans le second (Weiss *et al.*, 2005).

**b) Les synéchies**

Les synéchies correspondent à l'accolement par adhérences des faces internes de l'utérus. Elles peuvent être totales lorsqu'elles intéressent l'ensemble de la cavité et l'isthme utérin ou être partielles lorsqu'elles concernent une portion variable de la cavité utérine et/ou de l'isthme (Bricou *et al.*, 2009). Les synéchies sont présentes chez environ 1,5% des patientes ayant un antécédent opératoire et chez 7 à 21,8% des patientes présentant des ASR (Ventolini *et al.*, 2004).

**c) Les Myomes**

Le léiomyome, plus communément appelé myome ou encore fibrome utérin, est une tumeur bénigne de l'utérus humain, qui se développe aux dépens des cellules musculaires lisses (Bazot *et al.*, 2004). La transformation du myomètre en fibrome implique des anomalies génétiques, l'influence de facteurs de croissance locaux, et surtout l'action des œstrogènes et de la progestérone. Les fibromes augmentent le risque de fausse couche spontanée en début de grossesse (Bukulmez et Doody, 2006). Cela concerne uniquement les femmes ayant de volumineux fibromes sous-muqueux qui déforment la cavité utérine, ou lors de la croissance rapide du volume du myome (Ouyang *et al.*, 2006).

**d) Autres malformations utérines**

- **L'hypotrophie utérine** : c'est un utérus d'aspect rigoureusement normal mais dont les dimensions sont réduites.
- **L'hypoplasie utérine** : c'est un utérus dont les dimensions sont réduites et dont la morphologie et les proportions sont également modifiées. Les dimensions et les proportions sont celles d'un utérus infantile ou fœtal.
- **De béance cervico-isthmique** : c'est la rupture du verrou de la chambre utérine (Diaby, 2006).

**e) Endométriose**

L'endométriose se définit par la présence, en situation ectopique, de foyers composés d'un tissu possédant les mêmes caractéristiques morphologiques et fonctionnelles que l'endomètre (cellules glandulaires et stroma). Ces foyers, en se comportant comme l'endomètre, sous l'influence des hormones, entraînent des lésions et des signes spécifiques de la maladie (Darai *et al.*, 2007 ; Poncelet et Sifer, 2011).

Sur de petites séries rétrospectives étudiant son effet dans le cadre de cycles d'AMP, elle serait associée à une diminution des taux d'implantation et à une augmentation des taux de FCS allant jusqu'à 50% contre 2,8% en l'absence d'adénomyose (Maheshwari *et al.*, 2012).

### V-1-2-Les anomalies des annexes

Plusieurs anomalies sont décrites dont la majorité concerne : l'artère ombilicale unique, les nœuds du cordon, les anomalies du placenta et l'hydramnios qui est un excès de liquide amniotique. Ces anomalies sont associées à des complications maternelles et fœtales telles que : mort fœtale ou le décollement placentaire prématuré (Keita, 2008).

### V-2- Étiologie infectieuse

Toute infection aigüe peut provoquer des avortements. Ces avortements peuvent récidiver si l'infection n'est pas découverte et guérie. L'infection arrive soit :

- **Par voie hématogène** (nécessité de traverser la barrière placentaire au niveau des villosités) : les infections virales seraient plus fréquentes durant le 1<sup>ier</sup> trimestre car les virus et les protozoaires traversent la barrière placentaire plus facilement que les bactéries.
- **Par voie ascendante** : principalement les infections bactériennes trans-cervicales après le premier trimestre (Poncelet et Sifer, 2011 ; Sennaoui *et al.*, 2015).

### V-3- Étiologie endocrinienne

#### V-3-1- Syndrome des ovaires poly-kystiques

Le Syndrome des Ovaires Poly-Kystiques (SOPK) est l'un des désordres hormonaux féminins les plus communs. Ses composantes sont multiples : reproductifs, métaboliques, néoplasiques et cardiovasculaires, ont un impact majeur sur la santé publique. L'excès d'androgène et la résistance à l'insuline, probablement d'origine génétique, sont à la base d'une grande partie de la symptomatologie clinique. La résistance à l'insuline du SOPK semble s'accompagner d'un plus grand risque d'intolérance au glucose, de diabète de type 2, d'anomalies lipidiques et peut entraîner le développement de maladies cardiovasculaires. En cas de traitement inducteur par citrate de clomifène dans le cadre de SOPK anovulant, est mis en évidence un taux de fausses couches d'environ 20%, potentiellement lié à l'effet anti-oestrogénique responsable d'une atrophie endométriale avec échec d'implantation. Toutefois, aucune étude ne met en évidence un risque accru d'ASR en cas de SOPK. Il est important en cas de SOPK avéré de rechercher un syndrome métabolique associé (Koivunen *et al.*, 2008).

### V-3-2-Insuffisance lutéale

Après ovulation, le corps jaune sécrète de la progestérone qui provoque une transformation sécrétoire de l'endomètre pour que l'implantation puisse se produire avant que le placenta ne prenne le relais de la production de progestérone. Cette dernière produite par le corps jaune fournit également le soutien nécessaire à une grossesse précoce. Un défaut dans la fonction du corps jaune est non seulement associé à l'échec d'implantation, mais aussi à une augmentation du risque de fausse couche (Haas et Ramsey, 2008).

Un dysfonctionnement en phase lutéale est associé à une production de progestérone insuffisante et à un risque d'échec d'implantation conséquent. Bien que certaines estimations suggèrent qu'il peut représenter un pourcentage important des cas d'infertilité, il reste peu de consensus sur ses critères diagnostiques, l'étiologie ou la réponse au traitement. La supplémentation par un progestatif est le traitement le plus couramment utilisé lorsque la dysfonction de la phase lutéale est suspectée. Cependant, comme la majorité des études cliniques ont mis l'accent sur le soutien de la phase lutéale en cours d'AMP (utilisation d'analogues de la GnRH ou aspiration des cellules de la granulosa au cours de la ponction ovocytaire), on en sait beaucoup moins sur le rôle des progestatifs chez les femmes présentant une infertilité due à un dysfonctionnement de la phase lutéale en dehors des cycles d'AMP. Malgré l'utilisation répandue de ces progestatifs et de nombreuses années d'expérience clinique, les essais contrôlés bien conduits sont actuellement limités et il semblerait qu'en cas de FCS sporadique, les progestatifs soient inefficaces pour prévenir le risque de récurrence de FCS (Haas et Ramsey, 2008).

### V-3-3- Dysthyroïdies

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-thyro-peroxydase (TPO) et anti thyroglobuline. Une augmentation du risque de fausse couche spontanée a également été mise en évidence en début de grossesse en cas de TSH supérieure à 2,5 mUI/L (De Groot *et al.*, 2012).

### V-3-4- Diabète

Le diabète équilibré n'est pas responsable de FCS, alors qu'un diabète déséquilibré est associé à une majoration du risque de FCS (Jovanovic *et al.*, 2005).

**V-3-5- L'hyperprolactinémie**

L'hyperprolactinémie est fréquemment associée à des anomalies ovulatoires. Elle pourrait également être imputée dans les ASR à une altération de la folliculogénèse ou de la maturation ovocytaire ou à une phase lutéale courte. Une étude portant sur un sous-groupe de patientes ayant fait des ASR dans un contexte d'hyperprolactinémie a montré l'efficacité de la bromocriptine sur le maintien des grossesses ultérieures. Le rôle délétère de l'hyperprolactinémie n'a pas été confirmé par une autre série, dont le faible effectif limite cependant l'intérêt (Gurbuz, 2003 ; Poncelet et Sifer, 2011).

**V-4- Étiologie immunitaire****V-4-1- Syndrome des anti-phospholipides**

Le Syndrome des Anti-Phospho-Lipides (SAPL) est une entité complexe associant des anomalies cliniques (de type thrombotique) et biologiques (la présence d'anticorps de type anti-phospholipides). Il se définit en obstétrique par l'association d'antécédents de pertes fœtales et de la présence d'anticorps anti-phospholipides (anti-cardiolipides et/ou anticoagulant circulant). Les Anti-Phospho-lipides (APL) pourraient nuire à la formation du placenta. Les deux auto-anticorps les plus fréquents l'anti-coagulant-lupique et l'anticorps anti-cardiolipine (ACL) sont dirigés contre la phospho-sérine et la phospho-éthanol-amine, protéines adhésives impliquées dans la formation et l'invasion trophoblastique. Des APL inhibent la synthèse d'hCG par du trophoblaste murin en culture. Ainsi, les ASR, reconnues comme facteurs de risque de pathologies placentaires thrombotiques tardives comme la prééclampsie ou l'hématome rétro-placentaire pourraient être dues à des thromboses placentaires précoces (Arvieux et Hachulla, 2002 ; Lejeune, 2003).

**V-4-2- Avortement immunologique**

Les Incompatibilités Fœto-Maternelles Érythrocytaires (IFME) sont définies par la fixation d'allo-anticorps maternels sur le globule rouge du fœtus, anticorps transmis pendant la grossesse et qui ont pour cible les antigènes de groupes sanguins du fœtus, d'origine paternelle. Les complexes immuns ainsi formés provoquent une immuno-hémolyse tissulaire. Les anticorps anti-érythrocytaires peuvent se développer au cours ou au décours d'une grossesse par activation du système immunitaire maternel, après une première étape de sensibilisation par des hématies fœtales porteuses de caractéristiques paternelles parvenues dans la circulation maternelle (Cortey *et al.*, 2012).

Ce passage d'hématies correspond à des Hémorragie Fœto-Maternelle (HFM) qui sont spontanées et dans ce cas occultes en cours de grossesse, avec une fréquence de 45% au troisième trimestre. Les HFM peuvent être provoquées : fausse-couche, interruption volontaire de grossesse, mort fœtale *in utero*, accouchement, etc. (Cortey *et al.*, 2012). La grossesse pourrait échouer par défaut d'anticorps bloquant. L'hypothèse des anticorps bloquants a inspiré les traitements immunologiques dont les fondements théoriques sont :

- La mère met en place une réponse immunitaire cellulaire qui doit être bloquée.
- Les anticorps bloquants apparaissent dans toutes les grossesses d'évolution normale.
- En l'absence de ces anticorps, il y a avortement. L'identité des antigènes HLA entre les deux partenaires a été accusée d'être à l'origine du défaut de synthèse des facteurs bloquants.

Des dysfonctionnements de l'immunité cellulaire sont à l'origine de plusieurs hypothèses. Une orientation de la réponse cellulaire T vers la voie T-helper1 (Th1) produirait des cytokines responsables de l'avortement. Chez les femmes affectées, le trophoblaste, le sperme, les microbes activeraient le système immunitaire maternel qui produirait les cytokines Th1, les interférons (IFN- $\gamma$ ) et les (Tumor Necrosis Factor) TNF- $\alpha$ , capables d'inhiber la prolifération, les fonctions du trophoblaste et la croissance embryonnaire. TNF- $\alpha$  induit la formation de thromboses. Selon les séries, 50 à 80% des femmes souffrant d'ASR inexplicables auraient une réponse cellulaire anormale de type Th1 vis-à-vis des antigènes trophoblastiques. L'activité des cellules NK serait plus élevée dans certains cas d'ASR (environ 12%). Ces hypothèses (défaut de reconnaissance, absence de facteurs bloquants, déficit en cytokines de type Th2, excès de cytokines Th1, excès d'activité NK) n'ont pas trouvé de confirmation pour l'instant (Poncelet et Sifer, 2011).

#### V-4-3- Le lupus

C'est une maladie d'origine auto-immune qui comporte des manifestations cliniques extrêmement polymorphes, cutané-viscérales, évoluant par poussées, associées à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire. Concernant les FCS répétées, toutes les études montrent que leur taux est augmenté en cas de lupus, atteignant 20 à 30% des grossesses. Les facteurs de risque de FCS précoces et de pertes fœtales tardives sont la présence d'anti-phospholipides et les antécédents de perte fœtale. Les études *in vitro* évoquent une toxicité directe des anti-phospholipides sur le développement embryonnaire et trophoblastique, avec des défauts d'invasion expliquant les FCS précoces et les pathologies placentaires plus tardives (Molad *et al.*, 2005).

## V-5- Étiologie vasculaire et métabolique

### V-5-1- L'hypertension et les maladies vasculaires

Les maladies hypertensives peuvent avoir une influence néfaste sur le développement ovulaire au début de la grossesse et comporte aussi bien des risques d'avortements que d'hypotrophie et de mort *in utero*. Facile à mettre en évidence, si l'hypertension évidente, si la tension artérielle 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 par le tabagisme. Chez ces patientes, il faudra découvrir l'origine vasculaire par des tests à l'effort, l'épreuve du froid, le *roll overtest* et l'étude des vaisseaux au niveau du fond d'œil et de l'endomètre qui peuvent être le siège de lésions vasculaires importantes (Diaby, 2006).

### V-5-2- Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est un trouble auto-immun associé à une intolérance au Gluten qui a pour effet la destruction progressive des villosités de l'intestin grêle. Les symptômes de la maladie cœliaque sont très divers et peuvent se produire à tout âge. Parmi ces symptômes, la maladie abortive est une circonstance rare de découverte de la maladie cœliaque. En effet, 19,4% des femmes atteintes de cette maladie ont des aménorrhées mais aussi, des oligo-hypo-ménorrhées, dysménorrhées et des métrorragies (Stazi et Mantovani, 2000). Il existe aussi une forte corrélation entre maladie cœliaque et fausses couches précoces, menaces d'avortement, toxémie gravidique et retard de croissance intra-utérin. La pathogénie de tous ces problèmes gynéco-obstétricaux reste méconnue, mais les hypothèses sont partagées entre l'origine auto-immune et la malnutrition (Eliakim *et al.*, 2001). Dans le cadre de la recherche de la physiopathologie de ces troubles, certains auteurs se sont intéressés à des vitamines et oligoéléments comme l'acide folique, le sélénium et le zinc. Ceux-ci sont des nutriments essentiels pour la fonction reproductive de la femme, et sont mal absorbés en cas de maladie cœliaque. Ces auteurs ont montré, entre autres, que le déficit en zinc engendre un trouble dans la sécrétion et l'action de la LH et celle de la FSH ce qui perturbe le fonctionnement ovarien. Ceci peut expliquer en partie les problèmes d'infertilité et de fausses couches précoces engendrées par la maladie cœliaque. L'autre piste physiopathologique explorée pour essayer de saisir le mécanisme de ces perturbations de la vie génitale associées à la maladie cœliaque est celle de l'auto-immunité. Dans ce sens, certains auteurs ont comparé des sérums de femmes en bonne santé à ceux de femmes atteintes de maladie cœliaque active avec des manifestations gynéco-obstétricales (Shamaly *et al.*, 2004).

Ils ont prouvé qu'il existait une relation entre la présence d'anticorps anti endomysium et anti trans-glutaminase et ces manifestations cliniques. Ces cas cliniques illustrent bien l'association entre la maladie cœliaque et les fausses couches à répétition (Shamaly *et al.*, 2004).

### V-6- Thrombophilie

En début de grossesse (5 à 7 SA), l'invasion trophoblastique des artères spiralées utérines entraîne l'apparition de bouchons vasculaires (*plugs*) conduisant au maintien de l'hypoxie embryonnaire nécessaire à sa bonne évolutivité. En effet, l'embryon est à ce stade dépourvu des moyens de défense enzymatique contre les radicaux libres de l'oxygène, et ces *plugs* luttent également contre les variations tensionnelles maternelles et permettent la mise en route du cœur embryonnaire et l'extraction des déchets embryonnaires vers les premiers lacs intervilleux (Merviel *et al.*, 2004).

Le problème est qu'en amont de ces *plugs*, les éléments figurés du sang stagnent et peuvent conduire à la formation d'un thrombus si la femme présente des facteurs de risque comme une thrombophilie. Lorsque les *plugs* doivent commencer à disparaître (à partir de la 8<sup>ème</sup> SA), les thrombus restent et la grossesse s'interrompt par défaut de perfusion de l'embryon. De même, ces thrombus peuvent empêcher la deuxième colonisation trophoblastique des vaisseaux utérins, et conduire à la survenue d'une pathologie vasculaire de la grossesse. Les thrombophilies génétiques sont liées soit à un déficit des inhibiteurs naturels de la coagulation (antithrombine III, protéines S et C), soit à des mutations du gène de la méthylène tétra-hydro-folates réductase, du gène de la prothrombine (G20210A) ou du facteur V (mutation Leiden) (Merviel *et al.*, 2004).

### V-7- Étiologie génétique

Les variables génétiques semblent jouer un rôle complexe dans l'efficacité de la reproduction humaine. Classiquement, les taux élevés d'erreurs chromosomiques ont été parmi les principales étiologies de la perte fœtale et des études plus récentes ont commencé à mettre en évidence le rôle important que des anomalies monogéniques spécifiques peuvent jouer dans le maintien de la grossesse (Kassie *et al.*, 2015).

#### V-7-1- Anomalies chromosomiques

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 causés par des anomalies chromosomiques structurales (6%) ou mosaïsme chromosomique (8%) (Goddijn et Leschot, 2000 ; Poncelet et Sifer, 2011).



On suppose que 50% des anomalies chromosomiques détectées dans les avortements spontanés se produisent *de novo* alors que les parents présentent des caryotypes normaux (Carvalho *et al.*, 2010). Les anomalies survenant *de novo* sont donc accidentelles et ne sont donc en principe pas responsable d'ASR. Cependant, l'incidence de certaines aneuploïdies méiotiques augmentant avec l'âge maternel (Stephenson *et al.*, 2002).

Les anomalies de nombre sont la majeure cause des FCS sporadiques et répétées, parmi ces anomalies ; des trisomies (16, 18, 21 ou 22), des triploïdies, polyploïdies et des monosomies X. Les anomalies de structure représentent 3 à 4% des aberrations chromosomiques et sont constituées de 3 variétés : la translocation, la mosaïque et les chromosomes en anneau (Carvalho *et al.*, 2010).

### V-7-2- Anomalie génique

La mutation génique consiste en une altération fine de la molécule ADN. Elle n'est donc pas visible, contrairement à l'aberration chromosomique, jusqu'à présent il a été détecté que les mutations des gènes de structures responsables de la synthèse des enzymes, des protéines et des récepteurs des cellules. Ainsi, des altérations graves d'un ou plusieurs gènes, incompatible avec la vie sont non seulement hautement probable mais *a priori* fréquentes en début d'embryogenèse et seraient à l'origine d'avortement très précoce, notamment infra clinique. Cette hypothèse est étayée par divers arguments. Après avoir éliminé toutes les causes connues d'avortements, y compris les aberrations chromosomiques, il reste une proportion importante d'avortement d'étiologie inconnue parmi lesquels le pathologiste constate surtout les décès embryonnaires fœtaux apparemment primitif *in utero*. À l'origine de ces décès, il peut y avoir un blocage d'une grande voie métabolique et surtout, en raison de la nature dominante la transmission, des anomalies de structures des protéines (Diaby, 2006 ; Coutton *et al.*, 2012).

### V-8- Étiologie fortuite et psychologique

Sous ce qualificatif sont habituellement désignées les causes qui peuvent avoir une influence non prouvée médicalement mais auxquelles l'expérience donne un certain crédit : la fatigue, le travail debout, les trépidations, les longs voyages en voiture, etc. Il s'agit en général plus de facteurs déclenchant ou favorisant que de causes véritables. Il est certain qu'un utérus hypotrophique et hyper-contractile se contractera plus facilement et plus souvent chez une femme ayant une importante activité physique que chez une femme au repos ou ayant une vie calme : d'où les prescriptions logiques de prudence qui en découleront (Lejeune et Carbonne, 2007).

L'écoute des patientes, le décryptage du traumatisme lié à l'annonce ou à la prise en charge des échecs de grossesses antérieures, la pression subie et la confiance qu'elles mettront dans la relation avec le médecin, augmentent les chances de succès des grossesses futures, de l'avis de tous les médecins qui les prennent en charge. Ce que les Anglo-Saxons appellent le *loving care*, c'est-à-dire l'empathie et le suivi rapproché en début de grossesse améliore de façon significative le pronostic obstétrical (Lejeune et Carbonne, 2007).

### V-9- Autres étiologies

- Le traumatisme unique, même violent, est une cause rare d'avortement avant la douzième semaine, l'utérus étant protégé de la contusion par la ceinture osseuse. Mais, il peut être l'occasion de l'interruption d'une grossesse déjà compromise.  
En revanche, les microtraumatismes répétés peuvent provoquer l'avortement. L'usage des engins motorisés en fournit un exemple et le travail sur certaines machines trépidantes en est un autre (Andriatsiaranimanga, 2005).
- La béance du col est une affection obstétricale rare, caractérisée par une dilatation cervicale indolore au cours du deuxième trimestre de la grossesse conduisant à l'expulsion du produit de la conception suite à une destruction traumatique des fibres musculaires de l'orifice interne du col ou suite à une inefficacité constitutionnelle congénitale. L'incompétence cervico-isthmique a été décrite pour la première fois par *Palmer* et *Lacomme* en 1947 (Abbara, 2016).
- Le facteur d'âge, lorsque la femme à l'âge > 30 ans, ayant des antécédents de fausses couches spontanées, le surpoids ou le faible poids suite à des mauvaises habitudes alimentaires (Toilibou, 2009).

### VI - La part de l'homme dans les FCSR

En effet, si 60% des fausses couches du premier trimestre sont dues à des anomalies chromosomiques et qu'une majorité est d'origine maternelle, la technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) sur les spermatozoïdes a montré une origine paternelle dans 8 à 12% des cas, correspondant à une incidence plus grande d'anomalies chromosomiques dans leurs gamètes. Une mesure de la fragmentation de l'ADN spermatique peut également être réalisée. Les causes de la fragmentation peuvent être génétiques : insuffisance en enzymes de réparation, augmentation des substances oxydantes secondaires à l'âge, processus infectieux et inflammatoire, ou à des facteurs environnementaux : toxiques, hydrocarbures, insecticides, chaleur, etc. Ces anomalies sont associées au risque de FCS (Gil-Villa *et al.*, 2009).

Les études chromosomiques des spermatozoïdes peuvent être établies et elles constituent une étiologie non négligeable à ce dysfonctionnement (Auger *et al.*, 2009). Elle peuvent être faites :

- Par fécondation hétérospécifique : c'est une technique qui permet de voir les spermatozoïdes et d'apporter des renseignements sur leur forme et leur structure.
- Par hybridation *in situ* : réalisée sur le noyau en interphase.
- La mesure de la fragmentation d'ADN : pour l'identification des cassures de l'ADN simple et double brin au niveau de l'ADN des spermatozoïdes.
- Par la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes : suite à des traumatismes ou à une infection, les hommes peuvent développer une immunité contre leurs propres spermatozoïdes, cela peut diminuer leur mobilité (Rives *et al.*, 2004 ; Auger *et al.*, 2009 ; Belloc, 2014).

## **VII - Démarche diagnostique et prise en charge**

### **VII -1- Interrogatoire**

Il est établi pour chercher et préciser : l'âge maternel, l'indice de masse corporel, des antécédents personnels gynécologiques, des antécédents obstétricaux, ainsi que des antécédents personnels thromboemboliques. La prise de toxiques, tabac, alcool, drogues ou médicaments, ainsi que les habitudes alimentaires sont explorés (Poncelet et Sifer, 2011 ; Lepage *et al.*, 2015).

### **VII -2-Examen clinique**

Cet examen vise à rechercher : un surpoids ou une anorexie, des signes d'hyperandrogénie, un syndrome génétique, un examen des seins pour la recherche d'une galactorrhée, un toucher vaginal qui peut orienter vers une endométriose pelvienne ou vers un utérus poly-fibromateux. L'examen au speculum pour rechercher la présence d'une malformation vaginale ou cervicale pouvant évoquer une malformation utérine. Un examen des testicules pour le conjoint est également nécessaire (Poncelet et Sifer, 2011 ; Lepage *et al.*, 2015).

### **VII -3- Bilan paraclinique et prise en charge**

Dosage d'anticoagulants circulants, test de céphaline activée, protéines S et C, dosage d'anticorps (AC) anti-nucléaires et anti-ADN, dosage d'AC anti-phospholipides, facteur rhumatoïde, AC lympho-cytotoxiques, AC anti HLA (Poncelet et Sifer, 2011 ; Lepage *et al.*, 2015).

**Examens chez la femme**

- **Sérologie** : le virus d'immunodéficience humaine (VIH), rubéole, toxoplasmose, cytomégalovirus, herpès simplex virus, hépatite B et C.
- **Culture cervicale** : aérobies, anaérobies, chlamydia, gonocoque, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, listeria.
- **Culture endométriale** : aérobies, anaérobies, chlamydia, gonocoque, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, listeria (Lepage *et al.*, 2015).

**Examens chez l'homme**

- **Sérologie** : VIH, cytomégalovirus, hépatite B et C.
- **Frottis urétral** : chlamydia, gonocoque, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.
- **Spermoculture** : chlamydia, gonocoque, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, aérobies, anaérobies (Lepage *et al.*, 2015).

**VII -4- Bilan biologique**

- **Bilan hormonal** : dosage du TSH, LH et FSH, dosage de la progestérone en phase lutéale, dosage de la prolactine, dosage de la testostérone, et de l'inhibine B.
- Glycémie à jeun et hémoglobine glyquée (HbA1c), Numération de la Formule Sanguine (FNS), micro-albuminurie.
- **Bilan de thrombophilie** : Taux de Thrombine (TP), Taux de Céphaline Activée (TCA), fibrinogène, recherche d'un déficit en protéine C ou en protéine S, antithrombine III, recherche déficit en homocystéine, recherche d'une résistance à la protéine C activée, recherche d'une mutation du facteur II (Poncelet et Sifer, 2011 ; Lepage *et al.*, 2015).

# CHAPITRE III

## CYTOGÉNÉTIQUE DES AVORTEMENTS SPONTANÉS À RÉPÉTITION

## I - Cytogénétique des avortements spontanés à répétition

Plus de 50% de femmes subissent une ou plusieurs fausses couches au cours de leur vie. La plupart des fausses couches surviennent à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse, ainsi, il a été estimé que 15% des grossesses (cliniquement reconnues) sont touchées (Rai *et al.*, 2006). Les anomalies génétiques aboutissent non seulement à une perte spontanée de grossesse mais également à des pertes récurrentes de celle-ci, en provoquant l'arrêt du développement embryonnaire (Feichtinger *et al.*, 2017). Les désordres génétiques représentent approximativement 25% des causes connues, alors que dans les cas inexplicés, l'incidence peut être plus élevée. Ces désordres pourraient impliquer le profil génétique des parents ou du fœtus, c'est pourquoi des tests doivent être effectués chez les deux parents ainsi que dans le matériel de la fausse couche. L'analyse cytogénétique des produits d'avortement spontané fournit de précieuses informations sur la fréquence des anomalies chromosomiques dans divers groupes ethniques, leur étiologie, les risques de récurrence et la suspicion d'une activité mutagène (Molazadeh *et al.*, 2014). Le caryotype présente une très bonne sensibilité en ce qui concerne le dépistage des anomalies chromosomiques de nombres et des aneuploïdies affectant les chromosomes sexuels qui représentent la plupart des assortiments chromosomiques fœtaux anormaux. Il permet également le dépistage d'autres aberrations chromosomiques, tant numériques que structurales, selon une résolution de 10 millions de paires de bases (10 Mb) d'ADN (Rickman *et al.*, 2006).

### I-1- Caryotype du couple

Il est un élément fondamental du bilan des ASR et doit être proposé à partir de trois FCS consécutives avec le même partenaire. Cet examen peut permettre de découvrir chez les parents des anomalies chromosomiques constitutionnelles équilibrées (translocations, inversions), ou la présence d'aneuploïdies sexuelles (avant tout monosomie X, surtout en cas de mosaïque [45, X0/46, XX]) (Jaslow *et al.*, 2010).

### I-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 ou 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. Les anomalies du caryotype sont étiquetées chez 8,92% des couples ayant fait au moins deux ASR, soit 15 sur 168. En effet, cette prévalence est largement supérieure à l'incidence des anomalies chromosomiques dans la population générale, communément estimée à 0,7% (Franssen *et al.*, 2005).

La plupart de ces anomalies sont des anomalies chromosomiques numériques ou aneuploïdies, et une minorité des cas sont causés par des anomalies chromosomiques structurales ou mosaïsme chromosomique (Goddijn et Leschot, 2000).

## **II- Cytogénétique des avortements spontanés à répétition**

### **II-1- Les anomalies de structure**

Les anomalies de structure affectent la fonction normale du gène touché ou la fonction d'autres gènes intervenant dans la poursuite de la grossesse (Theisen et Shaffer, 2010). Ces anomalies peuvent être des délétions, des duplications, des translocations ou des inversions ; seules les translocations et les inversions jouent un rôle majeur dans les fausses couches spontanées à répétition. Toutefois, pendant la gamétogenèse, la plupart des anomalies chromosomiques ont été développées *de novo*, tandis qu'une faible proportion a été héritée d'un parent qui a eu un réarrangement équilibré (Goddijn et Leschot, 2000).

#### **II-1-1- La translocation réciproque**

La translocation est une mutation génétique caractérisée par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues après cassure sur chacun des chromosomes. Si chacun des parents est porteur d'une translocation équilibrée, il est possible que leur enfant hérite d'une translocation déséquilibrée dans laquelle il y a un « morceau » de plus sur un chromosome et/ou un « morceau » manquant sur un autre. Les patients porteurs de ces translocations n'ont pas de phénotype particulier en dehors de troubles de la fertilité. Ce type de translocation s'observe plutôt en cas d'avortements à répétition ou de stérilité (Sanlaville et Turleau, 2011).

On peut également retrouver des fusions centriques aussi appelées translocations robertsoniennes. Elles se produisent entre chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) par fusion centrique ou, le plus souvent, par cassures dans les régions juxta-centromériques. La perte du bras court des chromosomes transloqués n'a pas de traduction clinique. Lors de la méiose, il existe un risque de formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes trisomiques ou monosomiques pour la totalité d'un chromosome. Le type des translocations contrôle le taux des risques des fausses couches spontanées, ce risque est plus élevé si la femme est la porteuse d'une translocation (Sanlaville et Turleau, 2011).

### II-1-2- Inversion chromosomique

Anomalie fréquente chez les couples avec ASR, suite au crossing-over méiotique, des gamètes déséquilibrés se forment, due à une inversion de l'ordre des gènes. Par ailleurs, l'inversion péricentrique est exposée à la formation de recombinants aneuploïdes, en fonction de la taille du segment inversé. Un segment chromosomique de plus de 100 Mpb, soit plus de 50% du chromosome, est à l'origine de large recombinant dont le produit de conception résulte dans les avortements. En revanche, aucun déséquilibre ne se produit pour les petites inversions dont la taille est inférieure à 50 Mpb, soit inférieure à 40% du chromosome. Dans le cas intermédiaire, quelques gamètes recombinants seront formés (Anton *et al.*, 2005). À côté de la taille, la probabilité du déséquilibre génétique dépend du segment chromosomique impliqué dans l'inversion, plus spécifiquement, les points de cassures générés. Le risque reproductif au cours de l'inversion chromosomique soit multifactoriel et qu'il s'y s'ajoute un effet interchromosomique (EIC) à l'origine de l'augmentation des aneuploïdies (Demirhan *et al.*, 2008).

### II-2- Erreurs de méiose

Durant la méiose, le jeu diploïde parental habituel de 46 chromosomes est réduit au nombre haploïde de 23 chromosomes. Des évènements non-disjonctionnels durant la méiose I ou II, pouvant toucher aussi bien les ovocytes que les spermatozoïdes, peuvent entraîner des produits de conception monosomiques ou trisomiques suite à la formation d'un gamète avec un chromosome en plus ou en moins par rapport au nombre haploïde. À l'exception de la monosomie X complète, il apparaît que les monosomies autosomiques sont létales au début du développement embryonnaire et ne sont généralement pas identifiées dans les grossesses évolutives (Haoud, 2014).

### II-3- Les anomalies de nombre

De manière générale, la plupart des anomalies chromosomiques rencontrées résulte soit d'une erreur méiotique, soit une erreur mitotique (menant à un mosaïcisme), soit d'une erreur lors de la fécondation (Haoud, 2014).

#### II-3-1- Les dysgonosomies du chromosome X

C'est une anomalie qui touche le nombre des chromosomes X et est responsable majoritairement d'infertilité primaire. La plupart de ces aneuploïdes résultent principalement des erreurs au cours de la méiose chez la femme tandis que < 5% résultent des erreurs méiotiques chez l'homme (Hassold et Hunt, 2009).



Des études de Fécondation *In Vitro* (FIV) ont suggéré que l'apparition des aneuploïdies ovocytaires est menée suite à une sensibilité élevée des ovocytes envers les désordres méiotique et les changements chiasmatiques. Cette sensibilité ovocytaire est liée à l'âge maternel avancé qui favorise l'incidence des non-disjonctions chromosomiques (Chiang *et al.*, 2012). Généralement, les formes mosaïques sont plus fréquentes chez le couple victimes d'ASR. Il s'agit le plus souvent d'une monosomie (45;XO) ou d'une trisomie (47;XXY) respectivement chez les femmes et les hommes. En revanche, parmi les dysgonosomies homogènes, le syndrome triple X est aussi fréquent chez les femmes victimes d'ASR. Les grossesses avec monosomie X ont un phénotype considérablement variable et peuvent présenter une dysmorphie marquée. La plupart de ces grossesses subit un arrêt de croissance embryonnaire précoce et se présente sous forme d'un sac gestationnel vide, ou sous forme d'un petit nodule nécrotique du tissu embryonnaire pendant au bout du cordon ombilical (Solveig et Pflueger, 2005). Les monosomies chromosomiques sont relativement rares, 9% des aneuploïdies correspondent aux monosomie X et 0,5% d'associations trisomies-monosomie X (Stephenson *et al.*, 2002).

### II-3-2- Les trisomies

Les trisomies sont relativement fréquentes et représentent le groupe d'anomalies le plus souvent rencontrées conduisant à une perte de grossesse spontanée. Environ le quart des caryotypes de produits avortés spontanément sont trisomiques. Toutes les trisomies autosomiques ont été rapportées dans les différentes études menées à la seule exception du chromosome 1, pour lequel, la trisomie semble létale avant même l'implantation et aurait peu de chances de subsister assez longtemps pour être mise en évidence dans les séries habituelles des AS. La majorité des produits de conception trisomiques, même ceux avec des caryotypes viables chez le nouveau-né, se termine par une fausse-couche. Les trisomies autosomales sont fréquemment détectées et représentent jusqu'à 60% de toutes les aneuploïdies. La trisomie 16 suivie de la trisomie 22 sont toutefois les plus fréquentes, tandis que la trisomie 1 est rarement détectée dans les produits de la conception. La majorité des trisomies autosomiques est d'origine maternelle, avec des erreurs lors de la première division de la méiose plus fréquentes que lors de la deuxième division de la méiose, mais ceci varie en fonction du chromosome impliqué. La prédisposition à la non-disjonction ne peut pas être la même pour tous les chromosomes et le risque de récurrence peut dépendre du chromosome impliqué dans la trisomie, du parent apportant le chromosome supplémentaire et du risque de base associé à l'âge maternel (Sheth *et al.*, 2013).

## II-4- Erreurs de la mitose

Une mauvaise ségrégation lors de la première division mitotique peut donner lieu à une tétraploïdie. Les conceptus tétraploïdes sont généralement « éliminés » très tôt lors de la grossesse, bien qu'il existe de rares exceptions. La non-disjonction mitotique se traduit souvent par un mosaïcisme qui est caractérisé par la présence de deux ou plusieurs lignées cellulaires avec une constitution chromosomique différente. Lorsque la non-disjonction se produit très tôt, elle peut entraîner un modèle généralisé de mosaïcisme, tandis que sa survenue plus tard dans la grossesse peut conduire à un mosaïcisme limité à l'un des deux : soit le fœtus, soit le placenta (Haoud, 2014).

### II-4-1- La mosaïque placentaire et germinale

Le mosaïcisme placentaire confiné est un problème potentiel, même chez le fœtus à caryotype normal. Sa présence a été associée à des niveaux de hCG anormaux et est de mauvais pronostic quant à l'issue de la grossesse, pouvant entraîner soit un Retard de Croissance *In Utéro* (RCIU), soit une Mort Fœtale *In Utéro* (MFIU), soit à un avortement spontané (Kalousek et Barrett, 1994). Un caryotype fœtal normal n'exclut pas une anomalie cytogénétique dans le placenta pouvant être à l'origine d'une interruption spontanée de la grossesse, ce qui suggère la nécessité d'analyser à la fois le caryotype fœtal et celui des tissus placentaires dans les naissances mortes inexplicables. Des études moléculaires ont montré que les aneuploïdies autosomiques en mosaïque peuvent provenir soit d'erreurs mitotiques post-zygotiques soit d'erreurs méiotiques avec correction post-zygotique avec perte subséquente de l'un des chromosomes surnuméraires conduisant à la production d'une lignée cellulaire euploïde ou bien duplication du chromosome en monosomie à l'origine d'une lignée cellulaire euploïde responsable d'une disomie uniparentale. La probabilité de survenue de l'un ou de l'autre des mécanismes peut varier en fonction du chromosome impliqué. Robinson et ses collègues suggèrent que les trisomies en mosaïque impliquant les chromosomes 13, 18, 21, et X sont le plus souvent dues à une perte somatique d'un chromosome surnuméraire issu d'une non-disjonction méiotique. D'autre part, la trisomie 8 en mosaïque peut avoir plus de probabilité de survie lorsque la lignée aneuploïde survient tardivement comme le résultat d'une erreur mitotique post-zygotique, dans un produit de conception chromosomiquement normal à l'origine. Le mosaïcisme placentaire pourrait être un facteur déterminant dans la survie des embryons trisomiques. Des cas de trisomie 13 et 18 qui survivent à terme semblent avoir une lignée de cellules diploïdes dans le cytotrophoblaste. Par contre, le mosaïcisme ne semble pas être à un facteur de survie dans le cas de la trisomie 21, sans doute à cause des effets moins délétères de cette trisomie sur la fonction placentaire (Kalousek et *al.*, 1989).

## II-5- Les erreurs de la fécondation

Des erreurs survenant lors de la fécondation peuvent conduire à des grossesses avec un lot chromosomique supplémentaire complet (triploïdie) et des grossesses diploïdes anormales dans lesquelles les deux lots chromosomiques proviennent d'un seul et même parent (grossesse molaire ou môle hydatiforme). Un jeu chromosomique haploïde supplémentaire d'origine maternel (digynie) ou paternel (diandrie) peut entraîner un embryon triploïde. Un caryotype à 69,XYY est indicatif de l'origine paternelle du lot chromosomique supplémentaire, tandis qu'un caryotype 69,XXX ou 69,XXY, peuvent être le résultat soit d'une digynie soit d'une diandrie. Différents évènements peuvent conduire à la présence d'un jeu chromosomique supplémentaire. Les triploïdies d'origine paternelle résultent de la fécondation d'un ovule haploïde par deux spermatozoïdes, ou de la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde diploïde (Haoud, 2014).

### II-5-1- Polyplôidie chromosomique

Elle peut se traduire sous forme de triploïdie, ( $3n=69$ ) ou tétraploïdie ( $4n=92$ ). La triploïdité est relativement plus fréquente que la tétraploïdité, représentant environ 10% de la perte de grossesse précoce. L'embryon polyplôïde se produit indépendamment de l'âge maternel et peut résulter d'un ensemble d'haploïdes supplémentaires, maternel ou paternel (Filges *et al.*, 2015). La dispermie est en général la cause commune de toutes les triploïdies, mais elle peut être également le résultat de la formation des ovocytes diploïdes provoqués par des erreurs méiotiques maternelles. La tétraploïdie, quant à elle, représente environ 2% des pertes précoces de grossesses et est habituellement causée par des erreurs qui surviennent après la fécondation. Des études ont révélé une relation entre l'origine de la polyplôidie chromosomique et le développement fœto-placentaire. Un ensemble de chromosomes supplémentaires paternel est associé à un fœtus en croissance normale mais un grand placenta cystique, tandis que l'origine maternelle de la polyplôidie est associée à un retard sévère de croissance intra-utérine du fœtus (Hardy *et al.*, 2015).

## II-6- Les anomalies mineures

### II-6-1- Les variants chromosomiques

Le nombre d'accidents abortifs augmentés chez le couple, dont l'un est porteur du variant chromosomique, permet d'évoquer leurs rôle important dans la genèse des troubles reproductifs. En effet, ces variants concernent des gros satellites surajoutés sur des chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) (Frikha *et al.*, 2012).

L'élargissement de l'hétérochromosome de ces derniers a été rapporté dans des études concernant des couples colligés pour des troubles de la reproduction. Il semble que l'hétérochromatine élargie a tendance à s'agréger avec d'autres blocs hétérochromatiques par le biais de ces séquences d'ADN satellites. Cela peut favoriser les non-disjonctions et aboutir à des trisomies qui sont létales dans plus de 50% des cas. Il est donc difficile d'exclure la contribution de telles anomalies sur le produit de conception ; cependant, le rôle de l'hétérochromatine et des variants, bien que possible, reste hypothétique (Frikha *et al.*, 2012).

### II-6-2-Biais de l'inactivation de l'X

Certains couples font préférentiellement des FCS sur les embryons mâles et ne donnent naissance qu'à des filles, faisant évoquer l'hypothèse de maladies géniques létales récessives liées à l'X transmises par la mère. L'exemple le plus connu est celui de l'*incontinenta pigmenti*, maladie létale chez l'individu de sexe mâle et diagnostiquée chez les femmes porteuses à l'état hétérozygote par l'existence de taches cutanées pigmentées. Toutefois, d'autres maladies récessives liées à l'X létales chez l'embryon mâle pourraient être responsables de FCS précoces. Or, l'existence d'un X porteur d'une telle mutation chez une femme entraîne un biais d'inactivation de ses chromosomes X avec une inactivation préférentielle de l'X muté souvent supérieure à 10/90. Ce déséquilibre d'inactivation de l'X peut être mis en évidence par biologie moléculaire qui différencie les gènes méthylés ou non parmi les X d'origine maternelle et paternelle. Toutefois, la limite entre normal et pathologique est difficile à définir, d'autant plus que le taux d'inactivation de l'X varie avec l'âge et avec le tissu étudié (Sharp *et al.*, 2000).

### II-7- Les troubles de gène unique et polymorphisme nucléotidique simple

La fécondation des ovocytes et l'implantation d'embryons sont des processus très compliqués contrôlés par des centaines de molécules codées par plusieurs gènes. Toutefois, le dépistage de ces gènes est potentiellement difficile (Quintero-Ronderos *et al.*, 2017). La mutation de certains gènes, tel que le gène associé au syndrome de Smith-Lemli-Opitz, au méthémoglobinémie ainsi que le gène associé à l'anémie falciforme peuvent être impliqués dans l'étiologie des ASR (Lazarin *et al.*, 2017). Le polymorphisme nucléotidique correspond à une variation ou un remplacement d'un nucléotide qui se produit à une position spécifique dans le génome. Certaines mutations sont responsables de ce polymorphisme, ainsi, la majorité de ces variations ne modifient pas la fonction cellulaire et n'ont donc aucun effet. Cependant, d'autres Polymorphisme Nucléotidique Simple (SNP) ont été découverts lors de la contribution au développement de certaines pathologies sévères parmi lesquelles : les ASR (Salk *et al.*, 2018).

Le gène qui code pour l'enzyme de l'oxyde nitrique synthase endothéliale joue un rôle clef dans l'angiogenèse utérine et placentaire et il est exprimé par les syncytiotrophoblastes pendant la grossesse. Un polymorphisme au niveau de ce gène pourrait modifier son expression et induire par conséquence un avortement spontané (Azani *et al.*, 2017 ; Zhao *et al.*, 2019).

Les gènes de la métalloprotéinase-2 (*MMP2*) et de la métalloprotéinase-9 (*MMP9*) sont essentiels à la prolifération cellulaire, à l'apoptose et à l'angiogenèse. Leur expression et activation par les trophoblastes est indispensable pour une grossesse normale. Dans certains cas d'ASR, plusieurs SNP ont été détectés au niveau des séquences promotrices de ces gènes (Li *et al.*, 2018).

### II-8- Fausses couches spontanées à répétition inexplicées

En dehors des rares cas d'anomalies chromosomiques létales mises en évidence sur la culture du trophoblaste, toutes les FCS sont inexplicées et l'enquête étiologique précédemment décrite ne recherche que des facteurs favorisants, dont certains sont accessibles à des traitements. Dans une série publiée en 1996 par Stephenson et portant sur 197 couples avec au moins trois ASR, aucun facteur potentiellement étiologique n'est retrouvé dans 42,6% des cas (Stephenson, 1996). Environ la moitié de ces fausses couches précoces inexplicées pourraient être en relation avec une cause génétique male. Dans les autres cas, une réponse allo-immune du fait d'un défaut d'induction de tolérance vis-à-vis des antigènes paternels pourrait être à l'origine de la perte fœtale (Stern et Chamley, 2006).

### II-9- Prévalence des anomalies chromosomiques en fonction du nombre de FCS

L'identification d'un avortement spontané cytogénétiquement normal pourrait être plus intéressante cliniquement que l'identification d'une grossesse aberrante. L'augmentation du risque d'avortement spontané avec le nombre d'accidents antérieurs est un argument en faveur de la réalité d'un syndrome d'ASR. En effet, si les événements étaient indépendants, le risque d'avoir deux AS successifs serait de 2,3% et pour trois AS de 0,34%. Or, après un avortement, le risque moyen de récurrence est de 20%, après deux AS de 28%, après trois AS de 30% et de 45% après quatre. De plus, la probabilité d'avoir un enfant vivant diminue de 23% à chaque avortement supplémentaire au-delà de trois avortements (Horne et Alexander, 2005). Le risque d'AS augmente avec :

- La gravité, quelle que soit l'issue des grossesses précédentes : ainsi, on distingue les ASR primaires (en l'absence d'accouchements antérieurs) et les ASR secondaires (après la naissance d'un enfant) ; toute naissance entre les AS ramène le taux de récurrence à 10% environ.

- L'âge des femmes (25% de risque après trois AS pour un âge inférieur à 30 ans versus 52% pour un âge supérieur à 40 ans).
- La notion d'infertilité chez le couple.

Par ailleurs, les études fondées sur l'évaluation pronostique chez le couple souffrant d'ASR ont constaté une décroissance du taux de naissances en fonction du nombre de FCS. Cependant, certains auteurs ont noté une décroissance de l'incidence des anomalies chromosomiques au fil de la récurrence des ASR. D'autres ont constaté que la prévalence des anomalies chromosomiques parentales est indépendante du nombre de FCS (Carp *et al.*, 2004).

## II-10- Implications paternelles

Les ASR sont généralement abordés à partir de facteurs maternels en raison de la relation maternelle intime avec l'embryon en développement. Récemment, une plus grande attention a été accordée à l'effet des facteurs masculins sur les ASR. L'examen clinique en laboratoire des hommes implique une analyse de routine du sperme pour en évaluer les paramètres tels que la concentration, la motilité, la viabilité et la morphologie du sperme. La morphologie des spermatozoïdes fournit des informations importantes concernant le processus de spermiogénèse qui présente un impact sur la fonction du sperme et par conséquent, avoir un impact sur la reproduction (Puscheck *et al.*, 2007).

À la fin des années 1990, *Bonde et al* ont rapportés que les hommes dont la morphologie des spermatozoïdes était anormale avaient une possibilité réduite de parvenir à une grossesse (Slama *et al.*, 2002). La qualité du sperme peut affecter le développement embryonnaire précoce, que ce soit à cause d'un ADN anormal ou /et une protéine membranaire du sperme anormale (Nagy *et al.*, 2000). La morphologie de la tête du sperme a un impact majeur sur l'efficacité hydrodynamique du sperme. Plusieurs études ont démontré qu'un taux élevé de morphologie anormale des spermatozoïdes était corrélé à l'échec de l'embryon à un stade précoce du clivage et qu'un ADN défectueux dans le sperme influençait l'expression et la régulation adéquates des gènes paternels au cours des étapes précoces du développement embryonnaire (Gillies *et al.*, 2009).

### II-10-1- Fragmentation de l'ADN

La fragmentation de l'ADN est la séparation ou la rupture des brins d'ADN en morceaux. La présence d'une fragmentation significative de l'ADN du sperme a des implications profondes sur l'embryogenèse, la croissance prénatale et postnatale ainsi que les malformations congénitales (Nanassy *et al.*, 2003 ; Auger *et al.*, 2009).

La fécondation d'un ovocyte avec un spermatozoïde endommagé peut entraîner une augmentation des dommages à l'ADN dans le génome embryonnaire résultant, ce qui pourrait entraîner des erreurs d'ADN à différents niveaux d'embryogenèse. Cela peut se manifester soit comme léthal pour un embryon et contribuer donc à des ASR (Lewis et Simon, 2010). *Gopalkrishnan et al* ont étudié plus en détail les noyaux de sperme et la condensation de la chromatine du sperme et ont observé une augmentation des vacuoles nucléaires du sperme et une condensation anormale de la chromatine dans le groupe ASR (*Gopalkrishnan et al.*, 2000). L'échec de la décondensation du sperme dans les ovocytes peut être la conséquence d'une anomalie subtile du sperme comme des défauts structurels ou biochimiques associés à l'empaquetage ou à l'organisation de la chromatine pendant la spermatogenèse. Les dommages liés à la chromatine précèdent la perte du potentiel de fécondation et la mauvaise qualité de l'embryon, entraînant une perte de grossesse (*Saxena et al.*, 2008). Grâce aux progrès de la génétique moléculaire, il a été démontré que l'intégrité de l'ADN du sperme affecte la fécondation, le développement ultérieur de l'embryon, l'implantation et la grossesse. Bien qu'un certain degré de dommages à l'ADN se produise naturellement pendant le transport du sperme et puisse être réparé dans le cytoplasme de l'ovocyte lors de l'insémination, des issues de grossesse défavorables peuvent survenir lorsque les dommages dépassent la capacité de réparation du cytoplasme (*Agarwal et al.*, 2016).

Les varicocèles sont une cause connue de dommages à l'ADN des spermatozoïdes et de nombreux urologues évalueront leur présence dans les couples atteints d'ASR. Des facteurs modifiables supplémentaires qui ont été associés à une augmentation de la génération d'espèces réactives de l'oxygène et à une fragmentation anormale de l'ADN des spermatozoïdes comprennent l'alcool, le tabagisme, et certaines toxines environnementales. Une autre possibilité que certains hommes aient une prédisposition génétique inhérente non reconnue qui rend l'ADN de leurs spermatozoïdes susceptible de se fragmenter. Cette possibilité doit encore être étudiée en profondeur et nécessiterait des évaluations génétiques raffinées, y compris l'évaluation des modifications épigénétiques dans le génome du sperme (*Wang et al.*, 2012).

Il est largement admis que le développement de l'embryon est soumis au contrôle maternel dès les premiers stades et que les gènes paternels affectent le développement au stade 4 à 8 cellules. Par conséquent, à ce stade, les conséquences des dommages à l'ADN paternel peuvent devenir apparentes, altérant le développement embryonnaire (*Nanassy et Carrell*, 2008).

### II-10-2- Microdélétion du chromosome Y

La présence d'une oligospermie ou d'une azoospermie sévère lors de l'analyse de routine du sperme justifie une enquête plus approfondie, y compris une évaluation de la microdélétion du facteur azoospermique (AZoospermic Factor AZF) sur le chromosome Y (Perrin *et al.*, 2005). Des chercheurs ont étudié la prévalence des microdélétions du chromosome Y dans leurs populations de couples atteints d'ASR. Trois études ont montré une prévalence significativement plus élevée de microdélétion du chromosome Y dans le groupe ASR par rapport aux témoins et cette prévalence varie de 16% à 82% (Dewan *et al.*, 2006). Très peu d'études ont évoqué le mécanisme plausible par lequel la mutation des facteurs azoospermiques peut être impliquée dans les fausses couches. Certaines de ces études mettent en cause des mutations de la région AZF avec un défaut de la méiose, qui peut être associée à une augmentation des pertes de grossesse (Perrin *et al.*, 2005). Une explication alternative est que ces microdélétions sont des polymorphismes et qu'en raison de la présence de zones palindromiques, il est probable qu'il y ait des événements de croisement avec le chromosome X produisant une anomalie génétique qui pourrait entraîner des ASR (Dewan *et al.*, 2006 ; Auger *et al.*, 2009).

### II-10-3-Aneuploïdie du sperme

L'aneuploïdie du sperme a été détectée à un taux accru chez les partenaires masculins de femmes atteintes d'ASR par rapport aux témoins dans plusieurs études (Zidi-Jrah *et al.*, 2003). Certains couples atteints d'ASR ont un partenaire masculin avec des paramètres d'analyse du sperme essentiellement normaux mais une aneuploïdie du sperme ou des anomalies chromosomiques. Ainsi, les couples avec  $\geq 2$  avortements spontanés devraient avoir le partenaire masculin dépisté pour ces conditions via un test FISH. Ce test vérifie les aneuploïdies des chromosomes 13, 18, 21, X et Y. Les couples avec un test FISH positif pour l'aneuploïdie du sperme peuvent choisir de subir un test génétique préimplantatoire pour les défauts monogéniques avec FIV (Auger *et al.*, 2009 ; Ramasamy *et al.*, 2014).

### II-10-4-Longueur des télomères

Les télomères ont une fonction spécialisée dans le maintien de l'intégrité chromosomique et dans les cellules germinales, on pense qu'ils aident à la recombinaison méiotique et à l'appariement des chromosomes homologues. Le raccourcissement des télomères dans les cellules somatiques entraîne la perte de leur capacité de protection physique de l'extrémité des chromosomes, ce qui entraîne des translocations non réciproques, une instabilité chromosomique, des délétions, une aneuploïdie et des dommages à l'ADN (Murnane, 2006).



Thilagavathi *et al* ont émis l'hypothèse que si les télomères sont connus pour jouer un rôle important dans divers troubles, et pourraient jouer un rôle au niveau du génome des spermatozoïdes et des ovules dans l'ASR (inexpliquée). Leur étude impliquait des analyses de la longueur des télomères de leucocytes obtenus à partir de 25 couples ayant subi des ASR et 20 témoins fertiles. Les auteurs ont découvert que la longueur moyenne relative des télomères leucocytaires chez les hommes et les femmes atteints d'ASR était significativement plus faible par rapport aux témoins. Ce fut une découverte intéressante et a conduit à conclure que les télomères raccourcis pourraient jouer un rôle dans l'ASR inexplicée. Cependant, cela devrait être davantage justifié en analysant les longueurs des télomères au niveau des cellules germinales (Thilagavathi *et al.*, 2013).

### II-10-5- L'épigénétique du sperme

Le profil épigénétique des spermatozoïdes pourrait fournir une information historique sur l'ensemble du processus de spermatogenèse. Pendant la maturation du sperme, environ 90% des histones sont remplacées par des protamines, ce qui permet un conditionnement plus efficace de la chromatine compactée et protège également le sperme des dommages oxydatifs. Toute modification de ce processus aurait un impact sur l'intégrité de l'ADN du sperme et le rendrait vulnérable aux dommages à l'ADN (Oliva, 2006). Des auteurs ont découvert que les spermatozoïdes des partenaires masculins de femmes atteintes d'ASR contenaient de la protamine-1 et de la protamine-2 significativement plus élevés et que le rapport d'acide ribonucléique messager (ARNm) de la protamine était plus faible dans le groupe de cas. Les auteurs suggèrent que non seulement les protamines sont importantes pour la fécondation, mais qu'elles peuvent jouer un rôle supplémentaire dans l'embryogenèse précoce; bien que par un mécanisme incertain (Rogenhofer *et al.*, 2017). Les microARN sont également des ARN codants non protéiques qui induisent un *silencing* génique post-transcriptionnel et assurent la médiation de la répression traductionnelle (Lim *et al.*, 2005). Une étude comparative cas-témoins de couples avec ASR inexplicés a démontré des différences dans les polymorphismes de microARN parentaux. Il s'agissait de la première étude à les impliquer dans l'ASR (Amin-Beidokhti *et al.*, 2017).

### II-10-6- L'âge paternel

Certaines études ont montré qu'avec l'augmentation de l'âge paternel, le pourcentage de morphologie normale des spermatozoïdes tend à diminuer. L'analyse du sperme d'hommes de 20 à 60 ans a démontré que l'âge était négativement corrélé avec le pourcentage de morphologie normale du sperme et qu'il a commencé à décliner progressivement à l'âge de 30 ans ((Auger *et al.*, 2009 ; Zhu *et al.*, 2011).

### III- Le conseil génétique

Après exploration cytogénétique et diagnostic d'aberrations chromosomiques chez l'un ou les deux partenaires consultants pour un problème d'ASR, un conseil génétique doit être proposé pour des fins, soit :

- De poser l'indication du prélèvement pour exploration cytogénétique fœtale, en déterminant le risque potentiel.
- D'avoir un enfant porteur d'une aberration chromosomique.
- D'expliquer au couple ce risque et les apports du Diagnostic Pré-Natal (DPN).
- D'informer le couple sur les modalités pratiques de cette exploration ainsi que ses limites liées essentiellement au risque technique ainsi qu'à l'interprétation rigoureuse des résultats.
- D'aider le couple à la prise de décision si une anomalie a été décelée.

Ce conseil génétique doit être très rigoureusement adapté au couple concerné ainsi qu'à l'anomalie chromosomique parentale détectée. En effet, devant une translocation réciproque, les problèmes qui se posent sont ceux de l'évaluation du risque de déséquilibre à terme et, selon l'intensité de ce dernier, du mode de prévention à proposer (Frikha *et al.*, 2012). Le conseil génétique pour les porteurs d'inversion peut être basé sur les principes suivants :

- Les inversions péricentriques des régions hétérochromatiques ainsi que les inversions paracentriques ont un risque qui n'est pas différent de celui de la population générale : l'examen chromosomique prénatal ne semble donc pas indispensable.
- Les inversions péricentriques des régions euchromatiques ne sont pas dénuées de risques pour la descendance de leurs porteurs ; ce risque est différent selon :
  - La taille du segment inversé par rapport à la taille du segment impliqué.
  - Le sexe du porteur : les hommes auront plus de risque de stérilité que les femmes.
  - le mode de recrutement : il y aurait un risque plus élevé pour les inversions recensées à partir d'un enfant anormal et porteur d'une aneusomie de recombinaison.

Il serait justifié dans ces cas de proposer un DPN. Ainsi, le conseil génétique constitue un acte médical assez particulier, au cours duquel le rôle du médecin généticien ne se limite pas à poser un diagnostic ou à le confirmer et à tirer des conséquences immédiates pour la prise en charge. Le généticien doit évaluer la probabilité qu'une anomalie chromosomique parentale équilibrée se manifeste à nouveau ou sous une forme déséquilibrée et qui aboutira soit à l'avortement, soit à la naissance d'un enfant atteint. À l'issue de cette consultation, le couple doit faire un choix et prendre une décision. Le couple doit consulter avant de procréer car les étapes conduisant à une évaluation correcte du risque génétique peuvent demander un long laps de temps (Poncelet et Sifer, 2011 ; Frikha *et al.*, 2012).

# Partie pratique

# Patients et méthodes

Notre travail de recherche est répartie en deux volets complémentaires : une étude statistique suivie d'une étude cytogénétique. 7 couples enrôlés dans cette étude sont recrutés au niveau du service de gynécologie du CHU Benbadis ainsi que de la maternité Sidi Mabrouk - Constantine. Le seul critère d'inclusion retenu est le fait que ces couples ont vécus  $\geq$  2 avortements spontanés répétés inexplicés. Nous avons exclu de cette prospection les couples qui ont refusé de participer à cette étude.

### **1- Étude statistique**

Ce volet de notre étude vise à prospecter sur une cohorte de couples ayant vécus plusieurs fausses couches spontanées à répétition, par la réalisation d'un questionnaire (**annexe I**), les étiologies possibles à ce dysfonctionnement de la santé reproductive. Plusieurs types de données sont recueillis : les paramètres anthropométriques de la femme, son état de santé, ses habitudes alimentaires, l'aspect de l'utérus à l'échographie. Les valeurs du bilan hormonal sont relevés. La recherche du syndrome métabolique est faite. Des précisions concernant le recours à une procréation médicalement assistée sont demandées (nombre de tentatives, type de PMA, taux de réussite). Des informations sur la santé reproductive du conjoint sont également demandées. Enfin, des renseignements sur la santé reproductive de la fratrie sont sollicités dans la perspective d'une possible étiologie génétique familiale héréditaire. Les données ainsi recueillies sont traitées par Excel.

### **2- Étude cytogénétique**

Ce volet de notre étude vise à l'application des techniques de cytogénétique pour la réalisation du caryotype sur des prélèvements sanguins issus de couples avec antécédents plusieurs FCS. L'analyse cytogénétique s'est faite au niveau de l'unité de cytogénétique du CRBt - Constantine. Les prélèvements sanguins sont recueillis dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans des tubes de 4 ml contenant l'héparine de lithium ou l'héparine de sodium comme anticoagulants. Ces prélèvements sont acheminés dans l'immédiat au CRBt pour la mise en culture cellulaire.

## 2-1- Matériel et réactifs

### 2-1-1- Matériel

- Tubes coniques de 15 ml (aliquotes du milieu de culture),
- Lames de microscope 26×76 mm (labbox<sup>®</sup>),
- Boîtes de rangement des lames,
- Micropipettes (20-200 µl),
- Pipettes de transfert en plastique,
- Hotte à flux laminaire (ALS- STERIL- HELIOS<sup>®</sup>),
- Hotte chimique (Shinsaeng<sup>®</sup>-model : SFH-2012 (UP)),
- Centrifugeuse à grande vitesse (SIGMA<sup>®</sup> 2-16 KL),
- Vortex (IKA<sup>®</sup>), (VELP<sup>®</sup>, WIZARD Advanced IR Vortex Mixer),
- Station cytogénétique motorisé (Leica<sup>®</sup> DM6000b) reliée à un ordinateur disposant d'un système de traitement d'image (logiciel Cytovision<sup>®</sup>),
- Étuve (Mettler<sup>®</sup>),
- Réfrigérateur à 4°C,
- Congélateur à -20°C,
- Bain marie (Mettler<sup>®</sup>),
- Becher en verre (20 ml, 25 ml, 100 ml, 600 ml et 1000 ml),
- Becher en plastique (50 ml, 100 ml et 400 ml),
- Pince,
- Cuve à coloration (Hellendahl<sup>®</sup>),
- Papier absorbant,
- Éprouvettes graduées en verre (250 ml, 500 ml),
- Bac en verre,
- Portoir pour tube,
- Pipette graduée 0,5 ml,
- Présentoir de lames,
- Gant nitrile non stérile (non poudré),
- Embouts à Pipette (ISOLAB<sup>®</sup> 200µl).

### 2-1-2- Réactifs

- PBMax : préparé 8 ml, conservé à -20 °C
- Thymidine (100 µl) : 0,6 g dans 100 ml de PBS (Phosphate Buffered Saline)
- PBS : 1 comprimé de PBS dans 200 ml d'eau bidistillée (Sigma<sup>®</sup>),
- Eau distillée,
- Eau minérale,
- Eau bidistillée,
- Acide acétique 100%,
- Éthanol pure 99-100°.
- Giemsa liquide Fluka<sup>®</sup>.
- Huile d'immersion,
- Sérum de Veau Fœtal (SVF) (1,5 ml),
- RPMI 1640 Medium avec L-glutamine et sodium bicarbonate (6,5 ml),
- Colchicine (60 µl) : 0,1 g dans 100 ml d'eau distillée,
- KCl : 5,6 g/l,
- Sodium phosphate monobasique di-hydraté ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4+2\text{H}_2\text{O}$ ) : 78 g de poudre de phosphate + 500 ml d'eau distillée
- Carnoy : 3V Éthanol +1V d'Acide acétique.
- Tampon de Gürr,
- Giemsa : 10 ml solution de Gürr + 5 ml de Giemsa + eau minérale.

## **2-2- Méthodologie**

### **2-2-1- Prélèvement**

Tous nos prélèvements ont été réalisés par des infirmiers par ponction veineuse dans des conditions stériles et en utilisant des tubes héparinés au lithium ou au sodium.

### **2-2-2- Mise en culture**

- La mise en culture a été être réalisée avec du sang frais le jour même du prélèvement.
- Étiqueter les tubes du milieu de culture avec le numéro d'organisation.
- Travailler sous hotte à flux laminaire horizontale, ouvrir les tubes et éviter de passer les mains au-dessus des tubes.
- Mettre 10 gouttes de sang dans le milieu de culture PBMax.
- Fermer les tubes et les incuber horizontalement (légèrement inclinés) dans une étuve à 37°C pour une période de 72 heures.

### **2-2-3- Synchronisation**

- Ajouter 100 µl de Thymidine après 48h de mise en culture et les remettre en culture.

### **2-2-4- Lavage**

- Retirer les tubes de l'étuve,
- Procéder à la centrifugation des tubes à 1500 tours par minute (tpm) durant 5 minutes 30,
- Verser le surnageant, ajouter environs 1 ml de PBS (le PBS aide à enlever la thymidine),
- Vortexer pour bien mélanger,
- Mettre 10 ml de PBS (jusqu'à l'étiquette) et bien mélanger,
- Centrifuger une deuxième fois et procéder à un deuxième lavage « aspiration du surnageant, dilution au PBS, mélanger au vortex, rajouter du PBS et remettre à la centrifugeuse ».

### **2-2-5- Remise en culture**

- Après centrifugation rajouter 1,5 ml de RPMI et vortexer,
- Compléter avec 5 ml de RPMI et 1,5 ml de SVF.



### **2-2-6- Blocage en métaphase**

- Après incubation de 5h à 5h30, sous haute à flux laminaire ajouter 60 µl de colchicine pure à l'aide d'une micropipette (20-200 µl) dans chaque tube, homogénéiser et remettre à l'étuve en position horizontale pendant 30 minutes.

### **2-2-7- Choc hypotonique et préfixation**

- Centrifuger les tubes de culture à 1500 tpm pendant 5 minutes 30. Sous hotte chimique, verser le surnageant et ajouter 1 à 2 ml de KCl à la concentration de 5,6 g/l préchauffé à 37°C.
- Vortexer et compléter avec 10 ml de KCl,
- Homogénéiser par retournements puis incuber en position horizontale pendant 20 minutes.

### **2-2-8- Préfixation**

- Procéder à la préparation du carnoy en mélangeant 3V d'éthanol avec 1V d'acide acétique,
- Ajouter 0,5 ml à 1 ml de carnoy et homogénéiser par retournements,
- Centrifuger les tubes de culture à 1500 tpm pendant 5 minutes 30, puis, sous la hotte, verser le surnageant.

### **2-2-9- Fixation**

- Ajouter 1 à 2 ml de carnoy, vortexer et compléter avec du carnoy,
- Homogénéiser par retournements et fixer à température ambiante pendant 20 minutes,
- Centrifuger les tubes de culture à 1500 tpm pendant 5 minutes 30,
- Sous hotte chimique, verser le surnageant et refaire une de deuxième fixation : ajouter le carnoy, vortex, compléter jusqu'à 10 ml et on met au réfrigérateur à 4°C.

### **2-2-10- Étalement**

- Préchauffer jusqu'à 86°C. Placer les lames dégraissées et les préchauffer en l'exposant à l'humidité du bain marie. Laisser tomber deux gouttes de culot à une certaine distance (~20 cm) de chaque lame, rincer au carnoy,
- Bien sécher les lames sur le bord du bain marie.

**NB :** Il faut savoir que les conditions atmosphériques (température, humidité, pression atmosphérique) influent sur la qualité des étalements.

### 2-2-11- Coloration

#### - Coloration sans dénaturation

- Placer directement les lames séchées dans le Giemsa pendant 5 minutes,
- Sortir les lames et les rincer avec l'eau du robinet.

#### - Coloration avec dénaturation et (RHG)

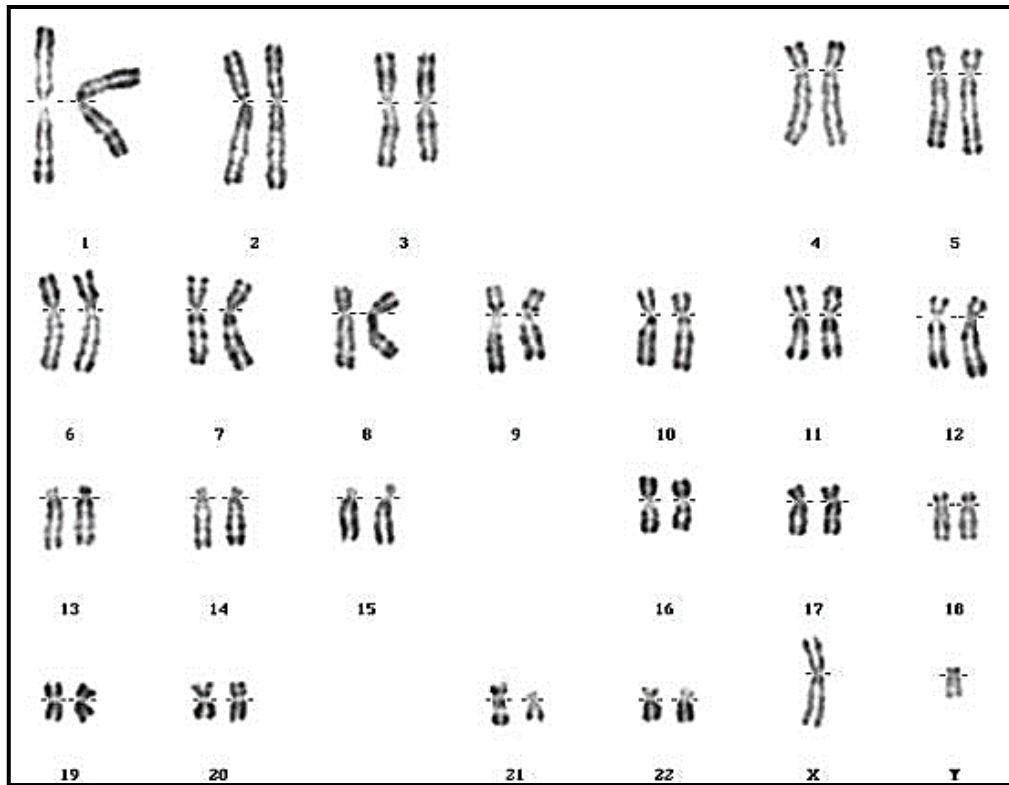
- Réhydrater les lames dans de l'eau distillée durant 5 min.
- Plonger les lames dans la solution phosphate ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4+2\text{H}_2\text{O}$ ) à 86°C pendant 14 minutes,
- Plonger les lames dans le Giemsa durant 5 minutes,
- Rincer les lames à l'eau du robinet.

### 2-2-12- Observation des lames après coloration

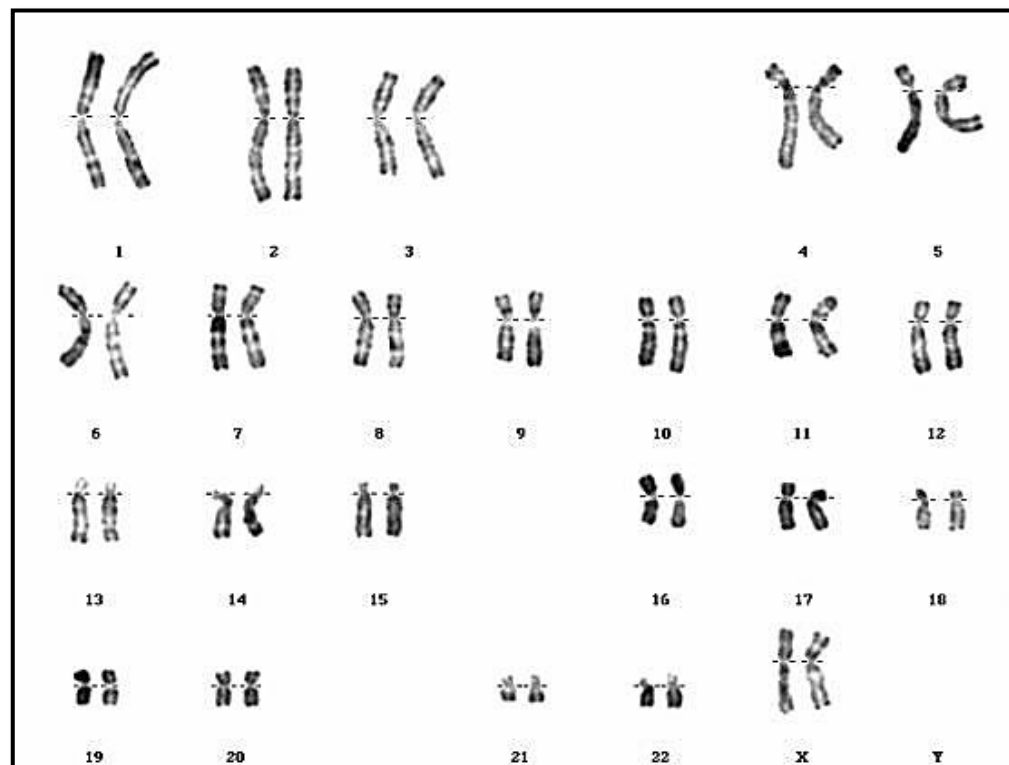
- Observer les lames sous microscope optique et traiter les captures avec le logiciel installé. Après avoir choisi les lames à colorer, elles sont ensuite observées et étudiées par la station cytogénétique motorisée relié à un ordinateur traitant les images par le logiciel : Cytovision®. On observe premièrement avec l'objectif (x10) puis, lorsqu'on repère une bonne mitose, on met une goutte d'huile d'immersion et on passe à l'objectif (x63) et après à l'objectif (x100).

### 2-2-13- L'interprétation des résultats

- La lecture des résultats et la prononciation sur la présence d'une éventuelle anomalie se fait par comparaison avec un caryotype de référence normal (**figures 07 et 08**).



**Figure 07** : Caryotype normal d'un individu de sexe masculin (46,XY) (RHG)  
(Huret *et al.*, 2003)



**Figure 08** : Caryotype normal d'un individu de sexe féminin (46,XX) (RHG)  
(Huret *et al.*, 2003).

**Résultats  
et  
discussion**

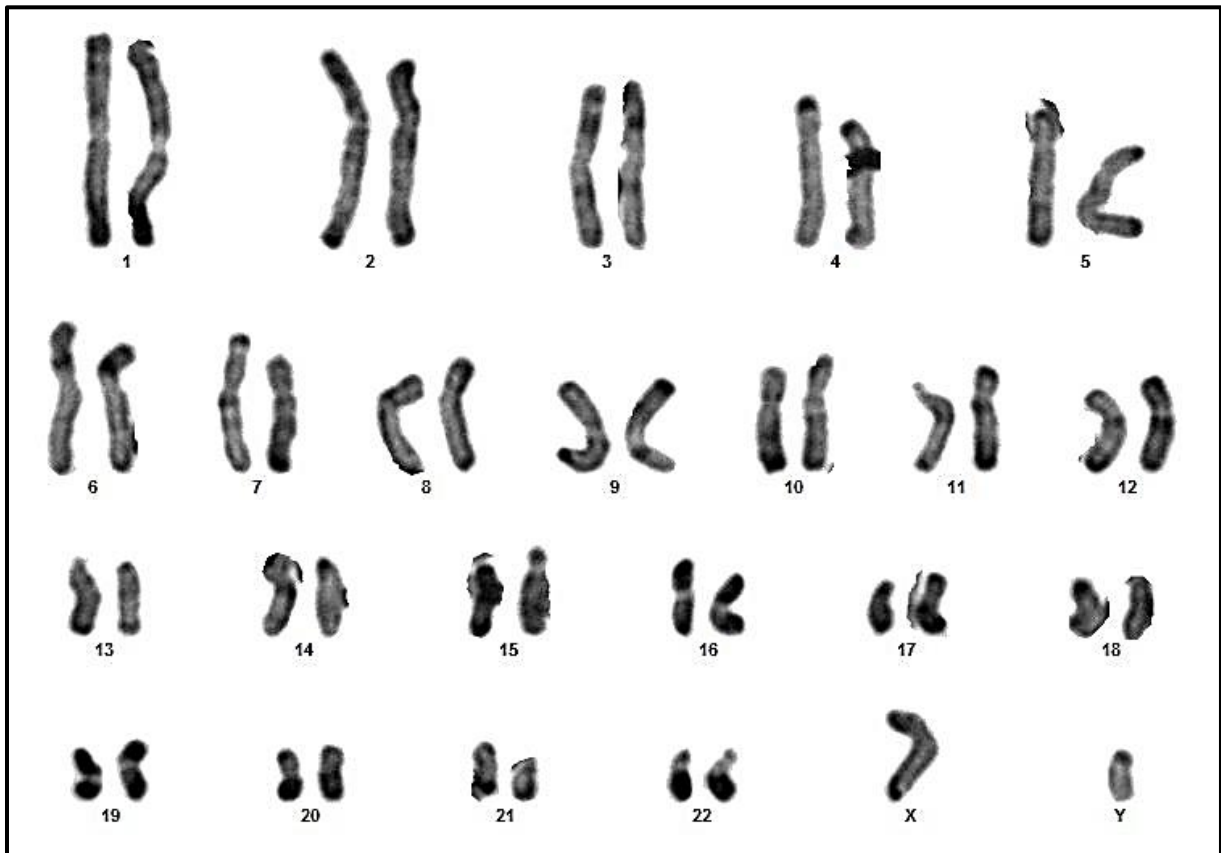
Dans notre travail de recherche, nous avons essayé de réaliser une enquête épidémiologique descriptive, prospective concernant les fausses couches spontanées à répétition dans la région de Constantine. Plusieurs raisons nous ont amené à porter la réflexion de ce sujet. En effet, les fausses couches qui correspondent à des pertes spontanées et consécutives de grossesses sont devenues un phénomène traumatisant et assez courant dans la population générale soit pour les grossesses cliniquement reconnues ou les grossesses qui échouent avant d'être reconnues, ainsi l'étiologie de la FCSR est souvent inconnue et il existe peu de stratégies de diagnostic et de traitement fondées sur des preuves. Les études épidémiologiques de ces dysfonctionnements sont importantes pour comprendre le trouble et son apparition dans la population et pour également identifier les facteurs de risques.

Dans notre objectif de départ, nous nous sommes engagé à suivre une démarche de recherche d'une étiologie et l'identification des facteurs à l'origine des pertes récurrentes grâce à l'utilisation des données clinico-biologiques et du matériel génétique des parents recrutés au niveau du CHU Benbadis et de la maternité Sidi Mabrouk - Constantine pour la réalisation des caryotypes et les différentes techniques cytogénétiques.

Pour l'enquête épidémiologique, nous avons préparé un questionnaire visant à recueillir les données cliniques et biologiques des femmes enrôlées dans notre cohorte d'étude. Durant la période de notre stage qui a commencé en février 2020, nous avons collecté 20 échantillons qui correspondaient à des prélèvements sanguins pour 20 couples ayant vécu des ASR, âgée entre 32 ans et 39 ans, 14 de ces échantillons ont été mis en culture et traités afin de réaliser les caryotypes et identifier les anomalies chromosomiques. Malheureusement, il a été impossible de les réaliser et de traiter les échantillons restants suite à l'apparition et la propagation de la pandémie du COVID-19 qui forçait l'arrêt du travail. La mise en place de l'enquête épidémiologique était aussi impossible pour la même raison. Malheureusement, l'analyse cytogénétique en bande R n'a été complétée que pour quatre couples. Sur ces quatre couples, le conjoint du 3eme couple présente un syndrome de Klinefelter typique (47,XXY) (figures 17 et 18). Pour les autres, les caryotypes étaient euploïdies : aucune anomalie chromosomique de nombre ou de structure n'a été relevée (figures 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21 et 22).



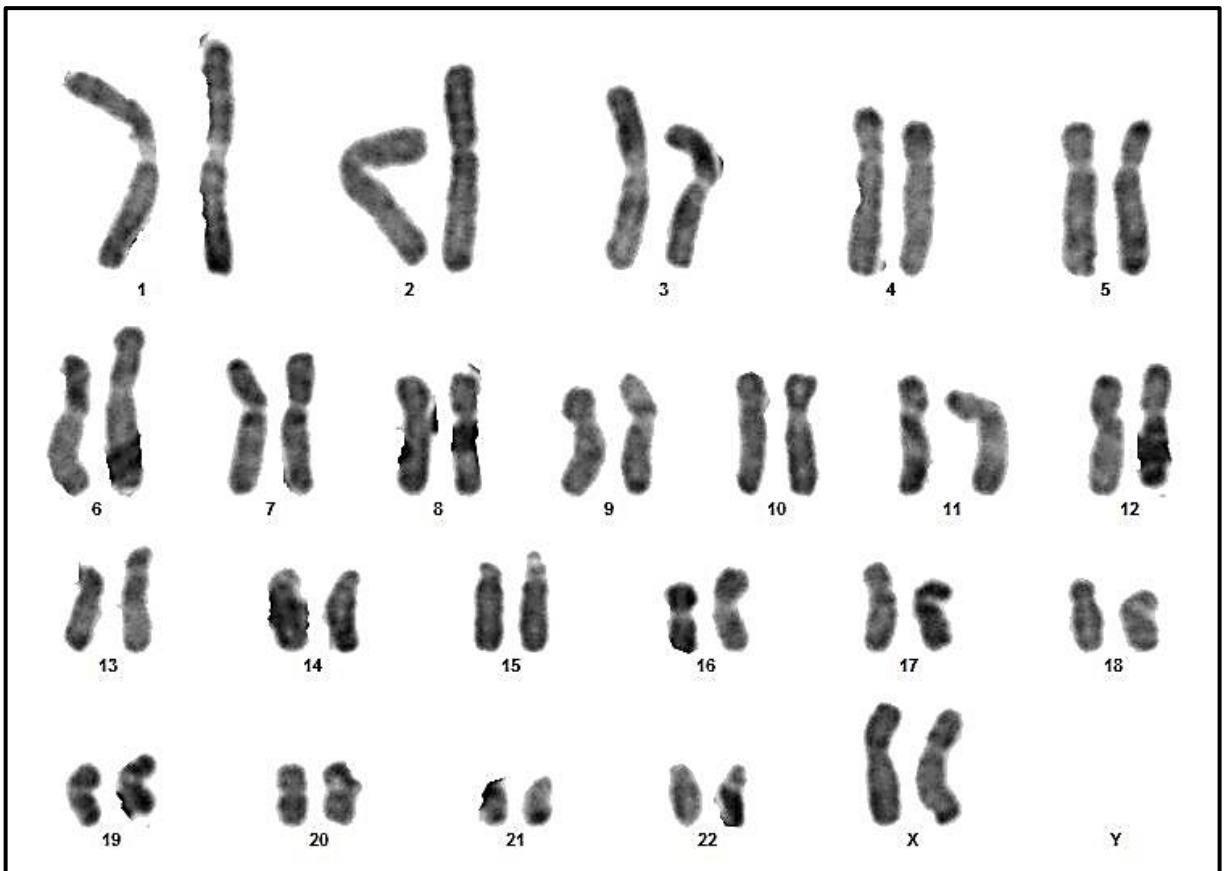
**Figure 09** : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé  
(Grossissement 100×) (Couple 01 : Conjoint).



**Figure 10** : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 01 : Conjoint).



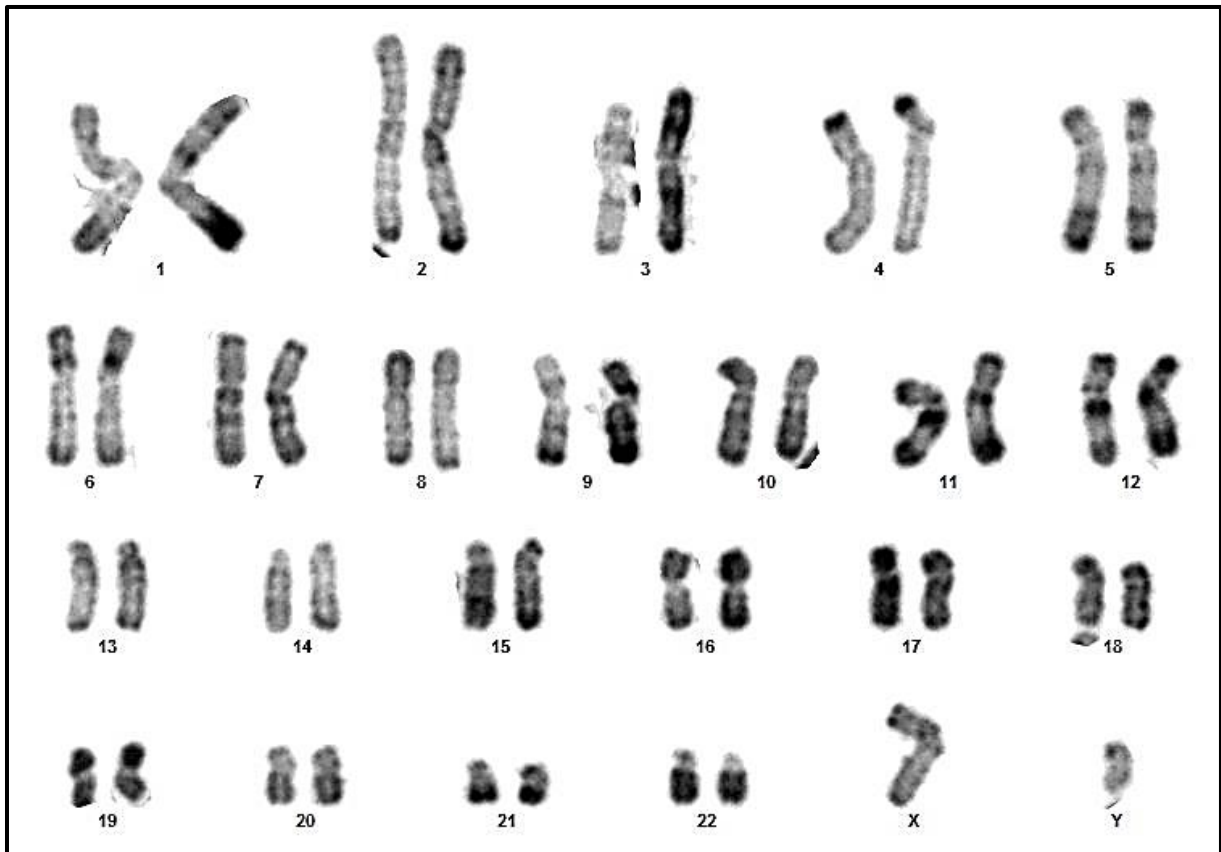
**Figure 11** : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé  
(Grossissement 100×) (Couple 01 : Conjointe).



**Figure 12** : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 01 : Conjointe).

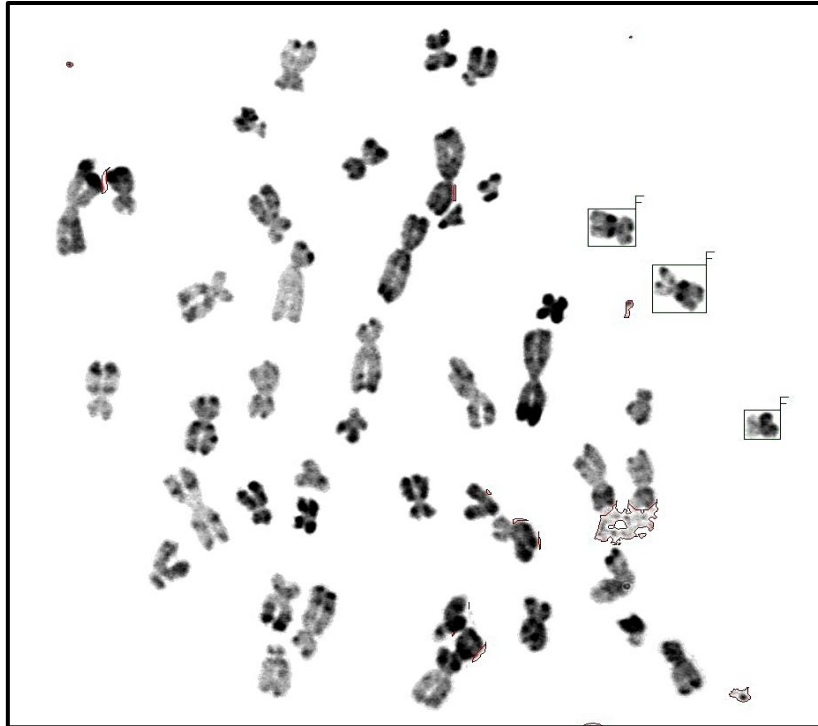


**Figure 13** : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (Grossissement 100×) (Couple 02 : Conjoint).

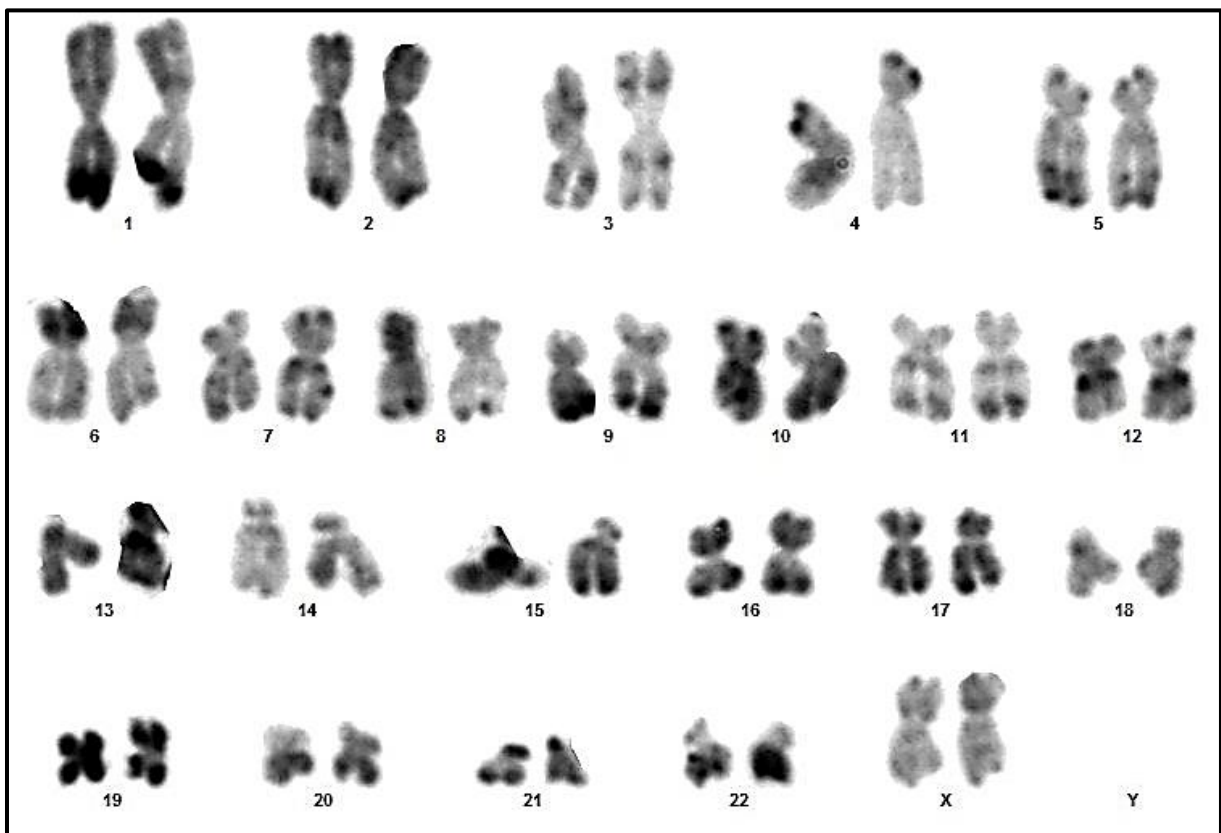


**Figure 14** : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 02 : Conjoint).

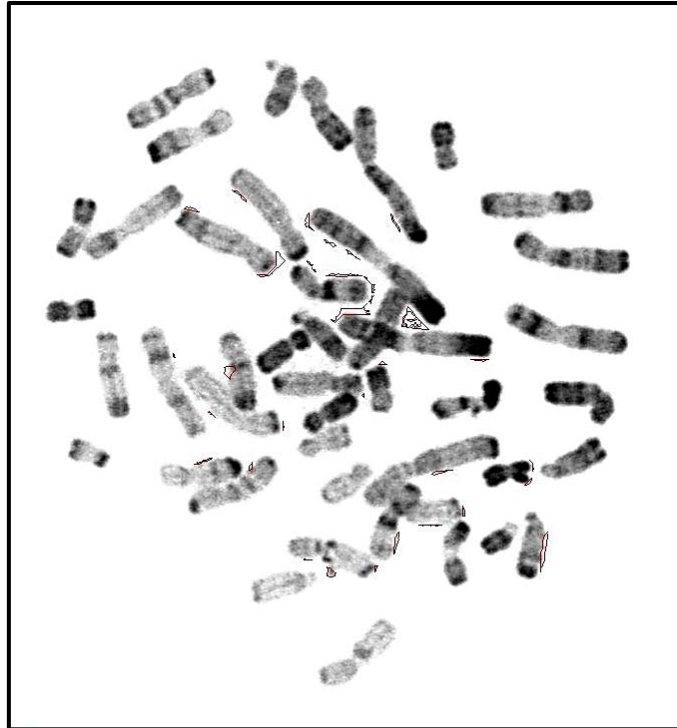




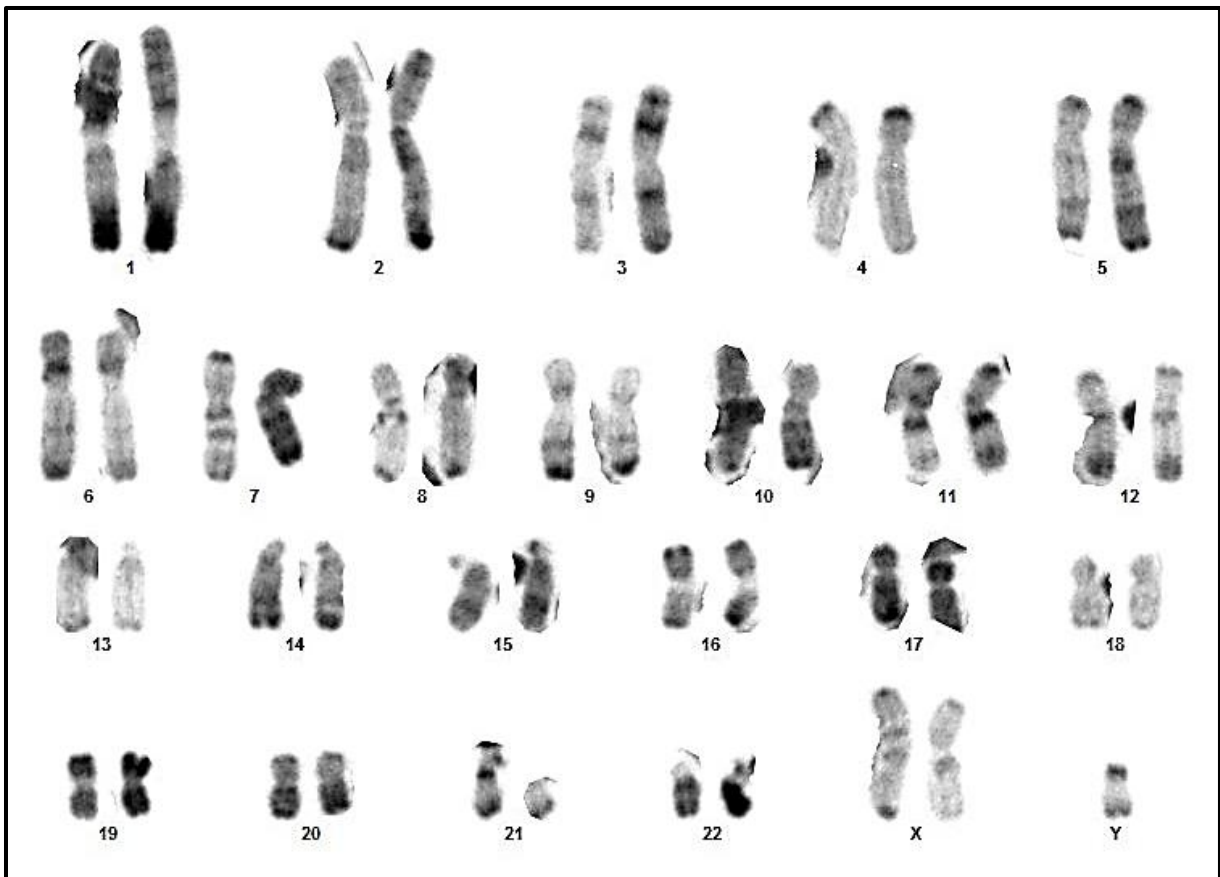
**Figure 15** : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (Grossissement 100×) (Couple 02 : Conjointe).



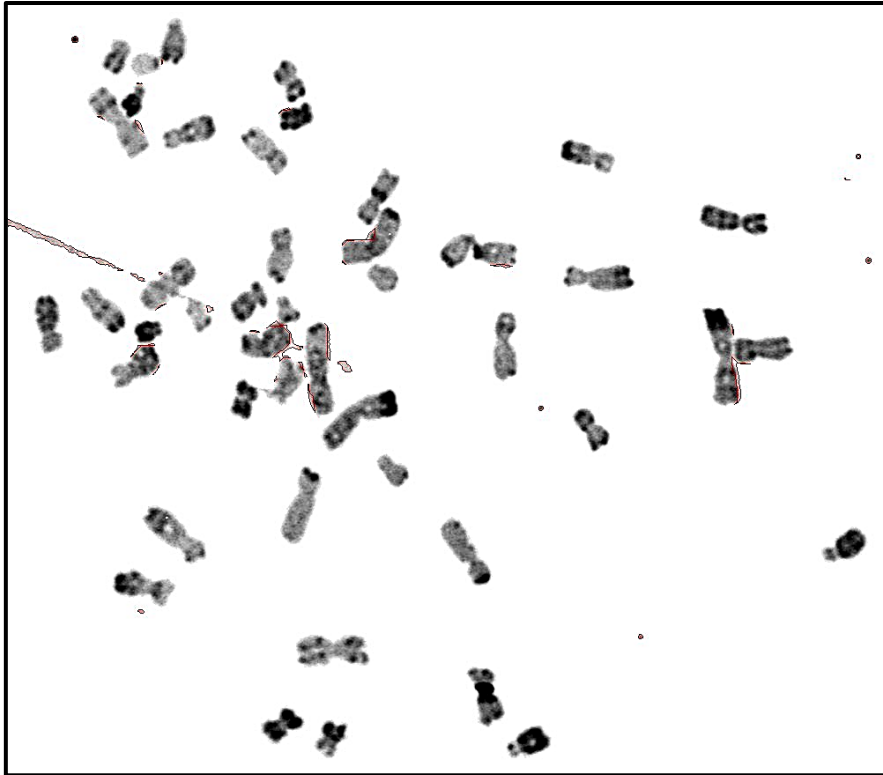
**Figure 16** : Caryotype (46,XX) (RHG) (Couple 02 : Conjointe)



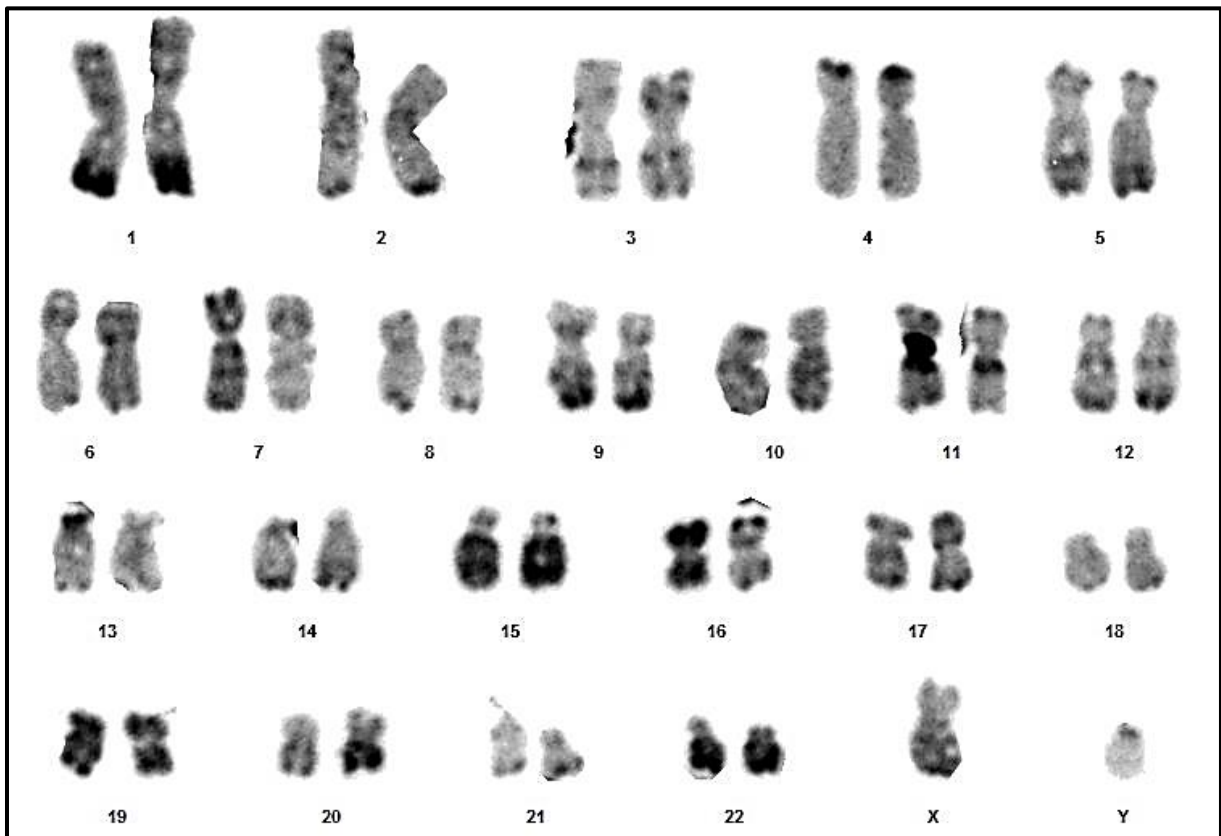
**Figure 17** : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (Grossissement 100×) (Couple 03 : Conjoint).



**Figure 18** : Caryotype (47,XXY) (RHG) (Couple 03 : Conjoint)



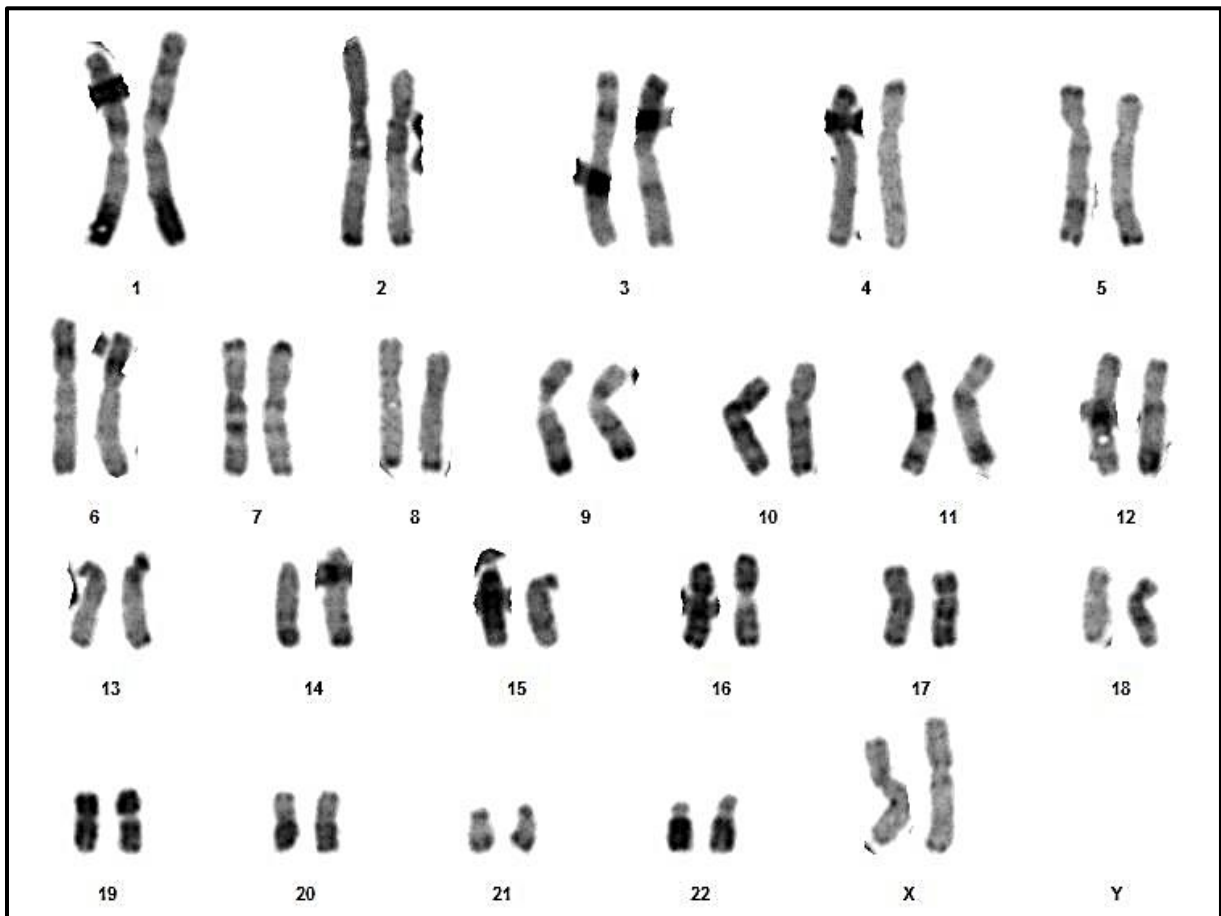
**Figure 19** : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (Grossissement 100×) (Couple 04 : Conjoint).



**Figure 20** : Caryotype (46,XY) (RHG) (Couple 04 : Conjoint).



**Figure 21** : Chromosomes métaphasiques d'un noyau cellulaire éclaté et dispersé (Grossissement 100×) (Couple 04 : Conjointe).



**Figure 22** : Caryotype (46,XX) (RHG) (Couple 04 : Conjointe).

La reproduction humaine est un processus très frustrant où 70% des conceptions humaines ne parviennent pas à atteindre la viabilité, et environ 50% de toutes les grossesses sont perdues avant les menstruations attendues (McCoy *et al.*, 2015). Les fausses couches spontanées à répétition sont des complications de la reproduction qui affectent 1 à 5% des couples qui essayent d'avoir un enfant et environ 15 à 20% des grossesses diagnostiquées (Lejeune 2006).

Dans une étude longitudinale, Regan *et al.*, suivaient 630 femmes de la population générale ayant l'intention de tomber enceinte. Dès qu'une grossesse a été suspectée ou que des symptômes d'avortement menaçants ont été observés, des études échographiques en série ont été réalisées pour documenter la viabilité ou la perte. Parmi les 412 grossesses cliniquement reconnues, il y a eu 357 grossesses réussies, 50 ont vécu des fausses couches spontanées 2 grossesses ectopiques et 3 avortement induits. À l'exclusion des grossesses extra-utérines et des avortements provoqués, l'occurrence globale des fausses couches spontanées reconnues était de 12% ce qui correspond précisément à la fréquence fixée par Wilcox *et al.* (Regan *et al.*, 1989).

Lorsque d'autres études ont montré une prévalence plus élevée de la perte de grossesse, allant de 10 à 15%, une étude basée sur une population a montré que 13,5% des grossesses à terme se sont terminées par une perte fœtale (Nybo Andersen *et al.*, 2000). Il a été montré que les ASR affectent environ 1% à 2% des femmes, lorsqu'on parle de trois pertes consécutives de grossesses avant 20 semaines de la dernière période menstruelle (Ford et Schust, 2009). Larsen a signalé une prévalence de 0,8% à 1,4% si seulement les pertes cliniques sont incluses, lorsqu'on prend en considération les pertes biochimiques, la prévalence augmente entre 2 à 3% (Larsen *et al.*, 2013). Si nous parlons de la FCSR comme deux pertes consécutives avant 20 semaines de la dernière période menstruelle, elle survient chez 1% à 3% de tous les couples qui tentent de concevoir (Eshre, 2017).

Dans les études prospectives, le risque de perte de grossesse augmente avec chaque perte d'environ 11% chez les nulligravides à environ 40% après trois pertes ou plus (Magnus *et al.*, 2019). Les facteurs de risque connus de FCSR sont l'âge de la femme, les pertes de grossesse antérieures, les anomalies chromosomiques structurelles parentales, les anomalies utérines, les troubles endocriniens, le syndrome des anti-phospholipides (APS) et la thrombophilie héréditaire.

L'âge avancé de la mère a été considéré comme lié à la réduction de la qualité et de la quantité des ovocytes restants. Selon une vaste étude prospective sur ce constat, le risque de fausse couche lié à l'âge dans les grossesses reconnues a été évalué comme étant de : 13% en 12-19 ans, 11% en 20-24 ans, 12% en 25-29 ans, 15% en 30-34 ans, 25% en 35-39 ans, 51% en 40-44 ans, 93% en 45 ans (Rohilla *et al.*, 2017). Même après des enquêtes approfondies, une cause d'ASR est identifiée dans moins de 50% des couples (Alijotas et Gimenez, 2013). Par conséquent, la majorité des cas restent sans facteur de risque connu. Seuls l'âge de la femme et le nombre de fausses couches antérieures se sont révélés être des facteurs pronostiques pour la majorité des patientes (Eshre, 2017). En dehors des fausses couches idiopathiques, les anomalies chromosomiques représentent la cause la plus fréquente de FCS sporadique, et elles sont retrouvées dans 50 à 70% des FCS du premier trimestre. Elles sont mises en évidence par culture puis caryotype du trophoblaste de la grossesse arrêtée. Néanmoins, cette technique reste difficile avec un taux d'échec de culture important de 10 à 40% (Lejeune, 2006). Par ailleurs, devant la répétition des FCS chez un couple, la recherche de pathologies génétiques peut permettre d'expliquer certains de ces accidents.

Des études cytogénétiques réalisées en l'an 2000, ont montré que la plupart de ces anomalies sont des anomalies chromosomiques numériques ou aneuploïdies (86%), et une minorité des cas est causée par des anomalies chromosomiques structurales (6%) ou mosaïcisme chromosomique (8%) (Goddijn, 2000).

Dans une série de 422 caryotypes sur trophoblaste chez des couples ayant fait auparavant au moins trois FCS, Stephenson *et al.*, retrouvent 54% d'anomalies chromosomiques dont 96% d'anomalies de nombre (66,5% de trisomies, 10% de polyplœidies et triploïdies, 9% de monosomies X et 0,5% d'association entre la trisomie 21 et la monosomie du chromosome X) et 4% d'anomalies de structure (translocations déséquilibrées) (Stephenson *et al.*, 2002).

Ogasawara *et al.* qui ont analysé les caryotypes de 1284 couples, ont suggéré que la présence des aberrations de caryotype parental définissent un groupe de risque élevé de fausses couches, puisqu'entre 61% et 72% de leurs patients ont eu des fausses couches ultérieures. La translocation réciproque était l'anomalie la plus fréquente dans une étude menée en 2012 sur 168 couples tunisiens : 6 couples sur 168, soit 40% des anomalies (Ogasawara *et al.*, 2004).

Dans la majorité des cas, il n'y a pas de pertes décelables de matériels chromosomiques, la translocation est équilibrée et le phénotype est souvent normal, comme chez les six patients porteurs de cette aberration chromosomique ; c'est ainsi que la translocation est méconnue et sa révélation se fait par la survenue d'accidents abortifs (Frikha *et al.*, 2012). Les translocations ont également dominé toutes les autres anomalies chromosomiques observées sur une population de 137 cas en Chine, la fréquence était de seulement 0,18% des patients ayant des anomalies chromosomiques de structure parmi les 137 cas étudié (Dong, 2014). En ce qui concerne l'étude de Carp *et al.*, les résultats étaient de 83% pour les translocations réciproques, de 82% pour les translocations robertsonienne, de 78% pour les inversions et de 93% pour les autres anomalies (Carp, 2004). Les inversions chromosomiques sont la seconde anomalie fréquente chez les couples avec ASR. Dans une série de 51 couples qui ont vécu des ASR, 7 patient parmi les 51 (13,7%) étaient porteurs des anomalies de type inversion. (Stephenson, 2002).

Lors d'une étude de Demirhan en 2008, sur une population de 157 patients porteurs d'inversions péricentriques du chromosome 9, le taux abortif était significativement élevé, de l'ordre de 31%. Cela suggère la susceptibilité d'un locus situé au niveau du point de cassure pour les phénotypes anormaux qui finissent dans le produit d'avortement. (Demirhan, 2008). En effet, la région péri-centromérique (p11q13) est celle impliquée dans ce déséquilibre chromosomique. Elle est caractérisée par sa richesse en hétérochromatine constitutive. Cette dernière est caractérisée par son polymorphisme due au fait de l'instabilité de l'ADN satellite, formé de courtes séquences répétées en tandem en un très grand nombre de fois. Cela rend l'hétérochromatine transcriptionnellement inactive, ne participant pas à la recombinaison génétique. On s'est longtemps demandé si l'hétérochromatine avait un rôle précis dans le génome humain car son polymorphisme important ne semblait pas avoir de conséquence fonctionnelle ou phénotypique. Toutefois, elle serait impliquée dans différents processus génétiques. En dépit du contrôle de la fonction centromérique lors de la ségrégation méiotique, l'hétérochromatine intervient dans l'organisation des domaines nucléaires à la périphérie ainsi qu'au contrôle épigénétique. Plus spécifiquement, elle intervient dans le contrôle de la transcriptabilité du génome. Ainsi, des gènes habituellement localisés dans l'euchromatine peuvent être réduits au silence lorsqu'ils sont placés à proximité d'un domaine hétéro-chromatique. Cela pourrait aboutir à l'extinction de gènes essentiels intervenant dans la gamétogenèse, ce qui explique la récurrence des accidents abortifs chez le couple portant l'inversion péricentrique du chromosome 9 (Frikha *et al.*, 2012).

D'autres anomalies chromosomiques de structure peuvent être trouvées chez les patients présentant des ASR, parmi lesquels les insertions et les réarrangements chromosomiques. Dans une série de 51 couples, 3 couples parmi 51 (5,9%) avaient une insertion et 1 couple (2%) avait le syndrome de chromosome 20 en anneau (Stephenson, 2002).

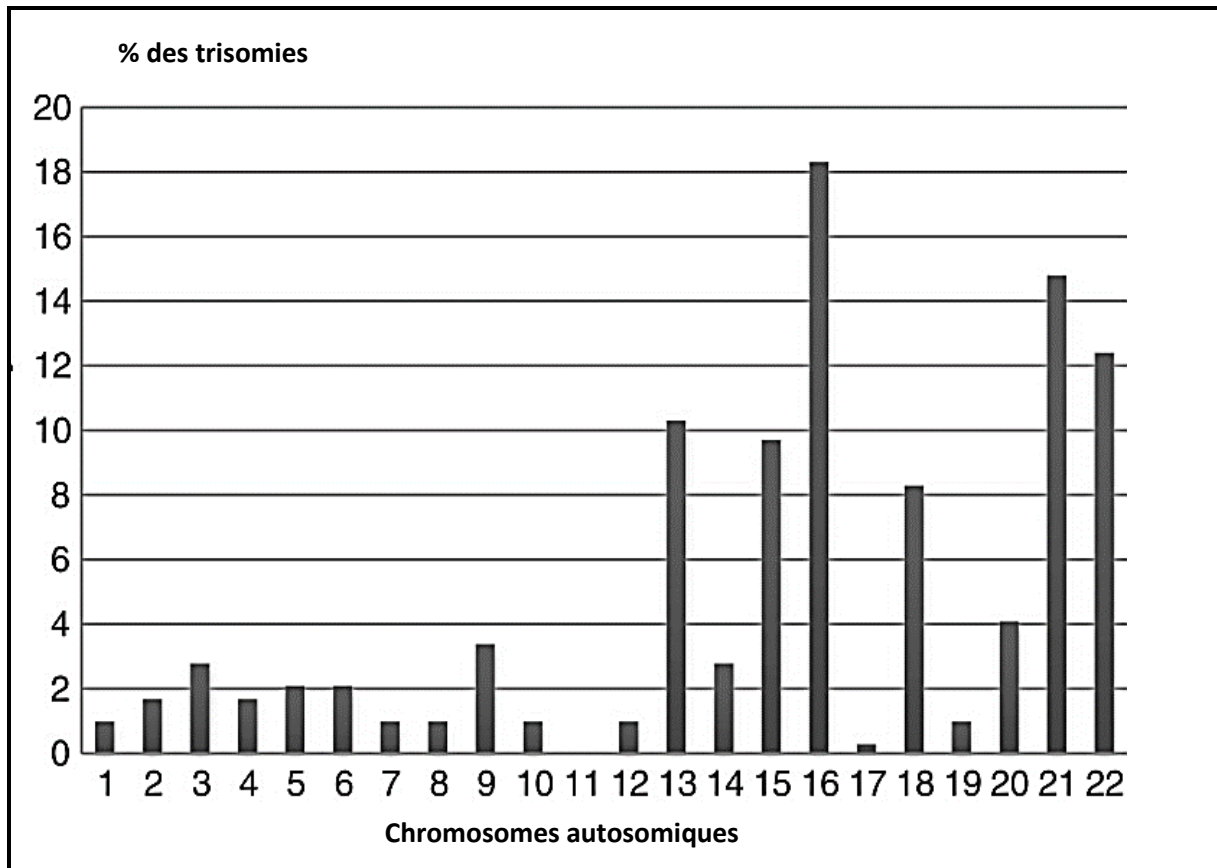
Une étude en 1975 a porté sur 1500 échantillons de fausses couches, 61% d'eux ont contenaient un caryotype anormal avec des trisomies, monosomie, triploïdie, ou tétraploïdie (Boue, 1975). La plupart des aneuploïdies sont d'origine maternelle et augmentent en fonction de l'âge (Nussbaum, 2016). Franasiak et ses collaborateurs ont examiné les résultats du dépistage génétique de la pré-implantation de 15 169 embryons biopsiés au stade du blastocyste qui ont été attribués par 2701 patients (Franasiak, 2014), parmi les 6168 échantillons aneuploïdes, les erreurs impliquant un seul chromosome étaient les plus fréquemment observées (63,7%), suivies de 2 chromosomes (19,9%) et de 3 chromosomes ou plus (16,3%). La probabilité qu'un embryon soit qualifié d'anormal était significativement associé à l'augmentation de l'âge de la femme. Le taux d'aneuploïdie était également associé à la structure chromosomique : les chromosomes acrocentriques présentaient les taux d'aneuploïdie les plus élevés, suivis des chromosomes métacentriques et enfin les chromosomes submétacentriques (Franasiak, 2014).

**Tableau I :** Estimation de l'incidence des anomalies caryotypiques à propos de 10 000 grossesse (Nussbaum *et al.*, 2016).

|                            | incidence | Avortement spontané (%) | vivants |
|----------------------------|-----------|-------------------------|---------|
| Total                      | 10,000    | 1500 (15)               | 8500    |
| Chromosomes normaux        | 9200      | 750 (8)                 | 8450    |
| Chromosomes anormaux       | 800       | 750 (94)                | 50      |
| Anomalies spécifiques      |           |                         |         |
| Polyploïdie                | 170       | 170 (100)               | 0       |
| 45,X                       | 140       | 139 (99)                | 1       |
| Trisomie 16                | 112       | 112 (100)               | 0       |
| Trisomie 18                | 20        | 19 (95)                 | 1       |
| Trisomie 21                | 45        | 35 (78)                 | 10      |
| Trisomie (autres)          | 209       | 208 (99.5)              | 1       |
| 47,XXY; 47,XXX; 47,XYY     | 19        | 4 (21)                  | 15      |
| Réarrangement déséquilibré | 27        | 23 (85)                 | 4       |
| Réarrangement équilibré    | 19        | 3 (16)                  | 16      |
| Autres                     | 39        | 37 (95)                 | 2       |



Les trisomies autosomales sont le résultat des erreurs méiotiques maternelles, ces trisomies touchent majoritairement les chromosomes 16, 22, 21, 15, 18 et 2 (Hardy, 2015). Une étude en Inde-New Delhi sur 742 couples entre la période de 1990-2003 a donné les résultats suivants : 9 sujets parmi les 742 couples (17,3%) ont été porteurs des anomalies chromosomiques numériques, 3 sujets (33,3%) avaient une monosomie (45,X), 3 autres sujets (33,3%) étaient porteurs du syndrome (46,XXX), et un sujet (13,2%) porteur la mosaïque (46,XXY) (Dubey *et al.*, 2005). Le mosaïsme est la conséquence des erreurs mitotiques, et qui lors de sa présence touche au moins deux lignées cellulaires d'un fœtus au cours du développement (Hardy *et al.*, 2015). Ces anomalies peuvent aussi survenir suite à un échec de recombinaison, d'une séparation prématurée des chromatides sœurs mais la non disjonction méiotique reste la cause la plus fréquente d'aneuploïdie. Dans les produits de conception, au moins 50% de toutes les fausses couches sont associées à des anomalies chromosomiques de nombre : trisomie, polyploïdie et monosomie X. Une analyse rétrospective cytogénétique standard des chromosomes observés en bande GTG obtenus à partir de produits de conception d'un total de 1000 échantillons a été réalisée entre 2007 à 2015. Un total de 501 cas (50,1%) présentant des anomalies chromosomiques ont été identifiés. Les anomalies chromosomiques détectées comprenaient 59,7% des trisomies, 22% des polyploïdies, 7,5% des monosomies, 7% des anomalies structurelles déséquilibrées et 3,8% des aneuploïdies doubles. Les trisomies autosomiques les plus courantes étaient les trisomies des chromosomes 16, 21, 22, 13, 15 et 18. Les aneuploïdies des chromosomes sexuels ont été représentées par le caryotype Turnérien typique (45,XO) dans 38 cas, ce qui représente 10,7% de toutes les aneuploïdies. D'autres aneuploïdies des chromosomes sexuels incluaient une polysomie du chromosome X (de 2 à 5 copies) (0,8% de toutes les aneuploïdies). Des aneuploïdies doubles ont été observées dans 19 cas, et des caryotypes mosaïques ont été observés dans 61 cas (6,1%) (Larysa *et al.*, 2017). La figure 23, ci-après, illustre l'incidence des trisomies dans les produits de fausses couches spontanées en fonction des autosomes étudiés.



**Figure 23 :** Incidence des trisomies dans les produits de fausses couches spontanées en fonction des autosomes étudiés (Larysa *et al.*, 2017).

Ces différences de fréquence des anomalies chromosomiques détectées par la cytogénétique conventionnelle pourraient être dues à un âge maternel plus élevé dans ces groupes car une corrélation entre l'âge maternel avancé et l'augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques dans les ovocytes, les embryons préimplantatoires et le produit de conception. La trisomie du chromosome 11 n'a pas été observée dans le groupe étudié, bien qu'elle ait été rarement décrite dans certaines études. La rareté de la trisomie du chromosome 11 dans les produit de conception peut être expliquée à la fois par la faible fréquence de non-disjonction méiotique du chromosome 11 par rapport aux chromosomes ou par l'interruption précoce des grossesses qui n'a pas été détectée dans ce groupe. (Rodriguez-Purata *et al.*, 2015). La fréquence globale de la monosomie du chromosome X était de 7,5%. Une telle incidence semble assez constante dans différentes études de différents groupes, ce qui peut s'expliquer par le fait que le risque de monosomie X n'est pas influencé par l'âge (Sahoo *et al.*, 2017). Plusieurs études ont montré que la non-disjonction chromosomique maternelle est la cause prédominante de la double aneuploïdie (Li *et al.*, 2005).

Dans une étude portant sur 1309 femmes qui ont déjà subi deux ou plus de pertes de grossesse au cours du premier trimestre, l'analyse chromosomique des produits de conception a montré que la fréquence des caryotypes embryonnaires normaux a augmenté à mesure que le nombre de fausses couches augmentait (Goldstein *et al.*, 2017).

Le risque de la survenue des ASR peut être indépendant des anomalies chromosomiques maternelles, car des études ont révélé la relation entre la qualité du sperme et la capacité de l'embryon à atteindre le stade blastocyste et sa progression vers l'implantation (Jeve, 2014). Rubio *et al* après avoir analysé la constitution chromosomique de 12 couples qui sont subi des ASR, ont signalé une augmentation de la fréquence des diploïdies et des disomies dans les échantillons spermiques des conjoints. Ces données ont été confirmées par Carell *et al* (Carell *et al.*, 2003).

Agarwal *et al* ont suggéré que la micro-délétion du facteur azoospermique (AZF) situé au niveau du bras long du chromosome Y et qui est essentiel pour une spermatogénèse normale peut augmenter le risque de la survenue des anomalies chromosomiques et donc provoquer un avortement (Agarwal *et al.*, 2015). Une autre étude sur des échantillons de sperme de 11 partenaires qui ont vécu des ASR, a révélé une augmentation significative des erreurs méiotiques du chromosome 16, induisant ainsi l'augmentation de la survenue des disomies chez 60% des patients. Ainsi, la non disjonction méiotique du chromosome 16 paternelle peut exercer une influence sur la survenue des aneuploïdies fœtales de façon similaire par rapport à la non disjonction méiotique du chromosome 16 maternelle (Neusse, 2015).

Certaines mutations génétiques, telles que les troubles autosomiques dominants conduisant à la dystrophie myotonique, peut prédisposer les patients à l'infertilité ou même aux ASR. Autres troubles autosomiques dominants associés aux ASR parmi lesquels : la dysplasie squelettique mortelle, troubles du tissu conjonctif ou des anomalies hématologiques, y compris les altérations du fibrinogène, carence en facteur XIII ou anémie falciforme. En 2004, Baek *et al* ont décrit 30 gènes impliqués dans des mécanismes d'immunité, d'angiogenèse et d'apoptose montrant des différents niveaux d'expression entre un groupe de femme à grossesse normale et un groupe de patientes qui ont présenté des ASR (Baek, 2004). Xiaonhan *et al* ont récemment publié une grande méta-analyse dans laquelle 53 polymorphismes ou variants géniques de 37 gènes ont été montrés ont été associés à ces dysfonctionnements de la reproduction (Xiaonhan, 2017).

Des techniques moléculaires telles que les puces ADN microarray, l'hybridation génomique comparative et le séquençage de nouvelle génération ont permis la mise en évidence de gènes pouvant être associés aux ASR, ces gènes sont sujets à des polymorphismes nucléotidiques, supposés délétères, qui peuvent donc être la cause d'une fausse couche. Parmi les gènes identifiés : *AR*, *DNMT3*, *FOXP3*, *CGB5*, *NLRP7*, *TIMP2* et *CTNNA3* (Porrás-Dorantes, 2017). Une étude auprès de 428 cas entre 1990 et 2015 a évalué l'effet de 472 variants dans 187 gènes. Les chercheurs ont signalé une association entre la ASR et 21 variants des gènes impliqués dans la réponse immunitaire (*IFNG*, *IL10*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *MBL*, *TNF*), dans la coagulation (*F2*, *F5*, *PAI-1*, *PROZ*), dans le métabolisme (*GST1*, *MTHFR*) et dans l'angiogenèse (*NOS3*, *VEGFA*) (Pereza, 2017). Une méta-analyse menée par Xu *et al* a montré que le polymorphisme du gène *VEGF* associé à une diminution des taux sériques de la protéine VEGF angiogénique augmentent la susceptibilité maternelle vis-à-vis les ASR et ce en vue du rôle crucial de la protéine codée par ce gène dans l'angiogenèse placentaire et l'implantation embryonnaire (Xu *et al.*, 2015).

Le mariage consanguin se produit entre des individus biologiquement apparentés qui partagent un ancêtre commun. Ces unions ont été prospectées

Des chercheurs ont mené des études pour évaluer la relation entre les mariages consanguins et les ASR. Turki *et al*, en Arabie saoudite, ont décrit une corrélation statistiquement significative entre les mariages consanguins et les fausses couches spontanées récurrentes (Turki *et al.*, 2016). L'effet de ces unions entre apparentés, particulièrement répandus dans certains pays arabo-musulmans, sur les ASR, doit être mieux précisé.

L'hybridation fluorescente *in situ* (FISH), l'hybridation génomique comparative (CGH), la détection de polymorphisme nucléotidique unique (SNP), la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) quantitative (qPCR) sont des techniques moléculaires capables de détecter les microdélétions et les microduplications contrairement aux anciennes techniques, et ils peuvent également détecter les anomalies même en cas d'échec de culture ou de contamination. Après avoir analysé les différences entre les techniques de diagnostic prénatal, des auteurs ont rapporté des fréquences de diagnostic de 2,5 à 4,2% avec le caryotype, alors que des fréquences de 5,3 à 15% ont été rapportées avec les autres techniques moléculaires. Par contre, dans une revue systématique de Van den Berg *et al*, aucune anomalie chromosomique n'a été détectée par les techniques moléculaires, ce qui suggère que ces derniers pourraient être utiles comme un outil complémentaire, mais ne remplace jamais le caryotype (Chu *et al.*, 2016).

Les ASR inexplicés peuvent être une condition difficile et frustrante pour les patients et les cliniciens. En effet, il existe deux types distincts d'ASR inexplicés, les types I et II : l'ASR inexplicé de type I fait référence à des FCS qui se produisent principalement par hasard, chez des femmes qui n'ont pas de pathologie sous-jacente spécifique. Ce type a un pronostic relativement bon par rapport aux femmes du même âge et aucune intervention n'est nécessaire. Quant à l'ASR inexplicé de type II, il fait référence à des FCS qui surviennent en raison d'une pathologie sous-jacente qui n'est pas actuellement identifiée par des investigations cliniques de routine ou en raison de facteurs de risque importants liés à l'environnement et au mode de vie. Ce type a un pronostic plus mauvais, en comparaison avec le premier, pour les femmes du même âge (Saravolos et Regan, 2014). Il est donc raisonnable de supposer qu'une proportion de femmes atteintes d'ASR inexplicées (environ une sur trois) peut avoir des facteurs de risque environnementaux importants ou des pathologies endogènes, non détectées par les enquêtes de routine actuelles, augmentant ainsi le risque de survenu de fausses couches spontanées à répétition (Saravolos et Regan, 2014).

À titre d'exemples, plusieurs études ont suggéré que des facteurs tels que l'obésité, le tabagisme, l'alcool, la caféine et l'exposition à certains risques professionnels peuvent augmenter le risque d'ASR, ce qui pourrait principalement concerner le groupe des ASR inexplicés. D'autres études expérimentales ont montré une augmentation du nombre de cellules tueuses naturelles utérines chez les femmes ayant subi des ASR inexplicés. Cependant, jusqu'à présent, ces associations et leurs traitements associés restent sans fondement (Saravolos et Regan, 2011 ; 2012).

Le plus souvent, la fausse couche ne nécessite pas de prise en charge spécifique : pas de médicalisation, pas d'hospitalisation car le processus d'expulsion se fait tout seul. Le col de l'utérus s'ouvre, des débris ovulaires, l'embryon ou le fœtus est expulsé, sous l'effet de contractions utérines plus ou moins douloureuses et accompagnées de saignements plus ou moins abondants. Mais il arrive parfois que le processus d'expulsion est incomplet, ne se produit pas spontanément. Dans ces cas, une prise en charge médicalisée est nécessaire (CNGOF, 2006). Selon ces mêmes recommandations, trois types de prise en charge sont déterminées suivant les institutions, le choix sera laissé à la patiente ou une méthode sera privilégiée en fonction du type de fausse couche.

- **L'expectative** : c'est l'attente de l'expulsion spontanée de l'embryon sans intervention médicalisée. Le délai de l'expulsion peut être très long, ce qui est souvent difficile à vivre pour les couples. Pour Lejeune et Carbonne (2007), elle est possible lorsque l'embryon n'est pas visible ou qu'il mesure moins de 25 mm (vers 9 SA).

- **Interventions médicales** : l'intervention médicamenteuse qui correspond à l'utilisation de prostaglandines alors que l'intervention chirurgicale correspondant à l'aspiration du contenu utérin après dilatation cervicale favorisée par la prise de misoprostol quelques heures avant l'intervention. À partir d'un certain âge gestationnel, elle est remplacée par un curetage évacuateur (CNGOF, 2006).

D'après le CNGOF, la prise en charge hospitalière consiste à surveiller chez la patiente ses signes vitaux, les pertes sanguines, les effets secondaires du traitement médicamenteux s'il est donné. Elle permet de d'apporter une couverture antalgique, de réaliser les soins post-opératoires (évaluation de la douleur, signes vitaux, mobilisation, reprise de la diurèse et du transit) de vérifier par échographie l'expulsion totale de l'embryon ou du fœtus. Un rendez-vous de contrôle est prévu 1 mois après la fausse couche précoce. Il est parfois possible que la prise en charge, expectative ou médicamenteuse, ait lieu en ambulatoire. Elle est proposée en fonction de la capacité de la patiente à comprendre l'information et à appréhender les risques. Elle est informée au préalable sur les démarches à suivre en cas de complications. Un contrôle, le plus souvent, une semaine après l'expulsion est prévu avec un contrôle échographique (CNGOF, 2006).

La présence d'une anomalie chromosomique équilibrée chez un des parents constitue une des indications principales du DPN. Ce diagnostic s'entend sur l'ensemble des techniques permettant de reconnaître, à un moment plus ou moins précoce de la vie intra-utérine, la pathologie dont l'embryon ou le fœtus est ou sera atteint, soit par l'étude de sa morphologie (échographie), soit par des examens biologiques (caryotype, dosages enzymatiques, biologie moléculaire). Différentes méthodes sont actuellement envisagées pour l'étude cytogénétique : choriocentèse (prélèvement de villosités choriales), amniocentèse ou cordocentèse (Frikha *et al.*, 2012).

L'approche thérapeutique adéquate pour anticiper les anomalies chromosomiques chez le produit de conception serait un DPI. Cela nécessite le recours à une FIV. Son grand avantage est de ne pas générer d'interruption de grossesse puisque seuls les embryons indemnes sont transférés dans l'utérus maternel. Il apparaît donc comme une alternative au DPN pour les couples ayant eu à vivre des interruptions de grossesse itératives ou confrontés à une maladie liée à l'X. Il peut aussi apparaître comme une solution pour l'homme ou la femme atteints qui ne peuvent se résoudre à empêcher la naissance d'un enfant ayant le même handicap ou qui n'envisagent pas de transmettre une pathologie mineure ou à révélation tardive à leurs enfants. Toutefois, en raison de la complexité des maladies génétiques il reste en pratique limité à un petit nombre de maladies et ne concerne qu'un faible nombre de couples (Hanson *et al.*, 2003).

Selon le Royal College of Obstetricians & Gynecologists, le diagnostic génétique préimplantatoire permet de détecter la présence d'éventuelles anomalies génétiques ou chromosomiques dans les embryons conçus après fécondation *in vitro* afin de sélectionner et transférer un embryon sain, il a été proposé comme traitement et solution pour les parents souffrant d'ASR et ceux qui sont porteurs d'une translocation (RCOG, 2011). Cependant, la pertinence exact de l'intérêt du DPI pour améliorer les taux de réussite de grossesses menées à terme chez des couples porteurs d'anomalies chromosomiques reste à confirmer. Lalioti *et al* ont suggéré que le DPI réduit le taux des fausses couches chez les couples atteints des FCSR induites par un déséquilibre chromosomique chez les patients âgés plus de 35 ans (Lalioti, 2008). En conclusion, et en raison de l'absence des données suffisantes et des preuves clairement établies, la conception assistée avec le dépistage génétique préimplantatoire comme traitement préventif proposé dans le cadre des ASR n'est pas recommandée.

**Conclusion**  
**et**  
**Perspectives**



Les avortements spontanés à répétition sont un problème de santé reproductive important affectant 2 à 5% des couples, mais les examens à la recherche d'une étiologie et les traitements à proposer ne sont pas consensuels. En effet, les pertes de grossesses récurrentes n'ont pas été définies de manière cohérente vue le manque de consensus concernant le nombre de fausses couches qui permettent une définition appropriée et optimale. L'OMS définit les fausses couches spontanées récurrentes comme « trois fausses couches consécutives et plus avant la 20<sup>ème</sup> semaine » alors que l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) définit la survenue de deux fausses couches consécutives comme fausses couches récurrentes. Les ASR sont considérés comme une entité clinique nécessitant des tests diagnostiques et une intervention thérapeutique qui reposent sur la connaissance des facteurs de risque ainsi que la probabilité de trouver une étiologie traitable pour la maladie. À l'heure actuelle, il existe un nombre restreints d'étiologies acceptées pour les ASR. Il s'agit notamment des anomalies chromosomiques parentales, de l'hypothyroïdie non traitée, du diabète incontrôlé, de certaines anomalies anatomiques utérines et du syndrome des anticorps anti-phospholipides. D'autres étiologies probables ou possibles comprennent des troubles endocriniens supplémentaires, des thrombophilies héréditaires et/ou acquises, des anomalies immunologiques, des infections et des facteurs environnementaux. En dépit de tous ces étiologies possibles, la moitié des cas d'ASR reste inexplicables.

Dans l'ensemble, la majorité des échantillons provenant des pertes spontanées ainsi que les caryotypes parentaux présentent un certain type d'anomalie cytogénétique. Les fréquences et les types spécifiques d'anomalies chromosomiques trouvées dans les tissus obtenus à partir des pertes de grossesse varient avec l'âge gestationnel du fœtus au moment du décès et avec l'âge maternel. Parmi les anomalies caryotypiques parentales les plus fréquentes sont les translocations, les inversions et les aneuploïdies en mosaïque. Les anomalies monogéniques sont moins étudiées que les autres anomalies tel que celles associées à l'angiogenèse, à la thrombophilie, à la dystrophie myotonique et à la régulation du système immunitaire.

Les effets des erreurs méiotiques paternelles, par opposition aux erreurs maternelles, et de l'âge paternel sur le résultat de la reproduction ne sont pas encore clairement définis. Bien que des erreurs de non-disjonction se produisent dans une moindre mesure dans le sperme que dans les ovocytes, les erreurs de division des chromosomes paternels sont responsables majoritairement des trisomies, et des disomies qui finissent par provoquer des pertes de grossesses.

L'évaluation diagnostique des ASR doit inclure les caryotypes maternels et paternels, l'évaluation de l'anatomie utérine, du dysfonctionnement thyroïdien, de l'APS et de certaines thrombophilies. Chez certaines femmes, une évaluation de la résistance à l'insuline, de la réserve ovarienne, des anticorps antithyroïdiens et des troubles de la prolactine peut être indiquée.

Le traitement doit être orienté vers toute étiologie traitable et peut inclure la fécondation *in vitro* avec diagnostic génétique préimplantatoire, la correction chirurgicale des anomalies anatomiques, la correction des troubles endocriniens et de l'anticoagulation ou la supplémentation en acide folique. Dans le cas des ASR inexplicés, la progestérone s'est avérée bénéfique chez les femmes qui avaient subi au moins 3 pertes. Des conseils prénatals et un soutien psychologique devraient être offerts à tous les couples souffrant d'ASR, car il a été démontré que ces mesures augmentent les taux de réussite des grossesses ultérieures.

À la lumière de notre travail de recherche, des recommandations peuvent être proposées :

- Organiser des ateliers de formation à l'échelle nationale à l'intention du personnel de santé, en particulier les gynécologues-obstétriciens, qui sont les premiers concernés. Cette formation doit porter sur la maîtrise de toutes les étiologies ainsi que la meilleure prise en charge face à chacune d'elle.
- Identifier les femmes qui peuvent être prédisposées aux fausses couches même si le nombre des pertes vécu par la patiente est inférieur à 3.
- Il est nécessaire de corriger un diabète, une dysthyroïdie pour la bonne évolution d'une future grossesse et demander systématiquement un bilan clinique et biologique le plus complet possible compte tenu de la fréquence des ASR multifactoriels.
- Gérer le stress chez les patientes surtout si la fausse couche reste inexplicée, et identifier les facteurs psychologiques qui peuvent avoir un impact négatif sur le bon déroulement de la grossesse.
- Mettre en place, de façon systématique, une analyse cytogénétique pour les deux partenaires de couples ayant subi au moins deux FCS, particulièrement en l'absence d'une étiologie confirmée par d'autres investigations cliniques et biologiques.

# Références bibliographiques

1. **ABBASSI-GHANAVATI M, GREER L, CUNNINGHAM F et al.** 2009. Pregnancy and Laboratory Studies : A Reference Table for Clinicians. *Obstet Gynecol.* 114 : 1326-31.
2. **AGARWAL A, MAJZOUB A, ESTEVES SC et al.** 2016. Utilité clinique des tests de fragmentation de l'ADN du sperme: recommandations de pratique basées sur des scénarios cliniques. *Andrologie translationnelle et urologie.* 5 : 950-935.
3. **AGARWAL S, AGARWAL A, KHANNA A et al.** 2015. Microdeletion of Y chromosome as a cause of recurrent pregnancy loss. *J Hum Reprod Sci* .8:159-64
4. **AGOSTINI A, DE TROYER J, CAPELLE M et al.** 2006. Fausses couches précoces et rétentions ovulaires: prise en charge immédiate. In: CNGOF. *mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*, Paris: CNGOF.
5. **ALIJOTAS-REIG J et GARRIDO-GIMENEZ C.** 2013. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv.* 68 : 445-466.
6. **ANDRIATSIARONIMANGA M.** 2005. Les avortements du premier trimestre de la grossesse. *Thèse de doctorat en ligne.* Médecine Humaine: Antananarivo.79p.
7. **ANTON E.** 2005. Sperm studies in heterozygote inversion carriers:a review. *Cytogenet Genome Res.* 111(3-4) : 297-304.
8. **ARVIEUX J et HACHULLA E.** 2002. Le syndrome des antiphospholipides. *Ann Cardiol Angeiol.* 51 : 146-51.
9. **AUGER J, AUER J, ALBERT M et al.** 2009. Exploration de la fonction de reproduction versant masculin. Cahier de formation Biologie Médicale N°42. *Bioforma.* Pagination multiple. ISBN : 2-913633-54-4.
10. **AZANI A, HOSSEINZADEH A, AZADKHAH R et al.** 2017. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants (-786 T > C, intron 4 b/a VNTR and 894 G > T) with idiopathic recurrent pregnancy loss: a case-control study with haplotype and *in silico* analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 215 : 93-100.
11. **BAEK KH.** 2004. Aberrant gene expression associated with recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 10 : 291-7.
12. **BANSAL AS.** 2012, Mechanism of human chorionic gonadotrophin-mediated immunomodulation in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol.* 8 : 747-753.
13. **BAZOT M, SALEM C, FROMENT V et al.** 2002. Pathologie myométriale. *Encyclopédie Médicale Chirurgicale.* Elsevier, Paris. 20 : 605-34.
14. **BELLOC S.** 2014. Evaluation de la fragmentation de l'ADN spermatique. *Le magazine d'information biomédicale de roche diagnostics France.* 1p

15. **BERNDT S.** 2006. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB J.* 20 : 2630-2632 .
16. **BEUCHER G.**2010. Prise en charge des fausses-couches spontanées du premier trimestre. *J GynecolObstetBiolReprod.* 39S, F3-F10.
17. **BOUE J, BOUE A, LAZAR P et al.** 1975. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology.* 12(1) : 11-26.
18. **BOURDIEC, BEDRAD D , RAO CV et al.** 2013. Human chorionic gonadotropin regulates endothelial cell responsiveness to interleukin 1 and amplifies the cytokine-mediated effect on cell proliferation, migration and the release of angiogenic factors. *Am J Reprod Immunol.* 70. 127–138 .
19. **BOURENANE N.** 2011. *Cours d'embryologie générale descriptive 1<sup>ère</sup> année médecine.* Université de Badji Mokhtar Annaba.127p.
20. **BOURY-HEYLER CI , MAULEON P , ROCHET Y et al.**1981. Utérus et Fécondité. *Masson.*
21. **BRAYMAN M , THATHIAH A, CARSON DD et al.** 2004. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2-4.
22. **BRICOU A, DEMARIA F, BOQUET B et al.** 2009. Synéchies utérines. *Elsevier Masson.* 13p.
23. **BRYERE M.**2014. Modifications physiologiques de la femme enceinte.In :*Pathologies maternelles et grossesse.*Elsevier Masson.2014.488p.
24. **BRY-GUILLARD H ,MASSIN N , YOUNG J et al.** 2014. Infertilité du couple : étiologie et prise en charge. *Elsevier Masson.* 15p.
25. **BUKULMEZ O et DOODY K J.** 2006. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am.*33. pp.69-84.
26. **CAMPOS O, ANDRADE JL, BOCANEGRA J, et al.**1993. Physiologic multivalvular regurgitation during pregnancy : A longitudinal Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol.* 40 : 265-72.
27. **CARP H, FELDMAN B, OELSNER G, et al.** 2004. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 81 : 1296-301.
28. **CARP H.**2004. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril.*81(5). 1296-301.
29. **CARRELL DT, LIU L, PETERSON CM et al.** 2003. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl.* 49(1) : 49-55.

30. **CARVALHO B, DORIA S, RAMALHO C et al.** 2010. Aneuploidies detection in miscarriages and fetal deaths using multiplex ligation-dependent probe amplification: an alternative for speeding up results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010.153.151–5.
31. **CATALA M.** 2002. La différenciation de l'endoderme: un nouveau rôle pour les cellules endothéliales. *Medecine/science*. 18(2) : 135-37.
32. **CATOV JM, PATRICK TE, POWERS RW et al.** 2007. Maternal leptin across pregnancy in women with small-for-gestational-Age infants. *Am J Obstet Gynecol*.196 : 558.e1-e8.
33. **CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.** 2006. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 4(34) : 360-365.
34. **CHIANG T, SCHULTZ RM, LAMPSON MA et al.** 2012. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biology of Reproduction*. 86 : 1-7.
35. **CORTEY A , MAILLOUX A, HUGUET-JACQUOT S et al.** 2012. Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires. *EMC pédiatrie*. 7(3) : 18-2.
36. **COURBIERE B.** 2012. Anatomie et physiologie de l'appareil reproducteur. Elsevier Masson. *Cycles de la vie et grandes fonctions*. Marseille. 244p.
37. **COUTTON C, SATRE V, ARNOULT C et al.** 2012. Génétique de l'infertilité masculine : les nouveaux acteurs. *Médecine/Sciences*. 28 : 513-8.
38. **D'HAUTERIVE P S.** 2004. Human chorionic gonadotropin and growth factors at the embryonic-endometrial interface control leukemia inhibitory factor (LIF) and interleukin 6 (IL-6) secretion by human endometrial epithelium. *Hum. Reprod*. 19 : 2633-2643.
39. **D'HAUTERIVE PS.** 2006. Les phases d'implantations embryonnaires. In: JEAN PIERRE DADOUNE. *Biologie de la reproduction*. Ellipses Marketing. 157.
40. **DARAI E.** 2007. Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose). *J. Gynécol Obstét Biol Reprod*. 36 : 201-234.
41. **DE PAEPE C, KRIVEGA M, CAUFFMAN G et al.** 2014. Totipotency and lineage segregation in the human embryo. *Molecular human reproduction*. 20(7) : 599-618.
42. **DEGROOT L, ABALOVICH M, ALEXANDER EK et al.** 2012. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 97 : 2543-65.
43. **DEMIRHAN O, PAZARBASI A, SULEYMANOVA-KARAHAN et al.** 2008. Correlation of clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9 and genetic counseling. *Saudi medical journal*. 29(7) : 946-51.
44. **DEVAUD J.** 2008. L'utérus. Le collège d'étude ostéopathique. Montréal. 28p.

45. **DEWAN S, PUSCHEK EE, COULAM CB et al.** 2006. Microdélétions du chromosome Y et fausses couches récurrentes. *Fertil Steril.* 85 : 441-5.
46. **DIABY A.**2006. Fausses couches spontanées à répétition à l'hôpital Mère-Enfant. *Thèse de Doctorat.* Université de Bamako.
47. **DIACOUMBA M .**2008.Avortement spontané : Prise en charge aux centres de santé de référence des communes V et VI du strict de Bamako.*Thèse de Médecine.* Université de Bamako.
48. **DONG Y, LI LL, WANG RX et al.** 2014. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms. *Genet Mol Res .*13(2) : 2849-2856.
49. **ELIAKIM R et SHERER DM.** 2001. Celiac Disease.fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 51(1): 3-7.
50. **ESHRE GUIDELINE.** 2017. Recurrent Pregnancy Loss. *ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group* Version 2.0.
51. **FEICHTINGER M, WALLER E, HARTMANN B et al.** 2017. Transcervical embryoscopic and cytogenetic findings reveal distinctive differences in primary and secondary recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 107(1) : 144-9.
52. **FILGES I, MANOKHINA I, PENAHERRERA MS et al .**2015. Recurrent triploidy due to a failure to complete maternal meiosis II. whole-exome sequencing reveals candidate variants. *Molecular Human Reproduction .* 21.339-346.
53. **FORD, HOLLY B, T DANNY J et al.** 2009. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Reviews in Obstetrics & Gynecology.* 2 : 76- 83.
54. **FOURNIER A, LAFFITTE A, PARANT O et al.** Modifications de l'organisme Maternel au cours de la grossesse. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale : Gynecologie-Obstetrique.* 5-008-A-10.
55. **FOURNIER T , GUIBOURDENCHE J , EVAIN-BRION D et al.** 2015. hCGs : Different sources of production , different glycoforms and functions. *Placenta.* 36 : S60-S65.
56. **FRANASIAK JM, FORMAN EJ, HONG KH et al.** 2014. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 101 : 656-63.
57. **FRANSSEN MT.** 2005. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ.* 331(7509) : 137-41.
58. **FRIKHA R, BOUAYED NA, REBAI T et al.** 2012. Prévalence des anomalies cytogénétiques parentales au cours de l'avortement spontané récurrent : à propos de 168 couples. *Immuno-analyse et biologie spécialisée.* 223-232.

59. **GELLERSEN B , BROSENS IA , et al** .2007.Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin Reprod Med.* 25 : 445-53.
60. **GENBACEV OD.** 2003.Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science.* 299 : 405-8.
61. **GERARD J, BRYAN D, DERRICKSON B et al.** 2007. Principes d'anatomie et de physiologie. *De Boeck.* (pp. 840-846).
62. **GILLIES EA et GREEN RB.** 2009. Propulsion hydrodynamique du sperme humain. *J Fluid Mech.* 625: 444-73.
63. **GIL-VILLA AM, CARDONA-MAYA W, AGARWAL A et al.** 2009. Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect? *Fertil Steril.* 92 : 565-71.
64. **GODDIJN M et LESCHOT NJ.** 2000. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* .14 : 855-65.
65. **GOLDSTEIN M, SVIRSKY R, RECHES A et al.** 2017. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss? *J Matern Fetal Neonatal.* 30 : 2956-2960.
66. **GOPALJRISHNAN K , PADWAL V et al.** 2000. Mauvaise qualité du sperme car elle affecte les fausses couches répétées. *Arch Androl.* 45(1) : 111-17.
67. **GOUGEON A.** 2008. Anatomie, embryologie et physiologie de l'ovaire. *Endocrinologie-Nutrition.*
68. **GRIDELET V.** 2015. L'implantation embryonnaire : étude des récepteurs endométriaux à l'hCG/LH blastocytaire et intérêt de la mesure du G-CSF folliculaire. *Science biomédicales et pharmaceutique.* Liège. Belgique. Université de Liège.
69. **GURBUZ B, YALTI S, FICICIOGLU C et al.** 2003. Hormone levels in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* 17 : 317-21.
70. **GURUNATH S, PANDIAN Z, ANDERSON R et al.** 2011. Defining infertility: a systematic review of prevalence studies. *Hum reprod update.* 17 : 575-88.
71. **HAUD K.** 2014. Etude de la prévalence des aneuploïdies dans les produits d'avortements spontanés : Intérêt des techniques moléculaires FISH et MLPA pour la détection des remaniements chromosomiques. *Thèse de doctorat en ligne.* Université Djillali Liabès.
72. **HARDY K et HARDY PJ.** 2015. 1st trimester miscarriage: four decades of study. *Translational Pediatrics.* 4 : 189-200.



73. **HASSOLD T et HUNT P.** 2009. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Current Opinion in Pediatrics.* 21 : 703-708.
74. **HILL JA.** 1995. T-helper 1-type immunity to trophoblast: evidence for a new immunological mechanism for recurrent abortion in women. *Am J Reprod Immunol.* 10 : 114-120.
75. **HORNE AW et ALEXANDER CI.** 2005. Recurrent miscarriage. *J Fam Plann. Reprod Health Care.* 31(2) : 103-7.
76. **HURET J, DESSEN P et BERNHEIM A.** 2003. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, year 2003. *Nucleic acids research.* 31(1) : 272-274.
77. **HYDE, KASSIE J, DANNY et al.** 2015. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold spring Harbor perspectives in Medicine.* 5 : 3.
78. **JASLOW CR, CARNEY JL, KUTTEH H et al.** 2010. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 93 : 1234-43.
79. **JASLOW C.** 2014. Facteurs utérins. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 41(1) : 57-86.
80. **JEVE YB et DAVIES W.** 2014. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci.* 7 : 159-69.
81. **JOVANOVIC L, KNOPP RH, KIM H et al.** 2005. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care.* 28 : 1113-7.
82. **KADRI A, MAHLIA N, MESSAOUDENE S et al.** 2014. Le cancer de l'utérus : étude descriptive et rétrospective des cas enregistrés entre l'année 2011 et 2013. *Memoire de fin d'études.* Université Abou Bakr Belkaid.
83. **KALOUSEK DK, BARETT IJ, et MC GILLIVRAY BC.** 1989. Placental mosaicism and intrauterine survival of trisomies 13 and 18. *Am. J. Hum. Genet.* 44 : 338-343.
84. **KALOUSEK DK, PANTZAR T, TSAI M et al.** 1994. Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3912 cases. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 29 : 53-61.
85. **KAMINAP.** 1984. Anatomie gynécologique et obstétricale. *Maloine - Paris.* 4<sup>ème</sup> édition. 217-256.
86. **KANE N, KELLY R, SAUNDERS PT et al.** 2009. Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology.* 150 : 2882-2888.
87. **KHETARPAL A et SINGH S.** 2012. Infertility: Why can't we classify this inability as disability? *The Australasian Medical Journal.* 5 : 334.

88. **KHIL LY.** 2007. Human chorionic gonadotropin is an immune modulator and can prevent autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetologia*. 50 : 2147-2155.
89. **KOIVUNEN R, POUTA A, FRANKS S et al.** 2008. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *Hum Reprod*. 23 : 2134-9.
90. **KOLTE AM, BERNARDI LA, CHRISTIANSEN OB et al.** 2015. Groupe d'Intérêt Spécial ESHRE, Terminologie de la grossesse précoce pour la perte de grossesse avant la viabilité: une déclaration de consensus du groupe d'intérêt spécial ESHRE sur la grossesse précoce. *Hum Reprod*. 30(3): 495-498.
91. **KOSAKA K.** 2002. Human chorionic gonadotropin (HCG) activates monocytes to produce interleukin-8 via a different pathway from luteinizing hormone/HCG receptor system. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 87 : 5199-5208.
92. **LALIOTI MD.** 2008. Can implantation genetic diagnosis overcome recurrent pregnancy failure? *Curr Opin Obst Gynecol*. 20 : 199-204.
93. **LANSAC P et LE COMTE H.** 2002. Interruption volontaire de grossesse .in : Jacques Lansac .*Gynécologie pour le praticien 6è édition*. Paris . 456-472.
94. **LARSEN EC, CHRISTIANSEN OB, KOLTE AM et al.** 2013. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC medicine*. 11(1) : 154.
95. **LAZARIN GA, HAQUE IS, EVANS EA et al.** 2017. Smith-Lemli-Opitz syndrome carrier frequency and estimates of in utero mortality rates. *Prenatal diagnosis*. 37(4) : 350-355.
96. **LE VAVASSEUR, FRAISON JB et BOURGARIT-DURAND A.** 2015. Comment j'explore des fausses couches à répétition ? . *mt*. 21(3) : 233-7.
97. **LEE CL.** 2013. Human chorionic gonadotropin and its free beta-subunit stimulate trophoblast invasion independent of LH/hCG receptor. *Mol Cell Endocrinol*. 375 : 43-52.
98. **LE MOIGNE A et FOUCRIER J.** 2009. Biologie du développement. 7<sup>ième</sup> édition. Collection Sciences-Sup. *Dunod, Paris*. Pagination multiple. ISBN : 978-2-10-054127-0.
99. **LEJEUNE V.** 2005. Fausses couches spontanées précoces répétées: quelle prise en charge proposer en 2006 ?. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 34(10) : 927-937.
100. **LEJEUNE V et CARBONNE B.** 2007. Fausses-couches et morts fœtales. *Paris Masson*.
101. **LEJEUNE V et CARBONNE B.** 2007. Voluminous fetal chylous ascites: a case of complete spontaneous prenatal regression. *Fetal diagnosis and therapy*. 22(2) : 81-84.
102. **LEPAGE J et LUTON D.** 2015. Fausses couches spontanées à répétition. *EMC-traité de médecine - Akos*. 10(2) : 3-1320.

- 103.LETOMBE B, CATTEAU-JONARD S et ROBIN G.** 2012. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. *Elsevier Health Sciences*.
- 104.LEWIS SE et SIMON L.** 2010. Implications cliniques des dommages à l'ADN du sperme. *Hum Fertil (Camb)*. 13 : 201-7.
- 105.LI L, LIU J, QIN S et al.** 2018. The association of polymorphisms in promoter region of *MMP2* and *MMP9* with recurrent spontaneous abortion risk in Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 97.
- 106.LIM LP, LAU NC, GARRETT-ENGELE P et al.** 2005. L'analyse des puces à ADN montre que certains microARN régulent à la baisse un grand nombre d'ARNm cibles. *Nature*. 433 : 769-73.
- 107.LOPEZ-SANCHEZ C, GARCIA -MARTINEZ V et al.** 2001. Localization of Cells of the Prospective Neural Plate, Heart and Somites within the Primitive Streak and Epiblast of Avian Embryos at Intermediate Primitive-Streak Stages. *Cells Tissues Organs*. 169(4) : 334-46.
- 108.LOWERY LA et SIVE H.** 2004. Strategies of vertebrate neurulation and a re-evaluation of teleost neural tube formation. *Mechanisms of development*. 121(10) : 1189-1197.
- 109.MAGNUS MC, WILCOX AJ, MORKEN N et al.** 2019. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register-based study. *BMj*. 364 : 869-1876.
- 110.MAHESHWARI A, GURUNATH S, FATIMA F et al.** 2012. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update*. 18 : 374-92.
- 111.MAIGA CK.** 2002. Diagnostique étiologique des métrorragies non gravidiques dans le service de gynéco-obstétrique de L'Hôpital National du Point G : cas de 284 Dossiers . *Thèse de médecine*. P2-90.
- 112.MANDELBROT L et LE GARDEUR H.** 2014. Interprétation des examens biologiques pendant la grossesse. In : *Pathologies maternelles et grossesse*. Elsevier Masson..488p.
- 113.MCCOY RC, DEMKO ZP, RYAN A et al.** 2015. Evidence of selection against complex mitotic-origin aneuploidy during preimplantation development. *PLoS Genetics*. 11(10) : e1005601.
- 114.MERGER R, LEVY J et MELCHIOR J.** 2003. Avortement provoqué clandestin. Précis d'obstétrique 6<sup>ème</sup> édition. *Masson - Paris*. 583 : 222-225.
- 115.MERVIEL P, CARBILLON L, CHALLIER JC et al.** 2004. Pathophysiology of preeclampsia : links with implantation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 115 : 134-147.
- 116.MERVIEL P et LANTA S.** 2005. Avortements spontanés répétition. *Gynécologie-Obstétrique*. 2(3) : 278 -296.

- 117.MOLAD Y, BORKOWSKI T, MONSELISE A, et al.** 2005. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy:a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus*. 14 : 145-51.
- 118.MOLAZADEH M, KARIMZADEH H , AZIZI MR et al** .2014. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*.12. 221-226.
- 119.MOORE KL, PERSAUD TN et TORCHIA MG.** 2018. The Developing Human-E-Book : Clinically Oriented Embryology. *Elsevier Health Sciences*.
- 120.MORIN L et VAN DEN HOF MC.** 2006. SOGC clinical practice guidelines. Ultrasound evaluation of first trimester pregnancy complications. Number 161, June 2005. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 93(1) : 77-81.
- 121.MURNANE JP.** 2006. Télomères et instabilité chromosomique. *Réparation d'ADN (Amst)*. 5 : 1082-92.
- 122.NAGY ZP, VERHYEN G, TOURNAYE H et al.** 1998. Applications spéciales de l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes: l'influence du nombre de spermatozoïdes, de la motilité, de la morphologie, de la source et des anticorps du sperme sur le résultat de l'ICSI. *Hum Reprod*. 13 : 143-54
- 123.NAMAN K.** 2008. Prise en charge des avortements spontanés au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako à propos de 156 cas. *Thèse de doctorat* .Université de Bamako.
- 124.NANASSY L et CARRELL DT.** 2008. Effets paternels sur l'embryogenèse précoce. *J Exp Clin Assist Reprod*. 5- 2.
- 125.NEUSSE M, ROGENHOFER N, DÜRL S et al.** 2015. Increased chromosome 16 disomy rates in human spermatozoa and recurrent spontaneous abortions. *Fertility and sterility*. 104(5) : 1130-1137.
- 126.NORWITZ ER, HOYTE LP, JENKINS KJ et al.** 2000. Separation of conjoined twins with the twin reversed-arterial-perfusion sequence after prenatal planning with three-dimensional modeling. *New England Journal of Medicine*. 343(6) : 399-402.
- 127.NUSSBAUM RL.** 2001. Principles of clinical cytogenetics. *Thompson and Thompson genetics in medicine*. 140.
- 128.NYBO ANDERSEN AM, WOHLFAHRT J, CHRISTENS P et al.** 2000. Maternal age and fetal loss: population-based register linkage study. *Bmj* . 320 : 1708-1712.
- 129.OCAK Z, ÖZLÜ T et al** . 2013. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *Afr Health Sci*. 13(2) : 447-452.
- 130.OLIVA R.** 2006. Protamines et infertilité masculine. *Hum Reprod Update*. 12 : 417-435.

- 131.OUYANG DW, ECONOMY KE, NORWITZ ER et al.** 2006. Obstetric complications of fibroids. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 33(1) : 153-169.
- 132.PATARROYO CF, VAIMAN D, GRIS JC et al.** 2017. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 12(10) : e0186149.
- 133.PEREZA N, OSTOJIC S, KAPOVIC M et al.** Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 107 : 150-9.
- 134.PERRIN J, METZLER-GUILLEMAIN C, KARSENTY G et al.** 2006. Arrêt méiotique au stade midpachytène chez un patient avec délétion complète du facteur b d'azoospermie du chromosome Y. *Fertil Steril*. 85-494.
- 135.PIERRE F et BERTRAND J.** 2009. Obstétrique. In : *Collection Memento*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris - Maloine.
- 136.POLICASTRO PF, DANIELS-MCQUEEN S, CARLE G et al.** 1986. A map of the hCG beta-LH beta gene cluster. *J Biol Chem*. 261. 5907-5916.
- 137.PONCELET C et SIFER C.** 2011. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. *Springer-Verlag France*. 693p. ISBN : 2-8178-0060-5.
- 138.PONS WD et GOFFINET F.** 2003. Traite d'Obstétrique. In : *Medecine-Sciences*. Flammarion. Garcia-Enguidanos.
- 139.PORRAS-DORANTES A, BRAMBILA-TAPIA AJL, LAZCANO-CASTELLANOS AB et al.** 2017. Association between G1733A (rs6152) polymorphism in androgen receptor gene and recurrent spontaneous abortions in Mexican population. *J Assist Reprod Genet*. 34(10) : 1303-1306.
- 140.PUSCHEK EE et JEYENDRAN RS.**2007. L'impact du facteur masculin sur les fausses couches récurrentes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 19 : 222-28.
- 141.RAI R et REGAN L.** 2006. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 368(9535) : 601-11.
- 142.RAMASAMY R, BESADA S, LAMB D et al.** 2014. Hybridation fluorescente *in situ* du sperme humain: diagnostics, indications et implications thérapeutiques. *Fertil Steril*. 102 : 1534-9.
- 143.RASMARK K, ROEPKE E, MATTHIESEN L et al.** 2017. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing ? a retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 96 : 1365-1372.
- 144.REGAN L, BRAUDE PR., TREMBATH PL et al.** 1989. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *British Medical Journal*. 299(6698) : 541-545.
- 145.RICKMAN L, FIEGLER H, SHAW-SMITH C et al.** 2006. Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH. *J Med Genet*. 43(4) : 353-61.

- 146.RIVES N, MOUSSET-SIMEON N, SIBERT L et al.** 2004. Anomalies chromosomiques du spermatozoïde. *Gynécologie Obstétrique fertilité et sénologie*. 32(9) : 771-778.
- 147.ROGENHOFER N, OTT J, PILATZ A et al.** 2017. Les fausses couches récurrentes inexplicables sont associées à une teneur aberrante en ARNm protamine du sperme. *Hum Reprod*. 32 : 1574-82.
- 148.ROHILLA M et MUTHYALA T.** 2017. Recurrent Pregnancy Loss (RPL) - Causes and Management. *J Gynecol Neonatal Biol*. 3 : 5-8.
- 149.RONGIERES C, SANANES N et BONNE S.** 2014. Fausses couches précoces à répétition : quelles sont les chances de naissance vivante ? Etude retrospective sur 10 ans. *Journal de gynécologie obstétrique et Biologie de la reproduction*. 7p.
- 150.RCOG : ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS.** 2011. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. *Green-top Guideline*. No. 19.
- 151.SALK JJ, SCHMITT MW et LOEB LA.** 2018. Enhancing the accuracy of next-generation sequencing for detecting rare and subclonal mutations. *Nature Reviews Genetics*. 19(5) : 269.
- 152.SANLAVILLE D et TURLEAU C.** 2011. Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques. *Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale*. 32p.
- 153.SARAVELOS SH et REGAN L.** 2011. The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. In *Seminars in reproductive medicine*. 29(06) : 557-568. Thieme Medical Publishers.
- 154.SARAVELOS SH et REGAN L.** 2012. Early pregnancy failure after assisted reproductive technology. *Pregnancy after Assisted Reproductive Technology*. 51-65.
- 155.SARAVELOS SH et REGAN L.** 2014. Unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 41(1) : 157-166.
- 156.SAXENA P, MISRO MM, CHAKI SP et al.** 2008. Les spermatozoïdes anormaux fonctionnent-ils comme un indicateur chez les couples en perte de grossesse? *Fertil stérile*. 90(5) : 1854-58.
- 157.SCHUMACHER A.** 2009. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol*. 182 : 5488-5497.
- 158.SENNAOUI K, OUDA FZ, HASHAS Z et al.** 2015. Fausses couches spontanées. *biologie médicale*. Université Aboubakar Belkaid - Tlemcen.

- 159.SHAMALY H, MAHAMEED A, SHARONY A et al.** 2004. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83(12) : 1184-8.
- 160.SHARP A, ROBINSON D, JACOBS P et al.** 2000. Age and tissue specific variation of X chromosome inactivation ratios in normal women. *Hum Genet.* 107 : 343-9.
- 161.SLAMA R, EUSTACHE F, DUCOT B et al.** 2002. Temps de grossesse et paramètres de sperme: une étude transversale parmi les couples fertiles de quatre villes européennes. *Hum Reprod.* 17 : 503-15.
- 162.SOLVEIG M et PFLUEGER V.** 2005. The Cytogenetics of Spontaneous Abortion. The Principles of Clinical Cytogenetics. 323-345. *Humana Press, Totowa, NJ.*
- 163.SRISUPARP S, STRAKOVA Z, FAZLEABAS AT et al.** 2001. The role of chorionic gonadotropin (CG) in blastocyst implantation. *Arch Med Res.* 32 : 627-634.
- 164.STAZI AV et MANTOVANI A.** 2000. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease. *Gynecol Endocrinol.* 14(6) : 454-63.
- 165.STEPHENSON MD, AWARTANI K, ROBINSON WP et al.** 2002. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod.* 17(2) : 446-51.
- 166.STEPHENSON MD.** 1996. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril.* 66 : 24-9.
- 167.STERN C et CHAMLEY L.** 2006. Antiphospholipid antibodies and coagulation defects in women with implantation failure after IVF and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 13 : 29-37.
- 168.STRAUSS III et LESSEY.** 2009. Les étapes de la fécondation. In : Jerome.F, Robert.L Barbierie, Antonio.R. *The ovarian life cycle.*1008p.
- 169.SUGIURA-OGASAWARA M, OZAKI Y, SATO T et al.** 2004. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril.* 81 : 367e73.
- 170.THEISEN A et SHAFFER LG.** 2010. Disorders caused by chromosome abnormalities. *The Application of Clinical Genetics.* 3 : 159-174.
- 171.THILAGAVATHI J, KUMAR M, MISHRA SS et al.** 2013. Analyse de la longueur des télomères du sperme chez les hommes souffrant d'infertilité idiopathique. *Arch Gynecol Obstet.* 287 : 803-7.
- 172.THOUAS GA.** 2014. Soluble Ligands and their Receptors in Human Embryo Development and Implantation. *Endocr. Rev.* 36(1): 92-130.
- 173.THOULOUN JM.** 2005. Petits maux de la grossesse. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale :Gynecologie-Obstetrique.* 2(3) : 227-237.

- 174. TURKI RF, ASSIDI M, BANNI HA et al.** 2016. Associations de fausses couches récurrentes avec anomalies chromosomiques, polymorphismes alléliques de la thrombophilie et / ou consanguinité en Arabie Saoudite. *BMC Med Genet.* 17 (Suppl 1) : 69.
- 175. TURPIN AL.** 1995. Anatomie, embryologie et histologie de l'ovaire. *Encyclopédie Médicale Chirurgicale. Endocrinologie- Nutrition.*
- 176. VAN DEN HEUVEL MJ.** 2005. A review of trafficking and activation of uterine natural killer cells. *Am J Reprod Immunol.* 54 : 322-331.
- 177. VAN DEN HEUVEL MJ.** 2005. Menstrual cycle hormones induce changes in functional interactions between lymphocytes and decidual vascular endothelial cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 : 2835-2842.
- 178. VENTOLINI G, ZHANG M, GRUBER J et al.** 2004. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population. *Surg Endosc.* 18 : 1782-4.
- 179. VINATIER D et DUFOUR P et al.** 1997. Avortements spontanés à répétition. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction.* 513-5.
- 180. WAN H.** 2007. Chorionic gonadotropin can enhance innate immunity by stimulating macrophage function. *J Leukoc Biol.* 82 : 926-933 .
- 181. WAN H.** 2008. Chorionic gonadotropin induces dendritic cells to express a tolerogenic phenotype. *J Leukoc Biol.* 83 : 894-901.
- 182. WANG YJ, ZHANG RQ, LIN YJ et al.** 2012. Relation entre la varicocèle et les dommages à l'ADN du sperme et l'effet de la réparation de la varicocèle : une méta-analyse. *Reprod Biomed Online.* 25 : 307-14.
- 183. WEISS A, SHALEV E, ROMANO S et al.** 2005. Scopy may be justified after two miscarriages. *Hum Reprod.* 20 : 2628-31.
- 184. WILCOX AJ, WEINBERG CR, OCONNOR JF et al.** 1988. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 319 : 189-194.
- 185. XIAOHAN S, XIAOCHUAN X, YINGXIAN J et al.** 2017. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet.* (2) : 265-84.
- 186. XU X, DU C, LI H et al.** 2015. Association of VEGF genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 10(4) : e0123696.
- 187. YU N.** 2015. HCG-Activated Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Promote Trophoblast Cell Invasion. *Nature.* 1-12 .



188. **ZENNOUHI H.** 2017. L'avortement non médicalisé à propos de 451 cas. *Thèse de médecine en ligne*. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.
189. **ZHU QX, MEADS C, LU ML et al** 2011. Point tournant de l'âge pour la qualité du sperme: une étude basée sur la population chez les hommes chinois. *Fertil stérile*. 96 : 572-76.
190. **ZIDI-JRAH I, HAJLAOUI A, MOUGOU-ZERELLI S et al.** 2012. Relation entre l'aneuploïdie du sperme, l'intégrité de l'ADN du sperme, le conditionnement de la chromatine, les paramètres traditionnels du sperme et les fausses couches récurrentes. *Fertil Steril*. 2(105) : 58-64.

### Webographie

1. **ABADIJAN G.** 2006. L'histologie des organes : appareil génital féminin. *Cours en ligne*. Beirut. Université saint joseph.  
URL : [http://www.eopathologies.com/acad/h\\_cd/index.html](http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/index.html)
2. **ABBARA A.** 2015. Lexique de la médecine de la reproduction. *Cours en ligne*.  
URL : [http://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/reproduction\\_definitions.html](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/reproduction_definitions.html)
3. **DULAY A.** 2019. Hydramnios. *Cours en ligne*.  
URL : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/hydramnios>
4. **OMS.** 1970. L'avortement spontané ou provoqué.  
URL : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38299/WHO\\_TRS\\_461\\_fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38299/WHO_TRS_461_fre.pdf).
5. **OMS.** 2013. WHO infertility definitions and terminology.  
URL : <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
6. **UZEL.** 2014. Utérus non gravide cours en ligne. Université catholique de Lille.  
URL: [https://f.hypotheses.org/wpcontent/blogs.dir/1588/files/2014/01/guide\\_redaction\\_biblio.pdf](https://f.hypotheses.org/wpcontent/blogs.dir/1588/files/2014/01/guide_redaction_biblio.pdf). consulté

# Annexes

## 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
- 14- Tour de hanche : ..... Cm
- 12- IMC : .....
- 15- RTH (rapport taille hanches) : .....
- 13- Périmètre abdominal : .... cm

## État de sante

- 16- Avez-vous des problèmes de santé ?  
Oui Non
- Si oui, lesquels ?  
.....
- 17- Dans votre famille, existe-t-il d'autres personnes obèses ? Oui  
Non
- 18- Avez-vous eu dans l'enfance des problèmes de surpoids ? Oui  
Non
- 19- avez-vous une contraception ? Oui  
Non
- Laquelle : .....
- 20- À quel âge avez-vous eu vos premières règles ? \_\_\_\_\_ ans
- 21- Quelle est la fréquence de vos menstruations ? \_\_\_\_\_  
Exemple : moyenne de 28 jours / varie de 26 à 35 jours
- 22- Quelle est la durée de vos règles ? \_\_\_\_\_ jours
- 23- Quelle est la date du terme ?  
.....
- 24- La grossesse actuelle est-elle votre première grossesse ? Oui  
Non
- 25- Combien de fois avez-vous été enceinte ? .....
- 26- Combien de fois avez- vous fais de fausses couches ?  
.....
- 27- Combien d'enfants avez-vous ?  
.....
- 28- Prenez-vous des médicaments ? 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- Êtes-vous immunisée contre la toxoplasmose ?  
.....
- 33- Êtes-vous immunisée contre la rubéole ?  
.....
- 34- Prenez-vous des compléments en vitamines ? Oui Non
- Lesquels ? ;  
.....  
.....
- 35- Prenez-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 ? .....

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

48- Fumez-vous ?  Oui  Non

49- Pratiquez-vous une activité physique ?  Oui  Non

50- De quels types (marche, natation,...) ? : .....

51- Combien d'heures par semaine ? : .....

52- Sur une échelle de 0 à 10, à combien évaluez-vous votre niveau de stress ?

### Aspect échographique de l'utérus

.....  
.....  
.....  
.....

### Bilan hormonal

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

### Syndrome métabolique

Glycémie à jeun : ..... Glycémie post prandial : ..... Hémoglobine glyquée (HbA1c) : .....

LDL : ..... HDL : ..... Triglycérides : ..... Tension artérielle : ...../.....

Dysfonctionnement de la thyroïde  Oui  Non

## 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

- 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- Spermogramme Oui Non  
Si oui :.....
- 6- Spermo-cytogramme Oui No  
Si oui :.....
- 7- Spermoculture Oui Non  
Si oui :.....
- 8- Avez-vous déjà réalisé un caryotype ? Oui Non  
Si oui.....

## Santé reproductive de la fratrie

- 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 ? .....
- 5- Avez-vous des cousines ayant subi plusieurs fausses couches ? Oui Non  
Si oui, précisez ? .....

# Résumés

# **Cytogenetic study of recurrent pregnancy loss in the region of Constantine**

## **Abstract:**

Recurrent pregnancy loss is defined as the loss of at least 3 or more clinical pregnancies before the 22<sup>th</sup> week of amenorrhea in women under the age of 40 years old. 80% of these patients have an identifiable cause justifying an etiological approach. The main etiological classes are : anatomical factors, genetic factors, thrombophilic and endocrine disorders, immunological factors and idiopathic pregnancies.

Recurrent pregnancy loss affects 1-5% of couples trying to get a child, and 10-20% of clinically recognized pregnancies, 5% of women experiencing pregnancies suffer from 2 consecutive losses, while 1% of them suffer from 3 consecutive losses or even more. RPL are idiopathic in 50% of cases where genetic disorders account for 25% of known causes. The most common disorders observed in embryos karyotypes are trisomy, X chromosome monosomy, and polyploidy. Most of these disorders result from meiotic errors during germ cells division. In addition, the existence of maternal or paternal chromosomes abnormalities (translocations or inversions ) increases the risk of RPL due to the transmission of an unbalanced genetic material to the embryo.

In our research work, we applied cytogenetic techniques as a strategy of diagnostic using standard karyotype and R-Banding, performed on blood samples of couples who has been affected by RPL, in order to detect a possible genetic defect. Of the four couples for whom cytogenetic analysis was performed, one partner presented with typical Klinefelter syndrome (47,XXY). For the others, the karyotypes were euploid: no chromosomal abnormalities in number or structure were noted.

Abortion disease presents etiological problems that are often difficult to solve. Parental genomic aberrations are specific eventualities since they lead to a particular medical management. However, as half of the cases of RPL are unexplained , an intensive follow up of patients is recommended in order to have best pregnancy outcome.

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, cytogenetic, chromosomal abnormalities.

## دراسة وراثية خلوية للإجهاض التلقائي المتكرر في منطقة قسنطينة

### الملخص:

يعرف الإجهاض التلقائي المتكرر بفقدان المرأة البالغة من العمر أقل من 40 سنة لجنينها ثلاث مرات متتالية أو أكثر، وذلك بعد أقل من 22 أسبوعاً من انقطاع الطمث لديها. وقد وجد عند 80% من المصابات عوامل عديدة بررت تكرار حدوث الإجهاض التلقائي، من بينها: عوامل تشريحية خاصة بتشوّهات في الرحم، عوامل وراثية خاصة بالصبيغيات، إصابات الغدد الصماء، عوامل فرط تخثر الدم، عوامل مناعية ويحدث عند البعض منهم أن يبقى الإجهاض مجهول السبب.

يصيب الإجهاض التلقائي المتكرر من 1-5% من الأزواج الراغبين في الإنجاب، كما يصيب من 10-20% من حالات الحمل التي تم تأكيدها سريريا، كما تم إثبات أن نسبة 5% من النساء الحوامل قد يتعرضن لإجهاضين متتاليين، ونسبة 1% منهم يتعرضن لثلاث حالات إجهاض أو أكثر.

حسب دراسات عديدة، أثبت أنه 50% من حالات الإجهاض التلقائي المتكرر تحدث لأسباب وعوامل مجهولة لم يتم تحديدها بينما تمثل العوامل الوراثية لوحدها نسبة 25% من بين جميع العوامل السالفة الذكر. ولقد سمحت الأنماط النووية المنجزة على العديد من الأجنة المفقودة بتحديد التشوهات الصبغية المسؤولة عن هذا الاضطراب، والتي من بينها التثليث الصبغي، الخلل أحادي الصبغي X، أو تعدد الصبيغيات. معظم هذه التشوهات تنتج عن أخطاء في الانقسام المنصف أثناء نمو الخلايا الجرثومية وانقسامها. بالإضافة إلى ذلك، فإن وجود تشوهات بنوية خاصة بصبيغيات الأب أو الأم كالانقلاب أو الانتقال الصبغي أو تبادل المواقع الصبغية يزيد من خطر الإصابة بفقدان الحمل المتكرر وذلك بسبب انتقال مادة وراثية غير متوازنة وغير سليمة للجنين.

لقد تم، خلال إنجازنا لهذا العمل، إجراء أنماط نووية تشخيصية على عينات دم أزواج، عانت نساؤهم من الإجهاض المتكرر، وذلك لغرض البحث عن تشوهات أو عوامل وراثية أدت للإصابة بهذا الاختلال. من بين الأزواج الأربعة الذين تم إجراء التحليل الوراثي الخلوي لهم، يعاني أحد الشركاء من متلازمة كلاينفيلتر النموجية (47,XXY). بالنسبة للآخرين، الأنماط النووية لم يُلاحظ أي شذوذ في الكروموسومات في العدد أو التركيب.

يواجه الإجهاض التلقائي المتكرر بشكل خاص تحديات وصعوبات متعلقة في كثير من الأحيان بتحديد العوامل والأسباب المؤدية له، كما تعتبر التشوهات الصبغية والعيوب الوراثية لدى الآباء إحدى أهم العوامل التي تتطلب علاج وعناية طبية خاصة. ومع ذلك وبما أن نصف حالات الإجهاض مجهولة السبب، فمن الضروري أن يكون هناك متابعة مكثفة وشاملة لحالات الحمل الخاصة وذلك من أجل تفادي أي إجهاض ورفع نسبة المواليد الأحياء.

**الكلمات المفتاحية:** الإجهاض التلقائي المتكرر، علم الوراثة الخلوية، شذوذ الكروموسومات.



**Etude cytogénétique des avortements spontanés à répétition  
dans la région de Constantine****Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master  
Physiologie Cellulaire et physio-pathologie (PCPP)**

Les avortements spontanés à répétition (ASR) sont définies par au moins trois épisodes de perte de grossesse, de moins de 22 semaines d'aménorrhée, 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. Ces FCSR touchent environ 1 à 5% des couples désirant avoir un enfant et 10 à 20% des grossesses cliniquement reconnues, 5% des femmes durant leur activité génitale présentent 2 fausses couches consécutives, alors que 1% présentent 3 fausses couches ou plus. Les ASR sont idiopathiques pour 50% des cas, alors que l'étiologie génétique représente 25% des causes connues. Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes dans les caryotypes des produits de fausses couches sont les trisomies, la monosomie X et la polyploidie. La plupart résultent des erreurs méiotiques aléatoires lors de la division des cellules germinales. Par rapport aux parents, l'existence d'anomalies chromosomiques maternelles ou paternelles de structure (translocations ou inversions) augmente le risque des ASR et cela suite à une transmission d'un matériel génétique déséquilibré.

Dans ce travail de recherche, nous avons appliqué les techniques de diagnostic cytogénétique (caryotype standards et en bande R) sur des prélèvements sanguins issus de couples dont les femmes ont subis des ASR, et ce à la recherche d'une possible étiologie cytogénétique à ce dysfonctionnement. Sur les quatre couples pour lesquels l'analyse cytogénétique a été réalisée, un des conjoints présente un syndrome Klinefelter typique (47,XXY). Pour les autres, les caryotypes étaient euploïdes : aucune anomalie chromosomique de nombre ou de structure n'a été relevée.

La maladie abortive pose des problèmes étiologiques souvent difficiles à résoudre. Les aberrations chromosomiques parentales constituent une éventualité étiologique assez particulière puisqu'elles débouchent sur une prise en charge médicale spéciale. Cependant, puisque la moitié des cas restent inexplicables, un suivi intensif et approfondi des grossesses évolutives est recommandé afin d'augmenter d'une façon significative le taux de naissance vivantes.

**Mots-clefs :** avortements spontanés à répétition, cytogénétique, anomalies chromosomiques.

**Laboratoires de recherche :** Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM - Constantine 1).

**Président :** ROUABAH Leila (Professeur - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur :** DALICHAOUCHE Imène (MC-B - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

